

**République Algé
rienne Démocratique et populaire**
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Blida 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie et de Physiologie cellulaire



Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie
Option : Biosignalisation Cellulaire et Moléculaire : Immunologie

Présenté par :

Belkredim Ibtissem

Zergaoui Zineb

Soutenu devant le jury composé de :

Mme Mataoui H.	Maitre de Conférences B	U. Blida 1	Présidente
Mme Cherrallah A.	Maitre de Conférences B	U. Blida 1	Examinatrice
Mme Kebbas S.	Maitre de Conférences B	U. Blida 1	Promotrice
Dr Boudour H.	Médecin Spécialiste en anatomopathologie	E. P. H Koléa	Co-Promotrice

Promotion : 2016/2017

Dédicaces

Au bon Dieu tout puissant qui m'a inspiré, qui ma guidé dans le bon chemin je vous dois ce que je suis devenu, louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

Du profond de mon cœur je dédie ce précieux travail à tous ceux qui me son chers.

A ma très chère mère Hafida

Tu es une mère exemplaire et un module de vertu, et aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

A mon très cher père Mohammed

Je te dédie ce travail en reconnaissance de toute tes effort et ta tendresse que tu ma apporte, et rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ma mère et mon père, puisse Dieu le tout puissant, vous préserver, vous procurer santé, bonheur et longue vie.

A mes très chères sœurs Nadia, Nihad, Ikram, et Lamiss

Merci pour votre soutien et vos prières. Aucun mot n'exprime l'amour et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

A mes très chers frères Bilal et Djaber

Je vous remercie pour votre soutien et tous vos efforts qui ont contribué à mon épanouissement.

A mes très chères copines **Fella** et **Zina**, les compagnons de carrière universitaire, je vous remercie infiniment pour tes aides, tes conseils, et ton amour.

A toutes mes copines de la promo je vous remercie pour tous les bons moments qu'ont n'as partagé ensemble grâce à vous j'ai un paquet de bon souvenir je vous souhaite toute bonheurs, santé et argents.

A tous les personne que j'aime et qui m'aime et a tous se qui en participé à la réalisation de ce mémoire.

- *Belkredim Ibtissem*

Je dédie ce travail :

A mon cher **papa** et à ma chère **maman**, Berceau de ma culture, pour leur soutien tout au long de mon cheminement scolaire. Ce travail n'aurait pas pu être finalisé sans votre présence dans ma vie. Sans vous je ne serais jamais ce que je suis aujourd'hui, il n'existe pas assez de mots pour exprimer tout ce que vous représentez pour moi.

A mon cher frère **Omar** et sa femme **Fatiha** et mon cher **Mimo**

A mes chères sœurs, **Fatima, Fatiha, Hafida, Fadhila, Hamida, Khawla et Rahma**. je vous aime beaucoup et j'ai l'honneur d'être votre sœur.

A ma grande famille

A mes amies que j'adore **Nesrine** et **Katia** et **Zineb**

A mon binôme et merveilleuse amie **Ibtissem**

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail, j'exprime mes profonds remerciements.

En fin je dédie ce travail à tous les étudiants de la promotion BCM.

- *Zergaoui Zineb*

Remerciements

Merci à Dieu tout puissant de nous avoir guidé dans notre vie et donné la santé et la volonté, et tout ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail en particulier à

Nous remercions Mme **Kebbas S.** Notre chère promotrice, pour son aide efficace, ses conseils judicieux qui ont amélioré la réalisation de ce mémoire. Merci aussi pour votre sagesse ainsi votre disponibilité à tout moment, vous êtes vraiment l'exemple concret de la personne compétente et responsable.

Dr **Boudour H.** Notre chère co-promotrice, pour tous ces efforts fournis pour pouvoir mené à bien notre mémoire, ainsi que toute l'équipe du service d'anatomie pathologique du l'E.P.H Al-hakim Fares Ben Yahia de Koléa Tipaza.

Mme **Mataoui H.** Maitre de conférences B au département de biologie et physiologie cellulaire a l'université de Blida 1, d'avoir accepté de présider ce jury.

Mme **Cherrallah A.** Maitre de conférences B au département de biologie et physiologie cellulaire a l'université de Blida 1, d'avoir accepté de faire partie du jury, et examiner ce travail.

Mme **Saadi L.** Notre cher chef de département de biologie et physiologie cellulaire et chef de l'option biologie cellulaire moléculaire, un grand merci de nous avoir donné la chance d'étudier cette très enrichissante spécialité et d'être toujours à nos cotés quand on a besoin de vous.

Un grand merci à tous nous enseignants durant ces 5 ans.

Sommaire

Résumé	
Abstract	
مختم	
Liste des Abréviations	
Liste des Tableaux	
Liste des Figures	
Introduction	1
.....	
Chapitre I : Rappel bibliographique	
I.1. Rappels sur la prostate	3
.....	
I.1.1. L'Anatomie de la prostate.....	3
I.1.2. Fonction.....	4
.....	
I.1.3. L'Histologie de la prostate.....	4
I.1.4. Pathologies de la prostate.....	6
I.1.5. Mécanismes d'action d'androgènes.....	7
I.2. cancer de la prostate	8
.....	
I.2.1.	

Définition.....

.....	8
1.2.2. Localisation du cancer de la prostate.....	8
1.2.3. Facteurs de risque.....	9
1.2.4. La base moléculaire du cancer prostatique.....	10
1.2.5. La classification du cancer de la prostate.....	11
1.2.6. Epidémiologie.....	14
.....	
1.2.7. Diagnostic du cancer de la prostate.....	15
1.2.7.1. Outils Dépistage.....	15
.....	
1.2.7.2. Marqueurs Diagnostic.....	16
.....	
1.2.7.3. Double marquage P63/P504s.....	17
.....	
1.2.8. Traitement.....	18
.....	
Chapitre II : Matériel et Méthodes	

II.1. Matériel	20
-----------------------------	----

.....
II.1.1. Population

d'étude.....	20
II.1.2. Matériel biologique.....	20
.....	
II.2. Méthodes	21
.....	
II.2.1. Etude anatomopathologique.....	21
.....	
II.2.2. Etude immunohistochimique de marquage par p63/P504S.....	23
Chapitre III : Résultats et Discussion	
III.1. Répartition des patients en fonction de l'âge.....	27
III.2. Répartition des patients selon l'étude anatomopathologique.....	28
III.3. Répartition des patients atteints d'adénocarcinome prostatique.....	29
III.3.1. Répartition en fonction de l'âge.....	29
III.3.2. Répartition selon le Taux de PSA.....	30
III.4. Etude immunohistochimique	33
.....	
III.4.1. Résultats d'interprétation.....	33
III.4.2. L'intensité de l'expression d'immunomarquage P63/P504s.....	34
III.4.3. Le diagnostic avant et après l'étude immunohistochimique.....	39

Conclusion	41
.....	
Références Bibliographiques.....	43
.....	
Annexes.....	47
.....	

Résumé

Notre travail est une étude rétrospective sur une un intervalle de 2 ans s'étalant entre 2015 et 2016 et prospective d'une durée de 6 mois (2017), pour ressortir l'intérêt de la détection des P63 et P504s en pathologie prostatique tumorale par l'étude immunohistochimique.

Le diagnostique histologique qui a porté sur 40 patients d'une moyenne d'âge de 65 ans a montré 47% lésions bénignes, 23% adénocarcinomes, 7% prostatites, et Les 23% restant sont des foyers suspects sur lesquels on a fait l'immunomarquage P63/P504s.

L'étude immunohistochimique permet de confirmer la nature maligne de la lésion en montrant la disparition de la couche des cellules basales avec la négativité de l'anticorps anti-P63, et la positivité de l'anticorps anti-P504s.

L'immunohistochimie par l'anticorps P63/P504s réalisé sur les 9 cas suspects a révélé 5 cas de lésions bénignes (P63+ / P504s-), 3 cas de micro foyers d'adénocarcinomes (P63- / P504s+), et un cas de néoplasie intra-épithéliale de haut grade (PIN HG) (P63+/P504s+).

Au terme de notre travail, nous avons classés les cas suspects avec les pathologies diagnostiquées avant, de plus le double marquage par la P63 et la P504s permettant de diminuer le nombre de lames utilisées, d'augmenter la sensibilité diagnostique et de réduire le temps et le coût de la technique.

Mots clés : foyer suspect, immunohistochimie, P63, P504s, double marquage, diagnostique, cancer de la prostate.

Abstract

Our work is a retrospective and prospective study over a period of 3 years (2015 to 2017), carried out in the department of pathological anatomy of EPH Kolèa. Whose objective is to investigate the anatomopathological features of prostatic lesions and to highlight the prognostic interest of double labeling of P63 and P504s proteins in the diagnosis of prostate cancer by the immunohistochemical study?

The histological diagnosis of 40 patients with an average age of 65 years showed 47% benign lesions, 23% adenocarcinomas, 7% prostatitis, and 23% for suspected foci, Immunostaining P63 / P504s.

The immunohistochemical study confirms the malignant nature of the lesion by showing the disappearance of the basal cell layer with the anti-P63 antibody and the positivity of the anti-P504s antibody confirms the tumor nature of the suspect glands.

Immunohistochemistry with the P63 / P504s antibody performed on these 9 suspected cases revealed 5 cases of benign lesions (P63 + / P504s-), 3 cases of adenocarcinoma (P63- / P504s +), and one case of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN HG) (P63 + / P504s +).

At the end of our work and following the results obtained, we classified the suspected cases with the pathologies diagnosed before, in addition the double marking by the P63 and the P504s allowing to reduce the number of blades used, to increase the diagnostic sensitivity and to reduce the time and cost of the technique.

Keywords: suspect focus, immunohistochemistry, P63, P504s, double labeling, diagnosis, prostate cancer.

صخلملا

يلست وه, 2017 ماعل ةفاضلإاب 2016 و 2015 ماعل ةياعرلا ةساردلا هذه نم فدهلا
اتاتسوربلا ناطرس يف (504ب و 63ب) تانيتوربلا ةياعرلا ةلعل ءوضلا ط
ةنس 65 مهرمع طسوت مغلبي اضيرم 40ل يچيسنلا صيخشتلارهاظا دقو
سوربلا باهتلا 7%, اتاتسوربلا ناطرس 23%, ةثيبخ ريغ ةلعل 47% دوجو
اهيف هبتشم رؤب 23%.

انل حمست (504ب/63ب) ةيئاي ميكللا ةيچيسنلا ةياعرانملا ةساردلا
ةيدعاقلا ايلخالل ءافتخا راهظا لالخال نم كلذو ةثيبخلا ةلعللا ديكتأتب
ةعيبطللا دكؤت 504ب داضملا مراسجالا ةيبراجيا امأ, 63ب ةداضملا مراسجالاب
. ةهوبشملا ددغلا نم ةثيبخلا

ميرلعتلا فشك ثيح, اهيف تاهبتشم تالاح 9 يلعل ةساردلا هذه تيبرجأ
3, (-/504ب+63ب) ةثيبخ ريغ ةلعل تالاح 5 نع, (63ب/504ب) جودزملا ياعرانملا
+/63ب) ةيبوركيم ةيددغ ةيئاشغل ةلحو, (+/504ب-63ب) ةيناطرس تالاح
504+ب).

تالاحلانفنص, اهيلعل لوصحلل مرتي تالاحئاتنلا دعبو انلمرع ةيانهن يف
يلعتلانأ ثيح, لبق نم اهصيصخش ت مرتي تالاحضارمألا عم اهيف هبتشملا
صيلقت كلذك, صيخشتللا ةيساسح ةدايزب حمسي (63ب/504ب) جودزملا
ةينقتلا ةفلكت و تقو.

خشتلا, هبتشم رؤب, اتاتسوربلا ناطرس, (63ب/504ب): ةيسينئرلا تاملكلا
جودزملا ياعرانملا ميرلعتلا, صي

Liste des abréviations

AC I : Anticorps primaire

AC II : Anticorps secondaire

Ag : Antigène

AG : Acide gras

ADN : Acide Désoxyribonucléique

Akt: v-murine thymoma

AMACR: Alpha-methylacyl-coAracemase

ADK: Adénocarcinome

ACTH: hormone corticotrope hypophysaire

Bcl-2: B-cell CLL/lymphoma 2

CREB : c-AMP Response Element Binding protein

CD : Custer de Différenciation

CK: cytokératine

CK903 : cytokératine 903

CK 5/6: cytokératine 5/6

Cap : Cancer de la prostate

DAB : Diaminobinzidine

DHT : Dihydro Testostérone

DHEA: Déhydroépiandrostérone

EGF: facteur de croissance épithelial

ERK1/2: Protéine Kinase 1/2

FSH: hormone folliculo-stimulante

FGF: facteur de croissance fibroblaste

GnRH: hormone activatrice de l'hormone de croissance

HOXB13: homeobox B13

HGF : facteur de croissance hépatocytaire

HBP: hypertrophie bénigne de la prostate

HSP : protéines chaperonnes de choc thermique

LHRH: gonadolibérine

IGF : facteur de croissance insulino-dépendant

LH: hormone lutéinisante

MAPK: MAP Kinase

MEK1/2: protéine kinase kinase 1/2

NSE : neuron-spécific enolase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P63 : protéine 63

P504s : protéine 504s

P53 : protéine tumorale

PBS : tampon phosphate saline

PAP : Antigène spécifique de la Prostate

PSA : antigène spécifique de la prostate

Pi3k : Phosphatidylinositol-3 kinase

PIN HG : Néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade

RA : Récepteur aux androgènes

T: Testostérone

TRS: Tris-EDTEA buffer

TR: Toucher Rectal

TGF: facteur de croissance transformant

TNM : nodule tumorale métastatique

UICC : union internationale contre le cancer

5 α RD : 5 α -réductase

Table des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau I	Récapitulatif des aspects histologiques des Grades de Gleason	12
Tableau II	Classification TNM (2010) des tumeurs de la prostate	13
Tableau III	Résultats d'interprétation des lames	33
Tableau IV	L'intensité d'expression d'immunomarquage P63 et P504s	34
Tableau V	Répartition des cas avant et après l'étude immunohistochimique	39

Figure	Titre	page
Figure 1	Situation de la prostate chez l'homme	3
Figure 2	Anatomie de la prostate	4
Figure 3	Organisation et rôle des différents types cellulaires prostatiques	6
Figure 4	Les différentes sources d'androgènes activant RA dans la prostate	7
Figure 5	Implication de la voie MAPK et dans le cancer de la prostate	11
Figure 6	Schéma pour établir le Score de Gleason de façon	11

Figure 7	l'incidence et mortalité du cancer de la prostate.	15
Figure 8	La voie androgénique et la thérapie anti-androgénique des lésions prostatique	18
Figure 9	Prélèvements biopsiques	20
Figure 10	Les différentes étapes de la technique anatomopathologique	21
Figure 11	Les principales étapes de la technique immunohistochimique	23
Figure 12	Tissu entouré par le Dakopen	24
Figure 13	Application de l'anticorps P63 et P504s	25
Figure 14	Répartition des patients en fonction de l'âge	27
Figure 15	Répartition des patients selon l'étude anatomopathologique	28
Figure 16	Répartition des patients atteints d'adénocarcinome en fonction de l'âge	29
Figure 17	Répartition des patients atteints d'adénocarcinome selon le taux de PSA	30
Figure 18	Lésions Bénignes ; Coloration HE	31
Figure 19	Adénocarcinome; Coloration he	31
Figure 20	Foyer suspect; Coloration HE	32
Figure 21	Répartition des cas selon les résultats d'immunomarquage	

	P63/p504s	33
Figure 22	L'intensité d'expression d'immunomarquage P63/p504s.	35
Figure 23	Microfoyer d'adénocarcinome	36
Figure 24	Lésion bénigne	37
Figure 25	PIN de haut grade	38
Figure 26	Répartition des patients selon l'étude immunohistochimique	39

Liste des figures

Introduction

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers de l'homme de plus de 50 ans ; de par sa fréquence constitue un véritable problème de santé publique ; selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), Il est estimé que 1,1 millions d'hommes dans le monde ont été diagnostiqués avec le cancer de la prostate en 2012. En Algérie, c'est le 5^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme avec une incidence de 1037 cas diagnostiqués en 2014 (OMS 2014).

