

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université SAAD DAHLAB BLIDA 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire



Mémoire de fin d'études  
En vue de l'obtention du diplôme de Master  
EN SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
Filière : SCIENCES BIOLOGIQUES  
Option : BIOCHIMIE  
Sous le thème :

---

*Intérêt des marqueurs immunohistochimiques  
p63 et p504s dans le diagnostic de  
l'adénocarcinome prostatique*

---

Soutenu le : 21-09-2020

Présenté par :

CHRAFI AICHA

FACI SOUMIA ZINEB

ZERMANI RAHMA

---

Devant le jury :

M <sup>me</sup> HAMZI W.	MAA	USDB.1	Présidente
M <sup>me</sup> EDDAIKRA A.	MCB	USDB.1	Examinatrice
M <sup>me</sup> BENREZKI L.	Médecin spécialiste	CHU-DOUERA	Promotrice
M <sup>me</sup> SADI N.	MCB	USDB.1	Co-promotrice

*Année universitaire 2019 – 2020*

# Remerciements

*Avant tout, nous remercions ALLAH qui nous a donné le courage, la volonté et la santé, afin d'accomplir notre travail*

*A tous les chercheurs dans le monde,*

*Merci pour votre participation au bien du vivant et du non vivant*

*et de chercher pour une amélioration en permanence de tous,*

*ce modeste travail est le fruit de l'aboutissement de nos études, qu'on offert à vous.*

*A madame **HAMZI W.**, maître Assistant classe A au département de biologie et physiologie cellulaire à l'université de Blida 1, qui a eu la bonté d'accepter d'être présidente de ce jury. Assurée de l'intérêt que vous portez à ce travail, on est convaincu que votre présence nous assurera de la valorisation et de la teneur de notre projet. Veuillez croire en notre éternel respect et notre sincère gratitude.*

*A madame **EDDAIKRA A.**, maitre de conférences classe B au département de biologie et physiologie cellulaire à l'université de Blida 1, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner ce travail et de l'enrichir de ses éminentes compétences scientifiques dont son enseignement et sa passion resteront des exemples pour nous. Veuillez accepter ce travail, en gage de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.*

*A notre chère promotrice madame **BEN REZKI L.**, médecin spécialiste en d'Anatomie Pathologique dans l'hôpital CHU de Douera, pour son aide efficace, et ces conseils judicieux qui ont amélioré la réalisation de ce mémoire. Merci aussi pour votre sagesse, votre modestie vos encouragements et, votre don ; et malgré toutes ces journées chargées, vous avez consacré toute votre force et temps pour la réussite de ce travail, un grand merci pour votre sincérité.*

*A madame **SADI N.**, maitre de conférences classe B à l'université de Blida 1, au département de biologie et physiologie cellulaire, de nous avoir corrigé synthétiquement le mémoire, de nous avoir orienté long de notre travail ; également pour sa gentillesse, compétence et sa disponibilité continue. On a toujours eu d'espoir, de volonté, de patience et de force d'après vos encouragements, merci pour tous. Vous avez su nous faire partager vos*

nombreuses connaissances. Notre sincère gratitude et un grand respect vous sont personnellement adressés, pour nous avoir fait confiance, pour nous avoir beaucoup aidés.

Au professeur **SAIDI F.**, notre chef d'option, vous étiez l'exemple du bon enseignant, on est les témoins de votre compétence, compréhension de l'étudiant, votre respect à votre travail, et votre but sacré supérieur est claire sans le dire, de former facilement le scientifique et de le mettre le plus proche de ce qu'il étudie, merci beaucoup madame. Merci également d'assurer le bon suivi de nos cours, et de défendre nos droits, respect à votre courage, et votre compétence

A madame **SAADI L.**, notre chef de département de biologie et physiologie cellulaire pour être éveillée sur la bonne continuation de notre travail, son intérêt, sa gentillesse et sa disponibilité à tout moment, vous êtes l'exemple de la compétence et de la responsabilité, grand respect à vous madame.

Au staff hospitalier qui a contribué à la réalisation de cette étude. On pense plus particulièrement à :

Monsieur **KHERROUBI HAKIM**, qui a pris charge de notre formation en pratique. Vous étiez l'exemple de la gentillesse, d'esprit ouvert, de la patience, et vous étiez toujours disponible...merci beaucoup.

Messieurs **ZOUBIR, RACHID**, aux médecins spécialistes et résidents, aux biologistes ... du laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Douera. Vous étiez extrêmement gentils, modestes, serviables, disponibles à tout moment, souriants et chargés de compétence et d'éducation...Merci de nous assurer une bonne compagnie et de donner de la force et de la vie à notre travail pratique.

Au professeur **BELARBI A.**, chef de service de laboratoire d'anatomie pathologique CHU Douera, merci de nous ouvrir les portes pour assurer notre travail au sein du laboratoire de votre service, et de nous aider dans toutes les conditions afin de nous voir réussies, et de veiller sur notre bonne formation.

A tous nos enseignants de notre cursus universitaire.

A ce qui ont souhaité nous voir dans cet endroit et ce moment mais les conditions n'ont pas permis leur présence

A tous ceux qui ont été un pont vers la réussite de ce travail.

## *Dédicaces*

*Avec l'aide d'ALLAH le tout puissant qui m'a éclairé les chemins du savoir. J'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie à :*

*Mes très chers parents et AMTOU : avec tout mon amour, ma tendresse et mon estime, je n'arriverai jamais à leurs rendre ce qu'ils ont fait pour moi.  
Qu'ALLAH vous protège.*

*Mes sœurs et mes frères ; Khalou, Zozo, Yaya, et Khaoula: pour tout l'amour qu'ils m'apportent et leur soutien.*

*Ma meilleure amie Assia*

*Mes chères copines de chambre : Imi et Imen*

*Mes amies : Rahma, Imen, Imi, Amel, Amira*

*Mon trinôme : Rahma et Soumia*

*Toute ma famille qui porte le nom CHRAFI et NEMER*

*Tous ceux qui ont participé à l'élaboration de ce modeste travail et tous ceux qui nous sont chers.*

*Aicha*

## *Dédicaces*

*A l'aide d'ALLAH, le tout puissant ce travail est achevé,  
je le dédie à tous qui me sont chers*

*À mes parents, qui veillent sur mon éducation, à ma mère **Linda**, qui a toujours pris soin de ma sécurité et à faire preuve de précaution pour mon confort, à mon père **Abdelaziz**, qui a contribué de tous ce qu'il sait pour ma réussite scolaire, pour acquérir un large éventail d'informations et ainsi laisser une marque dans mon monde de la recherche scientifique, que ce travail sera le témoignage de mon amour*

*Aux jasmins de ma vie, mes chères sœurs, **Meriem, Hafsa et Asma** qui m'ont encouragé et soutenu dans les moments les plus durs, je vous souhaite le bonheur et tout le bien*

*A la mémoire de mon grand-père **Si Ali** qui nous a quittés vers un monde meilleur, laissant un vide immense...tu seras toujours dans mon cœur, que ton âme repose en paix*

*A ma grand-mère **Fatima**, la perle, puisse l'éternel te récompenser et te garder*

*A toute ma famille*

*A mes meilleurs amies **Zahra, Naouel, Lamia et Soumia**, avec lesquelles j'ai passé les plus beaux moments, bon courage à nous tous*

*A mes enseignantes préférées, qui ont colorié mes jours d'enseignement, je le dis profondément. Une spéciale et grande gratitude que j'exprime à madame Sour, qui nous a beaucoup donné. A mes chères dames **Kebbas et Abidete**, malgré que je n'avais pas la chance de vous le dire lorsque vous étiez dans ce monde, j'avoue que vous étiez des exemples dans ma vie, du bon scientifique qui sait bien évaluer ses étudiants, d'une femme qui patiente devant le cancer et motive le monde, une personne qui aime rendre tout le monde souriant, une enseignante compétente et responsable, le mot **mes enfants** m'a beaucoup marqué aussi, grand respect à vous*

*A vous **Aicha et Rahma**, je vous souhaite tout le bonheur, ainsi qu'à toutes vos familles*

*A toute la promotion de Biochimie Appliquée 2020*

*Et à toute source a coulé pour me rafraichir du bien dans mes études et dans ma vie*

***Soumia***

## *Dédicaces*

### *A ALLAH*

*Tout puissant qui m'a inspiré, qui m'a guidé dans le bon chemin je vous dois ce que je suis devenue, louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.*

### *À mes très chers parents*

*C'est vous qui nous avez montré le chemin de l'école.*

*Vous avez toujours placé notre réussite au-dessus de toutes vos préoccupations.*

*Les mots me manquent pour exprimer toute la reconnaissance, la fierté et le profond amour que je vous porte pour les sacrifices que vous aviez consentis pour ma réussite.*

*Puisse ALLAH vous procurer bonheur, santé, longue vie.*

### *À ma chère sœur Meriem et mes chers frères Amine et Moussa*

*Remerciements les plus sincères et les plus profonds en reconnaissance de leurs sacrifices, leur soutien et leur encouragement.*

### *À mes chères amies*

*Aicha, Soumia, Amira, Imen, Amel, Samiha et Marwa*

*A toute personne qui m'a aidé de proche ou de loin le long de mon cursus*

*Rahma*

## Liste des figures

---

<b>Figure 1 :</b> Anatomie des systèmes reproducteur et urinaire masculins.....	<b>4</b>
<b>Figure 2 :</b> Anatomie zonale de Mc Neal.....	<b>5</b>
<b>Figure 3 :</b> Prostate normale à faible grossissement.....	<b>6</b>
<b>Figure 4 :</b> Prostate normale à fort grossissement.....	<b>7</b>
<b>Figure 5 :</b> Prostate normale à très fort grossissement.....	<b>7</b>
<b>Figure 6 :</b> Nombre de nouveaux cas du cancer en Algérie, en 2018, chez l'homme, de tous âges.....	<b>9</b>
<b>Figure 7 :</b> Localisations cancéreuses les plus fréquentes – Hommes – Alger 2017.....	<b>9</b>
<b>Figure 8 :</b> Oncogénèse médiée par des androgènes après fusion/ translocation TMPRSS-2 dans les cancers de la prostate.....	<b>13</b>
<b>Figure 9 :</b> Aspects de la chromatine au niveau de gènes suppresseurs de tumeur, dans les situations normale et tumorale.....	<b>Annexe 01</b>
<b>Figure 10 :</b> Perte de l'activité de gardien GSTP1 dans les cellules de la prostate et vulnérabilité accrue aux dommages génomiques induits par des agents cancérogènes.....	<b>14</b>
<b>Figure 11 :</b> Événements moléculaires dans la pathogénèse du cancer de la prostate.....	<b>16</b>
<b>Figure 12 :</b> Classification de l'OMS des tumeurs de la prostate.....	<b>17</b>
<b>Figure 13 :</b> Adénocarcinome prostatique (modèles histologiques): original (à gauche) et diagrammes schématiques ISUP Gleason modifiés en 2015.....	<b>18</b>
<b>Figure 14 :</b> Principales fonctions de TAp63 et $\Delta$ Np63 au cours du développement, chez l'adulte et au cours de la tumorigenèse.....	<b>23</b>
<b>Figure 15 :</b> L'activité physique pourrait empêcher l'initiation et le développement du cancer de la prostate.....	<b>25</b>
<b>Figure 16 :</b> Le rôle du PPAR $\gamma$ et des ligands dans la croissance du cancer de la prostate.....	<b>26</b>

## Liste des figures

---

<b>Figure 17 :</b> Appareillages utilisés dans la technique histologique et immunohistochimique .....	<b>Annexe 03</b>
<b>Figure 18 :</b> (A) Méthodes d'immunohistochimie (IHC) directe et indirecte. (B) Méthode du complexe avidine-biotine (ABC).....	<b>Annexe03</b>
<b>Figure 19 :</b> ADK acinaire prostatique, aspect macroscopique.....	<b>38</b>
<b>Figure 20:</b> ADK acinaire : désorganisation architecturale.....	<b>40</b>
<b>Figure 21:</b> Petites glandes séparées par un stroma fibreux.....	<b>40</b>
<b>Figure 22 :</b> Aspect cribriforme.....	<b>40</b>
<b>Figure 23 :</b> Atypies cytonucléaires avec absence de cellules basales.....	<b>40</b>
<b>Figure 24:</b> Engainements périnerveux.....	<b>41</b>
<b>Figure 25:</b> ADK prostatique : absence d'expression de la P63 par les cellules tumorales....	<b>41</b>
<b>Figure 26:</b> Expression cytoplasmique de la P504 par les cellules tumorales .....	<b>41</b>
<b>Figure 27 :</b> HCCC : lame colorée à l'HE.....	<b>43</b>
<b>Figure 28 :</b> Prolifération grossièrement nodulaire.....	<b>43</b>
<b>Figure 29 :</b> HCCC : architecture cribriforme.....	<b>43</b>
<b>Figure 30 :</b> HCCC : noyau est petit, avec un nucléole peu apparent, avec présence de cellules d'allure basale.....	<b>43</b>
<b>Figure 31:</b> HCCC : marquage des cellules basales avec la p63.....	<b>44</b>
<b>Figure 32:</b> HCCC : absence d'expression de p504s.....	<b>44</b>



## Liste des tableaux

---

<b>Tableau I</b> : Groupes pronostics de la classification ISUP 2014/OMS 2016.....	<b>19</b>
<b>Tableau II</b> : Classification clinique cTNM selon AJCC 2010.....	<b>Annexe 02</b>
<b>Tableau III</b> : Classification pathologique pTNM selon AJCC 2010.....	<b>Annexe02</b>
<b>Tableau IV</b> : Autres biomarqueurs utilisés pour le diagnostic précoce du CaP.....	<b>21</b>
<b>Tableau V</b> : Référence des appareillages utilisés dans la technique histologique...	<b>Annexe 03</b>
<b>Tableau VI</b> : Référence des réactifs utilisés dans la technique histologique .....	<b>Annexe 03</b>
<b>Tableau VII</b> : Référence des Instrument et appareillage utilisés dans la technique d'immunohistochimie.....	<b>Annexe 03</b>
<b>Tableau VIII</b> : Réactifs utilisés dans la technique d'immunohistochimie.....	<b>Annexe03</b>

## Liste des abréviations

---

**34Be12** : Cytokeratin 34 beta E12

**4K score** : Prostate Specific Kallikrein

**AC** : Anticorps

**ADK** : Adénocarcinome

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AFU** : Association française d'urologie

**AG** : Antigène

**AJCC** : American Joint Committee on Cancer

**AKT** : Protéine Kinase B

**AMACR** : Alpha Méthylacyl-COA Racémase

**AR** : Récepteur aux Androgènes

**ARN<sub>m</sub>** : Acide Ribonucléique messenger

**ASAP** : Petite prolifération acinaire atypique

**CaP** : Cancer de la prostate

**CD44** : Cluster of Differentiation 44

**CDKN 1B** : Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1B

**Ck5/6** : Cytokératine 5/6

**Ck903** : Cytokératine 903

**COX-2** : Cyclooxygénase 2

**CpG** : Cytosine-Phosphate-Guanine

**cTNM** : Clinical Tumor-Nodes-Metastasis

**DAB** : Diaminobenzidine

**DHT** : Dihydrotestostérone

**EDNRB** : Récepteur de l'endothéline de type B

**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor

**ERG** : ETS Related gene

**Er- $\alpha$**  : Récepteur aux estrogènes alpha

## Liste des abréviations

---

- Er-β** : Récepteur aux estrogènes bêta
- ETS** : Erythroblast Transformation-Specific
- ETV1** : ETS Variant gene 1
- ETV4** : ETS Variant gene 4
- Fab** : Fragment AB
- FAS** : Fascell surface death receptor
- Fc** : Fragment constant
- FKHR** : Forkhead homolog in rhabdmyosarcoma
- FOXA1** : Forkhead Box A1
- FXR** : Fernesoid X Receptor
- GCO** : Global Cancer Observatory
- GF** : Growth factor
- GFR** : récepteur de facteur de croissance
- GS** : Score de Gleason
- GSTP1** : Glutathions S-Transferase pi 1
- HAA** : Hyperplasie Adénomateuse Atypique
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- HBP** : Hyperplasie bénigne de la prostate
- HCCC**: Hyperplasie cribriforme à cellules claires de la prostate
- HDAC1** : Histone Déacétylase 1
- HMCK** : Cytokératine de haut poids moléculaire
- HPC2** : Hereditary Prostate Cancer 2
- HPC20** : Hereditary Prostate Cancer 20
- HPCX** : Hereditary Prostate Cancer, X-linked
- HPIN** : Néoplasies Intraépithéliales Prostatiques de Haut grade
- HRP** : Horse Radish Peroxydase

## Liste des abréviations

---

**IGF-IR** : Insulin Like Growth Factor 1 Receptor

**IgG** : Immunoglobulines G

**IgG1** : Immunoglobulines G sous-classe 1

**IHC** : Immunohistochimie

**INPP4B** : Inositol Polyphosphate-4 Phosphatase type II B

**INSP** : Institut national de santé publique

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**ISUP** : Société Internationale de Pathologie Urologique

**LOH** : Loss of Heterozygoty

**MAPK**: Mitogen-Activated Protein kinases

**Méta** : Métastase

**Mips** : Mi prostate score

**MSR1**: Macrophage Scavenger Receptor 1

**NCI** : National Cancer Institute

**NF- $\kappa$ B** : Nuclear Factor  $\kappa$ B

**NKX3.1** : Prostate Specific Homeobox gene / NK3 homeobox 1

**OMS** : Organisation Mondiale de Santé

**Oncotype DX** : Oncotype DX Genomic Prostate Cancer

**P** : bras court

**P27** : Protéine 27

**P504s**: Protéine 504s

**P53** : protéine 53

**P63** : Protéine 63

**PAP** : Phosphatase Acide Prostatique

**Pc** : pronostic

**PCA3** : Phosphate Cancer Antigen 3

## Liste des abréviations

---

- PDK** : Kinase Dépendante des Phosphoinositides
- PG1** : Prostate Cancer Susceptibility gene 1
- Phi** : Phosphate Health index
- PHLPP** : PHdomain and Leucine riche repeat Protein Phosphatase
- PI3K** : Phosphatidylinositol 3 Kinase
- PIA** : Atrophie Inflammatoire Proliférative
- PIN** : Néoplasie Intra-épithéliale Prostatique
- PIP2** : PhosphatidylinositolDiphosphate
- PIP3** :Phosphatidylinositol Triphosphate
- PP2A** : Protein Phosphatase 2A
- PPAR $\gamma$**  : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
- PSA** : Antigène Spécifique de la Prostate
- PTEN** : Phosphatase and Tensin Homologue
- pTNM** :Pathological Tumor-Nodes-Metastasis
- q** :bras long
- RTK** : Recepteur Tyrosine Kinase
- SNP** : Single-nucleotidepolymorphism
- SP1**: protéine de spécificité 1
- SPOP** : Speckle type BTB(Bric-a-brac/Tramtrack/Broad complex )/POZ protein
- STAT3**: Signal Transducer and Activator of Transcription 3
- TMPRSS2** : Sérine Protéase Transmembranaire 2
- TNF** : Facteur de Nécrose Tumorale
- TNM** : Tumor-Nodes-Metastasis
- TR** : Toucher Rectal
- WNT** : Wingless-type mouse mammary tumor virus integration site

## Glossaire

---

**Anatomie pathologique :** la discipline consacrée à l'étude morphologique des anomalies macroscopiques et microscopiques des tissus biologiques et des cellules pathologiques prélevés sur un être vivant ou mort.

**ASAP ou Atypical Small Acinar Proliferation:** foyer d'acini suspect mais ne présentant pas tous les critères du carcinome prostatique pour pouvoir en faire le diagnostic de façon formelle.

**CaP primitifs :** cancer prostatique détecté à partir de la glande prostatique, par opposition au CaP secondaire qui est découvert dans un autre site en dehors de la prostate, et dont la recherche du site primitif révèle son origine Prostatique.

**Copeaux de résection prostatiques :** la résection prostatique consiste à retirer un adénome prostatique en le découpant en copeaux par méthode endoscopique.

**Endoscopie:**ou fibroscopie, est une méthode d'exploration visuelle des organes et des cavités internes, grâce à l'introduction par les orifices naturels, d'un tube rigide ou souple (endoscope) au bout duquel sont fixées une lampe et une caméra, l'endoscopie a une double fonctionnalité : diagnostique et thérapeutique (intervention).

**Hyperplasie adénomateuse atypique de la prostate (HAA) :** lésion bénigne caractérisée par un foyer bien limité d'acini de petite taille bordées par des cellules claires aux noyaux nucléolés, avec une assise basale discontinue.

**Hyperplasie bénigne de la prostate (HPB):**c'est une altération bénigne qui se manifeste par une augmentation du volume d'un tissu par multiplication des cellules qui le constituent. Ceci peut entraîner l'hypertrophie d'un tissu ou d'un organe.

**Hyperplasie cribriforme :** hyperplasie bénigne nodulaire bien limitée, d'architecture complexe criblée.

**Lymphomes :** un lymphome est un cancer du système lymphatique ayant pris naissance dans un organe lymphoïde secondaire et qui se développe aux dépens des lymphocytes.

**Néoplasie intraépithéliales prostatiques (PIN) :** la néoplasie prostatique intra-épithéliale (ou PIN) est une anomalie de tubes glandulaires prostatiques. Elle peut être de bas (LGPIN) ou de haut grade (HGPIN). Cette anomalie est considérée comme une lésion précurseur du cancer de la prostate (adénocarcinome prostatique).

## Glossaire

---

**Proliferativeinflammatory atrophy (PIA): Atrophie inflammatoire proliférative :**

Atrophie prostatique focale associées à une inflammation.

**Prostatectomie totale :** ou prostatectomie radicale ou l'ablation de la prostate : C'est une intervention chirurgicale qui consiste à retirer toute la prostate et certains tissus avoisinants (Les vésicules séminales, la région où la prostate rejoint la vessie, la partie de l'urètre qui traverse la prostate).

## Résumé

---

Notre travail est une étude de cas de cancer de la prostate (CaP), pour ressortir l'intérêt de la détection de P63 et P504s dans l'adénocarcinome prostatique, à partir de l'analyse immunohistochimique de foyer suspect.

Le travail pratique a été effectué sur deux cas, le premier était déjà sujet d'une étude immunohistochimique précédente révélant une lésion prostatique maligne de type adénocarcinome; d'où l'intérêt de son utilité comme témoin dans notre étude, en le comparant avec le deuxième cas, qui présente une lésion mimant un cancer. Sur ces deux cas on a réalisé deux analyses : une étude histologique à plusieurs étapes et une étude immunohistochimique durant laquelle on a réalisé l'immunomarquage P63 et P504s.

L'étude histologique des deux cas a montré les mêmes résultats que ceux trouvés dans leurs fiches (étude histologique précédente). L'immunohistochimie a permis de donner un diagnostic de certitude à notre cas suspect, par d'un côté, l'identification de la présence des cellules basales prostatiques fondée sur le marquage positif de l'anticorps P63, et de l'autre côté, par la confirmation de l'absence des cellules tumorales prostatiques, révélée par le marquage négatif de l'anticorps P504s. L'immunohistochimie a permis également de confirmer le diagnostic malin du cas atteint de l'adénocarcinome prostatique.

A travers le marquage P63/P504s, l'étude immunohistochimique a révélé un seul cas d'hyperplasie bénigne à cellules cribriformes (P63+/P504s-), et un cas de tumeur maligne (P63-/P504s+). Au cours de notre travail, cette technique a permis non seulement un diagnostic de certitude et de tris mais surtout de permettre l'adaptation de la prise en charge correspondante à chaque patient, d'éviter l'extension du cancer devant de telle technique rapide et efficace en diagnostic (éviter de tomber dans un cas faux positif) et de cribler de nouvelles formes bénignes et malignes de lésions prostatiques ce que ouvre le débat sur leurs mécanismes de carcinogénèses, et les facteurs de risques confrontés.

**Mots clés :** Adénocarcinome, immunohistochimie, p63, p504s, diagnostic suspect.



## Abstract

---

Our work is a case study of prostate cancer (CaP), to highlight the interest of the detection of P63 and P504s in prostatic adenocarcinoma, from the immunohistochemical analysis of a suspect focus.

The practical work was carried out on two cases, the first one was already the subject of a previous immunohistochemical study revealing a malignant prostatic lesion: the adenocarcinoma. Which make it really interesting to be used as a witness in our study, by comparing it with the second case that presents a lesion mimicking a cancer. On these two cases, two analyzes were performed: a multi-step histological study and an immunohistochemical study during which the P63 and P504s immunostaining was performed.

The histological study of the two cases showed the same results as those found in their charts (previous histological study). The immunohistochemistry made it possible to give a definite diagnosis to our suspected case, first, by the identification of the presence of prostatic basal cells based on the positive coloration of the P63 antibody, second, by the confirmation of the absence of prostatic tumor cells, revealed by the negative coloration of the P504s antibody. The immunohistochemistry has also confirmed the malignant diagnosis of the case with prostatic adenocarcinoma.

Through the P63 and P504s staining, the immunohistochemical study revealed a single case of benign cribriform cell hyperplasia (P63 + / P504s-), and one case of malignant tumor (P63- / P504s +). During our work, this technique allowed not only a diagnosis of certainty and sorting but above all to allow the adaptation of the corresponding care to each patient, to avoid the extension of the cancer in front of such rapid technique and effective in diagnosis (avoid falling into a false positive case) and screening for new benign and malignant forms of prostate lesions, which opens up the debate on their carcinogenesis mechanisms, and thus the risk factors involved.

**Keywords:** Adenocarcinoma, immunohistochemistry, p63, p504s, suspicious diagnosis

عملنا عبارة عن دراسة حالة لسرطان البروستاتا (CaP)، لتسليط الضوء على أهمية اكتشاف P63 و P504s في الورم الغدي البروستاتي، من خلال التحليل الكيميائي المناعي للمقر المشتبه به.

تم تنفيذ العمل التطبيقي على حالتين، الأولى كانت قد مرت بدراسة كيميائية مناعية سابقة، كاشفة بذلك عن آفة خبيثة في البروستاتا من نوع الورم الغدي، الأمر الذي زاد من أهمية استعمالها كعينة شاهدة في دراستنا عبر مقارنتها مع الحالة الثانية التي تعرض آفة تحاكي السرطان. في هاتين الحالتين، تم إجراء تحليلين: دراسة نسيجية متعددة الخطوات ودراسة كيميائية مناعية تم من خلالها إجراء التلوين المناعي P63 و P504s.

أظهرت الدراسة النسيجية للحالتين نفس النتائج الموجودة في بطاقتي بيانات كل مريض (دراسة نسيجية سابقة). ساهم التحليل الكيميائي المناعي في تقديم تشخيص مؤكد لحالتنا المشتبه بها ، من جهة من خلال تبيان وجود الخلايا القاعدية البروستاتية بناءً على الوسم الإيجابي عند المعاينة بالجسم المضاد P63 ، ومن جهة أخرى ، من خلال تأكيد غياب خلايا أورام البروستاتا، الذي تم الكشف عنه من خلال الوسم الإيجابي عند المعاينة بالجسم المضاد P504s . كما أكدت الكيمياء النسيجية المناعية التشخيص الخبيث لحالة سرطان البروستاتا.

من خلال الوسم P63 و P504s ، كشفت دراسة الكيمياء المناعية عن وجود حالة واحدة من تضخم الخلايا المصفوفة الحميد (P504s / + P63-) ، وحالة واحدة من الورم الخبيث (P504s- / P63+). خلال عملنا ، سمحت لنا هذه التقنية ليس فقط بتقديم تشخيص يقيني والفرز ولكن قبل كل شيء سمحت بتقديم رعاية صحية ملائمة حسب حالة كل مريض ، لتجنب انتشار السرطان في الجسم، بفضل سرعة هذه التقنية و جعل التشخيص فعالا (تجنب الوقوع في حالة إيجابية كاذبة) والكشف عن أشكال حميدة وخبيثة جديدة من آفات البروستاتا ، مما يفتح بابا للنقاش حول آليات حدوث السرطان، و عوامل الخطر المعنية.

**الكلمات المفتاحية :** سرطان غدي، كيمياء مناعية، P63، P504 ،تشخيص مشتبه به.

# Sommaire

---

Introduction .....	01
<b>Chapitre I : Partie bibliographie</b>	
<b>1. Rappels sur la glande prostatique .....</b>	<b>04</b>
<b>1.1. Anatomie .....</b>	<b>04</b>
<b>1.2. Embryologie .....</b>	<b>05</b>
<b>1.3. Histologie .....</b>	<b>05</b>
<b>1.4. Physiologie .....</b>	<b>08</b>
<b>2. Cancer de la prostate.....</b>	<b>08</b>
<b>2.1. Epidémiologie .....</b>	<b>08</b>
<b>2.2. Facteurs de risque .....</b>	<b>09</b>
<b>2.2.1. L'âge .....</b>	<b>09</b>
<b>2.2.2. Facteurs familiaux et prédispositions héréditaires.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2.3. Facteurs environnementaux.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2.3.1. Alimentation.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2.3.2. Facteurs géographiques.....</b>	<b>11</b>
<b>2.3. Carcinogenèse prostatique .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3.1. Evénements génétiques .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3.1.1. Suppression de NKX3.1 .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3.1.2. Suppression de PTEN.....</b>	<b>11</b>
<b>2.3.1.3. Surexpression du MYC .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3.1.4. Réarrangements du gène ETS .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3.2. Evénements épigénétiques .....</b>	<b>13</b>
<b>2.3.2.1. Hyperméthylation .....</b>	<b>13</b>

## Sommaire

---

2.3.3. Voies signalétiques impliquées dans la carcinogénèse prostatique.....	14
2.3.3.1. La voie du RA.....	14
2.3.3.2. La voie PI3K – AKT.....	15
2.4. Classification des Cancers prostatiques.....	16
2.4.1. Classification de l’OMS 2016 .....	16
2.4.2. Score de Gleason.....	17
2.4.3. Classification TNM .....	19
3. Diagnostic de l’adénocarcinome prostatique.....	19
3.1. Examen Clinique.....	20
3.2. Examens complémentaires.....	20
3.2.1. Biologiques.....	20
3.2.1.1. La PAP (phosphatase acide prostatique) .....	20
3.2.1.2. La PSA .....	20
3.2.1.3. Autres biomarqueurs .....	21
3.2.2. Imagerie.....	21
3.2.2.1. Echographie.....	21
3.2.2.2. Scanner .....	21
3.2.2.3. Scintigraphie osseuse.....	21
3.3.3.4. IRM (Imagerie par Résonance Magnétique).....	21
3.2.3. Anatomopathologiques .....	22
3.2.3.1. Technique histologique.....	22
3.2.3.2. Technique immunohistochimique (IHC).....	22
4. Les marqueurs immunohistochimiques.....	22

# Sommaire

---

4.1. La protéine 63 (P63).....	22
4.2. La protéine 504s (P504s).....	24
<b>Chapitre II : Matériel et méthodes</b>	
<b>1. MATERIEL.....</b>	<b>28</b>
1.1. Matériel biologique.....	28
1.2. Matériel non biologique.....	28
<b>2. METHODES .....</b>	<b>28</b>
2.1. Technique histologique.....	28
2.1.1. Principe .....	28
2.1.2. Mode opératoire .....	29
2.2. Technique immunohistochimique (IHC) .....	34
2.2.1. Principe.....	34
2.2.2. Mode opératoire .....	34
<b>Chapitre III : Résultats et discussion .....</b>	<b>38</b>
<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>46</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	
<b>Annexes .....</b>	

## Introduction

---

Le cancer de la prostate (CaP) est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué, et la sixième cause principale de décès par cancer chez l'homme dans le monde. 1 276000 de nouveaux cas estimés en 2018, avec environ 359 000 décès (**Culp *et al.*, 2019**).

Il touche essentiellement les sujets âgés, dont 65% dépassent les 65 ans (**Madu et Lu, 2010**). Les cas de moins de 50 ans sont rares (**Berthélémy, 2016**).

De multiples facteurs génétiques et démographiques, notamment l'âge, les antécédents familiaux, la susceptibilité génétique, et la race, contribuent à la forte incidence du CaP (**Abeshouse *et al.*, 2015**). Ces facteurs induisent l'altération de l'ADN d'une cellule qui, avec ses descendantes définit le clone tumoral. La carcinogénèse du CaP est complexe, avec une grande hétérogénéité des tumeurs constituées, du fait de l'accumulation, au cours du temps, de mutations somatiques conduisant à la création de sous-clones (**Solary, 2014**).

Les adénocarcinomes (ADK) correspondent à l'entité prédominante des CaP. Ils représentent 90% des cas (**Cofais *et al.*, 2016**), dont la variante la plus fréquente est l'ADK acineux. Il s'agit de tumeurs épithéliales qui se développent aux dépens des acini ou de petits canaux prostatiques. Elles présentent un spectre large depuis les formes très différenciées lentement évolutives, jusqu'aux carcinomes indifférenciés de mauvais pronostic. Ces derniers, posent parfois un problème de diagnostic histopathologique (**Vandenbos *et al.* 2004**).

Avec le développement des moyens de dépistage, le taux de biopsies de prostate anettement augmenté, ce qui a entraîné la détection précoce des tumeurs de très petite taille. L'analyse des biopsies prostatiques constitue le gold standard pour le diagnostic précis d'un CaP. Le recours aux techniques immunohistochimiques est devenu indispensable devant les difficultés diagnostic, de plus en plus importantes, confrontés par les pathologistes en routine : foyer minime, foyer suspect (ASAP), néoplasie intra-épithéliale (PIN), lésions mimant un cancer. Ces techniques font appel essentiellement aux marqueurs des cellules basales (la P63) et des cellules tumorales prostatiques (la P504s) (**Molinié *et al.*, 2008**).

C'est dans ce contexte que nous nous intéressons de plus près, à rechercher les particularités anatomo-pathologiques du CaP, avec revue de la littérature, et à ressortir à travers l'étude immunohistochimique, l'intérêt de l'utilisation des anticorps anti p63 et anti p504s dans le diagnostic de l'ADK acinaire de prostate. Notre travail est présenté sous forme

## Introduction

---

d'un mémoire qui comporte trois parties principales, en plus, de l'introduction et la conclusion générale :

- ✓ **Une partie bibliographique:** représente brièvement des généralités sur le cancer de la prostate, les marqueurs immunohistochimiques p63 et p504s et le diagnostic du CaP.
- ✓ **Une partie expérimentale:** représente la méthodologie expérimentale, nous rapportons 2 observations de lésions prostatiques, dont l'une correspond à un CaP, et l'autre à une lésion bénigne mimant un CaP. Ces 2 cas, sont colligés au niveau du service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du centre hospitalo-universitaire Djilali BOUNAAMA-Douéra.
- ✓ **Une partie résultats et discussion:** représente les résultats obtenus ainsi que leurs discussion.

*Partie*

*Bibliographique*

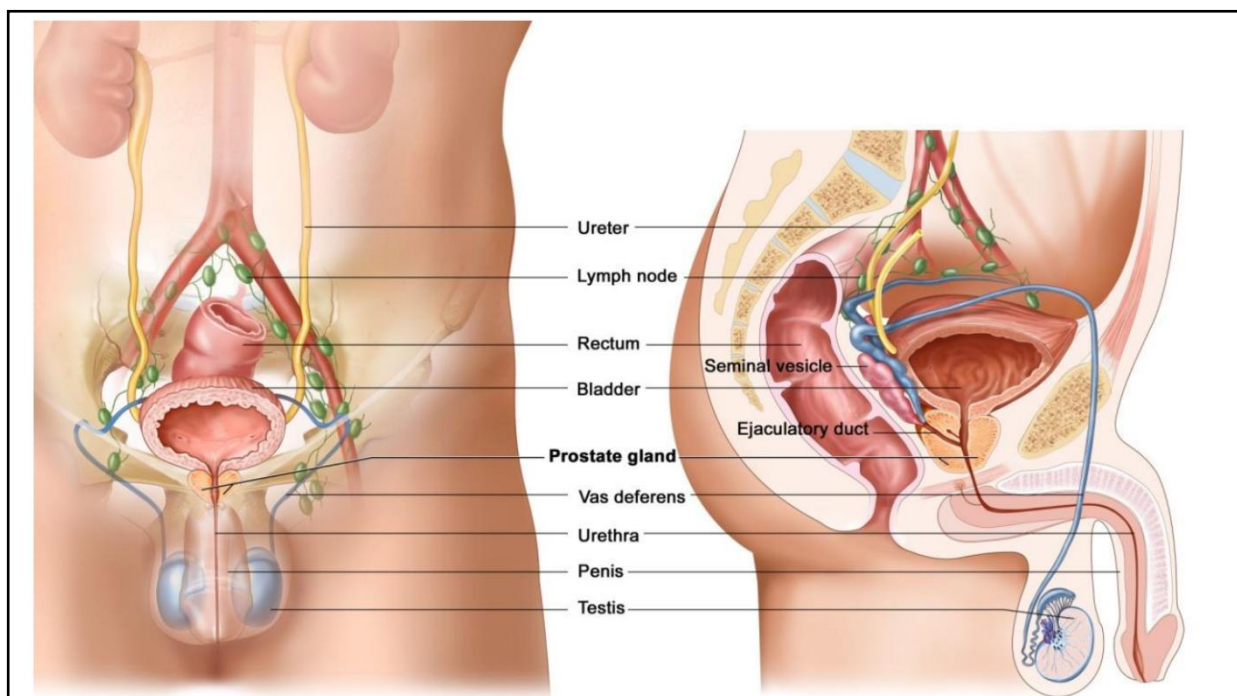


### 1. Rappels sur la glande prostatique

#### 1.1. Anatomie

La prostate est un organe, d'environ 4 cm de largeur, 3 cm de hauteur et 2 cm d'épaisseur, faisant partie des glandes annexes de l'appareil génital mâle (Colles et Buxeraud, 2019). Elle a la taille et la forme d'une châtaigne chez l'homme jeune (15-20 g); son volume augmente avec l'âge (Cofais *et al.*, 2016).

Elle est située sous la vessie, en avant du rectum. Elle est traversée par l'urètre qui, dans son trajet prostatique, reçoit les canaux déférents et éjaculateurs (Figure 1) (Berthélémy, 2016). Elle est entourée d'une pseudo-capsule composée d'une couche interne musculaire lisse et d'une couche externe de collagène (Colles et Buxeraud, 2019).