Le dépistage s'effectue essentiellement par la mesure du taux de PSA sérique, le PSA étant une protéine produite par les cellules épithéliales prostatiques sous l'influence de l'activation du récepteur aux androgènes (Allory, 2011).

Le dosage de l'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA) constitue un moyen de détection efficace car sa concentration plasmatique s'élève dans la grande majorité des cancers prostatiques. En cas de suspicion clinique (toucher rectal anormal) ou biologique (PSA >4 ng/ml), le diagnostic repose sur les biopsies prostatiques (Ploussard, 2013).

De nombreuses lésions bénignes comme l'atrophie, l'hyperplasie adénomymateuse atypique ou des foyers de néoplasie intra épithéliale prostatique (PIN) peuvent simuler un cancer, et être source d'incertitude de diagnostic, aboutissant au diagnostic de foyer suspect, incitant à effectuer de nouvelles biopsies (Moliniè, 2004).

L'affirmation du caractère malin est parfois difficile en raison d'une part de la petite taille des foyers lésionnels (de plus en plus fréquent), d'autre part de la présence de lésions trompeuses. Il peut s'agir soit de lésions bénignes présentant des caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques proches des foyers cancéreux, soit au contraire de variant d'adénocarcinomes mimant des lésions bénignes (Allory, 2011).

L'apport de l'immunohistochimie en cas du foyer suspect permet de confirmer la nature maligne de la lésion en montrant la disparition de la couche des cellules basales avec l'utilisation d'un anticorps dirigé contre les cellules basales : p63, CK5/6 ou CK 903. La positivité de l'anticorps anti p504s permet de confirmer la nature tumorale des glandes suspectes **(Moliniè, 2012)**.

C'est dans ce contexte que nous nous intéressons de plus près, à rechercher les particularités anatomo-pathologiques des lésions prostatiques et de ressortir l'intérêt de la détection des P63 et P504s en pathologie prostatique tumorale par l'étude immunohistochimique.

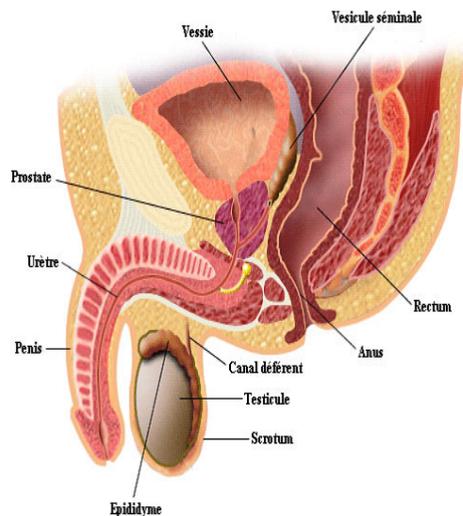
Nous avons donc réalisé une étude rétrospective sur un intervalle de 2 ans s'étalant entre 2015 et 2016 et prospective d'une durée de 6 mois (2017), sur des patients algériens prévenant de différentes régions du pays et orientés vers le service d'anatomie pathologique du *I'E.P.H* Al-hakim Fares Ben Yahya de Koléa.

Chapitre I : Rappel bibliographique

I.1. Rappels sur la prostate

I.1.1.

L'Anatomie de la prostate



La prostate est une glande de l'appareil génital masculin. Elle est de la forme et de la taille d'une châtaigne chez l'homme jeune ; son volume augmente avec l'âge. Elle est située sous la vessie et en avant du rectum. Elle entoure le début de l'urètre, canal qui permet d'évacuer l'urine et le sperme (Cofais et al, 2016).

Figure 1 : Situation de la prostate chez l'homme (Delongchamps, 2014).

La prostate et les vésicules séminales produisent le liquide séminal ; les canaux déférents provenant des testicules amènent dans la prostate les spermatozoïdes qui sont mélangés au liquide séminal pour former le sperme lequel passe dans l'urètre au moment de l'éjaculation (Monge, 2006).

La prostate comprend quatre zones : antérieure, périphérique, centrale et transitionnelle ; elle est entouré par une capsule ; c'est dans la zone périphérique, facilement palpable au toucher rectal (TR), que se développent le plus souvent les cancers de la prostate.

La zone de transition, qui entoure l'urètre, est l'endroit où se développe habituellement l'hypertrophie bénigne de la prostate (*HBP*) (**Monge, 2006**).

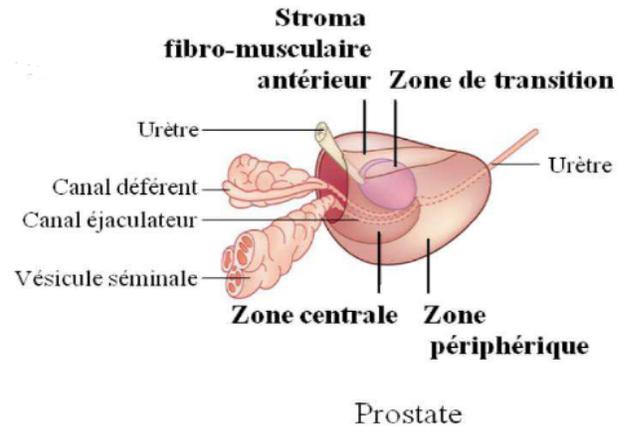


Figure 2 : Anatomie de la prostate (Kroiss, 2014).

I.1.2. Fonction

La fonction principale de la glande prostatique est la sécrétion de substances entrant dans la composition du liquide séminal, l'un des constituants du sperme, qui permet de nourrir et de protéger les spermatozoïdes. Ce liquide séminal est composé de nombreuses enzymes dont la Phosphatase Acide (*PAP*) et l'antigène spécifique de la prostate (*PSA*), ce dernier participant à la liquéfaction du sperme. La prostate est également constituée d'une partie musculaire, qui aide à expulser le sperme pendant l'éjaculation (Kroiss, 2014).

I.1.3. L'histologie de la prostate

La prostate est constituée de glandes tubulo-acineuses ramifiées, enchâssées dans un tissu conjonctif fibromusculaire, ces glandes déversent leur matériel de sécrétion dans l'urètre prostatiques.

I.1.3.1. L'épithélium prostatique

Selon (Erdmann, 2007) et (Cornu et al, 2011), l'épithélium prostatique (Fig.3) qui assure la fonction sécrétoire, est composé de plusieurs types cellulaires :

- **Les cellules épithéliales** : bordent la lumière des canaux de la glande prostatique. Ces cellules

ont un index de prolifération faible et une différenciation élevée ; elles produisent les sécrétions qui sont déversées dans les acini prostatiques. A l'examen histologique, ces cellules sont riches en antigène spécifique à la prostate (*PSA*), en phosphatases acides prostatique (*PAP*), en kératine, et expriment le récepteur à androgène (*RA*). Ces cellules fonctionnent en lien étroit avec le stroma prostatique et sont androgène-dépendantes.

- **Les cellules neuroendocrines** : sont intra glandulaire, font partie de l'épithélium sécrétoire et sont visibles dans tous les secteurs de la glande prostatique. Elles sont même présentes dans l'urothélium de l'urètre prostatique. Elles peuvent être situées au sommet de l'épithélium, ou proches des cellules basales. Ces cellules, bien différenciées, n'expriment pas le *PSA*, sauf cas exceptionnel. Elles sont caractérisées par l'expression de la chromogranine A, la neuron-spécific enolase (*NSE*), la sérotonine et la synaptophysine. Ces cellules participent à la croissance et à la différenciation de l'épithélium, via un contrôle autocrine et paracrine.

- **Les TAC (transit-amplifying cells)** : sont des cellules plutôt basales, intermédiaires entre les cellules souches basales de l'épithélium glandulaire et les cellules épithéliales matures de la couche supérieures, leur phénotype est pro-prolifératif et leur croissance est indirectement dépendante des androgènes.

- **Les cellules basales** : sont petites, peu nombreuses, pluripotentes et quiescentes, située à proximité de la membrane basale de l'épithélium. Ce sont des cellules prolifératives androgène-indépendantes. Elles expriment le marqueur Cluster de Différenciation (*CD44*) et les cytokératines (*CK5/14*), mais n'expriment pas le *PSA*.

I.1.3.2. Stroma prostatique

Le stroma de la prostate est formé de cellules musculaires lisses, de fibroblastes, de cellules endothéliales et de cellules de l'inflammation (Fig.3). Les facteurs de croissance produits par le stroma sont très nombreux : certains interviennent dans la différenciation prostatique, d'autres dans la prolifération ou l'inhibition de la croissance cellulaire parmi ces facteurs de croissance, cinq familles sont connues pour agir sur la prolifération et la différenciation de l'épithélium : le *TGF* (facteur

de croissance transformant) et le *FGF* (facteur de croissance des fibroblastes), l'*IGF* (facteur de croissance insulindépendant), l'*EFG* (facteur de croissance épithélial) et le *HGF* (facteur de croissance hèpatocytaire), le stroma produit notamment les facteurs *FGF* 7 et 10 qui stimulent directement la prolifération des cellules épithéliales, la matrice extracellulaire, les facteurs de croissance provenant du stroma, ainsi que les androgènes sont essentiels au bon fonctionnement et à la différenciation de l'épithélium prostatique (**Erdmann, 2007**).

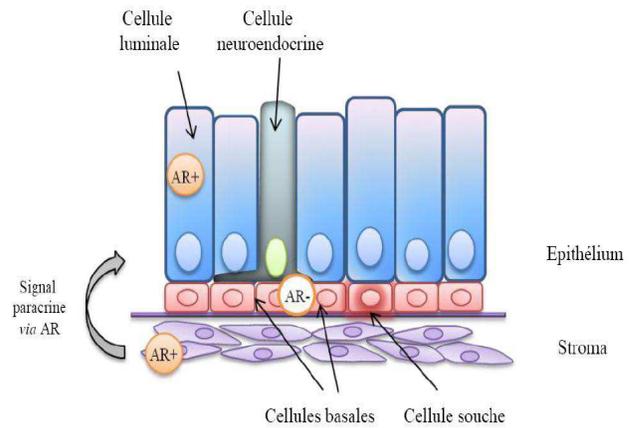


Figure 3 : Organisation et rôle des différents types cellulaires prostatiques

(Kroiss, 2014).

I.1.4. Pathologies de la prostate

I. L'hyperplasie bénigne de la prostate, est une atteinte aussi bien stromale qu'épithéliale de la glande prostatique. Elle est due à un déséquilibre entre croissance et apoptose cellulaires dont les mécanismes ne sont pas totalement élucidés (**Bastien et al, 2011**).

II. Le néoplasie intra-épithélial (PIN), est constitué de glandes ou de canaux prostatiques dont l'architecture est bénigne mais qui sont bordés d'une double assise cellulaire avec une couche basale de cellules épithéliales atypiques. Il existe 3 grades. La dénomination des *PIN* de haut grade regroupe les *PIN* des grades 2 et 3. Les lésions *PIN* de haut grade sont souvent associées au cancer de prostate et sont considérées de ce fait comme des lésions précancéreuses (**Penna, 2016**).

III. La prostatite, désigne les différentes formes d'inflammation de la prostate. La forme classique est la prostatite aiguë bactérienne, qui se manifeste avec un état fébrile et la baisse de l'état général, par des symptômes urinaires irritatifs et obstructifs. A l'examen la prostate est molle, rénitente, douloureuse. Le massage de la glande ou les manipulations diagnostiques à travers l'urètre

sont formellement contrindiquées en raison du risque de dissémination sanguine de l'infection. Les bactéries entraînant une infection aigüe de ce type sont les germes qui colonisent les intestins ou les voies urinaires (*E. coli*) **(Clemenceau, 2007)**

IV. L'adénocarcinome, est développé aux dépens de l'épithélium prostatique, envahissant d'abord la prostate puis la capsule prostatique avant de disséminer par voie lymphatique et hémotogène. La physiopathologie classique initiale du

développement carcinologique est largement admise : les cellules tumorales naissent au niveau de l'épithélium, dans les couches basales, et perdent leur équilibre prolifération/quiescence à la faveur de l'accumulation d'anomalies génétiques. Puis cette prolifération épithéliale augmente, avec une réaction stromale, puis les cellules tumorales envahissent le stroma **(Cornu, 2014)**

I.1.5. Mécanismes d'action d'androgènes

Les androgènes sont les hormones sexuelles mâles qui appartiennent à la famille des hormones stéroïdiennes. Elles sont principalement produites par les testicules et les glandes surrénales.

La voie de signalisation des androgènes, à travers le récepteur aux androgènes (RA), joue un rôle important dans le développement et la fonction de la prostate, ainsi que dans, l'initiation et la progression du cancer de la prostate **(Kroiss, 2014)**.

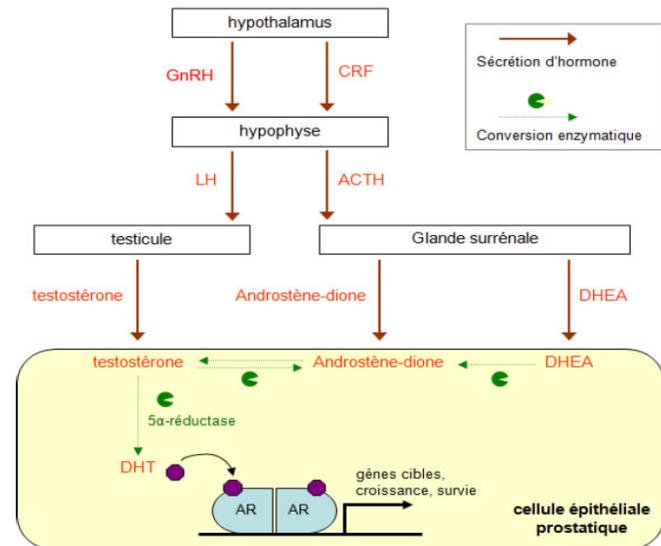


Figure 4 : Les différentes sources d'androgènes activant RA dans la prostate **(Delongchamps, 2014)**

La testostérone libre pénètre dans les cellules prostatiques où elle est convertie en dihydrotestotérone (*DHT*) par la 5 α -réductase (fig.4).