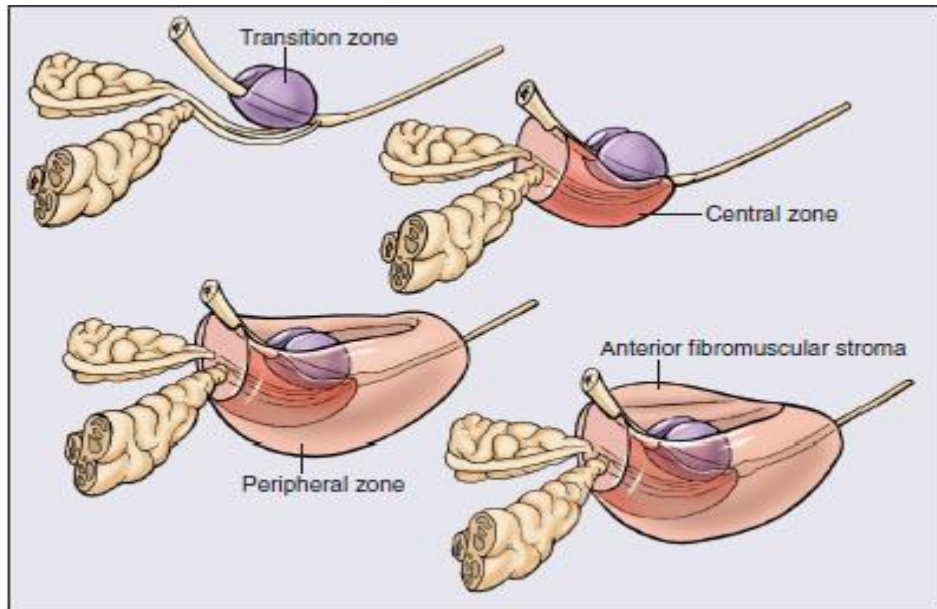
**Figure 1:** Anatomie des systèmes reproducteur et urinaire masculins (NCI, 2020)

Selon le modèle anatomique de Mc Neal (Cornu et Cussenot, 2011), la prostate est répartie en quatre zones (Figure 2):

- **La zone de transition** : elle représente 5% de la masse glandulaire prostatique. Elle est constituée de 2 lobes entourant l'urètre prostatique proximal.
- **La zone centrale** : Elle constitue 25% de la masse glandulaire prostatique. Elle est située en arrière de la zone de transition et entoure les canaux éjaculateurs (Seisen *et al.*, 2012).
- **La zone périphérique** : Elle constitue la majorité des faces apicales, postérieure et latérale de la prostate (Verse *et al.*, 2016) . Elle forme 70% de la masse glandulaire prostatique et

entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. C'est dans cette zone que la majorité des cancers se développent.

- **Le stroma fibro-musculaire:** Il est situé en antérieur. Il est constitué de fibres musculaires lisses et striées et il est complètement dépourvu de tissu glandulaire (Seisen *et al.*, 2012).



**Figure 2 :** Anatomie zonale de Mc Neal (Niederhuber *et al.*, 2020)

### 1.2. Embryologie

La prostate se développe, vers la huitième semaine de la vie intra-utérine, à partir d'un bourgeonnement du mésenchyme. Elle est partiellement d'origine mésodermique et endodermique (David et Boinet, 2019).

### 1.3. Histologie

Sur le plan histologique (Figures 3,4 et 5), la prostate est formée de deux contingents cellulaires principaux, l'épithélium glandulaire et le stroma fibromusculaire (Vandenbos *et al.*, 2004).

#### -L'épithélium glandulaire

La prostate est constituée de cinquante glandes tubulo-alvéolaires ramifiées (Tachdjian *et al.*, 2016). Le contingent épithélial glandulaire est constitué d'acini qui se groupent en lobules centrés par des canaux se jetant dans l'urètre (Vandenbos *et al.*, 2004).

Il est composé de plusieurs types de cellules:

## Partie bibliographique

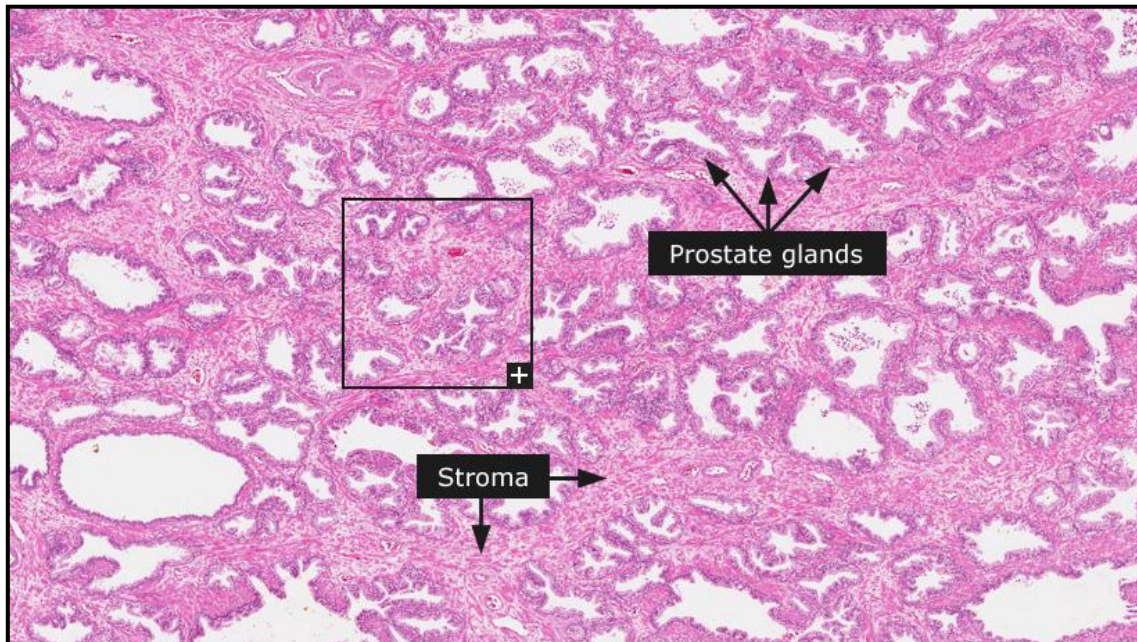
- Les cellules épithéliales, qui bordent la lumière des canaux de la glande prostatique. Elles expriment le récepteur aux androgènes (AR) et elles répondent directement aux androgènes, en stimulant la production et la sécrétion du PSA (antigène prostatique spécifique) et la phosphatase acide prostatique (PAP) (Cornu et Cussenot, 2011).

- Les cellules basales, qui sont situées à proximité de la membrane basale de l'épithélium, n'expriment pas le PSA. Elles constituent une réserve pour régénérer l'épithélium prostatique (Cornu et Cussenot, 2011). Elles expriment le marqueur P63 (Garudadri *et al.*, 2020).

-Les cellules neuroendocrines sont intriquées avec les cellules glandulaires (Vandenbos *et al.*, 2004). Ces cellules sont présentes dans tous les secteurs de la glande prostatique, n'expriment ni l'AR ni la PSA. Elle participe à la croissance et la différenciation de l'épithélium via un contrôle autocrine et paracrine (Cornu et Cussenot, 2011).

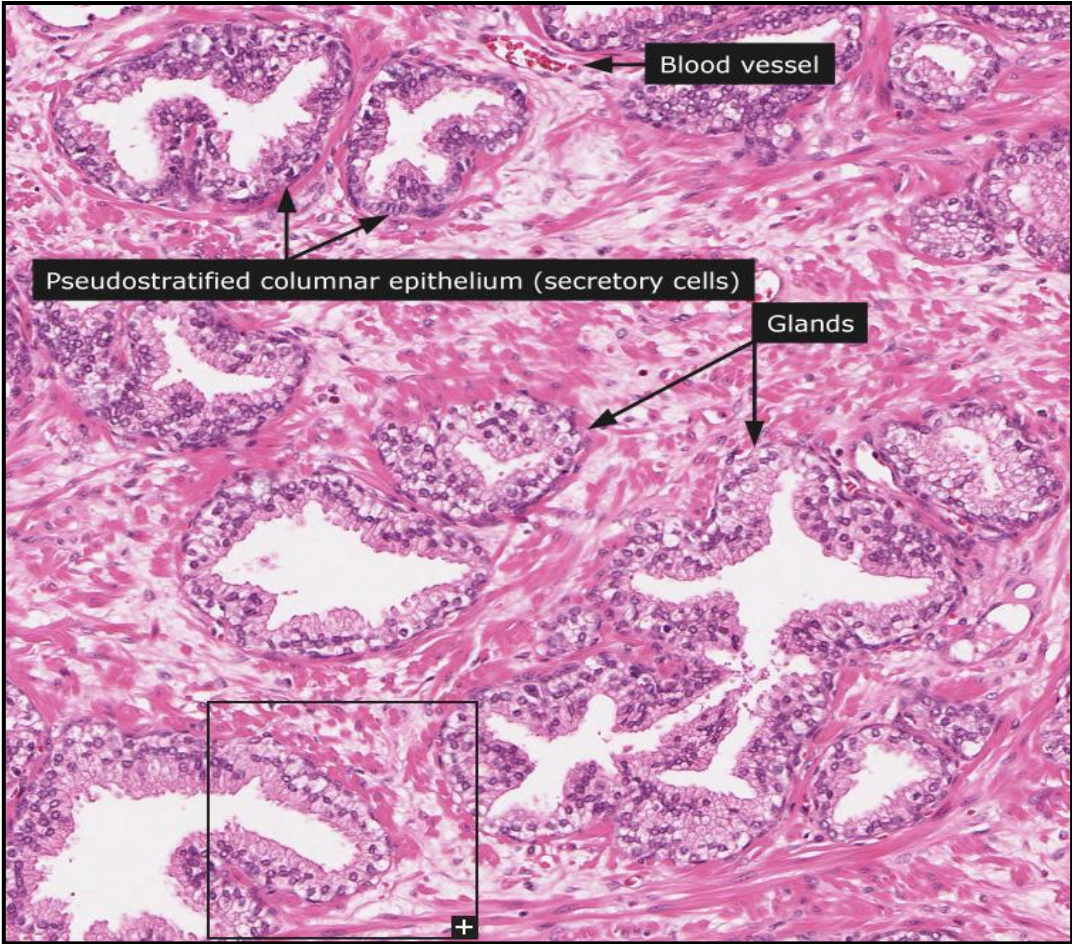
### -Stroma conjonctif (fibromusculaire)

Il contient la matrice extracellulaire, les fibroblastes, les capillaires, les cellules endothéliales lymphatiques, les cellules musculaires lisses, les cellules neuroendocrines et les axones. Ce stroma a un rôle de vecteur pour les facteurs de croissance et la communication intercellulaire par les voies paracrine. Il intervient ainsi dans la, différenciation, la croissance et la prolifération du parenchyme prostatique (Cornu et Cussenot, 2011).

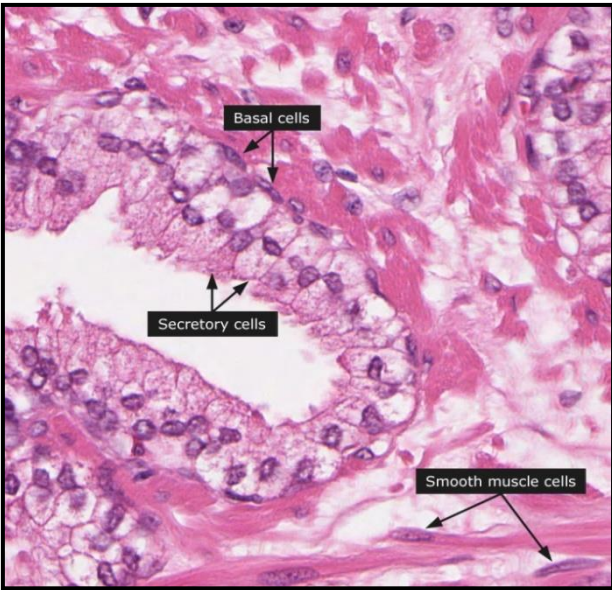


**Figure 3:** parenchyme prostatique normale à très faible grossissement (The Human Protein Atlas, 2003-2020)





**Figure 4:**parenchyme prostatique normale à grossissement moyen (The Human Protein Atlas, 2003-2020)



**Figure 5 :** glande prostatique normale à fort grossissement (The Human Protein Atlas, 2003-2020)

### 1.4. Physiologie

La glande prostatique possède une double fonction (**Seisen *et al.*, 2012**) :

- **Fonction sexuelle**

La prostate produit le liquide prostatique, constitué de PSA, citrate,  $Zn^{2+}$ , phosphatase, glucose ... (**Verze *et al.*, 2016**). Il participe à la composition du sperme (**Cofais *et al.*, 2016**), et il joue principalement un rôle de :

- Contrôle du processus d'éjaculation,
  - Régulation des protéines qui activent la maturation des spermatozoïdes (**Verze *et al.*, 2016**).
- **Miction:** La partie musculaire de la prostate par contraction arrête ou ralentit le jet d'urine (**Barron, 2012**).

La prostate est un organe hormono-dépendant dont la croissance, la différenciation cellulaire et la fonction sont sous la dépendance des androgènes et principalement de la testostérone, qui est sécrétée par les testicules (**Cornu et Cussenot, 2011**).

## 2. Cancer de la prostate

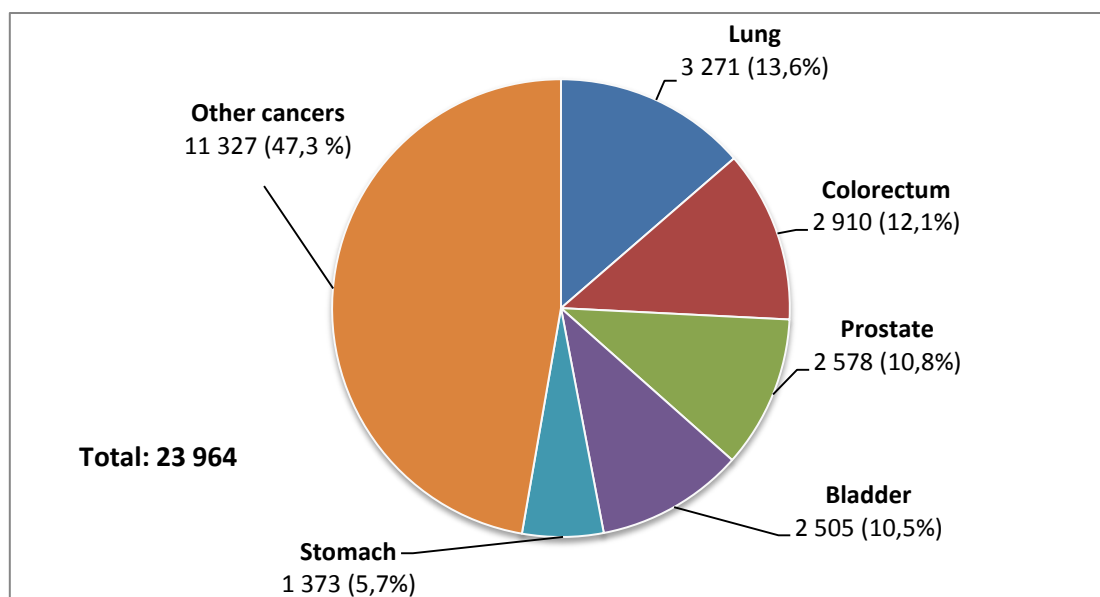
### 2.1. Epidémiologie

Dans le monde, le CaP est le deuxième cancer de l'homme, après le cancer broncho-pulmonaire. Il constitue la sixième cause principale de décès par cancer chez l'homme.

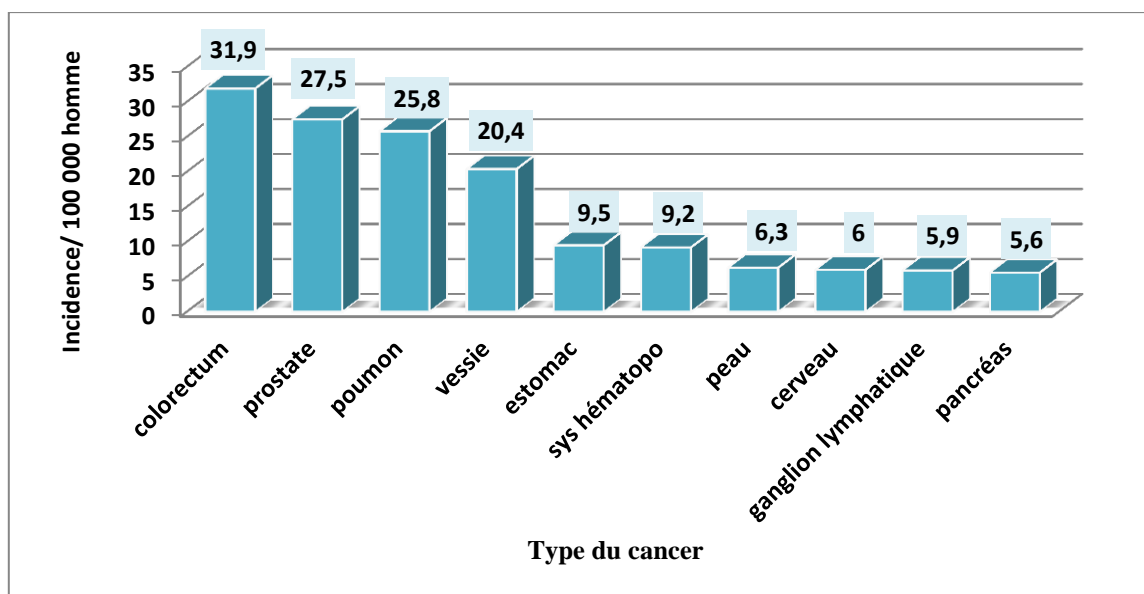
En 2018, l'incidence a atteint 1276000 nouveaux cas, avec un nombre de décès de 359 000 (**Culp *et al.*, 2019**).

En Algérie, le CaP est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme, avec un taux de 10,8 %, soit 2 578 nouveaux cas en 2018 (**GCO, 2019**) (**Figure 6**). Selon le registre de cancer d'Alger, l'incidence a atteint 27.5 cas pour chaque 100.000 homme en 2017 (**INSP, 2019**) (**Figure 7**).

## Partie bibliographique



**Figure 6 :** Nombre de nouveaux cas du cancer masculin en Algérie, en 2018 (GCO, 2019)



**Figure 7:** Localisations cancéreuses les plus fréquentes – Hommes – Alger 2017 (INSP, 2019)

## 2.2. Facteurs de risque

### 2.2.1. L'âge

L'âge est le facteur de risque le plus important. Le CaP touche le plus fréquemment l'homme âgés de plus de 50 ans, il est relativement rare avant cet âge (Berthélémy, 2016). En

effet, le vieillissement peut influencer négativement sur la régulation de l'expression des gènes dans les cellules de la prostate (Colombel *et al.*, 2010).

### 2.2.2. Facteurs familiaux et prédisposition héréditaire

Les formes dites « familiales », comportent au moins deux cas de CaP dans la famille.

Parmi ces formes familiales, on distingue les formes héréditaires, susceptibles d'être transmises au cours des générations successives. Ces derniers ne représentent globalement que 3.6 % des CaP (Fournier *et al.*, 2004).

Ces formes correspondent aux familles avec au moins 3 cas de CaP, chez les parents de premier ou du deuxième degré, ducôté paternel ou maternel, ou encore deux cas précoces avant l'âge de 55 ans. (Villers *et al.*, 2003). La transmission héréditaire peut être autosomique dominante ou liée au chromosome X.

Des gènes de prédisposition aux formes héréditaires du CaP ont été identifiés : HPCX (Xq27-28), HPC20 (20q13), HPC2 (17p11), PG1 (prostate cancer susceptibility gene1) (8p22-23) (Cussenot *et al.*, 2004).

Dans certaines formes familiales, l'association d'un CaP avec un autre type de cancer (tumeurs cérébrales, lymphomes, cancers du sein et digestifs) suggère l'existence de gènes de prédisposition communs (Cancel Tassin et Cussenot, 2005). Il existe des locus de prédisposition dans les régions chromosomiques 5q31-33, 7q32 et 19q12 seraient associés à des formes familiales particulièrement agressives de la maladie (Cussenot *et al.*, 2004).

En absence de sources familiales, on parle de formes sporadiques qui concernent 70 à 80 % des cancers (Villers *et al.*, 2003).

### 2.2.3. Facteurs environnementaux

#### 2.2.3.1. Alimentation

L'alimentation riche en graisse augmenterait le risque du CaP essentiellement par le biais des acides gras polyinsaturés (acide alpha linoléique), selon des mécanismes divers, tels que la formation des radicaux libres, qui altèrent la composition de la membrane cellulaire (Fournier *et al.*, 2004), en s'interagissant avec les lipides et en déclenchant une réaction en chaîne radicalaire. Si les dommages sont graves, ces composés peuvent tuer les cellules (De Marzo *et al.*, 2004).

### 2.2.3.2. Facteurs géographiques

Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les pays développés (Australie, Nouvelle-Zélande, Amérique du Nord, Europe du Nord et de l'Ouest) (**David et Boinet, 2019**), les plus faibles étant retrouvés en Asie (Japon, Chine..)(**Annika Parance Editeur, 2019**).

### 2.3. Carcinogenèse prostatique

Le CaP se développe par l'accumulation de divers modifications génétiques et épigénétiques, générant des tumeurs largement hétérogènes (**Packer et Mailand, 2016**).

Dans les formes sporadiques, les altérations sont acquises au cours de la vie; ce qui explique la plus grande fréquence des cancers à un âge avancé. Dans les formes héréditaires, un certain nombre d'altérations génétiques existent déjà à la naissance dans les cellules prostatiques, ce qui explique la survenue plus précoce du cancer (**Fournier et al., 2004**).

#### 2.3.1. Evénements génétiques

Les altérations génétiques sont liées à la séquence du gène (mutations, délétions, duplications). Elles sont transmissibles à travers les générations (**Colombel et al., 2010**).

##### 2.3.1.1. Suppression de NKX3.1

NKX3.1 est un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 8p21 (**Gurel et al., 2010**). Il code pour un facteur de transcription impliqué dans le contrôle négatif du développement de l'épithélium prostatique (**Packer et Maitland, 2016**). Une perte d'hétérozygotie (LOH) par délétion du 8p se voit dans 12 à 89% des néoplasies intraépithéliales prostatiques de haut grade (HPIN) et dans 35% à 86% des ADK prostatiques. La fréquence de la LOH sur le chromosome 8p augmente avec le grade et le stade avancés du CaP (**Gurel et al., 2010**).

##### 2.3.1.2. Suppression de PTEN

PTEN (phosphatase and tensin homologue) est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 10 (q23.31) (**De marzo et al., 2007**). C'est un inhibiteur de la



phosphatidylinositol 3-kinase / protéine kinase B (PI3K / Akt), voie de signalisation nécessaire à la progression du cycle cellulaire et à la survie cellulaire (**Niederhuber et al., 2020**). Une délétion du gène PTEN est observée dans environ 40% des tumeurs primaires (**Packer et Maitland, 2016**) et dans 66 % des carcinomes prostatiques métastatiques (**Molinié et al., 2008**).

### 2.3.1.3. Surexpression du MYC

Ce gène est situé dans la zone q24 du chromosome 8 (**De Marzo et al., 2007**), il code pour un facteur de transcription nucléaire qui régule la prolifération cellulaire (progression du cycle, métabolisme, synthèse protéique, fonctions mitochondriale). Sous l'effet des altérations somatiques (translocation, amplification), MYC est surexprimé dans le CaP (**Molinié et al., 2008**).

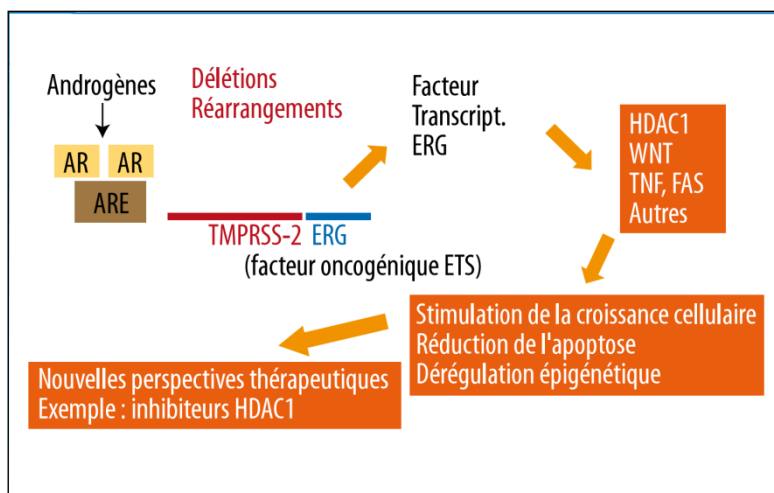
### 2.3.1.4. Réarrangements des gènes ETS

Les gènes de la famille ETS (ERG, ETV1, ETV4) codent pour des facteurs de transcription intervenant dans les voies de signalisation qui régulent la croissance cellulaire, la différenciation cellulaire et la cancérogenèse.

Le gène TMPRSS2 code pour la sérine protéase transmembranaire 2, fortement exprimée à la fois dans les cellules prostatiques normales et cancéreuses. Il possède dans ses promoteurs des séquences androgéno-dépendantes.

La mise en évidence récente de gènes de fusion TMPRSS2-ETS (TMPRSS2 et ETS situés sur le chromosome 21) dans la majorité des CaP, constitue un progrès majeur dans la connaissance des événements moléculaires précoces de la carcinogenèse prostatique (**Molinié et al., 2008**). Cette altération moléculaire est retrouvée dans 40% à 50% des cas (**Abeshouse et al., 2015**).

L'activation d'ERG par la fusion avec TMPRSS2 (**Figure 8**) serait responsable, sous l'influence d'une stimulation androgénique, de la surexpression de facteurs de transcription qui pourrait conduire à une reprogrammation épigénétique, une signalisation de WNT et une répression des voies de l'apoptose (**Molinié et al., 2008**).



**Figure 8:** Oncogénèse médiée par des androgènes après fusion/ translocation TMPRSS-2 dans les cancers de la prostate (**Beuzebec et Rébillard, 2007**)

### 2.3.2. Événements épigénétiques

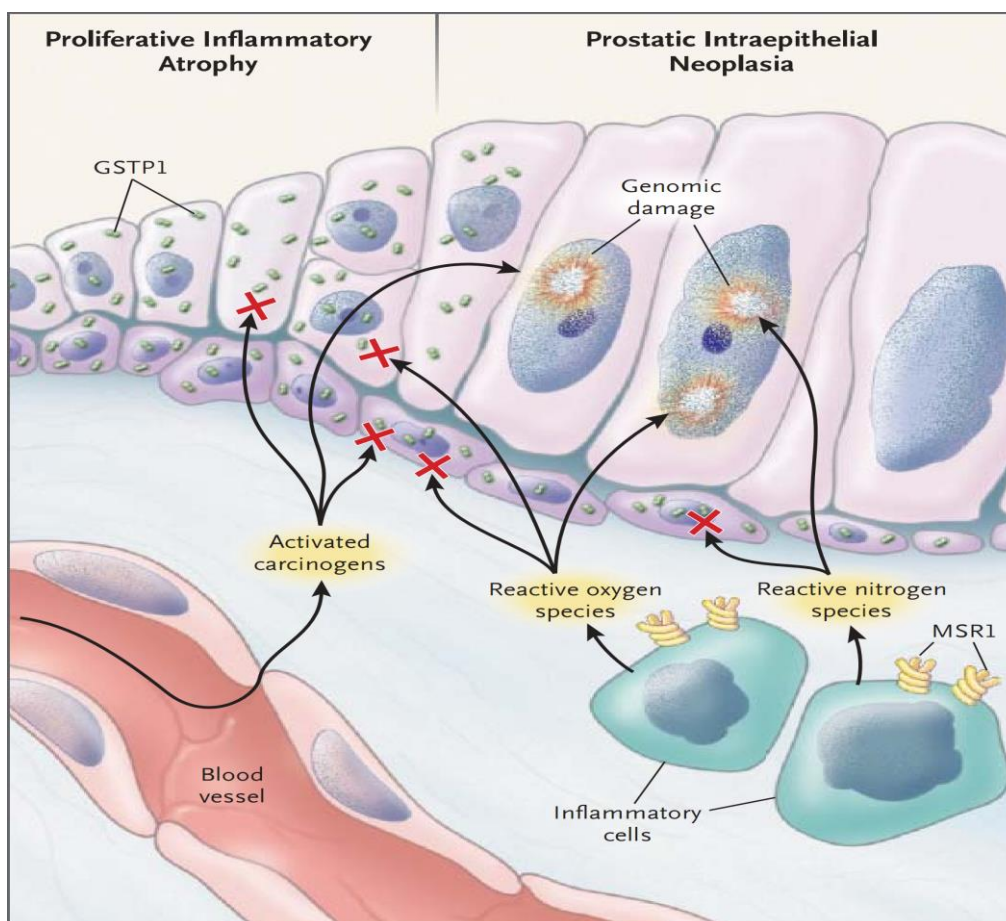
Les altérations épigénétiques induisent des changements conformationnels dans la double hélice d'ADN (**Albanyet al., 2011**), sans toucher à la séquence des gènes (**Bougnères, 2014**). Elles modifient l'accès des facteurs de transcription aux régions promotrices en amont des séquences codantes (**Albanyet al., 2011**), ce qui permet de réguler l'expression (**Nicaud, 2017**).

#### 2.3.2.1. Hyperméthylation

L'hyperméthylation des séquences d'îlots CpG du promoteur du gène de la glutathion S transférase (GSTPI) (**De Marzo et al., 2004**), le rend inactif (**Figure 9, annexe 01**), empêchant son rôle protecteur contre la génotoxicité de certains carcinogènes. Cette altération est fortement liée à la carcinogénèse prostatique, observée dans plus de 90 % des cancers et 75 % des lésions de HPIN. D'autres gènes sont réprimés de la même façon : EDNRB qui code pour le récepteur à l'endothéline B, CD44 qui a un rôle de gène suppresseur de métastases, Er- $\alpha$  et ER- $\beta$  qui codent respectivement pour les récepteurs aux œstrogènes  $\alpha$  et  $\beta$  (**Fournier et al., 2004**).

Les cancérogènes alimentaires, activés par les enzymes du cytochrome P-450 du foie, et les carcinogènes oxydants, élaborés par des cellules inflammatoires (exprimant le récepteur trimérique macrophage-piégeur MSR1), peuvent être détoxifiés dans les cellules épithéliales basales et dans les cellules d'atrophie inflammatoire proliférative par la classe  $\pi$  de la

glutathion S-transférase (GSTP1, représentée sous forme de dimère). Les cellules de néoplasie intraépithéliale prostatique sont comme les cellules cancéreuses, dépourvues de GSTP1, et elles subissent des lésions génomiques médiées par de tels cancérigènes. On pense que ces cellules sont des précurseurs du CaP. Un X rouge est utilisé pour indiquer l'interception et la désintoxication des cancérigènes (Nelson *et al.*, 2003) (Figure 10).



**Figure 10** : Perte de l'activité de gardien GSTP1 dans les cellules de la prostate et vulnérabilité accrue aux dommages génomiques induits par des agents cancérigènes (Nelson *et al.*, 2003)

### 2.3.3. Voies signalétiques impliquées dans la carcinogénèse prostatique

#### 2.3.3.1. La voie du RA

Le récepteur des androgènes (AR) joue un rôle central dans la croissance et le développement normaux de la prostate, ainsi que dans la carcinogénèse de la prostate et la progression vers une maladie indépendante des androgènes (Lonergan et Tindall, 2011).

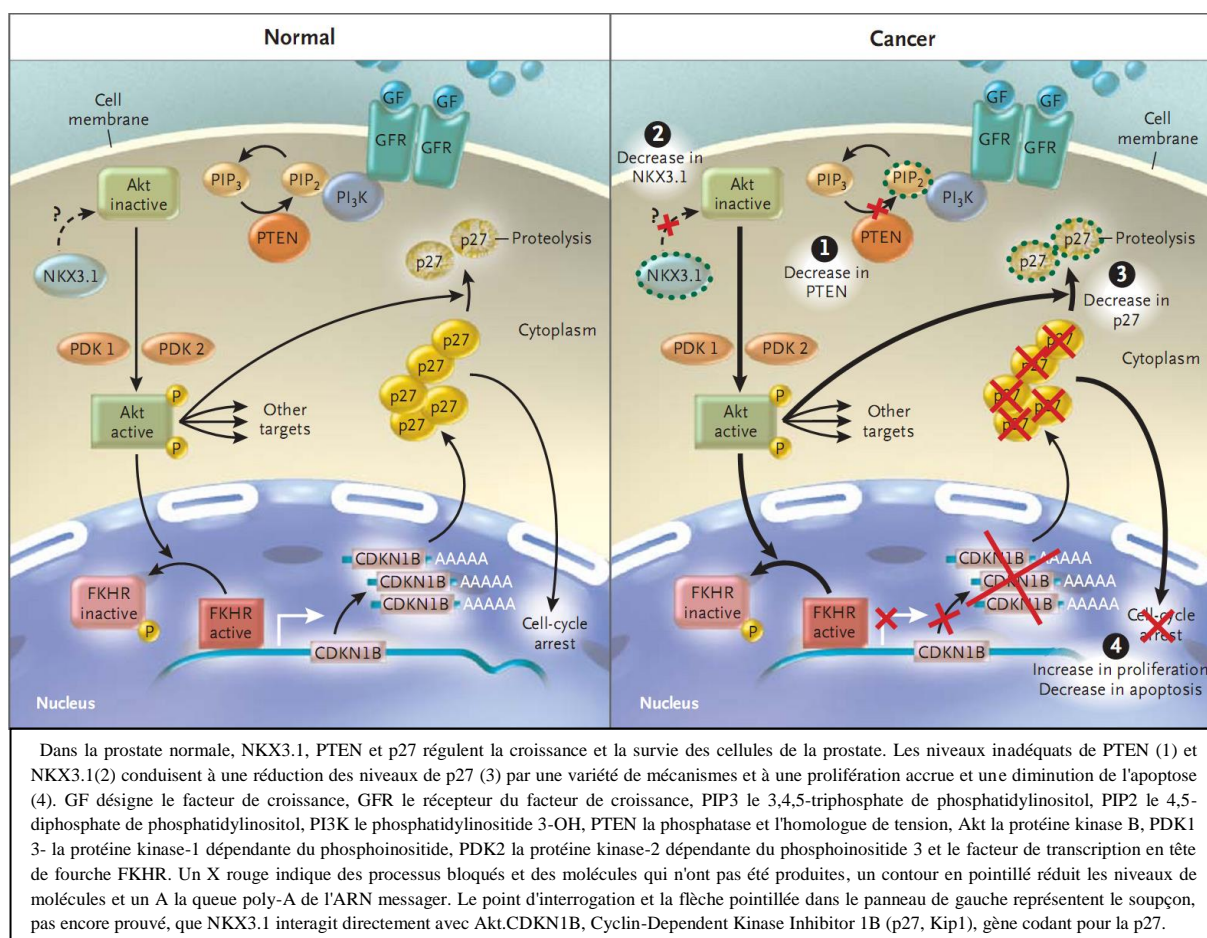
Selon **Abeshouse *et al.*, (2015)**, les CaP primitifs présentent une large gamme d'activité des AR. Leur étude démontre pour la première fois, une association directe entre des mutations dans SPOP ou FOXA1 et une augmentation de la transcription induite par l'AR dans les cancers de la prostate humaine.

### 2.3.3.2. La voie PI3K – AKT

La voie PI3K –AKT est l'une des principales voies de transduction du signal qui favorisent la croissance, la survie et la prolifération des cellules qui régulent le métabolisme cellulaire, le développement tumoral, la croissance, la prolifération, les métastases et la réorganisation du cytosquelette (**De Muga *et al.*, 2010**).

PI3K est une protéine kinase (EGFR, IGF -IR,...) associée à la membrane plasmique. Il y a trois classes; ce sont les PI3K de classe IA qui sont clairement impliqués dans les cancers humains y compris le CaP. De plus, cette classe est généralement en aval des récepteurs tyrosine kinases (RTK). L'activation de ces récepteurs au niveau de la membrane cellulaire entraîne des changements conformationnels qui suppriment l'auto-inhibition du domaine catalytique de la PI3K. Une fois activé, PI3K catalyse la phosphorylation de PIP2 pour produire PIP3. La liaison de PIP3 à l'Akt active la kinase 1 phosphoinositide-dépendante (PDK1), qui va avec la PDK2 phosphoryler l'Akt. Une fois phosphorylée, l'Akt activé peut activer de nombreuses fonctions en aval via son activité kinase (**Figure 11**). La voie PI3K / Akt est antagonisée par plusieurs phosphatases, dont le PTEN, la PH domain and Leucine rich repeat Protein Phosphatase (PHLPP), la phosphatase acide prostatique cellulaire, PP2A et INPP4B. La perte génétique ou une autre inactivation de ces phosphatases entraîne une plus grande quantité de phospho-Akt et une signalisation oncogénique accrue ou prolongée subséquente (**Toren et Zoubeidi, 2014**).

## Partie bibliographique



**Figure 11:** Événements moléculaires dans la pathogenèse du cancer de la prostate

(Nelson *et al.*, 2003)

### 1.4. Classification des CaP

#### 1.4.1. Classification de l'OMS 2016

La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est une classification qui englobe tous les types et les variantes de tous les cancers.

La classification OMS des cancers prostatiques 2016 est d'actualité, Elle comporte, par rapport à la classification 2004, l'introduction de nouvelles variantes de l'ADK acineux comme l'ADK microkystique et l'ADK à cellules géantes pléomorphes, une nouvelle entité (carcinome intraductal), et de nouveaux marqueurs immunohistochimiques pour le diagnostic, le classement, et la stratification des risques ainsi que la génétique moléculaire de l'ADK acineux (Humphrey *et al.*, 2016).

La classification OMS 2016 des tumeurs de la prostate est résumée dans la **Figure 12**.



## Partie bibliographique

<b>Epithelial tumours</b>		Acute myeloid leukaemia	9861/3
<i>Glandular neoplasms</i>		B lymphoblastic leukaemia/lymphoma	9811/3
<b>Acinar adenocarcinoma</b>	8140/3	<b>Miscellaneous tumours</b>	
Atrophic		Cystadenoma	8440/0
Pseudohyperplastic		Nephroblastoma	8960/3
Microcystic		Rhabdoid tumour	8963/3
Foamy gland		Germ cell tumours	
Mucinous (colloid)	8480/3	Clear cell adenocarcinoma	8310/3
Signet ring-like cell	8490/3	Melanoma	8720/3
Pleomorphic giant cell		Paraganglioma	8693/1
Sarcomatoid	8572/3	Neuroblastoma	9500/3
Prostatic intraepithelial neoplasia, high-grade	8148/2	<b>Metastatic tumours</b>	
Intraductal carcinoma	8500/2		
Ductal adenocarcinoma	8500/3	<i>Tumours of the seminal vesicles</i>	
Cribriform	8201/3	<b>Epithelial tumours</b>	
Papillary	8260/3	Adenocarcinoma	8140/3
Solid	8230/3	Squamous cell carcinoma	8070/3
Urothelial carcinoma	8120/3	<b>Mixed epithelial and stromal tumours</b>	
<i>Squamous neoplasms</i>		Cystadenoma	8440/0
Adenosquamous carcinoma	8560/3	<b>Mesenchymal tumours</b>	
Squamous cell carcinoma	8070/3	Leiomyoma	8890/0
Basal cell carcinoma	8147/3	Schwannoma	9560/0
<b>Neuroendocrine tumours</b>		Mammary-type myofibroblastoma	8825/0
Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation	8574/3	Gastrointestinal stromal tumour, NOS	8936/1
Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3	Angiosarcoma	9120/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Liposarcoma	8850/3
<b>Mesenchymal tumours</b>		Solitary fibrous tumour	8815/1
Stromal tumour of uncertain malignant potential	8935/1	Haemangiopericytoma	9150/1
Stromal sarcoma	8935/3	<b>Miscellaneous tumours</b>	
Leiomyosarcoma	8890/3	Choriocarcinoma	9100/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3	Seminoma	9061/3
Leiomyoma	8890/0	Well-differentiated neuroendocrine tumour / carcinoid tumour	8240/3
Angiosarcoma	9120/3	Lymphomas	
Synovial sarcoma	9040/3	Ewing sarcoma	9364/3
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1	<b>Metastatic tumours</b>	
Osteosarcoma	9180/3		
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	8802/3		
Solitary fibrous tumour	8815/1		
Solitary fibrous tumour, malignant	8815/3		
Haemangioma	9120/0		
Granular cell tumour	9580/0		
<b>Haematolymphoid tumours</b>			
Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3		
Chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma	9823/3		
Follicular lymphoma	9690/3		
Mantle cell lymphoma	9673/3		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [917A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification [756A], taking into account changes in our understanding of these lesions.