La *DHT* se lie au RA ce qui entraîne la dissociation des protéines chaperonnes de choc thermique (*HSP*)

et la phosphorylation du RA. Le RA se dimérise et se lie aux éléments de réponse aux androgènes situés dans la région promotrice des gènes cibles. Les co-activateurs et les corépresseurs se lient alors au complexe RA, facilitant ou empêchant

l'activation (ou la répression) des gènes cibles, en favorisant des réponses biologiques incluant : la croissance cellulaire, la survie et la production de *PSA* (antigène spécifique de la prostate) (**Ploussard, 2011**).

I.2. Cancer de la prostate

I.2.1. Définition

Le carcinome prostatique a été initialement décrit comme se développant à partir des cellules épithéliales des glandes dites principales, situées dans la zone centrale de la prostate.

Le tissu prostatique est hormono-dépendant. Son développement nécessite la présence du récepteur des androgènes fonctionnel et la sécrétion adaptée d'androgènes dont le métabolite actif est la 5 α -dihydrotestostérone (*DHT*) (**Ploussard, 2011**).

De plus, les carcinomes prostatiques sont androgéno-dépendants, tout comme les cellules

épithéliales ; et peuvent se développer consécutivement à une Néoplasie intraépithéliale prostatique (*PIN*), et donc prendre leur origine dans ce compartiment cellulaire (**Delongchamps, 2014**).

I.2.2. Localisation du cancer de la prostate

Une des caractéristiques du cancer de la prostate est sa multifocalité dans plus de 85% des cas. 70% à 80% des cancers se développent à partir de la zone périphérique de la glande prostatique, souvent dans la région postérieure. Enfin 20 à 30% se développent à partir de la zone transitionnelle. Ces cancers auraient un pronostic plus favorable que les autres localisations du fait d'altérations moléculaires différentes, une meilleure différenciation, et leur situation à distance des limites de la glande prostatique (**Penna, 2016**).

1.2.3. Facteurs de risque

1.2.3.1. Age

Selon **Penna (2016)**, Le risque de cancer survenant dans un tissu donné au cours de la vie est corrélé de façon très significative avec le nombre de divisions cellulaires des cellules souches présentes dans ce tissu. En effet, le nombre de réplication des cellules souches augmentant avec l'âge, le risque d'une réplication « malchanceuse » augmente également.

1.2.3.2. Facteurs génétiques

Selon **Ploussard (2011)**, Environ 10% des cancers de la prostate peuvent être attribués à des causes héréditaires suivant un modèle autosomique dominant

- **Gènes de susceptibles :**

A. Des formes d'hérédités mendéliennes constituent des entités particulières pour lesquelles il faut rechercher spécifiquement des mutations du gène *BRCA2* (5 %), du gène *HOXB13* (variant G84E), ou à un moindre degré, du gène *BRCA1* ; qui sont impliqués dans la réparation de l'ADN et l'expression génique (**Ploussard, 2011**).

B. Les facteurs génétiques dits à risque sont une combinaison défavorable issue du mélange du patrimoine génétique du père et de la mère .Cette combinaison de facteurs génétiques interfère avec des facteurs de l'environnement (**Penna, 2016**).

1.2.3.3. Les facteurs de risque environnementaux

- **L'alimentation:** Comme facteur incriminé pour favoriser le cancer de la prostate, on peut citer : une consommation importante de protéines animales, une alimentation trop riche en lipides plus précisément en AG saturés (**Ploussard, 2011**).

- **L'intoxication tabagique:** Le tabac associé à une augmentation du risque de stade avancé et

de mortalité du cancer de prostate (**Penna, 2016**).

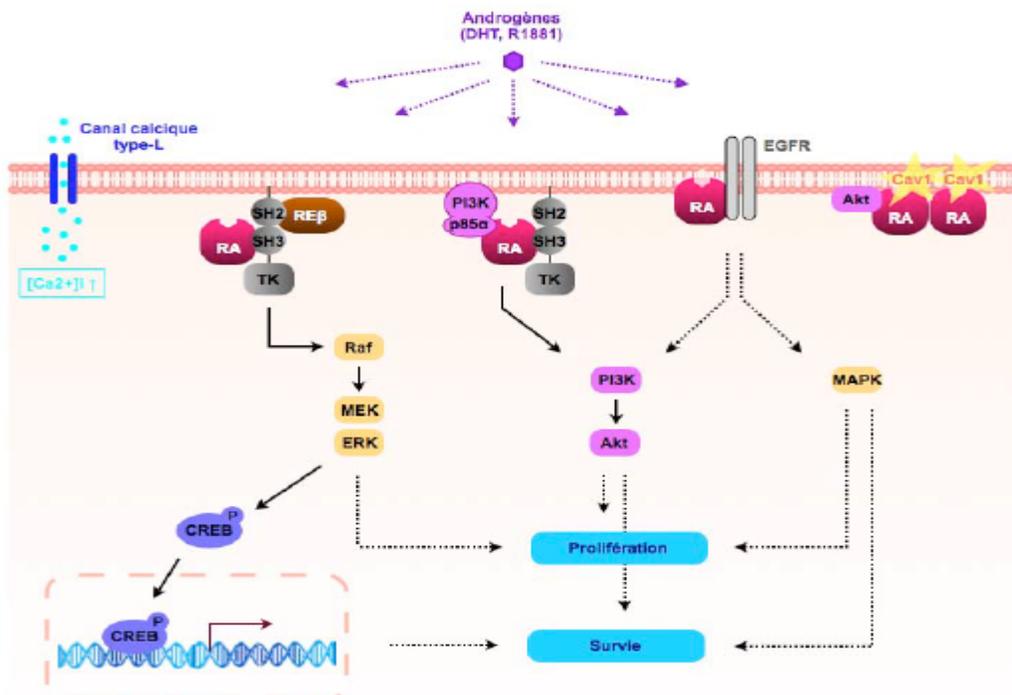
I.2.4. La base moléculaire du cancer prostatique :

Sous l'action des androgènes, le RA interagit avec des partenaires entraînant l'activation de voies de signalisations impliquées dans la prolifération et la survie des cellules épithéliales prostatiques, principalement la voie MAPK, et La Voie Pi3k/Akt (Fig.5).

- La Voie *MAPK* :

L'interaction entre le RA, la protéine Src et la *MNAR* (Modulator of Non genomic Activity of estrogen Receptor) conduit à la stimulation de l'activité kinase de Src suivi de l'activation de Raf-1 et de la phosphorylation consécutive des protéines de la voie des *MAPK* : *MEK1/2* (protéine kinase kinase 1/2) et *ERK1/2* (Extra cellular signal- Regulated protein Kinase 1/2) (fig.5); l'activation de *ERK1/2* entraîne la stimulation de la prolifération des cellules prostatique, d'autre part, la phosphorylation de *ERK1/2* conduit à l'activation du facteur de transcription *CREB* (c-AMP Response Element Binding protein) qui est impliqué dans l'induction d'effets anti-apoptotiques (**Audrey, 2008**).

- La Voie *Pi3k/Akt* :



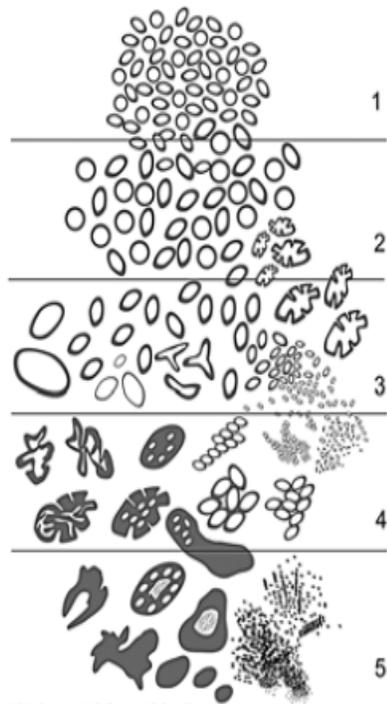
Les androgènes activent la voie *PI3K/Akt* via la formation d'un complexe entre le RA, la protéine Src et

la *PI3K*, en conduisant à la phosphorylation et l'activation de la protéine *Akt* (fig.5), qui est impliquée dans la croissance cellulaire ainsi que dans la survie des cellules tumorales prostatiques induites par les androgènes (**Audrey, 2008**).

Figure 5: Implication de la voie *MAPK* et *PI3K* dans le cancer de la prostate (**Audrey, 2008**)

I.2.5. La classification du cancer de la prostate

I.2.5.1. Score de Gleason



C'est la référence anatomo-pathologique pour mesurer l'agressivité du cancer prostatique ; et est le score histo-pronostic pour les adénocarcinomes (fig.6) **(Penna, 2016)**.

Figure 6 : Schéma pour établir le Score de Glaçon (**Jonathan et al, 2016**).

Le grade de Gleason comporte cinq groupes de 1 (bien différencié) à 5 (indifférencié) selon l'architecture glandulaire de la tumeur (**Tableau I**) (**Penna, 2016**).

Tableau I : Récapitulatif des aspects histologique des Grades de Gleason (**Jonathan et al, 2016**).

<i>Score De Gleason</i>	Grade 1	Grade2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Architecture	Nodulaire	Perte de la régularité des limites périphérique	Infiltration +	Infiltration++	Massifs ou infiltration++
Glandes	Régulière rondes ou ovales, séparées	Idem grade 1 mais perte de l'uniformité Espaces inter glandulaires augmentés	Irrégulières arrondies ou étirées	Fusionnées ++ Formant cordons travées ou massifs	Massifs ou plages avec ou sans nécrose Glandes absentes ou rares
Taille des glandes	Normales	Normales	Irrégulière plus petites à grandes	Irrégulière	Petites
Nucléole	Mal visible	Visible	>1 μ	>1 μ basophile	>1 μ basophile
Cytoplasme	Abondant et clair	Abondant et clair	variablement éosinophile	Basophile, réduit ou clair	Réduit

Stroma	Néant	Fin	Micronodules collagéniques	variable	variable
--------	-------	-----	----------------------------	----------	----------

I.2.5.2. Classification TNM 2010

Le système *TNM* proposé par l'*UICC* (Union Internationale Contre le Cancer) s'adresse à la plupart des tumeurs malignes de localisation diverse. Il prend en compte l'extension de la tumeur primitive (T1 à T4), l'envahissement des ganglions régionaux (N0 à N3) et la présence ou non de métastases à distance (M0 à M1) (Tableau 2) (**Ploussard, 2011**).

Tableau II: Classification *TNM* (2010) (**Moch et al, 2016**).

Tumeur

T – tumeur primaire

TX tumeur non évaluable

T0 pas de tumeur envahis

T1 tumeur non palpable et non visible à l'imagerie

T1a Découverte histologique:< 5% de tissu réséqué

T1b Découverte histologique:< 5% de tissu reséqué

T1c Découverte par élévation de PSA (+++) et réalisation de biopsie

T2 Tumeur limitée à la prostate

T2a Atteinte de la moitié d'un lobe au moins

T2b atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe

T2c atteinte des deux lobes

T3 extension au-delà de la capsule

T3a extension extra capsulaire

T3b extension aux vésicules séminales

T4 extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne)

Ganglion

NX envahissement non évaluable

N0 pas de ganglion

N1 atteinte ganglionnaire regional

Métastase**MX** métastases non évaluables**M0** pas de métastases**M1** métastase(s) à distance**M1a** ganglions non régionaux**M1b** métastases osseuses**M1c** autre sites métastatique

	<p>Grade Histologique GX Grade non évaluable G1 bien différencié (Gleason 2-4) G2 modérément différencié (Gleason 5-6) G3-4 peu différencié / indifférencié (Gleason 7-10)</p>
--	---

Ganglion NX envahissement non évaluable N0 pas de ganglion N1 atteinte ganglionnaire regional	Stades groupés Stade I T1a N0 M0 G1 Stade II T1a N0 M0 G2, 3–4 T1b, c N0 M0 pas de G T1, T2 N0 M0 pas de G Stade III T3 N0 M0 pas de G Stade IV T4 N0 M0 pas de G
--	--

I.2.6. Epidémiologie

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (*OMS*), le cancer de la prostate est le second cancer le plus fréquent après le cancer du poumon, près de 70% des cas (759 000) se produisent dans les pays d

éveloppés.

Les cancers urologiques, notamment de la vessie et de la prostate, sont en nette augmentation en Algérie, surtout avec la forte consommation du tabac et l'augmentation de l'espérance de vie de la population (**Salah El-Deen Yassin et al, 2014**).

En Algérie le cancer de la prostate est le 5^{ème} cancer avec une incidence de 1037 cas diagnostiqué en 2014 (**OMS, 2015**).

En France, le cancer de prostate est le premier cancer chez l'homme par son incidence ; le nombre de nouveaux cas estimés en 2009 était de 53465.

L'incidence actuelle est de 190000 nouveaux cas par an en Europe, et est en constante augmentation avec un taux annuel moyen de 5,33 % ,en raison de l'effet combiné du

vieillesse de la population, de l'amélioration des moyens de diagnostics, de la diffusion du dépistage individuel par dosage du *PSA*, et de l'augmentation du nombre de biopsies réalisées chez des patients asymptomatiques (**Penna, 2016**).

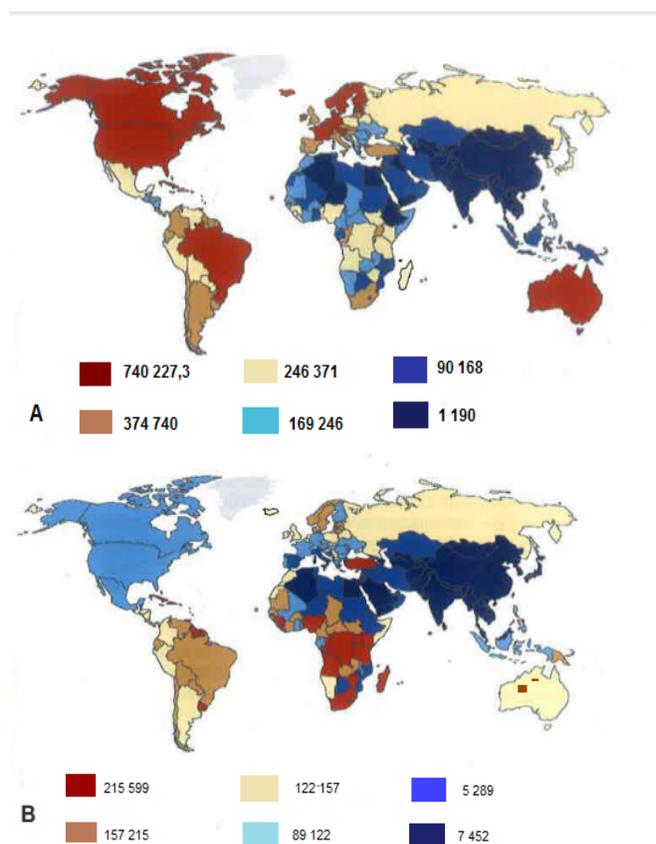


Figure 7. A-B : Incidence et Mortalité du Cancer de La Prostate (Moch, 2016).

I.2.7. Diagnostic du cancer de la prostate

I.2.7.1. Outils de dépistage

Le plus souvent, la découverte d'un cancer de la prostate fait suite à une mesure du *PSA* et/ou une anomalie de la consistance de la prostate lors d'un toucher rectal (**Cofais et al, 2016**).

Le couple toucher rectal et dosage de *PSA* est insuffisant pour le diagnostic car une lésion antérieure ou de petite taille n'est pas forcément palpable au toucher rectal et la *PSA* est un marqueur dont la sensibilité et la spécificité sont plutôt faibles.

La valeur prédictive du *PSA* dépend du seuil utilisé mais sa valeur prédictive positive est de 25-35 % pour un *PSA* entre 4 et 10 ng/ml et de 50-80 % pour un *PSA* au-dessus de 10 ng/ml (Annexe I) (**Penna, 2016**).

L'amélioration des performances du *PSA* peut se concevoir de trois manières :

I. soit « corrigé » les chiffres de *PSA* par l'adjonction de données clinico-biologiques, génétiques ou radiologiques supplémentaires, de façon à établir des scores de risque.

II. soit remplacer le *PSA* par de nouveaux biomarqueurs associés au risque Du cancer de la prostate.

III. soit l'association des deux (*PSA* corrigé + biomarqueurs indépendants) (**Cornu, 2014**).

I.2.7.2. Marqueurs Diagnostic

I. Marqueurs des cellules basales :

- **Cytokératine de haut poids moléculaire 903 (CK903)**

La Cytokératine 903 ou 34bE12 est un anticorps qui permet devant un micro foyer de carcinome prostatique (<1mm) une confirmation diagnostique en montrant une absence de cellules basales, Le recours systématique à cet anticorps est par ailleurs inutile dans 8% des cas, car dans un certain nombre de lésions bénignes en observant une disparition de la couche des cellules basales (**Molinie et al, 2005**).

- **Cytokératine de haut poids moléculaire 5/6 (CK5/6)**

La Cytokératine 5/6 est un marqueur des cellules mésothéliales utile dans le diagnostic de mésothéliome, des carcinomes pancréatiques ou des voies biliaires, ou des cancers du sein. Au niveau des glandes prostatiques cet anticorps n'est exprimé que par les cellules basales prostatiques, il n'est pas exprimé par les cellules tumorales ni par les cellules prostatiques des glandes présentant des lésions de PIN (**Molinie et al, 2005**).

- **La protéine 63 (P63)**

La P63 est une protéine nucléaire codée par un gène localisé sur le chromosome 3q27-29, elle partage une homologie avec le gène suppresseur de tumeur p53, semble jouer un rôle critique comme régulateur de croissance et de développement des épithéliums cutanés, du col utérin, du sein et du tractus génito-urinaire et en particulier au niveau prostatique, est un des marqueurs des cellules basales prostatiques. La p63 est exprimé qu'au niveau des cellules basales normales prostatiques, et ne s'exprime pas par les cellules tumorales prostatiques (**Salah El-Deen Yassin et al, 2014**).

Parmi les anticorps dirigés contre les cellules basales, la p63, est un marqueur utile, facile d'emploi, d'une sensibilité et spécificité plus élevées que les autres marqueurs CK 903, CK 5/6 (**Molinie et al, 2008**).

I. Marqueurs des cellules néoplasiques :

- **la protéine 504s (p504s)**

Le gène P504s (*AMACR*) localisé sur le chromosome 5 en 5p13 code pour une protéine cytoplasmique, de 382 acides aminés, correspondant à une enzyme (α -méthylacylCoAracemase) peroxysoniale et mitochondriale intervenant dans la β oxidation des acides gras, et le métabolisme des acides biliaires (acide dihydroxycholestanique et trihydroxycholestanique) (**Molinie et al, 2005**).

Le P504s ne retrouve que dans le tissu tumoral et qu'il est indétectable dans le tissu normal et dans l'hyperplasie prostatique (**Berger et al, 2004**).

P504s est utilisé pour le diagnostic du cancer de la prostate compte tenu de sa haute précision diagnostique (sensibilité de 82 et spécificité de 100 %) (**Singh et al, 2014**).

1.2.7.3. Double marquage P63/P504s :

L'intérêt d'un anticorps dirigé contre P504, couplé à l'utilisation de marqueur des cellules basales P63, comme marqueur potentiel des cellules tumorales prostatiques, avec une sensibilité et spécificité plus élevée de tant sur des biopsies que sur des pièces de

prostatectomies radicales ou des copeaux des *RTUP*. L'anticorps (P504S) qui couplé à (p63) apporte une aide très précieuse dans la prise en charge des foyers suspects moins de 1 mm retrouvés sur les biopsies prostatiques

(Molinie et *al*, 2005).

I.2.8. Traitement

Selon (Monge, 2006), le traitement est adapté à chaque patient en fonction :

- Du stade
- De l'espérance de vie
- Du potentiel évolutif de la tumeur (score de Gleason, nombre de biopsies positives)
- Des symptômes.

Le traitement peut se faire par trois mécanismes différents :

I. Castration chirurgicale ou orchidectomie : elle supprime la production des androgènes testiculaires ; le geste chirurgical consiste à enlever les testicules.

II. Castration chimique : les analogues de *LHRH* suppriment la production des androgènes testiculaires (LH, et la testostérone) (Fig.8), ils sont administrés par injections mensuelles, bimestrielles, ou trimestrielles.

III. Traitement par antiandrogènes stéroïdiens (Eulexine, Prostadirex) ou non stéroïdiens (Androcur) : ils agissent en bloquant l'action de la testostérone au niveau des récepteurs, en particulier prostatique. Les anti-androgènes stéroïdiens agissent également au niveau central, par diminution de la sécrétion de *LHRH*.

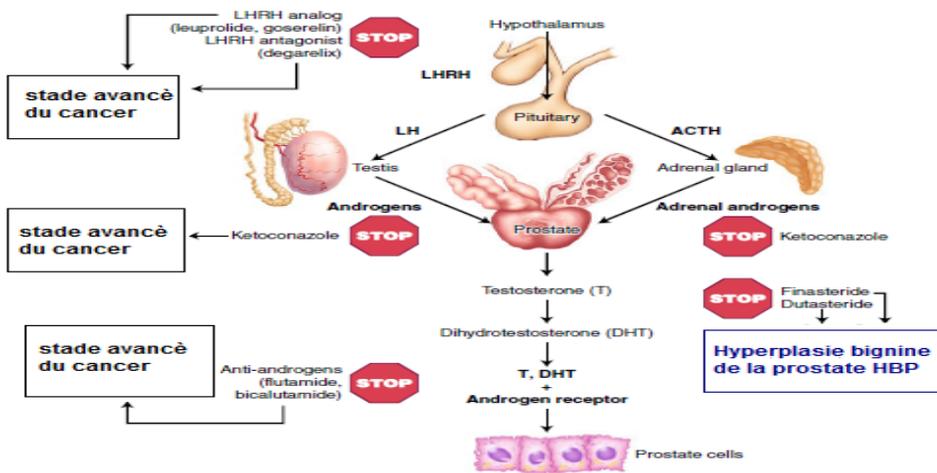


Figure 8 : La voie androgénique et la thérapie anti-androgénique des lésions prostatique (Rajal et al, 2012).

Les androgènes jouent un rôle crucial dans le développement et le fonctionnement de la prostate à l'état normal et carcinogène.

Leuprotide et Goserelin sont des agonistes et le Degarelix est l'antagonistes de *LHRH* qui bloquent leur production. Le Ketokonazole, Finasteride et Dutasteride sont des anti androgènes qui bloquent

les récepteurs androgéniques .Les antagonistes de *LHRH* et les anti androgènes, inhibent la voie des androgènes et aussi peuvent diminuer la concentration du testostérone dans le sérum. (Finasteride et Dutasteride) bloquent la conversion entre la testostérone (T) et la Dihydrotestostérone(DHT) en bloquant l'enzyme 5 α -réductase. Cette thérapie est recommandée pour des patients atteints des hypertrophies prostatiques bénignes et récemment utilisée pour la prévention contre le cancer de la prostate (**Rajal et al, 2012**).

Matériels et Méthodes

Notre travail a été réalisé au service d'anatomie pathologique du l'E.P.H Al-hakim Fares Ben Yahya de Koléa. Ce travail consiste en une étude rétrospective sur un intervalle de 2 ans s'étalant entre 2015 et 2016 et prospective d'une durée de 6 mois (2017), sur des patients algériens venus de différentes régions.

II.1. Matériel

II.1.1. Population d'étude

Cette étude a porté sur 40 malades parmi eux : 9/40 patients présentant un cancer de la prostate (adénocarcinome), et 19/40 patients présentant une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), et 3/40 patients atteints une prostatite. Seul 9/40 patients présentant des foyers suspects sur lesquelles on a fait l'immuno-histochimie par deux anticorps monoclonaux pré dilués anti- p63 et anti- p504s.

II.1.2. Matériel biologique

Nous avons procédé à une réévaluation à partir des blocs de paraffine des prélèvements biopsiques, et aussi nous avons recueillis des biopsies fixées en formol accompagnées

avec des fiches des données cliniques telles que :

- L'Âge
- Dosage de PSA
- Toucher rectal suspect
- Le nombre (6 ou 12 tubes) et l'endroit de prélèvement (droit, gauche, base, apex)

Mais sur certaines fiches l'âge et le taux de PSA ne sont pas mentionnés.

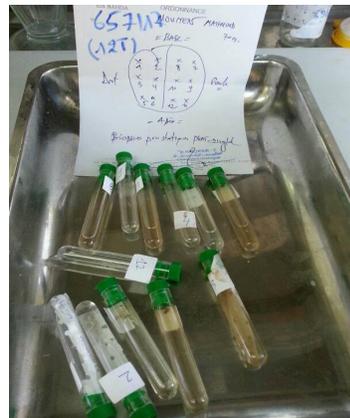


Figure 09 : Prélèvements biopsiques

II.2. Méthodes

Pour notre étude nous avons utilisé principalement deux méthodes : l'étude d'anatomopathologie et l'étude immunohistochimique.

II.2.1. Etude anatomopathologique

C'est une étude essentielle et qui conditionne la fiabilité de toutes les techniques. Ces étapes commencent après la réception des biopsies. On numérote les cassettes selon la fiche, ensuite

on met les fragments sur un papier Jozef pour ne pas perdre les petits fragments dans les cassettes numérotés.

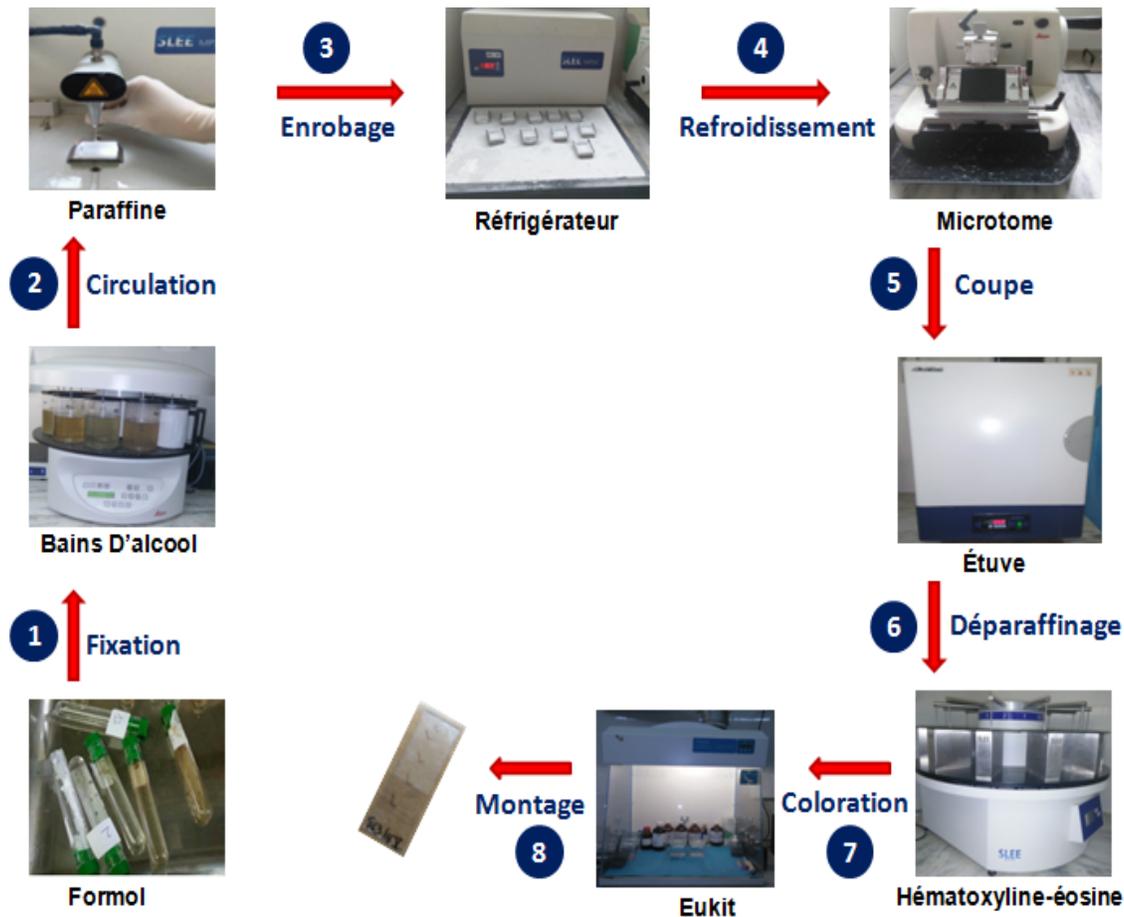


Figure 10 : Les différentes étapes de la technique anatomopathologique

Comme l'illustre la (figure 10) le protocole se résume en 8 étapes qui sont :

II.2.1.1. Fixation

La fixation consiste à immerger les fragments dans une solution de formol à 10% pendant 6h dans le but de préserver la structure tissulaire et ces composants et aussi pour éviter la cytolysse.

II.2.1.2. Déshydratation

Après 6h dans le formol, on met les fragments dans cinq bains successifs d'alcool à concentration croissante (5 heures), c'est à dire , 1 h dans alcool 70%, 1h dans alcool 80%, 1h dans alcool 95%, 2h dans alcool 100% puis on les met dans 4 bains de xylène pendant 4 heures

(1h pour chaque bain) ensuite dans la paraffine organique liquide à 56°C pendant 2 heure.