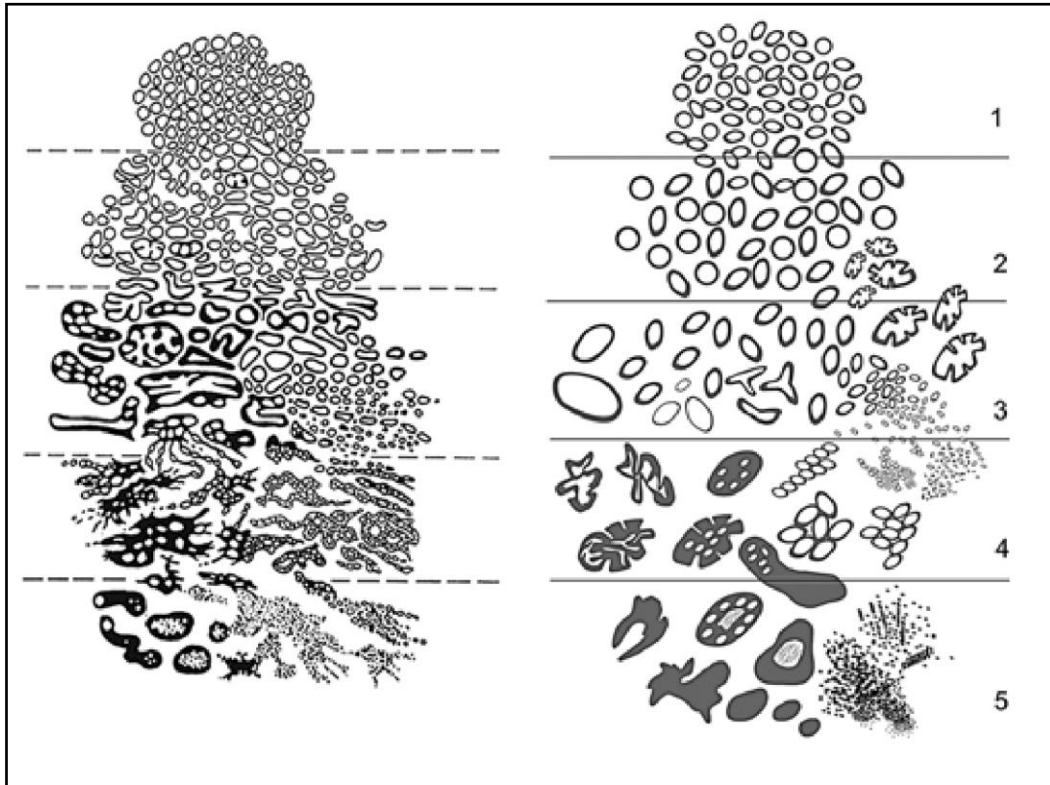
**Figure 12** : Classification de l'OMS des tumeurs de la prostate (Humphrey *et al.*, 2016)

### 1.4.2. Score de Gleason

Le score de Gleason (GS) est une classification anatomopathologique utilisée pour exprimer les résultats obtenus sur les biopsies prostatiques, les copeaux de résection endoscopique ou les pièces de prostatectomie (Berthélémy, 2016).

Le score de Gleason est un score histopronostic, permettant d'évaluer l'agressivité (Salomon, 2014) et l'évolutivité de l'ADK prostatique (Qarro *et al.*, 2012).

Il comporte 5 grades, allant de 1(bien différencié) à 5 (indifférencié) selon l'architecture glandulaire de la tumeur (Fournier, 2004). Mais les grades 1 et 2 ne sont plus utilisés (Matoso et Epstein, 2016) (Figure 13). Le GS s'établit en effectuant la somme des deux grades les plus représentés dans un ordre décroissant (Mokeddem *et al.*, 2017). Exp: SG : 4+3=7.



**Figure 13:** Adénocarcinome prostatique: Gleason original (à gauche) et modifiés (ISUP) en 2015(à droite) (Epstein *et al.*, 2016)

### 1.4.3. Groupes pronostics

Une nouvelle classification a été proposée par la société internationale de pathologie urologique (ISUP) en 2014 et adoptée par l'OMS en 2016, avec les groupes pronostics suivants (Tableau I)

## Partie bibliographique

**Tableau I :** Groupes pronostics de la classification ISUP 2014/OMS 2016

SG	Groupe ISUP	Pronostic
6=3+3	I	Bon pronostic pas méta
7=3+4	II	Peu de risque méta
7=4+3	III	Risque + élevé / II
8=4+4/3+5/5+3	IV	Meilleur /V
SG 9 et 10	V	Mauvais Pc

(OMS, 2016)

### 1.4.3. Classification TNM

Le système TNM est reconnu mondialement depuis des décennies comme la référence de stadification des cancers, en participant à l'évaluation de pronostic (**Paner *et al.*, 2017**).

Il prend en compte trois critères :

- La taille de la tumeur (T pour tumor en anglais)
- La présence ou l'absence de cellules cancéreuses dans les ganglions (N pour node, qui signifie ganglion en anglais)
- La présence ou l'absence de métastases (M pour metastase) (**Berthélémy, 2016**).

Par ailleurs, il existe une classification cTNM et pTNM:

**La classification clinique (cTNM) :** s'appuie sur les données disponibles en pré-thérapeutique, basées sur l'examen clinique, les biopsies et les examens complémentaires (endoscopie, imagerie) (**HAS, 2012**) (**Tableau II, annexe 02**).

**La classification pathologique (pTNM) :** complète la classification TNM en tenant compte de l'examen histopathologique de la pièce opératoire. On doit prendre en compte le pT le plus élevé si deux résultats sont à disposition (**HAS, 2012**) (**Tableau III, annexe 02**).

### 3. Diagnostic de l'ADK prostatique

Le CaP n'engendre le plus souvent aucun symptôme au début de son évolution (**Carretier *et al.*, 2005**). La communauté médicale s'accorde donc sur la nécessité de disposer des méthodes fiables pour le diagnostic : Le trépieds, toucher rectal (TR), PSA et ses dérivés, et échographie (**Colombel *et al.*, 2010**).



### 3.1. Examen clinique

Au début du diagnostic, un interrogatoire médical du patient consultant est fait sur ses antécédents personnels et familiaux (Cofais *et al.*, 2016).

L'examen clinique systématiquement pratiqué est le TR, il s'agit d'un examen de routine, simple et rapide, qu'il convient de réaliser annuellement à partir de 50 ans (David et Boinet, 2019). Il permet d'évaluer la taille de la prostate, sa consistance, ainsi que de détecter d'éventuelles anomalies perceptibles au toucher (augmentation de la taille, zone plus dure...) (Cofais *et al.*, 2016). Il permet également de diagnostiquer des formes agressives du CaP à PSA normal (Terrier *et al.*, 2017). La sensibilité de cet examen dépend de l'attention et de l'expertise de l'examineur (Saad et Perotte, 2003).

### 3.2. Examens complémentaires

#### 3.2.1. Biologiques

**3.2.1.1. La PAP (phosphatase acide prostatique) :** Sur le plan biologique, la PAP est rapidement devenue l'examen de référence dans la recherche du CaP, mais à cause de multiples raisons, elle a été remplacée par un autre marqueur enzymatique prostatique ; le PSA (Seitz et Djavan, 2006).

**3.2.1.2. Le PSA :** une glycoprotéine, considérée comme un marqueur biologique non spécifique du CaP, en effet, il peut s'élever dans le sérum aux cours de diverses maladies prostatiques bénignes (Diakité *et al.*, 2019). Une valeur  $>4\text{ng/mL}$  est généralement considérée comme anormale mais elle doit être interprétée en fonction de l'âge, du contexte clinique ou de la taille de la prostate (Bérthélemy, 2016).

**Rapport PSA libre/PSA total :** La valeur seuil retenue en faveur d'un CaP est de 15% (Khelafi *et al.*, 2016).

**3.2.1.3. PCA3 :** le PCA3 est un gène non codant exprimé exclusivement par le CaP. C'est l'ARNm du PCA3 qui est dosé dans les urines après massage prostatique : le résultat de ce dosage permet d'établir un score obtenu par le rapport des ARNm du PCA3 et du PSA urinaire. Le score PCA3 est actuellement plus sensible et plus spécifique que le PSA (Khelafi *et al.*, 2016).

**3.2.1.4. Autres biomarqueurs :** De nombreux biomarqueurs sanguins, urinaires et tissulaires sont utilisés pour le diagnostic précoce du CaP (Tableau IV).

**Tableau IV** : Autres biomarqueurs utilisés pour le diagnostic précoce du CaP

<b>Biomarqueurs sanguin</b>	<b>Biomarqueurs Urinaire</b>	<b>Biomarqueurs Tissulaire</b>
- Phi - 4K score - Pro PSA	- Mips (PCA3 + T2 score)	- Oncotype DX (Gps) - Prolaris - Decipher

(*Khelafi et al., 2016* et *Rozetet et al., 2018*)

### 3.2.2. Imagerie

#### 3.2.2.1. Echographie

Est un examen de référence pour la réalisation des biopsies (*Rozet et al., 2016*) chez les hommes qui présentent un taux élevé de PSA (*Ahmed et al., 2017*).

Elle est utilisée pour l'évaluation du volume prostatique, l'évaluation du résidu post-mictionnel et pour le guidage des biopsies (*Rozet et al., 2018*).

#### 3.2.2.2. Scanner

Est utilisé pour détecter les métastases éventuelles dans les ganglions lymphatiques (*Rozet et al., 2011*).

#### 3.2.2.3. Scintigraphie osseuse

Scintigraphie osseuse est l'examen le plus prescrit pour la recherche de localisation osseuse secondaire, mais ces performances sont limitées par son manque de spécificité (*Michaud et Touijer, 2016*).

#### 3.2.2.4. IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)

L'Imagerie par Résonance Magnétique de la prostate est la modalité d'imagerie de choix pour la détection, et la localisation du CaP. Cet examen a le potentiel de fournir des informations sur le volume, l'agressivité et l'extension locale du CaP (*Renard-Penna et al., 2015*).

A l'avenir, la place de l'IRM prostatique serait en quelque sorte un test de « triage » pour la pratique ou non de la biopsie. Cependant, l'IRM a marqué des limites, elle permet de repérer seulement des cancers de volume déjà important, de plus de 10mm de diamètre ou agressifs (grade 4 ou 5) (*AFU, 2012*).

### 3.2.3. Anatomopathologiques

#### 3.2.3.1. Technique histologique (Technique morphologique)

Par l'utilisation de colorants histochimiques de routine (qui seront détaillés dans le chapitre matériels et méthode).

#### 3.2.3.2. Technique immunohistochimique (IHC)

La diversité des aspects architecturaux du carcinome prostatique élargie le spectre des diagnostics différentiels notamment avec les lésions bénignes, en particulier sur biopsies, ce qui constitue un véritable challenge pour le pathologiste à poser le diagnostic définitif.

De plus, La mortalité élevée du CaP chez l'homme et la faible spécificité du dosage de la PSA sérique représentent également d'autres problèmes de diagnostic (**Ouyang et al., 2011**). Tout ça a suscité un grand intérêt pour la recherche de nouveaux biomarqueurs capables de détecter spécifiquement le CaP à un stade plus précoce. Cela par la technique d'immunohistochimie (**Molinié, 2013 et Ouyang et al., 2011**) ; faisant appel aux marqueurs ; des cellules basales: HMCK (34 BE12), CK 5/6 et p63 (**Paner et al., 2008 et Rathode et al., 2014**) ; et des cellules tumorales prostatiques: p504s (**Garudadri et al., 2020**).

(latechnique sera détaillée dans le chapitre matériels et méthode).

### 4. Marqueurs immunohistochimiques p63 et p504s

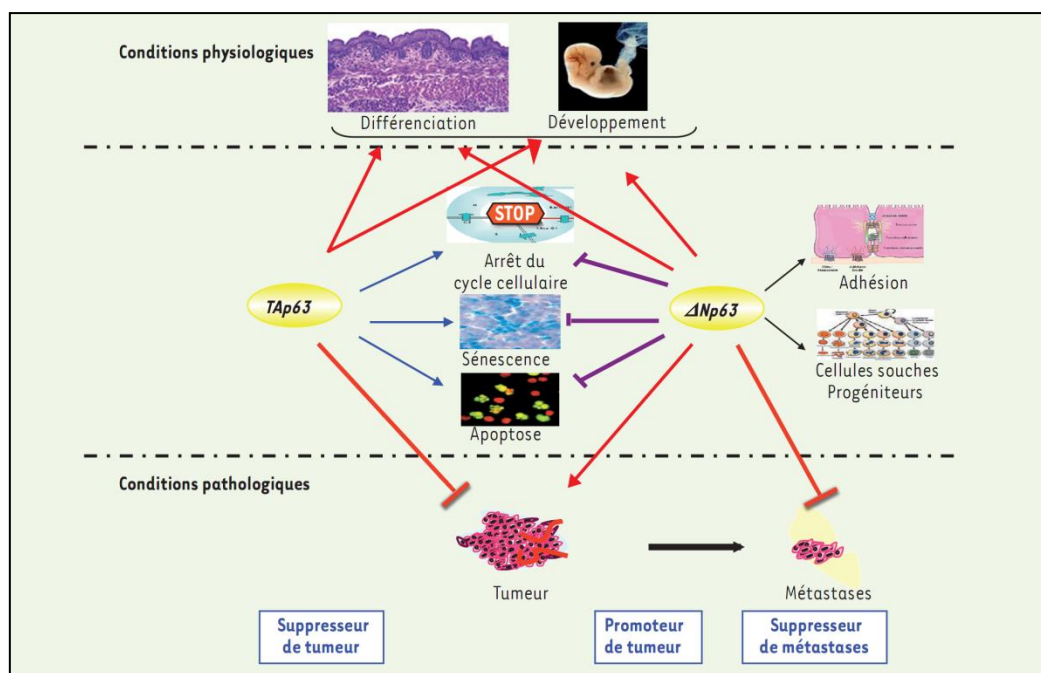
#### 4.1. La protéine 63 (p63)

La p63 est une protéine nucléaire (**Rashed et al., 2015**) codée par un gène localisé sur le chromosome humain 3q27-29 (**Yassin et al., 2014**). Ce gène partage une homologie avec le gène suppresseur de tumeur p53 (**Leite et al., 2010**). La protéine p63 est principalement présente dans les cellules basales des épithéliums normaux de l'exocol, de l'œsophage, de la peau, de l'amygdale, de l'urothélium, du vagin, des bronches et de la prostate (**Dako, 2017**), elle est également exprimée dans les cellules myoépithéliales du sein (**Bonacho et al., 2019**).

Le gène p63 code pour plusieurs isoformes : les isoformes possédant un domaine de transactivation N-terminal puissant (isoformes TAp63) et les isoformes ne possédant pas ce domaine (isoformes  $\Delta$ Np63), aux fonctions souvent antagonistes. Chez l'adulte,  $\Delta$ Np63 contrôle la prolifération, l'adhésion et la différenciation cellulaires et TAp63, contrôle l'apoptose, la sénescence et la stabilité génomique des cellules germinales.

## Partie bibliographique

L'équilibre de l'expression de ces deux isoformes contrôle l'homéostasie tissulaire en modulant la prolifération et/ou la survie, selon le tissu et l'état de différenciation de la cellule. Dans les tumeurs, la perte de TAp63 et la surexpression de  $\Delta$ Np63 sont souvent observées, et  $\Delta$ Np63 est considérée comme un promoteur de tumeur (Caron de Fromentel *et al.*, 2012)(Figure 14).



**Figure 14 :** Principales fonctions de TAp63 et  $\Delta$ Np63 au cours du développement, chez l'adulte et au cours de la tumorigénèse (Caron de Fromentel *et al.*, 2012)

En IHC, la p63 est utilisée pour évaluer la présence de cellules basales normales, distinguant ainsi les cellules bénignes et les glandes malignes (Rashed *et al.*, 2015), par l'utilisation des AC p63, monoclonaux (Singh *et al.*, 2014) ou polyclonaux, de souris (Dako, 2017), de lapin (Deng *et al.*, 2020) ou de chèvre (Belgacemi *et al.*, 2019), dont les isotypes sont: IgG (Clinisciences, 2018-2020), IgG1 pour p63 alpha (Interchim, 1970-2020), IgG2a, kappa (Dako, 2017).

L'anticorps p63 possède une sensibilité de 90% et spécificité de 100% (Singh *et al.*, 2014).

### 4.2. La protéine 504s (p504s)

Le gène p504s, localisé sur le chromosome 5 en 5p1, code pour une protéine cytoplasmique, de 382 acides aminés, correspondant à une enzyme ( $\alpha$ -méthylacyl CoA racemase, AMACR) peroxydomale et mitochondriale intervenant dans la b $\beta$ -oxydation des acides gras, et le m $\acute$ tabolisme des acides biliaires (**Ji et al., 2019**).

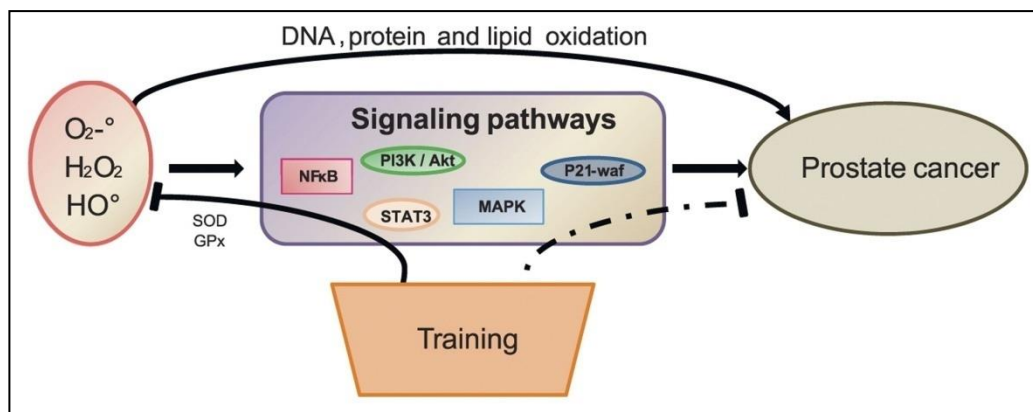
Il a d $\acute$ ja  $\acute$ te d $\acute$ montr $\acute$ e que l'AMACR est surexprim $\acute$ e dans le CaP localis $\acute$ e et m $\acute$ tastatique et dans la PIN de haut grade, mais pas dans les glandes prostatiques normales (**Abbas, 2014**).

Son marquage est faible ou absent dans les hyperplasies et dans la prostate normale (**Etheridge et al., 2018**).

Dix variantes d' $\acute$ pissage diff $\acute$ rentes d'AMACR ont  $\acute$ te rapport $\acute$ es: AMACR 1A, 2A, 2As et 1Adel (variantes A), 1B, 1BL, 1BLd, 1BLi et 2B (variantes B). Seuls AMACR 1A et 1Adel poss $\acute$ dent un signal de criblage mitochondrial, tandis qu'un signal peroxydomale est uniquement pr $\acute$ sent dans AMACR 1A. Ces deux variantes sont produites aux niveaux les plus  $\acute$ lev $\acute$ s dans le CaP par rapport au tissu non malin. De plus, des polymorphismes mononucl $\acute$ otidiques (SNP) sont identifi $\acute$ s au niveau des s $\acute$ quences des variantes A, surtout au niveau d'AMACR 1A et 1Adel. Des  $\acute$ tudes ciblant des s $\acute$ quences sp $\acute$ cifiques aux variantes d' $\acute$ pissage A, par des anticorps montrent la r $\acute$ duction attendue de la croissance des cellules canc $\acute$ reuses. Ses preuves soutiennent l'id $\acute$ ee que les niveaux d'AMACR A1 et 1Adel et l'activit $\acute$ e rac $\acute$ mase sont importants dans la progression du CaP.