II.2.1.3. Enrobage

La troisième étape consiste à enrober les fragments dans la paraffine dans des moules métalliques adaptés.

II.2.1.4. Refroidissement

Durant cette étape, les fragments enrobés par la paraffine sont placés dans le réfrigérateur pendant une nuit, pour obtenir des blocs solides et faciles à couper.

II.2.1.5. Coupe

A l'aide d'un microtome on coupe les blocs qui contiennent les fragments prostatiques non exigus de 3µm d'épaisseur puis on les étales sur les lames en évitant impérativement toute cassure et tout pli.

II.2.1.6. Déparaffinage

Dans cette étape on met les lames à l'étuve à 60°C pendant 20min, pour éliminer la paraffine et rendre les tissus perméables aux colorants.

II.2.1.7. Coloration histochimique à l'hématoxyline-éosine

On plonge les lames dans le xylène pendant 20min, puis dans des bains d'alcool à concentration décroissante (100, 95 et 70%) à raison d'une minute par bain. Les lames sont ensuite rincées à l'eau de robinet. Après la dissolution de la paraffine et la réhydratation, le tissu est coloré par l'hématoxyline éosine.

II.2.1.8. Montage

Avant le montage on doit laisser les lames dans le xylène pendant 30min pour éliminer l'excès de la coloration et éclaircir les tissu, ensuite on fait le montage lames lamelles à l'aide de l'Eukit. A la fin de ces étapes on fait la lecture au microscope optique.

II.2.2. Etude immunohistochimique de marquage par p63/P504S

La technique d'immunohistochimie consiste à mettre en évidence divers antigènes (Ag) cellulaires ou extracellulaire, grâce à des anticorps (AC) spécifiques dirigés contre eux, sur des coupes de tissus fixés et inclus en paraffine. Les antigènes recherchés peuvent être membranaires, cytoplasmiques, nucléaires ou des protéines de la matrice extracellulaires.

L'intérêt de cette technique est la localisation précise de certaines protéines et l'étude de leur lieu de synthèse.

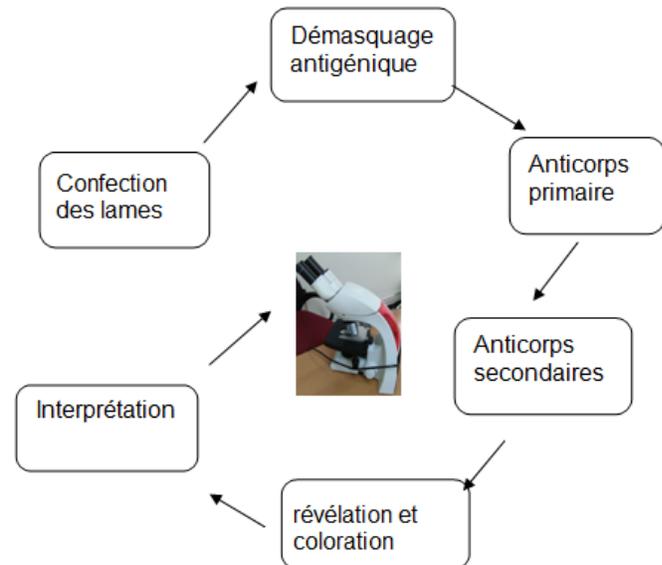


Figure 11 : Les principales étapes de la technique immunohistochimique

La technique se déroule en 6 étapes comme l'illustre la (figure 12) et est expliquée dans ce qui suit :

II.2.2.1. Confection des lames

Des coupes de 3 μm sont réalisées sur les blocs inclus en paraffine. Elles sont ensuite étalées sur des lames (on utilise les lames silanisées pour éviter que les prélèvements ne se décollent pas lors du démasquage antigénique), puis Les lames sont incubées dans une étuve à 56 pendant une nuit.

II.2.2.2. Déparaffinage et réhydratation

Le déparaffinage des lames se fait dans 3 bains de xylène (5 min pour chaque bain).Elles sont ensuite réhydratées dans 3 bains d'alcool benzylique à 96°,80° et 70° (5min pour chaque bain). Afin de réhydrater les tissus, on passe au rinçage à l'eau distillée.

II.2.2.3. Démasquage antigénique

Dans cette étape on met les lames dans un bac rempli d'une solution de TRS prèss chauffé pendant 3min dans une microonde, dans le but de libérer les récepteurs antigéniques (épitopes). Ensuite on les incube dans un bain marie à 100°C pendant 40 min mais doit laisser les bacs refroidir à température ambiante pendant 20min. Ensuite on fait plusieurs rinçages à l'eau distillée.

II.2.2.4. Dépôt de l'anticorps sur la lame

Avant l'application des anticorps, on dispose les lames sur un plateau humidifié, ensuite on doit entourer le tissu à l'aide d'un marqueur hydrophobe (Dakopen) (Figure 12).



Figure 12 : Tissu entouré par le Dakopen.

Après cette étape, on ajoute quelques gouttes de H₂O₂ pendant 5 min dans la zone encadrée pour bloquer la réaction enzymatique de la peroxydase. Puis on rince les lames dans 2 bains d'eau distillée (2 min chacun) puis dans 2 bacs de PBS (Phosphate Buffer Saline) pendant 5 min pour éliminer les liaisons non spécifiques.

- **Application d'anticorps primaire (AC I)**

Avant l'application des anticorps, on égoutte nos lames puis on ajoute l'ACI monoclonal anti-

P63 et anti-p504s (figure 13), sur deux tissus fixés sur la même lame, et on laisse les anticorps agir pendant 30 min à l'abri de la lumière. Ensuite On passe au rinçage dans 2 bacs du PBS 5min dans chacun.



Figure 13 : Application de l'anticorps p63 et p504s

- **Application d'anticorps secondaire (AC II)**

On dépose l'ACII sur toutes les lames, et on laisse agir pendant 30min à l'abri de la lumière.

Ensuite on effectue deux lavages de 5min par le PBS.

II.2.2.5. Révélation et coloration

La révélation se fait par le chromogène DAB (Diaminobenzidine), lors de l'oxydation, il forme un produit final marron sur le site de l'antigène ciblé. Après le rinçage à l'eau distillée, on fait la contre coloration à l'hématoxyline de Mayer pendant 5min, ensuite on lave à l'eau de robinet jusqu'à obtention d'une eau claire.

II.2.2.6. Montage

Dans cette étape on dépose les lamelles sur les lames à l'aide de l'Eukit aqueux puis on passe à la lecture au microscope optique.

Analyse statistique :

L'ensemble des résultats obtenus ont été illustrés sous forme de graphiques et de tableaux ; les différentes fréquences, pourcentages, moyennes et écart types ont été calculés à l'aide du logiciel

Microsoft Excel version 2010.

Résultats et Discussion

Au cours de notre période d'étude, nous avons pris 40 cas parmi eux : (9/40) cas présentant un cancer de la prostate (Adénocarcinome), (19/40) cas présentant une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), et (3/40) patient atteints d'une prostatite, seul (9/40) cas présentant des foyers suspects sur lesquels on a fait l'étude immunohistochimique par double marquage P63/P504s.

III.1. Répartition des patients en fonction de l'âge

Figure 14 : Répartition des patients en fonction de l'âge

L'âge moyen de nos patients qui représentent différentes pathologies prostatique est de 65 ans ± 11.18 (Fig.14) ; La population âgée entre 40 et 50 ans constitue la plus faible proportion ; cependant la tranche d'âge la plus représentée est celle des 70 à 80 ans avec (12 cas), soit 30% de nos patients ; pour les 7,5% restants l'âge est non mentionné (NM).

La moyenne d'âge de nos patients est de 5 années inférieures à celle présentée par Benatta (2012) sur 331 biopsies prostatiques transrectales où l'âge moyen était de 70 ± 8.7 ans et La tranche d'âge la plus importante est celle des sujets de plus de 60 ans.

III.2. Répartition des patients selon l'étude anatomopathologique

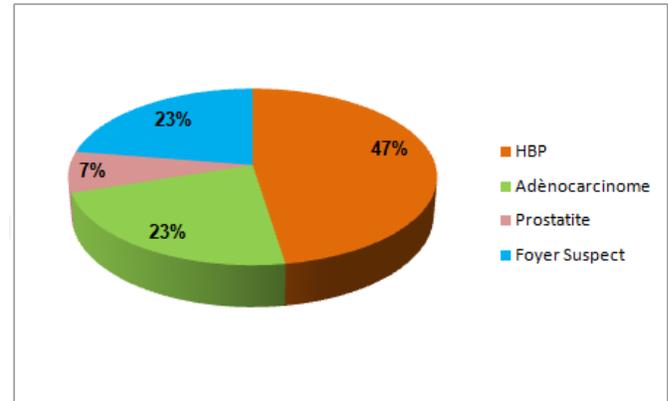


Figure 15 : Répartition des patients selon l'étude anatomopathologique

La majorité de nos patients sont diagnostiqués avec des lésions bénignes (47%), (23%) de la population présentent un adénocarcinome prostatique, (7%) des prostatites et les (23%) restant sont des foyers suspects sur lesquels nous avons effectués l'immunomarquage P63/P504s. Ces résultats vont dans le sens de travaux Précédemment publiés par **Singh et al (2014)**, parmi les 120 cas étudiés ils y'avaient 40 cas malins, 40 lésions bénignes, et 40 foyers suspects sur lesquels ils ont réalisés l'immunohistochimie par P63/P504s.

III.3. Répartition des patients atteints d'adénocarcinome prostatique.

III.3.1. Répartition en fonction de l'âge

Figure 16 : Répartition des patients atteints d'adénocarcinome prostatique en fonction de l'âge.

D'après la figure 16 ; l'âge moyen de nos patients atteints d'adénocarcinome est de 70 ans \pm 14,14.

Se qui rapprochent aux résultats de **Salah (2014)**, le cancer de la prostate était le deuxième cancer urologique noté, soit chez 28,1 % des cas, survenant à un âge moyen de 73 ans.

Nos résultats montrent un pic assez important chez les personnes âgées entre 70 à 90 ans, ces deux groupes représentent près de 80% des cas, et 20% des cas avec un âge moins de 70 ans. Par contre les résultats de **Berroukche (2012)** ont montrés que 45,5 % des patients atteints d'adénocarcinome prostatique sont âgés de moins de 70 ans. La tranche d'âge la plus touchée est 60-69 ans avec 35,8 % des cas.

III.3.2. Répartition selon Taux de PSA

Figure 17 : Répartition des patients atteints d'adénocarcinome prostatique en fonction de Taux de PSA.

La majorité de nos patients atteints d'adénocarcinomes prostatique ont un taux de PSA élevé dont 67% des cas présentant un taux supérieur à 10 ng/ml ($PSA \geq 10$) et 33% avec un taux de PSA entre 4 et 10 ng/ml. Nos données sont en accord avec ceux obtenus par **Mazolla (2011)** qui indiquent que les taux élevés de PSA sont associés au cancer de la prostate, celles-ci sont confirmées récemment par **Pen na (2016)**, qui a trouvés des taux de PSA supérieurs à 4ng/ml ($PSA > 4ng/ml$) chez des patients atteints de cancers de la prostate.

III.3.3. Observations Microscopiques des tissus prostatiques après la coloration Hématoxyline-Eosine (HE)

La coloration Hématoxyline-Eosine (HE) est la coloration standard qui permet la coloration du cytoplasme en rose et les noyaux en violet.

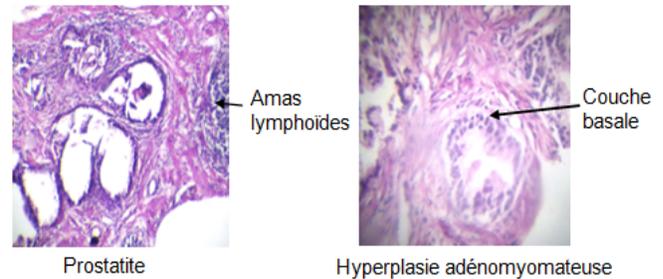
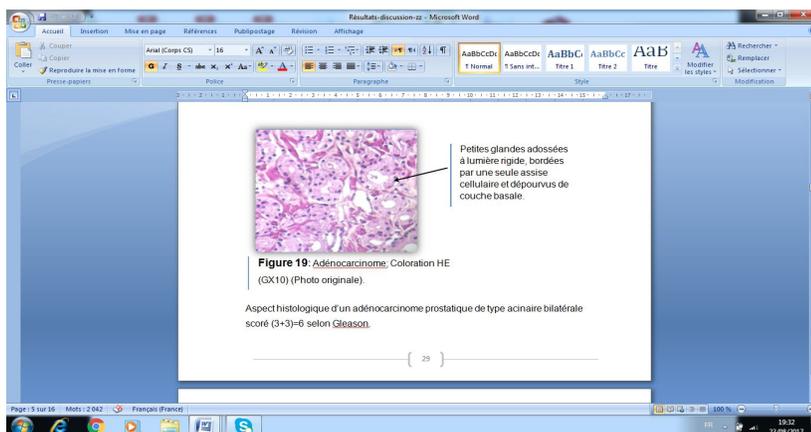


Figure 18 : Coupes histologiques des lésions bénignes ; Coloration HE (GX10)



La figure 18 illustre deux aspects histologiques de lésions bénignes à partir de tissu prostatique ; sur la coupe de gauche nous avons un aspect typique d'une prostatite chronique avec l'observation d'un amas lymphoïde. La coupe de droite décrit l'aspect d'une hyperplasie adénomymateuse bénigne de la prostate.

Figure 19: Coupe histologique adénocarcinome; Coloration HE (GX10)

La figure 19 illustre un aspect histologique d'un adénocarcinome prostatique de type acinaire bilatérale scoré (3+3)=6 selon Gleason.

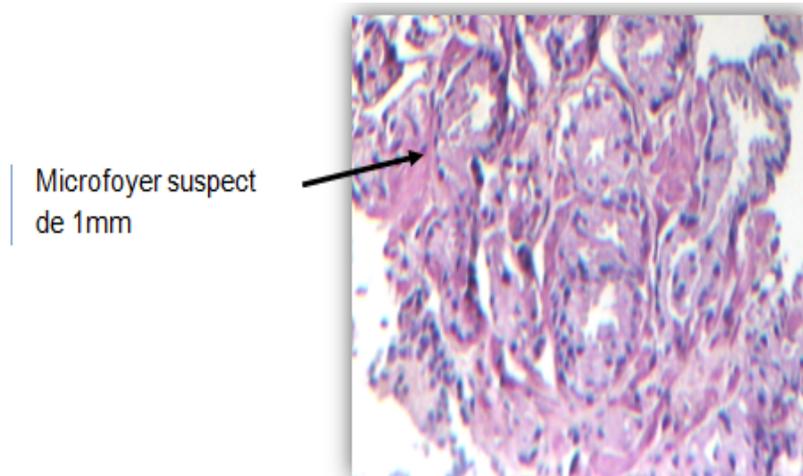


Figure 20: Coupe histologique d'un foyer suspect; Coloration HE (GX10)

L'examen microscopique montre un foyer suspect de 1mm (Fig. 20).

Face à ce foyer suspect, un immunomarquage par les anticorps anti-P63 et anti-P504s doit être réalisé afin de confirmer ou d'infirmier le caractère malin de ces foyers.

III.4. Etude immunohistochimique

III.4.1. Résultats d'interprétation des lames

Notre étude a été réalisée sur 9 cas présentant des foyers suspects.

Les résultats sont illustrés dans le tableau III.

Tableau III: Résultats d'interprétation des lames

Expression P63/P504s	P63(+)/P504s(-)	P63(-)/P504s(+)	P63(+)/P504s(+)
Interprétation	Lésions bénignes	Micro foyer tumorale	PIN de Haut grade
Nombre de cas	5	3	1

Figure 21 : Répartition des cas selon les résultats d'immunomarquage P63/P504s

Notre étude immunohistochimique par deux anticorps anti-P63 et anti-P504s a révélé:

- 5 cas de lésions bénignes avec la persistance des cellules basales marquées par la P63 (positivité nucléaire) et l'absence de marquage cytoplasmique pour la P504s (P63+/P504s-),

- 3 cas de micro foyers d'adénocarcinomes montrent une disparition des cellules basales, et un marquage intense de P504s du cytoplasme des cellules tumorales (P63-/P504s+).

- un cas de néoplasie intra-épithéliale de haut grade (PIN HG) avec une positivité discontinue des cellules basales pour la P63 (P63+/P504s+) et un marquage positif des cellules glandulaires pour la P504s.

Nos résultats sont confirmés par ceux de **Kuroda (2014)** sur une série de 20 lésions prostatique suspectes qui ont permis de retrouver 13 adénocarcinomes (P63-/P504s+), 5 lésions bénignes (P63+/P504s-), et 2 PIN de haut grade (P63+/P504s+). Selon la littérature la P63 est un marqueur spécifique des cellules basales est exprimé qu'au niveau des cellules basales normales prostatiques, et ne s'exprime pas par les cellules tumorales prostatiques. Le P504s n'est retrouvé que dans le tissu tumoral et il est indétectable dans le tissu normal et dans l'hyperplasie prostatique (**Salah El-Deen Yassin et al (2014) et Berger et al (2004)**).

II.5.2. L'intensité de l'expression d'immunomarquage P63/P504s.

L'intensité d'expression de double marquage P63/P504s dans les Microfoyers d'adénocarcinome, néoplasies intra-épithéliales de haut grade (PIN HG), et au niveau des hyperplasies bénignes(HBP) (Tableau IV).

Tableau IV : L'intensité d'expression d'immunomarquage P63 et P504s.

(Intensité (+++)) : marquage intéressant 90 % des cellules. Intensité (++) : marquage intéressant 30 à 90 % des cellules. Intensité(-) : absence de marquage)

Intensité	HBP	Microfoyer d'adénocarcinome	PIN HG
P63	+++	-	+++
P504S	-	++	++

Figure 22 : L'intensité d'expression d'immunomarquage P63/P504s.

L'immuno-marquage révèle une forte intensité d'expression de la P63 avec absence d'expression de la P504s pour les lésions bénignes, alors que dans les microfoyers d'adénocarcinomes (MF ADK) l'expression de P504s est modérément intense avec absence d'expression de P63. Dans le cas du néoplasie intra-épithélial prostatique de haut grade (PINHG) les deux marqueurs sont exprimées avec une forte intensité de P63. Cela se rapproche aux résultats de **Molinié et al (2008)**, qui ont trouvés un marquage nucléaire (P63) d'intensité +++ au niveau de 100 % des cellules basales des glandes bénignes et des néoplasie intra-épithéliale de haut grade, et marquage intra-cytoplasmique granulaire (P504s) d'intensité de ++ a +++ dans les néoplasie intra-épithélial prostatique de haut grade (PIN HG) **Pavlakis et al (2010)** ont montrés une forte expression de P504s dans les adénocarcinomes prostatique et au niveau des néoplasies intra-épithéliales prostatiques de haut grade.

III.4.3. Observations microscopiques du marquage P63/P504s

D'après l'observation microscopique du marquage P63/P504s nous avons obtenus 3 cas de figures soit un marquage, P63 (-) /P504s(+), P63 (+) /P504s(-) et P63 (+) /P504s(+).

La figure 23 montre une disparition des cellules basales (P63 négative) ; et un marquage intense de P504s du cytoplasme des cellules tumorales (P504s positive) au niveau d'un microfoyer d'adénocarcinome.

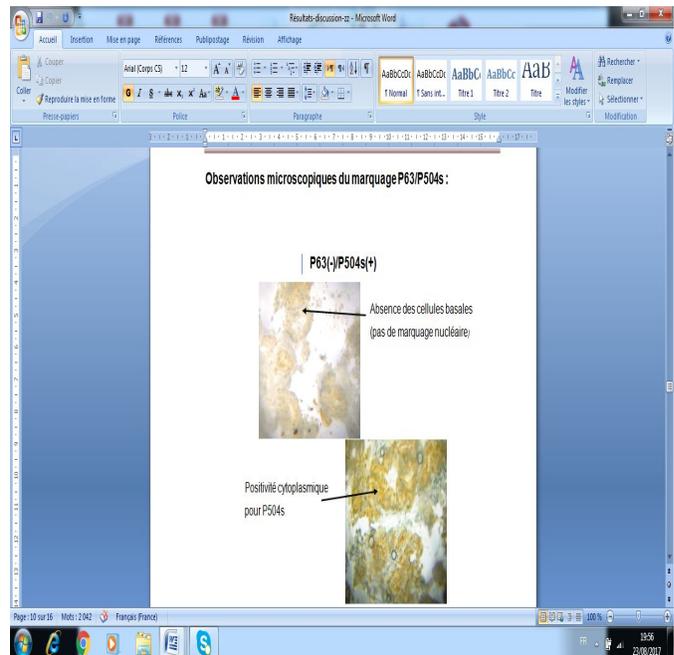
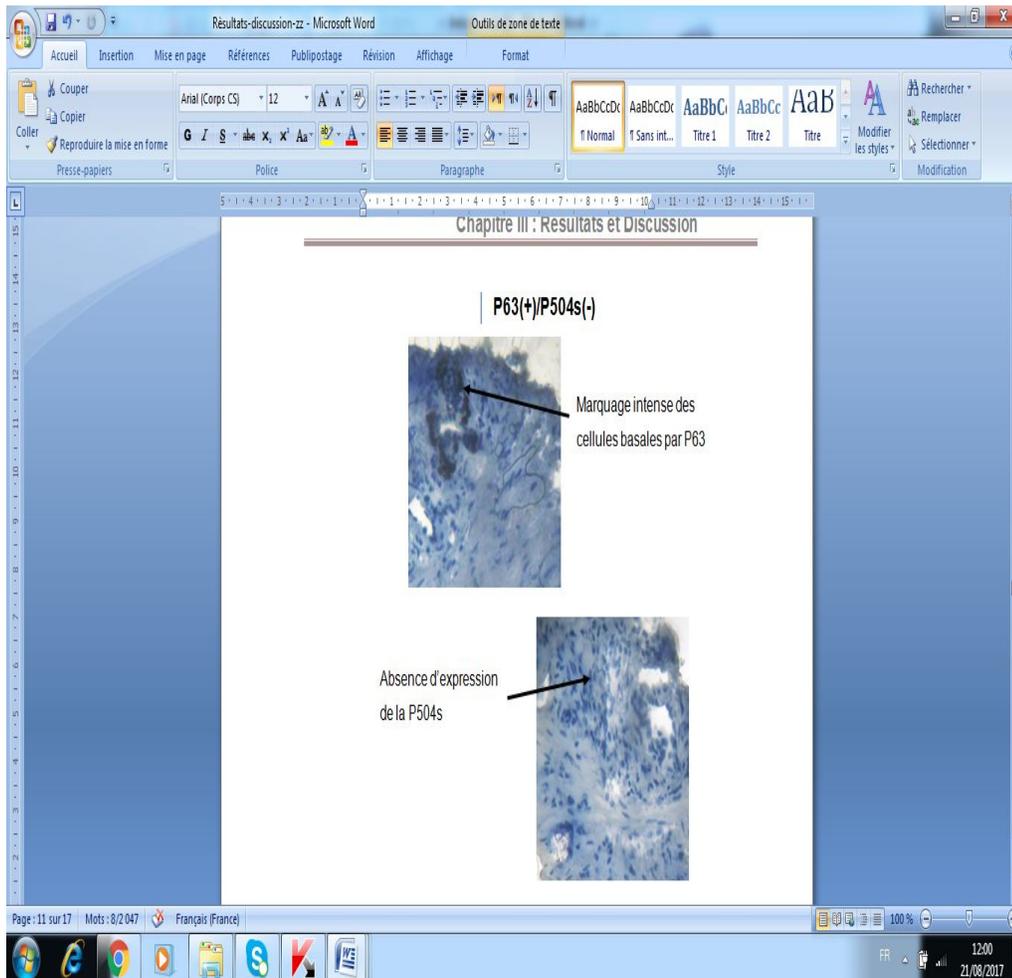


Figure 23 : Coupe histologique microfoyer d'adénocarcinome après immunomarquage P63/P504s (Gx10) (photo originale).



Sur la figure 24 nous remarquons la persistance des cellules basales marquées par la P63 (positivité nucléaire) et l'absence de marquage cytoplasmique pour la P504s dans les lésions bénignes.



Figure 24 : Coupe histologique lésion bénigne après immunomarquage P63/P504s (Gx10) (photo originale).

Enfin la figure 25 montre un marquage positif des cellules glandulaires pour la P504s ; et positivité discontinue des cellules basales pour la P63 au niveau du néoplasie intra-épithélial prostatique (PIN) de haut grade.

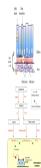
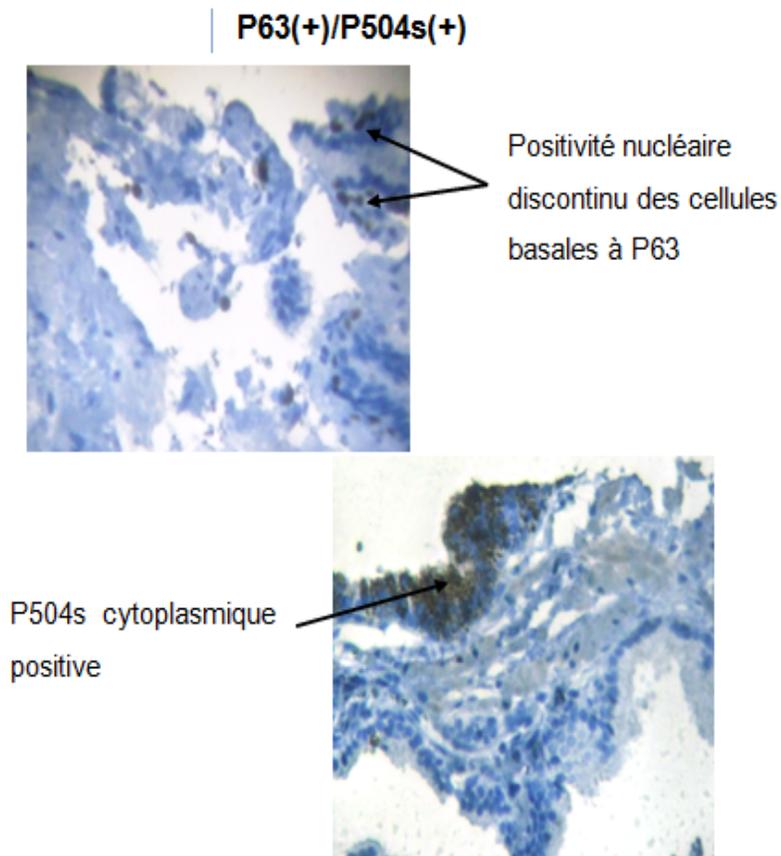


Figure 25 : Coupe histologique PIN de haut grade après immunomarquage P63/P504s (Gx10) (photo originale).

III.4.4. le diagnostique avant et après l'étude immunohistochimique

Tableau V : Répartition des cas avant et après l'étude immunohistochimique.

	Avant	Après
Adénocarcinomes	9	12
Lésions bénignes	19	24
PIN HG	0	1
Prostatite	3	3
Foyers suspects	9	0

Nos résultats d'immunomarquage P63/P504s sur les 9 cas présentant des foyers suspects, nous a permis de les classer en pathologies diagnostiquées avant (fig.15).

Les résultats sont regroupés dans la figure 26

Figure 26 : Répartition des patients selon l'étude immunohistochimique.

Après notre étude immunohistochimique par les deux anticorps anti-P63 et anti-P504s, nous avons pu classer les 9 cas suspects avec les pathologies diagnostiquées avant, donc nous avons 12 cas d'adénocarcinomes, 24 cas d'hyperplasie bénigne (HBP), 3 cas prostatite, et un cas néoplasie intra-épithéliale prostatique (PIN HG).

Dans ce sens, **Moliniè et al (2004)** ont diagnostiqués sur une série de 260 cas ; avant l'étude immunohistochimique 101 cas d'adénocarcinome, 34 lésions bénignes,

19 néoplasies intra épithélial prostatique de haut grade (PIN HG), 2 hyperplasies adénomateuse atypique (AAH), et 104 foyers suspects; après l'immunohistochimie P63/P504s, ils ont trouvés 150 cas d'adénocarcinomes, 60 lésions bénignes, 34 PIN HG, 5 AAH, et 11 petites proliférations acinaires atypiques (ASAP). Aussi l'étude faite par **Singh et al (2014)** sur 13 lésions prostatiques ont montrés un changement de diagnostique dans 84,61% (11/13) cas de bénins à malins, dans 7,77% (1/13) cas de malin à bénin et (1/13) cas de (PIN HG).

D'après **Allory (2011)**, le double marquage par la p63 et la p504s semble être un outil précieux devant un micro foyer tumoral (< 1mm) ou un foyer suspect, permettant dans un plus grand nombre de cas de porter un diagnostique de certitude.

Conclusion

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers de l'homme de plus de 50 ans, de par sa fréquence constitue un véritable problème de santé publique ; selon l'organisation mondiale de la santé (OMS). En effet, notre étude révèle que l'âge moyen de nos patients atteints d'adénocarcinome est de 70 ans avec un écart type de $\pm 14,14$, et La tranche d'âge la plus touchée est 70 -90 ans avec de 80% des cas.

Le dosage de PSA nous a aidé dans le diagnostique. La biopsie, n'est pas recommandée (sauf en cas de toucher rectal douteux et d'une valeur du PSA supérieure à 4ng/ml), donc les taux élevés de PSA sont vraiment associés au cancer de la prostate car la majorité de nos patients atteints d'adénocarcinomes prostatique ont un taux de PSA élevé dont 67% des cas présentant un taux supérieur à 10 ng/ml ($PSA \geq 10$).