Ces concentrations accrues de prot $\acute$ eine AMACR et d'activit $\acute$ e peuvent  $\acute$ tre dues  $\acute$  des changements dans les niveaux d'acides biliaires (**Lloyd et al., 2013**), pr $\acute$ sents abondamment dans certains aliments riches en acides gras  $\grave$  cha $\acute$ ne ramifi $\acute$ ee (**Kong et al., 2020**). La  $\beta$ -oxydation de ces acides gras et la synth $\acute$ se des acides biliaires n $\acute$ cessitent la transition inverse du (2R) -m $\acute$ thylacyl-CoA et du (2S) -m $\acute$ thylacyl-CoA, catalis $\acute$ ee par AMACR (**Popov et al., 2018**). Il est  $\acute$ galement possible que l'activit $\acute$ e AMACR peroxydomale soit augment $\acute$ ee pour activer la  $\beta$ -oxydation et augmenter la production de peroxyde cellulaire, quelle que soit l'expression de la catalase. En cons $\acute$ quence, il favorise les dommages  $\grave$  l'ADN dans les cellules canc $\acute$ reuses de la prostate, conduisant  $\grave$  un environnement oxydatif (**Kong et al., 2020**). De nombreux facteurs (Environnement, facteurs de croissance, cytokines, androg $\acute$ nes, inflammation) peuvent conduire  $\grave$  l'activation de diverses voies de signalisation impliquant MAPK, Akt, et des facteurs de transcription (STAT3, NF-kB, etc). La transcription de g $\acute$ nes cibl $\acute$ s contribue au d $\acute$ veloppement du CaP. Toutes ces voies de signalisation sont r $\acute$ gul $\acute$ es par

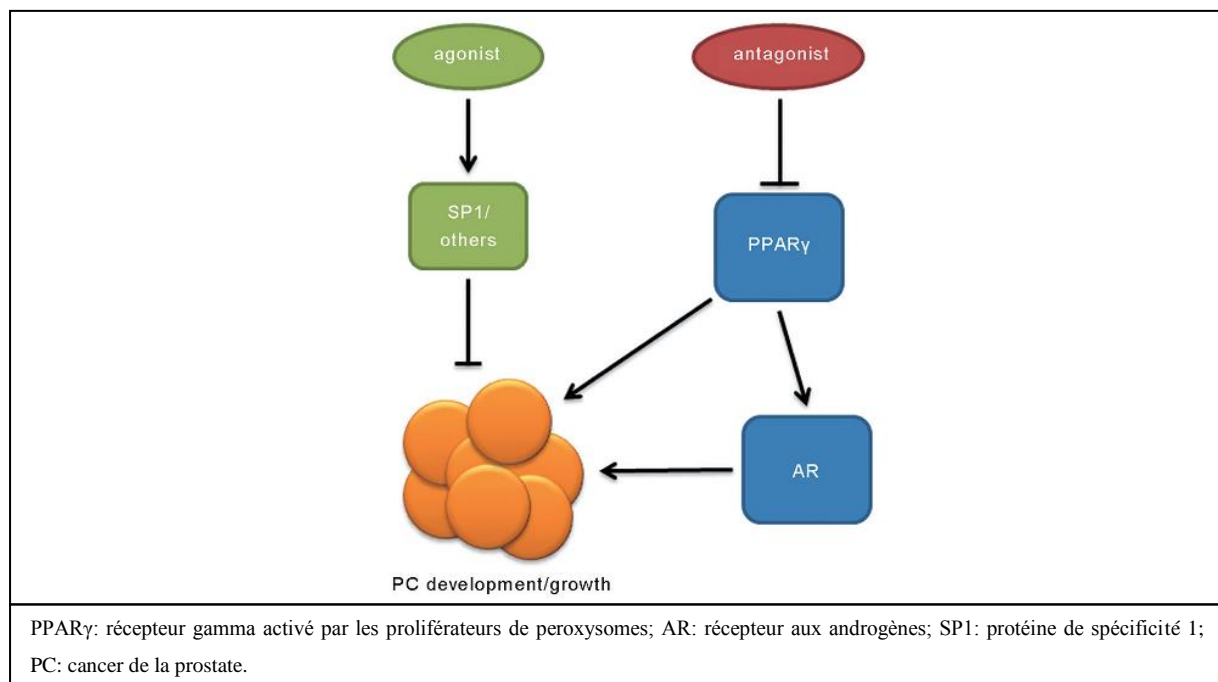
la production de  $H_2O_2$ . L'exercice physique peut être une potentielle stratégie qui peut réguler le stress oxydatif (Rebillard *et al.*, 2013)(Figure 15).



**Figure 15** : L'activité physique pourrait empêcher l'initiation et le développement du cancer de la prostate (Rebillard *et al.*, 2013)

Chez l'homme, les acides biliaires agissent sur différents récepteurs nucléaires (FXR, PPAR...). Des études sur des puces à ADN ont montrées une augmentation des niveaux de PPAR $\gamma$  (récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes) dans le CaP localisé et avancé par rapport aux tissus bénins (Lloyd *et al.*, 2013). D'autres études montrent que l'expression de PPAR $\gamma$  augmente avec le grade / stade du cancer. En effet, ont indiqué que PPAR $\gamma$  jouait un rôle oncogène dans le développement et la progression du CaP, à la fois par des moyens dépendants de l'AR et indépendants de l'AR. Les agonistes de PPAR $\gamma$  peuvent inhiber la croissance des cellules cancéreuses de la prostate, mais il a été démontré que cela se fait par des mécanismes indépendants de PPAR $\gamma$  (Elix *et al.*, 2018) (Figure 16).

## Partie bibliographique



**Figure 16:** Le rôle du PPAR $\gamma$  et des ligands dans la croissance du cancer de la prostate (Elix *et al.*, 2018)

En IHC, la p504s est utilisée pour confirmer la malignité (Garudadri *et al.*, 2020), par l'emploies anticorps anti-p504s, monoclonaux ou polyclonaux (Molinié *et al.*, 2006) de souris (Abbas *et al.*, 2014), de lapin (Singh *et al.*, 2014) ou de chèvres (Popov *et al.*, 2018), dont les isotypes sont: IgG (Antibodies.com, 2020), IgG2b (Anticorps enligne fr, 2007-2020) IgG1 , IgG2b, IgM , IgGs (Popov *et al.*, 2018).

AMACR est un excellent marqueur de diagnostic du CaP compte tenu de sa haute précision diagnostique (sensibilité de 97% et spécificité de 92%) (Etheridge *et al.*, 2018).

*Matériel*  
*et*  
*Méthodes*



## Matériel et méthodes

---

Notre travail a été réalisé au niveau du service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du centre hospitalo-universitaire Djilali BOUNAAMA-Douéra, d'une période d'environ un mois (de Février à Mars, 2020). Ce travail est une étude de 2 cas de lésion prostatiques dont l'une correspond à un CaP, et l'autre à une lésion bénigne mimant un CaP.

### 1. MATERIEL

#### 1.1 Matériel biologique

Il s'agit d'une pièce de prostatectomie radicale fixées dans du formol (CH<sub>2</sub>O) à 10% pour le 1<sup>er</sup> cas, et un bloc de paraffine d'un prélèvement d'un adénome prostatique pour le 2<sup>ème</sup>.

Ces prélèvements sont adressés au service d'anatomie pathologique, accompagnés d'une fiche comportant les renseignements :

- Personnelles : nom, prénom, âge.
- Cliniques : antécédents personnelles, toucher rectale.
- Biologiques : taux de PSA.
- Radiologiques : échographie, IRM...

Chaque patient se voit attribuer un numéro du dossier noté comme suit : D/N° de série/Année.

#### 1.2. Matériel non biologique

Il s'agit de l'ensemble du matériel utilisé dans un laboratoire d'anatomie pathologique (**Annexe 03**).

### 2. METHODES

Dans notre étude nous avons utilisé principalement deux méthodes: la technique histologique et la technique immunohistochimique.

#### 2.1. Technique histologique

##### 2.1.1. Principe

C'est le recueil de fragments tissulaires qui sont découpés pour permettre la réalisation de fines tranches colorées au bichrome hématoxyline-éosine, pour une analyse morphologique au microscope optique. L'analyse morphologique est l'étude de l'architecture des tissus, des contours des cellules, des noyaux pour permettre un diagnostic.

### 2.1.2. Mode opératoire

Les 2 prélèvements analysés ont fait l'objet d'une étude histologique à plusieurs étapes :

#### 2.1.2.1. La fixation

La fixation tissulaire est une étape essentielle qui conditionne toutes les étapes ultérieures, c'est pourquoi les prélèvements doivent impérativement être fixés dans du formol tamponné à 10% pour permettre la conservation morphologique des structures cellulaires, tissulaires et moléculaires dans l'état le plus proche de l'état physiologique en évitant l'autolyse (la destruction des organites cellulaires) par le blocage des enzymes endogènes, et la putréfaction bactérienne post mortem. La quantité du fixateur doit être suffisante. C'est-à-dire dix fois le volume du prélèvement, pour s'assurer de sa bonne pénétration dans le tissu. La durée de la fixation dépend de la taille (épaisseur) du prélèvement (2 heures pour les biopsies et 12 à 24 heures pour les pièces opératoires).

Dans notre étude, cette étape n'a concerné que le prélèvement de prostatectomie, en effet, le bloc de paraffine a été déjà traité et adressé en une étape plus avancée.

#### 2.1.2.2. L'examen macroscopique

La prise en charge de la pièce de prostatectomie se fait selon le protocole de "Stanford" comme suit :

- Peser la pièce.
- Mesurer la pièce dans les 3 dimensions:
  - Hauteur: de l'apex à la base des vésicules séminales.
  - Diamètre transversal et diamètre antéropostérieur.
- Orienter la pièce:
  - Les vésicules séminales sont en haut et en arrière.
  - L'apex pointu est dirigé vers le bas.
  - La face postérieure est plane.
- Repérer le trajet de l'urètre de la base vers l'apex.
- La pièce doit être encrée (une couleur différente pour chaque lobe).

- Couper la pièce en tranches selon un plan perpendiculaire à sa face postérieure sur 3mm à 5mm d'épaisseur et recouper selon un plan frontal et sagittal pour une inclusion dans des cassettes standard ou en méga cassettes.

### 2.1.2.3. La circulation

Les cassettes sont introduites dans un automate (Leica TP1020) comportant 12 baignoires et qui permet le transfert automatique des paniers d'un bain à un autre, pour le déroulement de 4 étapes pendant 24 heures et qui sont :

- **Préfixation**

Elle a pour but d'assurer la fixation par le passage des paniers dans 2 baignoires de formol dilué à 10% pour ne pas choquer le tissu. Il est important que cette étape soit complète si on veut éviter que l'alcool utilisé à l'étape suivante altère les propriétés chimiques du tissu.

- **Déshydratation**

Elle consiste à débarrasser le tissu de l'eau qu'il contient, par le passage des paniers dans 4 baignoires d'éthanol ( $C_2H_5OH$ ) à gradient croissant de concentration (70°, 80°, 90° et 96°). Idéalement, un agent déshydratant devrait être miscible en même temps à l'eau et à la paraffine, mais l'éthanol n'est pas miscible à cette dernière. Dans ce cas, l'utilisation d'un agent de miscibilité intermédiaire est nécessaire.

- **Eclaircissement**

Il permet de remplacer l'agent déshydratant (éthanol) par un solvant éclaircissant miscible dans la solution d'imprégnation, qui est le xylène ( $C_8H_{10}$ ). Cette étape comprend trois baignoires de 2 heures chacune et permet l'obtention d'un tissu plus transparent (nettoyage et enlèvement des impuretés). A la fin de cette phase l'échantillon se trouve dans un état mou.

- **L'imprégnation**

Elle consiste à remplacer le xylène présent dans les cellules par la paraffine. Le tissu est imprégné dans 3 baignoires de paraffine fondue (chauffée à 60°C, point de fusion) qui en pénétrant dans les cellules et les cavités tissulaires permet d'obtenir des tissus plus rigides, pour réaliser de fines tranches régulières.

### 2.1.2.4. L'inclusion (Enrobage)

Lors de cette étape, il est important d'utiliser une paraffine ayant les mêmes caractéristiques que celle utilisée pour l'imprégnation, cette paraffine en se rigidifiant permettra de conserver les rapports architecturaux des structures tissulaires les unes par rapport aux autres et de fournir un support rigide pendant et après la coupe.

Le principe de l'inclusion consiste en un enrobage du prélèvement par de la paraffine liquide. Elle se fait via un appareil spécial par les étapes suivantes :

- On prélève les échantillons par une pince à partir des cassettes ;
- Les échantillons sont placés dans des moules en métal selon l'orientation désirée à fin de faciliter la coupe au microscope et favoriser l'observation optimale des structures microscopiques ;
- On couvre les échantillons par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce ;
- On rajoute la paraffine chaude ;
- On laisse les échantillons refroidir sur le côté froid de l'appareil ;
- Après refroidissement, on obtient un bloc de paraffine à l'intérieur duquel le tissu prélevé est inclus ;
- On met les blocs à la congélation pour renforcer leur solidité et ainsi faciliter leur coupe.

Le bloc de paraffine du 2<sup>ème</sup> cas de notre étude a été adressé en cette étape.

### 2.1.2.5. Réalisation des coupes histologiques (confection)

A partir de cette étape les deux prélèvements sont traités de la même façon.

La coupe des blocs est réalisée à l'aide d'un microtome, afin d'obtenir des rubans très fins de 1 à 3  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. Ils sont étalés dans un bain marie de 37°C ensuite récupérés sur des lames qui sont déposées sur une plaque chauffante pour évaporer l'eau, en évitant impérativement toute coupure ou pli. Puis, elles sont séchées à l'étuve à 37°C/24 h pour une meilleure adhérence de la coupe (élimination totale des résidus d'eau).

### 2.1.2.6. Coloration par la technique du bichrome Hématoxyline-Eosine (HE)

Il s'agit d'une coloration topographique permettant l'identification des noyaux et du cytoplasme. Cette technique associe une coloration bleue de l'acide nucléaire par l'hématoxyline de Harris (colorant basique) à une coloration rose des protéines du cytoplasme par l'éosine (colorant acide).

Les étapes de coloration sont les suivantes :

- **Déparaffinage:** passage des lames dans trois bains de xylène de 5 minutes chacun, pour éliminer la paraffine et permettre ainsi la pénétration des colorants (la paraffine ne permet pas l'entrée des colorants au tissu, du fait qu'elle est hydrophobe tandis que les colorants sont hydrophiles).
- **Réhydratation :** passage des lames dans trois bains d'éthanol de concentration décroissante de (100°, 90° et 70°) de 3 minutes chacun pour assurer la fixation des fragments sur les lames et de chasser le xylène du tissu.
- **Rinçage :** passage dans deux bains d'eau courante d'une minute chacun, pour préparer le tissu à accepter le colorant suivant en assurant une réhydratation finale avec l'eau.
- **Coloration à l'hématoxyline:** passage des lames dans un bain de l'hématoxyline de Harris pendant 3 minutes pour colorer les noyaux en bleu.
- **Rinçage :** Lavage des lames à l'eau courante, pour éliminer l'excès d'hématoxyline.
- **Différentiation :** passage des lames dans de l'alcool acidulé dilué (0.95% d'alcool 70° + 0.5% d'acide chlorhydrique pure), dans le but de différencier la coloration acquise par les noyaux et le film de couleur couvrant le cytoplasme.
- **Rinçage :** lavage des lames à l'eau courante pour bloquer la réaction et d'éviter ainsi la décoloration totale des noyaux.
- **Bleuissement:** passage des lames dans un bain d'une solution basique d'eau ammoniacale diluée à 0.2% (2% d'Ammoniac + 98% d'eau distillée) de 30 secondes à une minute pour colorer les noyaux qui deviennent basophile, en bleu.

## Matériel et méthodes

---

- **Rinçage** : lavage des lames à l'eau courante pour bloquer la réaction de l'ammoniac et en même temps préparer le tissu à accepter la coloration du cytoplasme (affinité tinctoriale),
- **Coloration à l'éosine** : Elle se fait dans un bain d'éosine (coloration acidophile) pendant une minute pour colorer le cytoplasme en rose.
- **Rinçage** : Lavage des lames à l'eau courante pour éliminer l'excès de l'éosine.
- **Déshydratation** : passage des lames dans trois bains d'éthanol de concentration croissante (80°, 90° et 100°) d'une minute chacun, pour fixer la couleur,
- **Eclaircissement** : il consiste en trois bains de xylènes, d'une minute chacun, pour éclaircir les tissus

### 2.1.2.7. Montage des lames

Cette étape est réalisée sous une hotte aspirante. Elle consiste de déposer une goutte de la résine d'Eukit sur la lame et la recouvrir à l'aide d'une lamelle afin de protéger la coupe contre la dégradation (tissu photodégradable et oxydable à l'aire). Il faut éviter impérativement toute bulle d'air qui pourrait gêner la lecture au microscope. A la fin, mettre la lame et la lamelle dans un bain de Xylène afin d'éliminer l'excès de la résine puis les laisser se sécher. La polymérisation de la résine dure une vingtaine de minutes mais on peut accélérer le processus en plaçant la lame sur une plaque d'histologie à 50°C ou simplement sur un radiateur.

### 2.1.2.8. Lecture microscopique

Se fait à l'aide d'un microscope photonique LEICA DM1000 qui permet d'affirmer le caractère tumoral ou non d'une lésion.

Les observations microscopiques sont effectuées à différents grossissements : Gx4, Gx10, Gx40.

### 2.2. Technique immunohistochimique (IHC)

#### 2.2.1. Principe

L'étude immunohistochimique permet d'identifier in situ, sur coupe histologique, un antigène cellulaire (membranaire, cytoplasmique ou nucléaire). Une quantification de ce dernier est tout à fait possible et est réalisée à des fins diagnostiques. Le principe de cette technique repose sur l'utilisation d'un anticorps primaire spécifique qui se lie à la molécule d'intérêt par le fragment Fab et sur lequel va pouvoir se fixer un anticorps secondaire dirigé contre le fragment Fc du premier anticorps. Le complexe AC-AG formé est rendu visible par une réaction colorimétrique enzymatique (**Figure 18, annexe 3**).

Dans le cadre de notre expérimentation, nous avons utilisé deux types de marqueurs immunohistochimiques.

- ✓ L'anticorps monoclonal P63, protéine monoclonale anti-humaine de souris, clone DAK-P63.(prêt à l'emploi).
- ✓ L'anticorps monoclonal AMACR (P504), protéine monoclonale anti-humaine de lapin, clone 13H4.(prêt à l'emploi).

L'expression de l'anticorps anti P63 a été analysée dans chaque cas, cette expression est nucléaire de coloration brunâtre.

L'expression de l'anticorps anti AMACR (P504) a été analysée dans chaque cas, cette expression est granulaire et cytoplasmique.

#### 2.2.2. Mode opératoire

La préparation des tissus (fixation, circulation, enrobage, microtomie) est identique à celle de la coloration usuelle; les coupes sont étalées sur des lames silanisées chargées positivement pour assurer l'adhésion des tissus et réduire le risque de décollement des coupes, les lames sont ensuite déposées sur la plaque chauffante à 75C° pendant 5 minutes puis placées dans l'étuve à 37C° , pendant 24heures.

##### 2.2.2.1. Procédure de prétraitement

Afin de réaliser le déparaffinage, la réhydratation et le démasquage, les lames sont prétraitées dans le PT Link pendant 1h afin d'inhiber les effets secondaires de la fixation.

##### 2.2.2.2. Blocage des peroxydases endogènes tissulaires

Avant de réaliser cette étape, le fragment doit être délimité avec le stylo hydrophobe (DAKO Pen).

A l'aide d'une micropipette, 200 $\mu$ L de peroxydase d'hydrogène sont déposées sur la lame qui est ensuite incubée dans une chambre humide et obscure à température ambiante pendant 15 minutes. L'addition de peroxydase d'hydrogène permet le blocage des peroxydases endogènes qui ont les mêmes récepteurs que le DAB (3,3'-Diaminobenzidine). Cette étape est suivie par 3 rinçages de 5 minutes chacun, dans 3 bacs de Wash Buffer dilué au 1/20.

### **2.2.2.3. Incubation dans l'anticorps primaire spécifique**

200  $\mu$ L de l'anticorps primaire sont déposés sur la partie encerclée du tissu sur la lame. Cette dernière est incubée pendant 30 minutes dans une chambre obscure et humide puis rincée dans 3 bacs de Wash Buffer de 5 minutes chacun. Pour notre étude, 2 anticorps ont été utilisés (P63/ P504).

### **2.2.2.4. Incubation dans l'anticorps secondaire non spécifique**

200 $\mu$ L de l'anticorps secondaire conjugué à la HRP (Horse Radish Peroxydase) sont déposés sur la lame; une deuxième incubation est effectuée pendant 20 minutes puis la lame est rincée dans 3 bacs de Wash Buffer de 5 minutes chacun.

### **2.2.2.5. Révélation**

200 $\mu$ L d'un révélateur d'une couleur marron, le DAB sont appliqués sur les coupes lesquelles sont incubées 5 à 10 minutes, puis rincées à l'eau distillée.

### **2.2.2.6. Contre coloration**

Les lames sont immergées dans l'hématoxyline de Mayer pendant 5 minutes puis rincées à l'eau courante jusqu'à ce qu'elle devienne limpide.

Une étape de Bleuissement à l'eau ammoniacquée est nécessaire pour le passage de la couleur rose à la couleur bleue et afin d'éliminer l'excès de colorant, les lames sont ensuite rincées à l'eau distillée. Ces dernières sont ensuite déshydratées dans 3 bacs d'éthanol d'ordre croissant (70°, 90° et 100°) de 2 minutes chacun et éclaircies dans 3 bacs de xylène d'une minute chacun.



### **2.2.2.7. Montage**

Une goutte de résine (Eukitt) est déposée sur la lame puis recouverte par la lamelle.

### **2.2.2.8. Observation**

L'observation au microscope photonique est réalisée aux différents grossissements. Des photos sont prises à l'aide d'un appareil photo (Leika MC 170 HD).

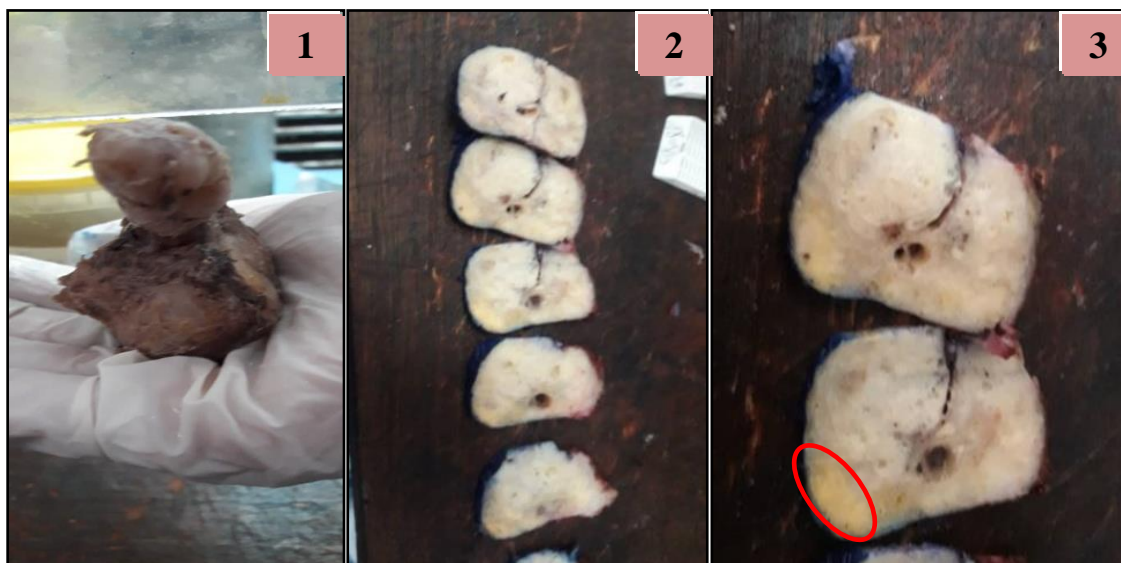
*Résultats*  
*et*  
*Discussion*

## Résultats et discussion

Les données épidémiologiques indiquent que le CaP est fréquent chez les patients âgés de plus de 60 ans et il est rare avant 50 ans, le cas d'adénocarcinome prostatique de notre étude est âgé de 72 ans, cela est compatible avec les données de la littérature (**Madu et Lu, 2010 et Berthélémy, 2016**).

Selon les études, 80% des ADK sont de situation postérieure ou postéro-latérale, et dans 80 à 90% sont de siège multifocal (**Andreoiu, 2010**), notre cas d'étude présente une tumeur bifocale droite et gauche de situation postéro-latérale, cela est en accord avec les données indiquées.

Sur le plan macroscopique, l'ADK prostatique peut prendre des aspects variables :consistance solide ou ferme, coloration blanc grisâtre ou jaune orangé (**OMS, 2016**),il peut être inapparent dans certains cas (**Renshaw et al.,1998**). Dans le cas d'étude, la tumeur du lobe gauche avait un aspect jaune orangé, contrairement à la tumeur du lobe droit qui n'était pas apparente, sa découverte était microscopique (**Figure 19**).



**Figure 19** : ADK acinaire prostatique, aspect macroscopique :

- 1- Pièce de prostatectomie avec vésicules séminales (vue générale).
- 2- Coupes perpendiculaires à l'urètre selon le protocole de Stanford.
- 3- Un foyer tumoral lobaire gauche, dans la zone périphérique, d'aspect jaune orangé (cercle rouge).

(Photos originales)

Selon Humphrey, (2007) et OMS, (2016), En microscopie optique, l'ADK acineux dans sa forme commune repose sur plusieurs critères :

### 1. Critères architecturaux

#### ▶ La désorganisation architecturale

Selon le grade de différenciation, il existe plusieurs aspects architecturaux, des glandes de taille variable, disposées anarchiquement dans les formes bien différenciées (grade 3). Dans les foyers moins différenciés (grade 4), ces glandes fusionnent et forment des amas cribriiformes. Dans les formes peu différenciées (grade 5), il s'agit de nappes solides, cordons ou cellules isolées.

#### ▶ La disparition des cellules basales:

Il s'agit d'un critère majeur.

### 2. Critères nucléaires

Il s'agit d'une augmentation de la taille du noyau avec nucléole proéminent.

### 3. Critères pathognomoniques

Ils ne sont pas toujours présents, mais s'ils sont présents, ils confirment le diagnostic de malignité, en effet, ces lésions sont absentes dans les lésions bénignes.

- L'invasion périnerveuse de toute la circonférence du nerf.
- Les micronodules collagènes: prenant l'aspect de mucine.
- La glomérulation: prolifération intra luminale cribriiforme rattachée à la glande et ressemblant à un glomérule.

### 4. Critères mineurs

Représentés par le contenu intraluminal:

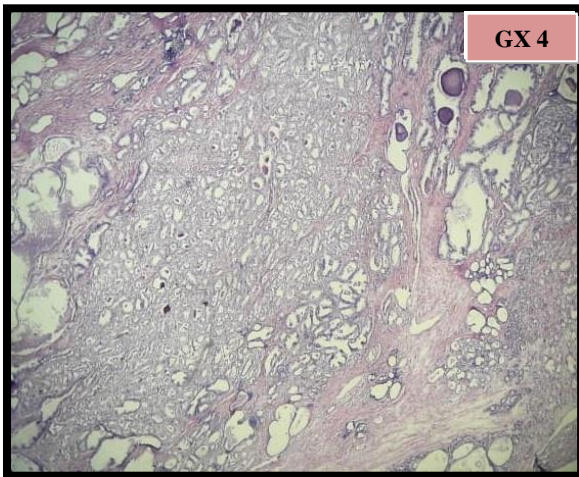
- ▶ Les cristoïdes: caractéristiques mais non pathognomoniques, il s'agit de structures denses éosinophiles prenant des formes géométriques variables.
- ▶ Secrétions mucineuses.

Notre cas d'ADK, présente les caractéristiques décrits dans la littérature, il est caractérisé par une désorganisation architecturale (**Figure 20**) sous forme de petites glandes séparées par un stroma fibreux (**Figure 21**) et de massifs cribriiformes (**Figure 22**).

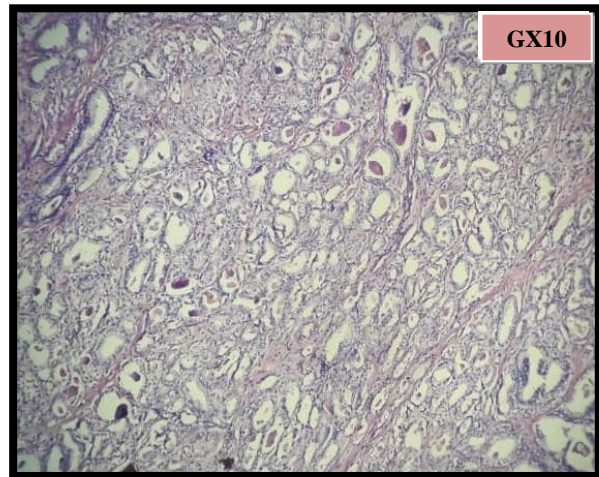
## Résultats et discussion

Ces structures sont composées de cellules tumorales de grande taille aux noyaux augmentés de volume, possédant un nucléole proéminent, avec absence de cellules basales (Figure 23).

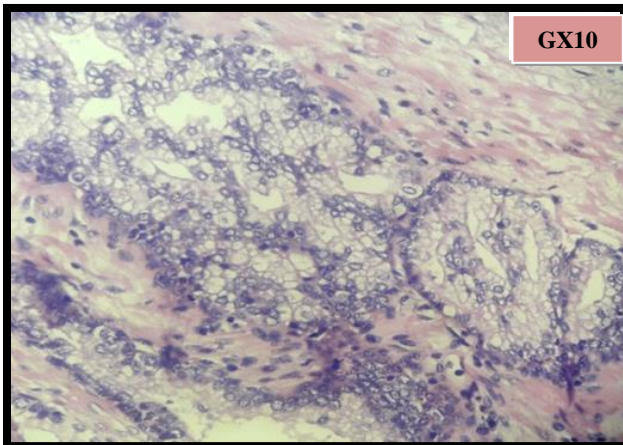
On note l'existence d'engainements périnerveux (Figure 24).



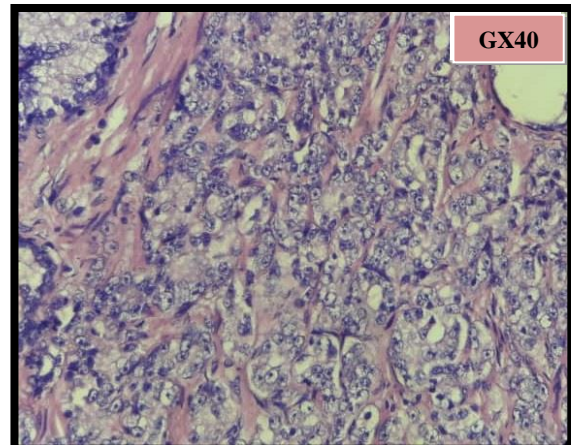
**Figure 20:** ADK acinaire :  
désorganisation architecturale  
(Photo originale)



**Figure 21 :** Petites glandes séparées  
par un stroma fibreux  
(Photo originale)

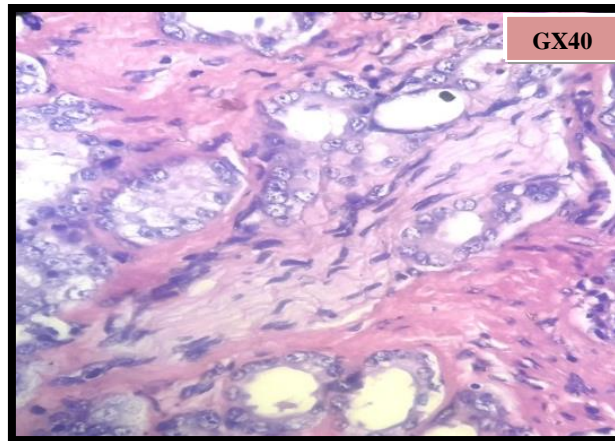


**Figure 22 :** Aspect cribiforme  
(Photo originale)



**Figure 23:** Atypies cytonucléaires  
avec absence de cellules basales  
(Photo originale)

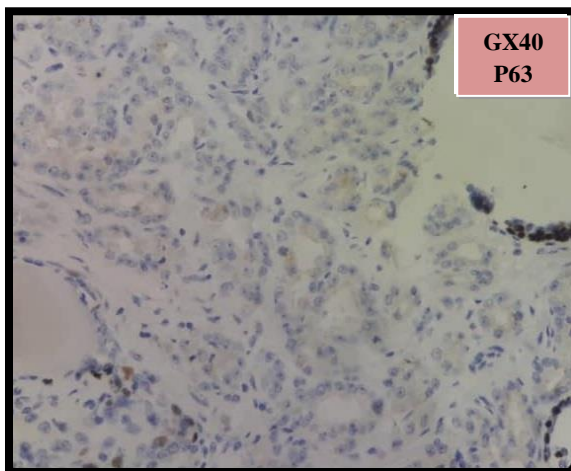




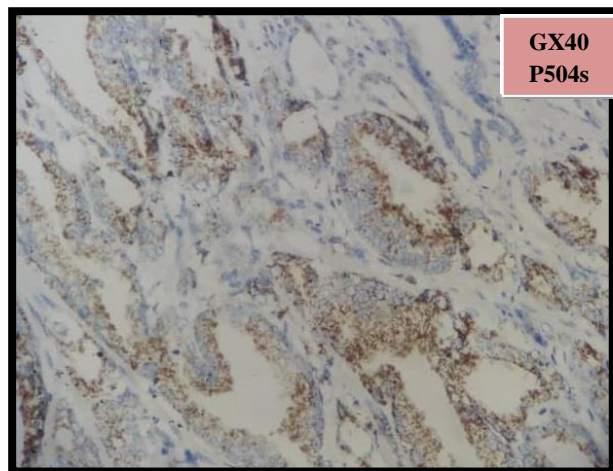
**Figure 24:** Engainements périnerveux (**Photo originale**)

La confirmation histologique du CaP reste parfois difficile. De nombreuses lésions bénignes comme l'atrophie, l'hyperplasie adénomateuse atypique, l'hyperplasie cribriforme à cellules claires, des foyers de PIN, peuvent simuler un cancer (**Hameed *et al.*, 2010**) et être source d'incertitude diagnostique. Devant une telle situation, le pathologiste peut avoir recours à une étude immunohistochimique de la P63 qui, montre l'absence de cellules basales (**Yassin *et al.*, 2014**), et de la P504s qui marque les cellules malignes, ce qui permet de porter le diagnostic de cancer.

Notre cas d'ADK a répondu à ces résultats, ce qui confirme notre diagnostic (**Figure 25 et 26**)



**Figure 25:** ADK prostatique: absence d'expression de la P63 par les cellules tumorales (**Photo originale**)



**Figure 26:** Expression cytoplasmique de la P504 par les cellules tumorales (**Photo originale**)

## Résultats et discussion

---

Pour illustrer cette problématique de diagnostic différentiel ainsi que le rôle de l'immunohistochimie, nous avons étudié un cas particulier, qui peut être diagnostiqué à tort comme un cancer de prostate, pouvant conduire à une mauvaise prise en charge clinique du patient. Il s'agit d'une variante rare de l'hyperplasie bénigne (Zardo *et al.*, 2014), appelée hyperplasie cribriforme à cellules claires de la prostate (HCCC).

Pour ce cas, un bloc de paraffine a été adressé, pour avis spécialisé, d'un patient âgé de 74 ans opéré pour un adénome prostatique, dont le diagnostic anatomopathologique (effectué au secteur libéral) est revenu en faveur d'une hyperplasie bénigne de la prostate avec présence de foyers suspects d'ADK prostatique.

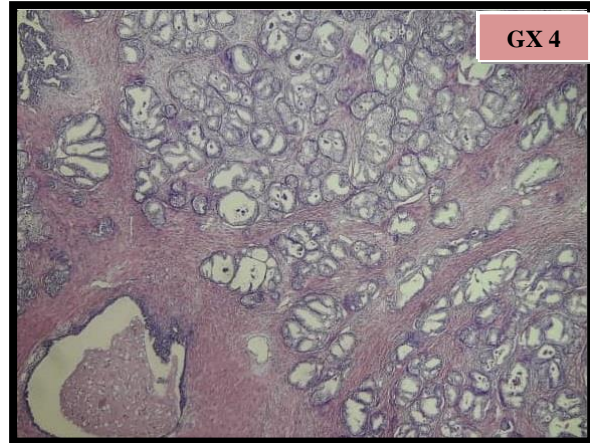
Cette entité histologique se localise souvent dans la zone de transition, elle est caractérisée sur le plan microscopique par une prolifération de glandes complexes sans atypie cytologique significative. Dans la plupart des cas, les glandes criblées ont une lumière ronde uniforme et un cytoplasme clair, rappelant l'aspect d'ADK moyennement différencié de grade 4 de Gleason. La lésion a généralement un aspect nodulaire et on observe un stroma cellulaire. Les noyaux sont ronds uniformes. Les cellules basales peuvent être invisibles dans certaines glandes (Zardo *et al.*, 2014).

L'étude microscopique des lames confectionnées à partir du bloc de paraffine de notre cas (**Figure 27**) objective les mêmes caractéristiques décrits dans la littérature, il s'agit d'une prolifération grossièrement nodulaire, (**Figure 28**) constituée de glandes complexes réalisant une architecture cribriforme, (**Figure 29**), avec de nombreuses cellules contenant un cytoplasme clair, leur noyau est petit, avec un nucléole peu apparent, avec présence de quelques cellules d'allure basale (**Figure 30**).