L'étude immunohistochimique par **Le double marquage P63/P504s** semble être un outil précieux devant un micro foyer tumoral (< 1mm) ou un foyer suspect, permettant dans un plus grand nombre de cas de porter un diagnostic de certitude. En montrant la disparition de la couche des cellules basales avec la négativité de l'anticorps anti-P63, et la positivité de l'anticorps anti-P504s permet de confirmer la nature tumorale des glandes suspectes.

Le double marquage P63/P504s nous a permis de confirmer la nature de 9 cas suspects dont 3/9 sont malins pour (p63-et p504s+) et, 5/9 cas bénins (P63+etP504s-) et un cas de néoplasie intra-épithéliale de haut grade soit 1/9 (PIN HG) (P63+/P504s+). L'immuno marquage par la P63 et P504s révèle une

forte intensité d'expression de P63 avec absence d'expression de la P504s pour les lésions bénignes, alors que dans les microfoyers d'adénocarcinomes (MF ADK) l'expression de P504s est modérément intense avec absence d'expression de P63. Dans le cas du néoplasie intra-épithélial prostatique de haut grade (PINHG) les deux marqueurs sont exprimées avec une forte intensité de P63.

Cette méthode augmente la sensibilité diagnostique, et on voit aussi que cette méthode a un intérêt économique, elle permet de diminuer le nombre de lames utilisées, et de réduire le temps et le coût de la technique.

Les progrès de la biologie moléculaire et la découverte de nouveaux biomarqueurs vont probablement dans le futur bouleverser la prise en charge diagnostique et surveillance du cancer de prostate.

L'étude de biomarqueurs moléculaires devrait aider à la détection précoce de Microfoyer.

À partir de l'analyse des données d'expression de double marquage P63/P504s nous avons mis en évidence des Microfoyers d'adénocarcinomes prostatique avec la disparition de la couche basale et la sur expression de la P504s.

Un diagnostic de certitude permet de construire et de valider un modèle prédictif qui associera l'ensemble des paramètres : facteurs de risque (âge, environnement, génétique), marqueurs biologiques, histologiques et moléculaires afin :

- d'adapter la prise en charge après confirmation du diagnostic, et une abstention de surveillance clinique.

- d'améliorer la capacité d'identification des formes potentiellement agressives du cancer de prostate pour lesquelles un diagnostic précoce est souhaité.

Références Bibliographiques

- **Allory, Y. Epstein, J. Molinié, V. Rioux-Leclercq, N. Sibony, M. (2011).** Difficultés d'interprétation des biopsies prostatiques, France : 35p
- **Audrey, D. (2008).**Rôle de la sphingosine kinase-1 dans la survie et la progression des cellules tumorales prostatiques In cap vers l'androgéno-indépendance. Physiopathologie, l'université Toulouse Iii - Paul Sabatier.
- **Bastien, L. Fourcade, R.O. Makhoul, B. Meria, P. Desgrandchamps, F. (2011).**Hyperplasie benigne de la prostate.Paris:EMC (Elsevier Masson SAS), 18-550-A-10.
- **Benatta, M. Mehdid, M. Benhatchi, N. Djazouli, M.A. Boualga, k. (2011).** Résultats de la biopsie prostatique chez les patients algériens avec un PSA élevé et/ou un toucher rectal suspect. Service d'urologie EHU Oran, Algérie : Production and hosting by Elsevier.
- **Berger, N. Gibod, L.B. Borda, A. Bouvier, R. Camparo, P. Priolet, B.C. Decaussin, M. Ferlicot, S. (2004).** Pathologie tumorale de la prostate. France : Elsevier Masson SAS
- **Berroukche, A. Bendahmane, M. Kandouci, B.A. (2012).** Performance du dosage de PSA dans le dépistage précoce du cancer de la prostate (étude cas témoins dans un hôpital de l'Ouest algérien). Département de biologie, faculté des sciences, université Djillali-Liabes, Algerie : Elsevier Masson SAS.
- **Clemenceau, G.(2007).** Les maladies de la prostate. La prostate : une petite glande pas tout à fait inutile, Lyon, France : Elsevier Masson SAS.
- **Cofais, M. Duperray, M. Bélorgey, C. (2016).**Les traitements des cancers de la prostate. Institut national du cancer , Lyon, France : Olivier cauquil.
- **Cornu, J.N. Cussenot, O.(2011).** Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique, Paris : EMS(Elsevier Masson SAS), 18-500-B-10.

- **Cornu, J.N.(2014).** Facteurs de risques génétiques associés à la pathobiologie du vieillissement prostatique. Université Pierre et Marie Curie, Paris : HAL Id.

- **DeLongchamps, N.B. (2013).** Mécanismes de progression des carcinomes de la prostate et recherche de nouveaux facteurs pronostiques. Faculté de médecine du Kremlin-Bicêtre école doctorale de cancérologie, Paris : 175p.

● **Erdman, E. (2007)**. Etude de la voie de signalisation du récepteur des androgènes dans le cancer de la prostate. Mémoire de l'école pratique des hautes études, Université Louis Pasteur, P31.

● **Salah el-dine yassin, F.Z. Eman, M.S. Zaki, M. Deyaa, M. Ahmed, R. Mohammed, A. (2014)**. Basal cell hyperplasia versus high grade prostatic intraepithelial neoplasia in tiny prostatic needle biopsies : unusual diagnostic dilemma. journal of the Egyptian national cancer institute, Egypte : 26-15-22

● **Hammerich, K.H. Gustavo, E. Ayala, D. Thomas, M. Wheeler, MD.(2008)**. Application of immunohistochemistry to the genitourinary system (prostate, urinary bladder, testis, and kidney). Department of pathology, Baylor college of medicine, Houston, Tex: Arch Pathol Lab Med.

● **Jonathan, I. Epstein, D. Lars, M.D. Mahul, B. Amin, M.D. Brett, D. John, R. Srigley, MD. Peter, A. Humphrey, P.h. (2016)**. The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma. Surg Pathol : wolters kluwer health. volume 40. 244-251p.

● **Kroiss, A. (2014)**. Régulation androgénique du micro arn mir-135a et implication dans la progression tumorale prostatique. Laboratoire génomique fonctionnelle des récepteurs nucléaires de l'institut de génomique fonctionnelle .Lyon, France : 251p

● **Kuroda, N. (2014)**. Application of combined immunohistochemical panel of AMACR (P504S)/p63 cocktail, cytokeratin 5 and D2-40 to atypical glands in prostatic needle biopsy. Department of diagnostic pathology, Kochi Red Cross Hospital, Kochi, Japan : Malaysian J Pathol.36p

● **Lainé, P. (2005)**. Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration. Université de Lorraine faculté de pharmacie. France

● **Lainé, P. (2015)**. Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration. AHU institut de cancérologie de Lorraine.

● **Mazzola, C.R. Ghoneim, T. Shariat, S.F. (2011)**. Les biomarqueurs émergents du diagnostic, du staging et du pronostic du cancer de la prostate. Urology department, weill cornell medical center, New York City, NY, États-Unis: EMS (Elsevier Masson SAS).

- **Moch, H. Humphrey, P. Ulbright, T. Reuter, V. (2016)** .who classification of tumours of the urinary system and male genital organs. International agency for research on cancer. Lyon, France : Saint-Ismier

● **Molinié, V. Vieillefond, A. Michiels, J.F. (2008)** . Évaluation des marqueurs p63 et p504s dans le diagnostic du cancer de prostate. Service de pathologie, groupe hospitalier Saint-Joseph, France : Elsevier Masson.

● **Molinié, V. Hervé, J.M. Lugagne, P.M. Leuret, T. Botto, H.(2005)** . Diagnostic utility of a p63/a methyl coenzyme a racemase (p504s) cocktail in ambiguous lesions of the prostate upon needle biopsy. Department of pathology, hôpital Saint-Joseph, Paris: journal compilation BJU international.

● **Monge, M.(2006)** . Cancérologie et biologie marqueurs tumoraux organe par organe, France : Elsevier, 336p.

● **Pavlikis, K. Stravodimos, K. Kapetanakis, T. Athanassiadou, S. Tzaida, O.(2009)** . Evaluation of routine application of p504s, 34be12 and p63 immunostaining on 250 prostate needle biopsy specimens. Pathology department, "attikon" university hospital, university of athens medical school, Athens, Greece: Springer Science+Business Media.

● **Penna, R. (2016)** . Cartographie moléculaire et imagerie fonctionnelle des cancers de prostate localisés. Université Pierre Et Marie Curie, Paris : 2016PA066112.

● **Ploussard, G. (2011)** . Biomarqueurs émergents dans le cancer de prostate : à propos de la β -tubuline de classe iii et du score urinaire PCA3. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Est, France : HAL Id.

● **Rajal, B. Shah, M.D. (2012)** . Prostate Biopsy Interpretation: An Illustrated Guide. Urologic Pathology Caris Life Sciences. Irving, Texas USA: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

● **Salah, R. Harir, N. Zeggai, S. Sellam, F. Merabent, N.M. Moullessehou, S. Bedjaoui, M. (2014)** . Cancers urologiques en Algérie : profil histoépidémiologique à propos de 348 cas. Département de biologie, udl de sidi-bel-abbès, Algérie : Lavoisier SAS.

● **Singh, V. Manu, A.M. Dutta, V. Mani, N.S. Patrikar, S. (2014)** . Diagnostic utility of p63 and α -methyl acyl Co A racemase in resolving suspicious foci in prostatic needle biopsy and transurethral resection of prostate specimens. Departments of Pathology, and 1Preventive and Social Medicine, Armed Forces Medical College, India: Journal of Cancer Research and Therapeutics.

Sites d'Internet :

- Organisation mondiale de la santé OMS (2014). Profils des pays pour le cancer de [Document en ligne]. Consultée le 20/05/2017 < URL : <http://who.int/countries/dza/fr/> >.

- Biocare Médical. Consultée le 15/06/2017 < URL : <http://Bio.care/fr/> >.

Annexes

Annexe I :

Tableau VI : Spécifications de la P63 et la P504s ([http://biocare .fr/](http://biocare.fr/)).

INTENDED USE	RUO
SPECIES REACTIVITY	Human
SOURCE	Mouse Monoclonal, Rabbit Polyclonal
CLONE	4A4 N/A
ISOTYPE	IgG, IgG2a/kappa
ANTIGEN	p63 P504S
LOCALIZATION	Nuclear Granular Cytoplasm
POSITIVE CONTROL	Normal prostate and prostate adenocarcinoma

Tableau VII: Variation du Seuil de normalité de PSA en fonction de l'âge
(Penna, 2016).

Age	Taux de PSA
40 - 49 ans	< 2.5 ng/ml
50 – 59 ans	< 3.5 ng/ml
60 – 69 ans	< 4.5 ng/ml
79 – 79 ans	< 6.5 ng/ml

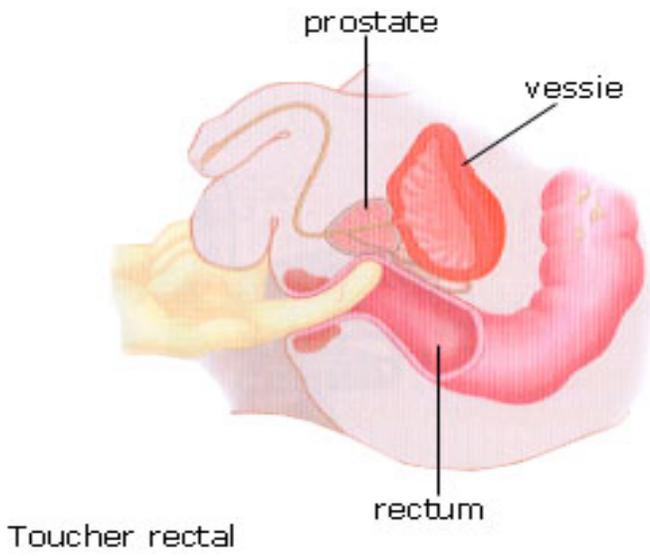


Figure 27: Le toucher rectal (Penna, 2016)

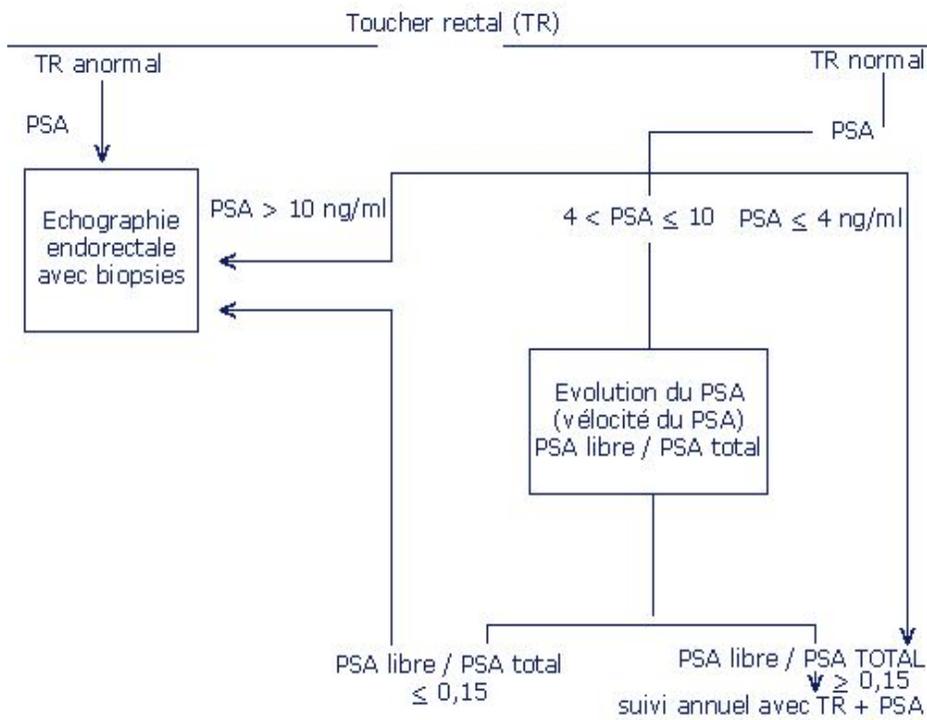


Figure 28 : Schéma illustre la démarche diagnostique pour la recherche d'un cancer prostatique ([http://biocare .fr/](http://biocare.fr/))

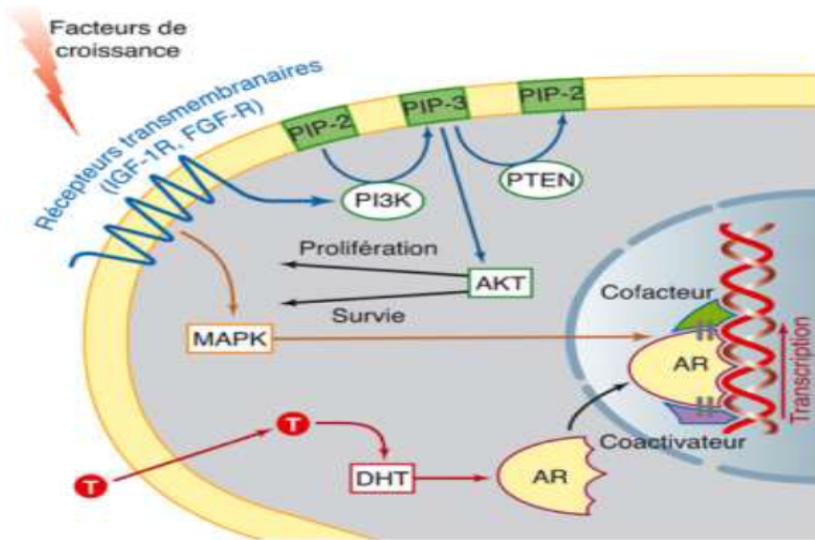


Figure 29 : Mécanisme de la carcinogénèse dans le cancer de la prostate (Lainé, 2015)
 La liaison du ligand (DHT) au récepteur aux androgènes entraîne un changement de la conformation de ce dernier, puis sa migration dans le noyau. Une fois dans le noyau, le récepteur va se lier à des séquences de reconnaissances spécifiques nommées ARES au niveau des régions promotrices et d'amplification des gènes cibles codant des protéines qui augmentent la survie et la prolifération cellulaire.

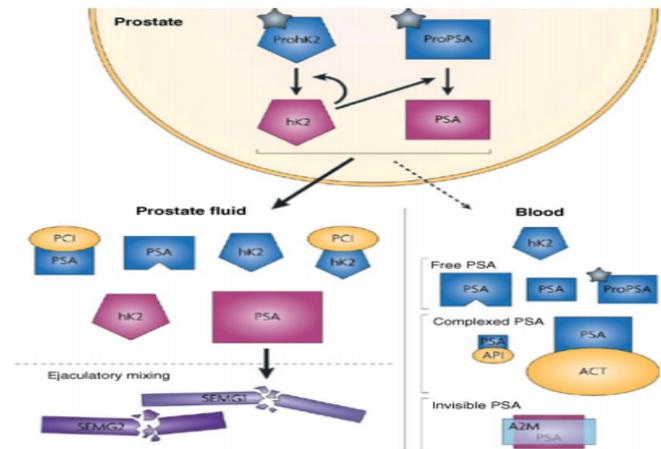
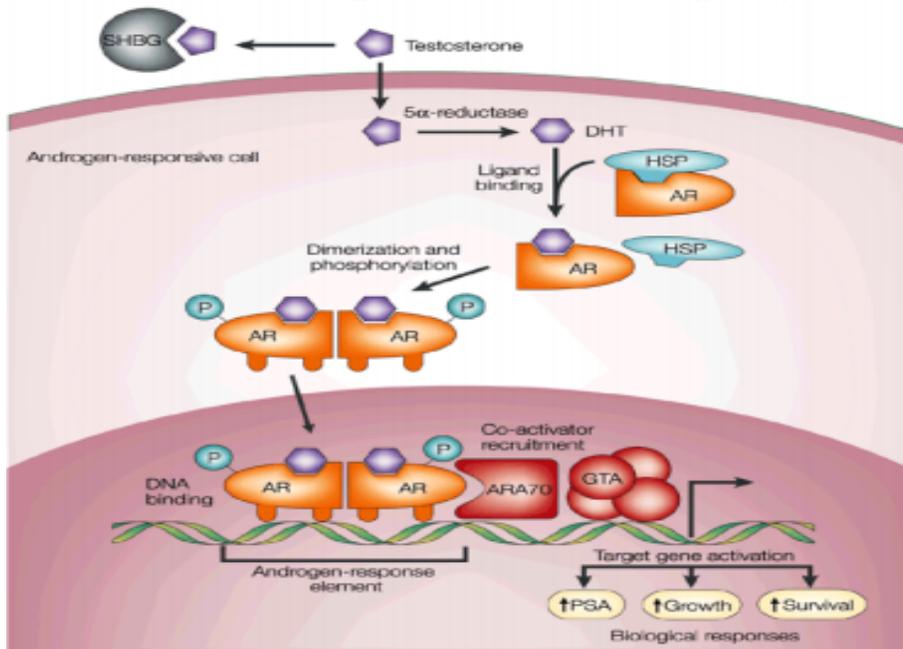


Figure 30 : Production de la PSA (Mazzola et al, 2011)

Figure 31 : Action des androgènes (Ploussard, 2011)



La testostérone circule dans le sang, où elle se lie à l'albumine et à la globuline ; une partie reste libre. La testostérone libre pénètre dans les cellules prostatiques où elle est convertie en dihydrotestotérone (DHT) par la 5 α -réductase. La DHT se lie au RA ce qui entraîne la dissociation des protéines chaperonnes de choc thermique (HSPs-heat shock protein) et la phosphorylation du RA. Le RA se dimérise et se lie aux éléments de réponse aux androgènes situés dans la région promotrice des gènes cibles. Les co-activateurs et les corépresseurs se lient alors au complexe RA, facilitant ou empêchant, respectivement, son interaction dans le mécanisme général de la transcription (GTA). L'activation (ou la répression) des gènes cibles favorise des réponses biologiques incluant la croissance cellulaire, la survie et la production de PSA (antigène spécifique de la prostate).

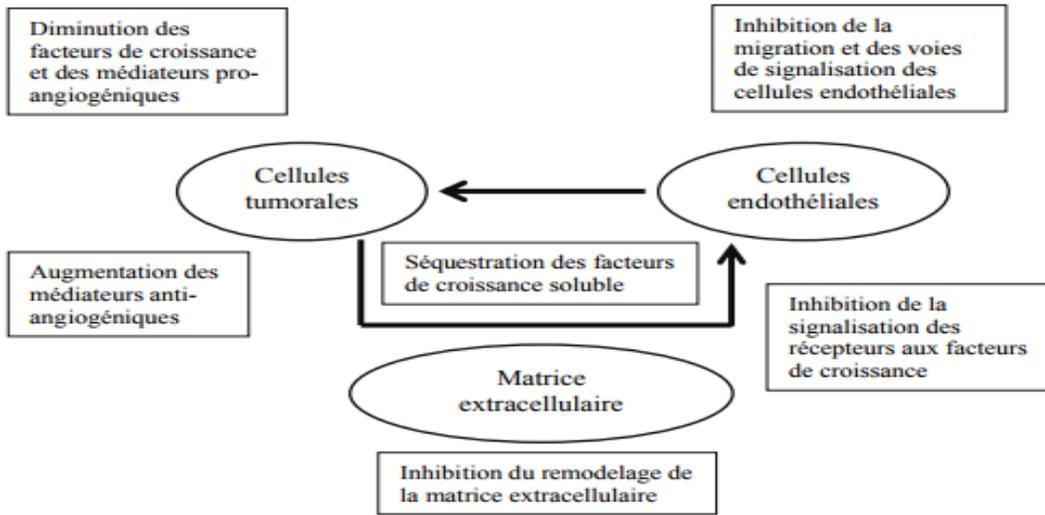


Figure 32 : Cibles potentiels pour l'inhibition de l'angiogénèse (Delongchamps ,2014)

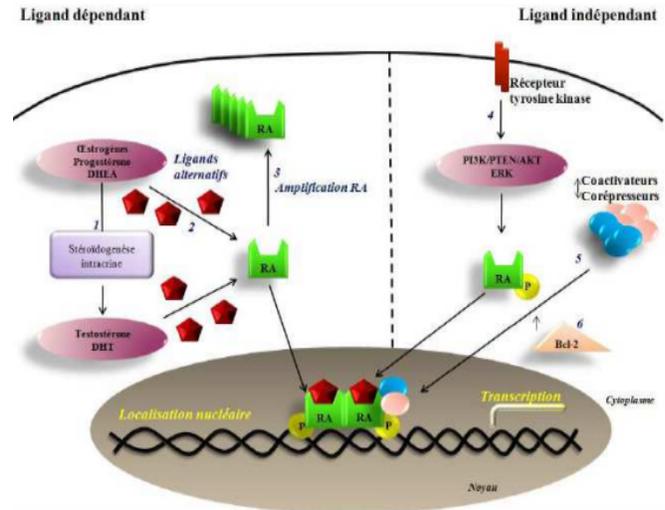


Figure 33 : Récapitulatif des voies de progression vers l’hormono-résistance (Ploussard, 2011)

1. La stéroïdogénèse intra tumorale contribue à la synthèse de testostérone et de DHT et pourrait contribuer à la persistance d’androgènes malgré la castration. **2.** Des mutations du RA diminuent la spécificité du récepteur pour d’autres stéroïdes et augmentent son affinité pour les androgènes résiduels. **3.** L’amplification augmente l’expression du RA qui est, dès lors, plus sensible aux faibles concentrations d’androgènes. **4.** Activation du RA en l’absence d’androgènes par l’activation d’autres voies de signalisation dont celle des récepteurs tyrosine kinase phosphorylant le RA ou ses Co-activateurs. **5.** Le changement dans la balance des Co-activateurs/répresseurs du RA augmente son affinité. **6.** D’autres voies de signalisation fonctionnent indépendamment du RA (surexpression de la molécule anti-apoptotique Bcl-2).

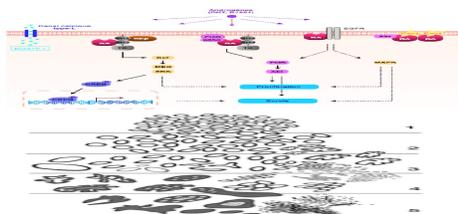
Annexe II :

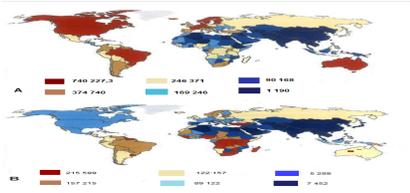
Tableau VIII : Matériels non biologique

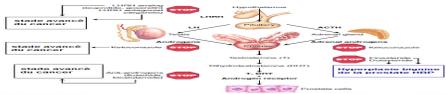
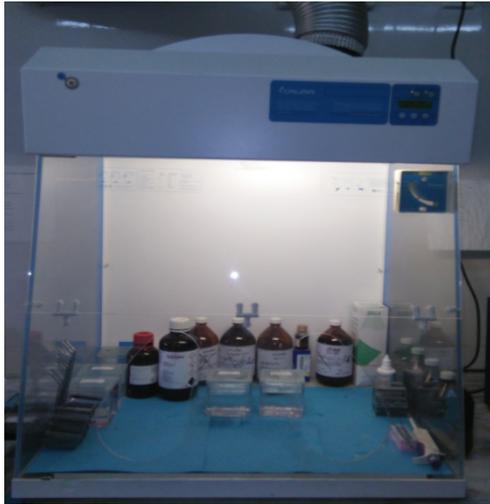
Tableau IX : Dilution des réactifs utilisés

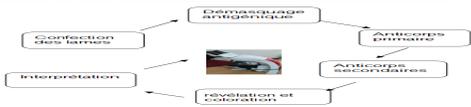
Réactif	Dilution
TRS	dilution 1/5 : 250 ml d'eau distillée et 5ml de TRS concentré
PBS	50 ml PBS + 1l eau distillée
Formol	Dilution 1/100 : 9ml d'eau + 1ml de formol
DAB	substrat buffer 1cc +1 goutte du DAB chromogène

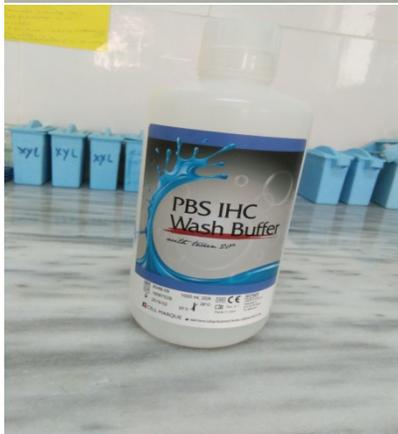
Figures représentent différents matériels et produits utilisés

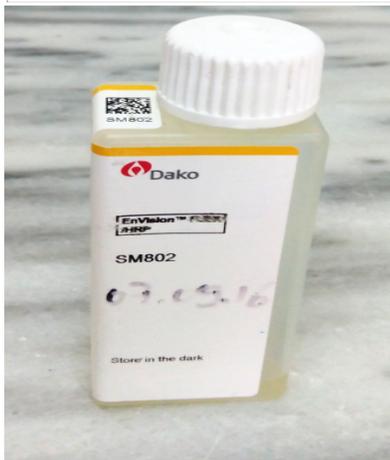
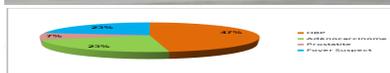
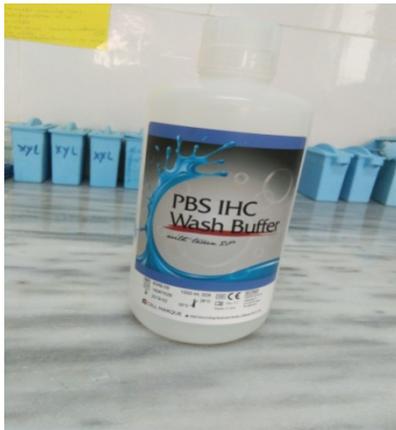


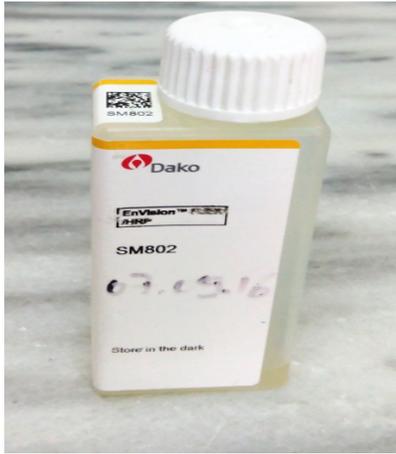




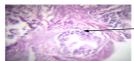








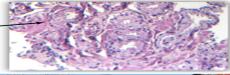
Prostatite



Hyperplasie adénomymomatose



Microfocal suspect
of TB



Annexe III :**Tableau X :** Répartition des patients en fonction de l'âge

Age	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	NM	Total
Nombre de patients	4	7	9	12	5	3	40
pourcentage	10%	17,5%	22,5%	30%	12,5%	7,5%	100%

Tableau XI : Répartition des patients selon l'étude anatomopathologique

Pathologies	HBP	adénocarcinome	prostatite	Foyer suspect
Nombre de patient	19	9	3	9
Pourcentage	47%	23%	7%	23%

Tableau XII : Répartition des patients atteints d'adénocarcinome prostatique en fonction de l'âge

Age	50-60	60-70	70-80	80-90	Total
Nombre de patients	1	1	3	4	9
pourcentage	11 ,11%	11,11%	33,33%	44 ,44%	100%

Tableau XII : Répartition des patients atteints d'adénocarcinome prostatique en fonction de ta ux de PSA.

Taux de PSA (ng/ml) 4≤PSA≤10

		PSA \geq 10
Nombre de patients	33%	67%