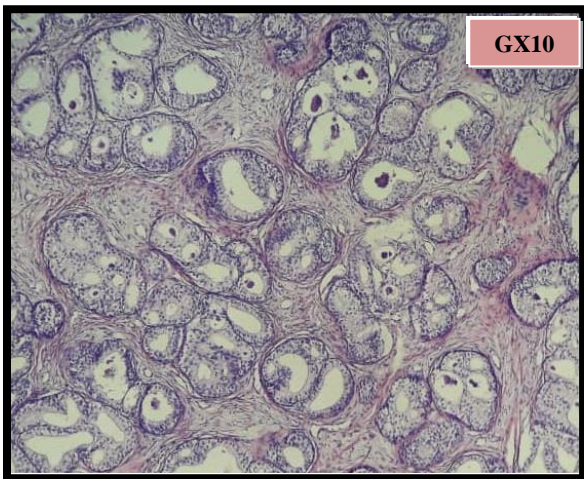
## Résultats et discussion



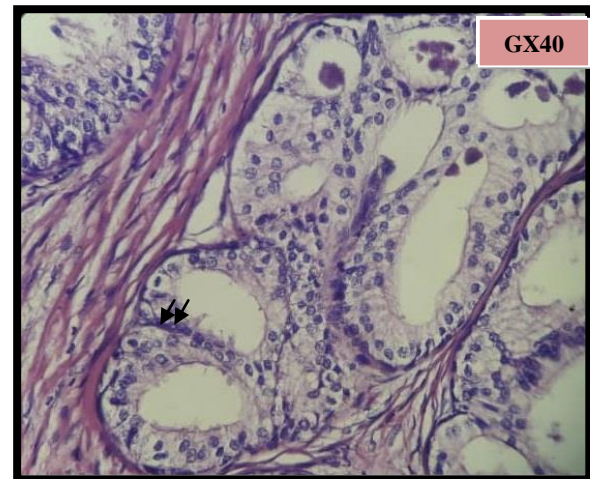
**Figure 27:** HCCC : Lamme colorée à l'HE  
(Photo originale)



**Figure 28:** Prolifération grossièrement nodulaire (Photo originale)



**Figure 29:** HCCC: Architecture cribriforme  
(Photo originale)

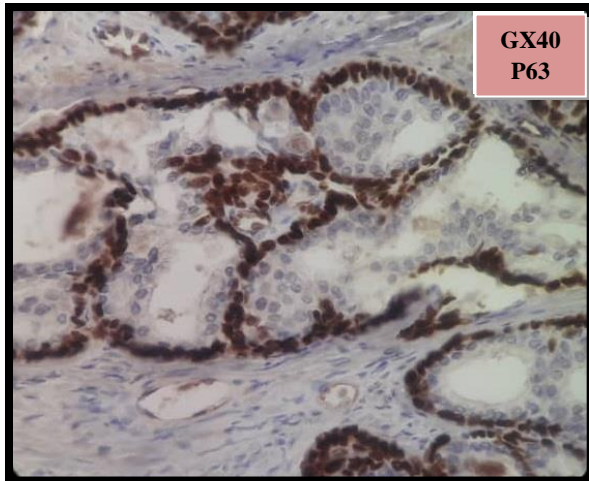


**Figure 30:** HCCC : noyau est petit, avec un nucléole peu apparent, avec présence de cellules d'allure basale (flèches)  
(Photo originale)

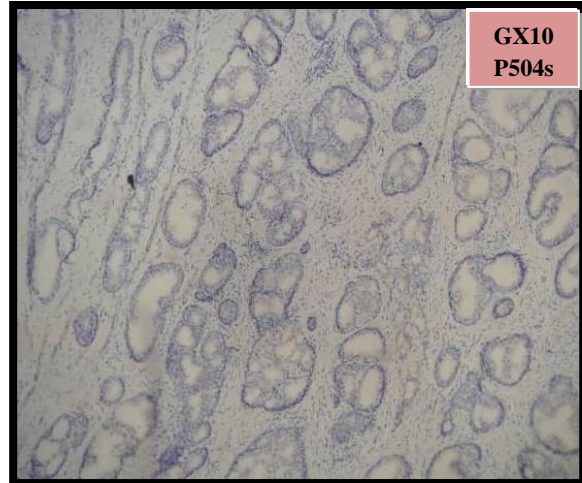
Pour affirmer ou confirmer le diagnostic d'ADK prostatique dans ce cas, une étude immunohistochimique a été réalisée, montrant la présence d'une couche de cellules basales en périphérie des glandes exprimant la P63 au niveau de leur noyau (**Figure 31**) ; avec absence d'expression des cellules glandulaires au marqueur tumoral P504S (**Figure 32**).

En comparant ces données aux résultats du cas précédent, il paraît clair que le diagnostic d'ADK est exclu et que le diagnostic d'HCCC est retenu.





**Figure 31:** HCCC: Marquage des cellules basales avec la p63 (**Photo originale**)



**Figure 32:** HCCC : absence d'expression de p504s (**Photo originale**)

Les anticorps utilisés ont une grande performance, en effet, l'AC p63 est un marqueur utile, facile d'emploi, de sensibilité et spécificité plus élevées que les autres marqueurs (CK903 et CK5/6) (**Molinié *et al.*, 2008**).AMACR est un excellent marqueur de diagnostic du CaP compte tenu de sa haute précision diagnostic (**Etheridge *et al.*, 2018**).

Ces résultats, laissent apercevoir un gain diagnostique de ces anticorps en cas de lésions suspectes, permettant de porter un diagnostic avec certitude.

*Conclusion*  
*et*  
*perspectives*

## Conclusion et perspectives

---

Le CaP est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme en Algérie, de par sa fréquence, il représente un problème majeur de santé publique, d'où l'intérêt d'utiliser des méthodes diagnostiques performantes et fiables afin d'assurer une bonne prise en charge des patients.

Pour montrer le rôle des marqueurs immunohistochimiques P63 et P504s dans l'établissement du diagnostic de certitude du CaP, deux cas ont été étudiés dans notre recherche, l'un était un ADK prostatique, dont le diagnostic était déjà établi, en se basant sur la technique standard. Ce cas a servi comme témoin pour les marqueurs utilisés, afin de le comparer avec le 2<sup>ème</sup> cas qui représente une lésion suspecte qui posait un problème de diagnostic différentiel avec l'ADK prostatique de haut grade.

A la lumière des résultats obtenus, nous avons pu confirmer le diagnostic de l'ADK du 1<sup>er</sup> cas par l'absence d'expression de la P63, et le marquage positif à la P504s, et écarter la suspicion de malignité dans le 2<sup>ème</sup> cas, par le marquage positif des cellules basales à la P63 et l'absence d'expression de la P504s.

Les AC p63 et P504s sont des marqueurs complémentaires utiles, faciles d'emploi, de sensibilité et spécificité élevées. De ce fait l'examen anatomopathologique, à travers la technique immunohistochimique constitue la méthode de choix pour aboutir au diagnostic définitif dans certaines situations difficiles, où la technique standard ne permet pas de conclure.

Dans le cadre de développement dans le diagnostic du CaP, nous s'intéressons dans le future à :

- ✓ Cribler les conditions optimales de fonctionnement du cocktail p63/p504s commercialisé, qui permet de:
  - diminuer le nombre des lames utilisées,
  - réduire le temps et le coup de la technique que de réaliser une nouvelle série de biopsies,
  - éviter de rebiopsier les patients,
  - améliorer la sensibilité et l'efficacité du diagnostic.
- ✓ Améliorer la sensibilité et la spécificité des AC anti-p63 et anti-p504s, par une étude bioinformatique visant l'identification des propriétés de chaque protéine pour prédire les

## Conclusion et perspectives

---

facteurs affectant leurs action; et les utiliser dans les différentes étapes de la technique IHC (fixation, démasquage, ...) avec efficacité.

- ✓ Combiner les données de la biochimie, de la génétique, de la biologie moléculaire, et d'autres disciplines dans la découverte de nouveaux biomarqueurs capables à apporter un diagnostic à la certitude et de la détection précoce de microfoyers.

*Références*  
*Bibliographiques*

## Références bibliographiques

---

1. Abbas M, Ploch E. M, Wehling J, Schipper E, Janciauskiene S, Kreipe HH, Jonigk D. (2014).  $\alpha$ -Methylacyl-coenzyme A racemase (AMACR, p504s) is a marker to distinguish malignant melanomas from dysplastic nevi and melanocytic nevi. *Tumor Biology*. 35(12):12015 -12020.
2. Abeshouse A, Ahn J, Akbani R, Ally A, Amin S, Andry CD, *et al.* (2015). The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *The Cancer Genome Atlas Research Network. Cell*. 163(4):1011-1025.
3. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M.(2017). Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confi rmatory study. 389 : 815-822.
4. Albany C, Alva AS, Aparicio AM, Singal, R, Yellapragada S., Sonpavde G, Hahn NM. (2011). Epigenetics in Prostate Cancer. *prostate Cancer*, 1–12.
5. Andreoiu M, Cheng L. (2010). Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications. *Human Pathology*. 41 (6) : 781–793.
6. Annika parente éditeur. (2019). Le cancer de la prostate. 5<sup>ème</sup> édition Québec.
7. Antibodies.com.2020. Anti-AMACR Anticorps (A121502). Rabbit monoclonal (RM349) antibody to AMACR.Fiche Technique .
8. Anticorps enligne fr .2007-2020. anti-AMACR Anticorps. Mouse, Monoclonal (2A10F3), IgG2b.
9. Association française d'urologie. (2012). Communiqué de presse. Cancer de la prostate et dépistage : les dernières analyses de l'ERSCP (European randomized screening study for prostate cancer).PP8.
10. Barron DA, Rowley RD. (2012). The reactive stroma microenvironment and prostate cancer progression. *Endocrine-Related Cancer*. 19(6): R187-R204.
11. Belgacemi R, Luczka E, Ancel J, Diabasana Z, Perotin JM, Germain A, Lalun N, Birembaut P, Dubernard X, Mérol JC, Delepine G, Polette M, Deslée G, Dormoy V. (2019). Airway epithelial cell differentiation relies on deficient Hedgehog signalling in COPD. *EBioMedicine*. 51:102572.pp 12
12. Berthélémy S. (2016).Le cancer de la prostate. *Actualités pharmaceutiques*.55 (556) :41-45.
13. Beuzeboc P, Rébillard X. (2007). Actualités sur la biologie du cancer de la prostate. *La lettre du cancérologue*. 16(7):303-306.

## Références bibliographiques

---

14. Bonacho T, Rodrigues F, Liberal J. (2019). Immunohistochemistry for diagnosis and prognosis of breast cancer: a review. *Biotechnic & Histochemistry*. 95(2):71-91.
15. Bougnères P. (2014). Les marques épigénétiques du stress, Une porte entr'ouverte sur l'inconscient. *L'information psychiatrique*. 90(9) : 741-752.
16. Cancel-Tassin G, Cussenot O. (2005). Genetic susceptibility to prostate cancer. *BJU International*. 96 (9):1380-1385.
17. Caron de Fromentel C, Aberdam É, Aberdam D. (2012). Les deux visages de p63, Janus de la famille p53. *Medecin Sciences*. 28(4) : 381-387.
18. Carretier J, Coloby P, Pommier P, Richaud P, Ruffion A, Villers A, Bataillard A, Brusco S, Colombel M, Laroche G, Delavigne V, Fervers B, Gelet A, Hoarau H, Leichtnam-Dugarin L, PhilipT, Rébillard X, Suchaud JP, Véron M, Voigt JJ. (2005). Comprendre le cancer de la prostate. *Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC).paris. ISBN 2-913495-03-6.pp52.*
19. Clinisciences. 2018-2020. Réactif et instruments pour l'immunologie, la biologie cellulaire et la biologie moléculaire. Anticorps anti-p63 (clone DBR16.1). France.
20. Cofais M, Duperray M, Bèlorgey C. (2016). Les traitements des cancers de la prostate. : *National du cancer* .pp 120.
21. Colls P, Buxeraud J. (2019). La prostate rôles et dysfonctionnements. *Actualités pharmaceutiques*.59(592):18-19.
22. Colombel M, Ricci E, Picard A, Bourrelly E. (2010).Hyperméthylation et cancer de la prostate. *Progrès en urologie*. 20(6) : 408-415.
23. Cornu JN, Cussenot O. (2011). Biologie moléculaire de la prostate normale et Pathologique .*Urologie* .4(2) : 1-10.
24. Cosma G, Acampora G, Brown D, Rees RC, Khan M, Pockley AG. (2016). Prediction of Pathological Stage in Patients with Prostate Cancer: A Neuro-Fuzzy Model. *PLOS ONE*. 11(6):1-27.
25. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. (2019). Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European Urology*.77(1):1-15
26. Cussenot O, Cancel-Tassin G. (2004). Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. *Médecine sciences*. 20(5) : 562-568.
27. Dako. (2017). FLEX Monoclonal Mouse Anti-Human p63 Protein Clone DAK-p63 Ready-to-Use (Dako Omnis) Code GA662. *Dako Denmark*. Pp6



## Références bibliographiques

---

28. David C, Boinet T. (2019).L'hormonothérapie dans le cancer de la prostate. *Actualités pharmaceutiques*.58(583) :13-17.
29. De Marzo AM, DeWeeseTL, Platz EA, Meeker A K, Nakayama M, Epstein JI, Isaacs WB, Nelson WG. (2004). Pathological and Molecular Mechanisms of Prostate Carcinogenesis: Implications for Diagnosis, Detection, Prevention, and Treatment. *Journal of Cellular Biochemistry*. 91(3):459-477.
30. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. (2007). Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*.7(4) :256-269.
31. De Muga S, Hernández S, Agell L, Salido M, Juanpere N, Lorenzo M, A Lorente J, Serrano S, Lloreta J. (2010). Molecular alterations of EGFR and PTEN in prostate cancer: association with high-grade and advanced-stage carcinomas. *Modern Pathology*. 23(5):703–712.
32. Deltour S, Chopin V, Leprince D.(2005). Modifications épigénétiques et cancer. *medecine/sciences*.21(4):405-411.
33. Deng Y, Miki Y, Nakanishi A. (2020). Estradiol/GPER affects the integrity of mammary duct-like structures in vitro. *Scientific Reports*. 10(1): 1386.
34. Diakité ML, Kassougué A, Coulibaly B, Daou S, Berthé HJG, Kamaté B, Traoré CB. (2019). Taux de PSA et pathologies Prostatique : une Analyse Histopathologique de 250 pièces. *Health Sciences and Diseases*. 20 (5) :23-26.
35. Elix C, Pal SK, Jones JO. (2018).The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in prostate cancer. *Asian Journal of Andrology*. 20(3):238-243.
36. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. (2016). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Gradin of Prostatic Carcinoma. *Wolters Kluwer Health*. 40(2) : 244-252.
37. Etheridge T, Straus J, Ritter MA, Jarrared DF, Huang W. (2018). Semen AMACR protein as a novel method for detecting prostate cancer. *Urologic oncology*. 36(12), 7: 532.e1-532.e7.
38. Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O. (2004). Cancer de la prostate.Epidémiologie, Facteurs de risques, Anatomopathologie. *Annales d'urologie*. 38(5) :187-206.
39. GarudadriG, B Vishal RaoBV, SundaramC, Fonseca D, MurthySS, SharmaP, Rao TS. (2020). Diagnostic utility of immunohistochemical marker prostatein for evaluation of primary and metastatic prostatic carcinomas. *Pathology & Microbiology*. 63(5): 18-24.

## Références bibliographiques

---

40. Gurel B, Ali TZ, Montgomery E, Begum S, Hicks J, Goggins M, Eberhart CG, Clark DP, Bieberich CJ, Epstein J, De Marzo AM. (2010). NKX3.1 as a Marker of Prostatic Origin in Metastatic Tumors. *Am J Surg Pathol.* 34(8) :1097-1105.
41. Hameed O, Humphrey PA. (2010). Pseudoneoplastic Mimics of Prostate and Bladder Carcinomas. *Prostate and Bladder Carcinoma Mimics.*134 :427-443.
42. Haute Autorité de Santé. (2012). Tumeur maligne, affection maligne du tissu. Lymphatique ou hématopoïétique .Cancer de la prostate. pp 51.
43. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European Association of Urology.* 70(1) :160-119
44. Humphrey PA.(2007). Diagnostis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. *Journal of Clinical Pathology.*60(1) :35-42.
45. Inerchim. 1970-2020.Immunodécition introduction. Antybydies by interchim.pp264.
46. Institut national de santé publique. (2019). Registre des tumeurs d'Alger année 2017. Pp33 : 6-9.
47. Ji J, Chen X, Xu Y,Cao Z, Xu H, Kong C,Wang F, Sun Y. (2019). Prostate Cancer Diagnosis Using Urine Sediment Analysis-Based  $\alpha$ -Methylacyl-CoA Racemase Score: A Single-Center Experience. *Cancer Control.* 26(1):1-7
48. Khelafi M, Amir ZC, Beddar, Goutali M, Oukrif S. (2016). Manuel de Prise en Charge Du Cancer de la Prostate .*Direction Générale des Structures de Santé.* Pp 57.
49. Kong G, Lee H, Tran Q, Kim C, Gong N, Park J, Kwon SH, Kim S-H, Park J. (2020). Current Knowledge on the Function of  $\alpha$ -Methyl Acyl-CoA Racemase in Human Diseases. *Frontiers in Molecular Biosciences.* 7:153.
50. Leite KR, Srougi M, Sanudo A,Dall'oglio MF,Nesrallah A, Antunes AA,Cury J, Camara-Lopes LH. (2010).The use of immunohistochemistry in diagnostic of prostate cancer. *International Brazilian Journal of Urology.* 36(5): 583-590.
51. Li X, Schwartz MR, Ro J, et al. (2006).Diagnostic utility of E-cadherin and P120 catenin cocktail immunostain in distinguishing DCIS from LCIS. *International journal of clinical and experimental pathology.* 7(5):2551-2557.
52. Lloyd MD, Yevglevskis M, Lee GL, Wood PJ, Threadgill MD, Woodman TJ. (2013).  $\alpha$ -Methylacyl-CoA racemase (AMACR): metabolic enzyme, drug metabolizer and cancer marker P504S. *Progress in Lipid Research.* 52(2):220-230.

## Références bibliographiques

---

53. Lonergan PE, Tindall DJ. (2011). Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *Journal of carcinogenesis*.10: 20.
54. Madu CO, Lu Y. (2010). Novel diagnostic biomarkers for prostate cancer. *Journal of cancer*. 1:150-177.
55. Matoso A, Epstein JI. (2016). Grading of Prostate Cancer: Past, Present, and Future'. *Current urology reports*. 17(3):1-6
56. Michaud L, Touijer KA. (2016). Mise au point sur l'imagerie moléculaire dans le cancer de la prostate. *Progrès en urologie*. 26(11-12) :619-127.
57. Mokeddem K, Mokhtech MG, Asselah F, Amir ZC. (2017). Interprétation des biopsies prostatique dans le cancer de la prostate. *Association algérienne d'urologie. Revue algérienne d'urologie*. PP66.19-24.
58. Molinié V, Beuzeboc P, Mahjoub WK. (2008). Biologie moléculaire et cancer de prostate : évolution ou révolution ? *Annales de pathologie*. 28(5) : 354-362.
59. Molinié V, Hervé JM, Leuret T, Lugagne-Delpon PM, Saporta F, Yonneau L, Botto H, Baglin AC. (2004). Apport d'un cocktail d'anticorps anti-(p63 + p504s) dans le diagnostic de cancer de prostate. *Annales de Pathologie*. 24(1) :6-16.
60. Molinié V, Vieillefond A, Michiels JF. (2008). Evaluation des marqueurs p63et p504s dans le diagnostic du cancer de prostate. *Annales de pathologie*. 28(5):417- 423.
61. Molinié V. (2013). Cancer de prostate le rôle du pathologiste. *Médecine nucléaire*. 38(1):3-10.
62. National Cancer Institute. Prostate Treatment (PDQ®):Health professional version 2020.
63. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. (2003). Prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 349(4):366-381.
64. Nicaud S. (2017). L'ADN. *Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives CEA*. P23
65. Niederhuber JE, Kastan MB, Tepper JE, Armitage JO, Doroshow JH. (2020). Abeloff's Clinical Oncology.6th Edition, Elsevier Inc, ISBN 978-0-323-47674-4, pp 2072.1401-1432.
66. Ouyang B, Leung YK, Wang V, Chung E, Levin L, Bracken B, Cheng L, Ho SM. 2011.  $\alpha$ -Methylacyl-CoA racemase spliced variants and their expression in normal and malignant prostate tissues. *Urology*.77(1): 249.e1-249.e7.

## Références bibliographiques

---

67. Packer JR, Maitland NJ. (2016).The molecular and cellular origin of human prostate cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Cell Research*. 1863(6):1238-1260.
68. Paner GP, Luthringer, Mahul B. Amin MB. (2008). Best Practice in Diagnostic Immunohistochemistry: Prostate Carcinoma and Its Mimics in Needle Core Biopsies. *Pathology and Laboratory Medicine*.132 (9):1388-1396.
69. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. (2017).Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *European Association of Urology*.73(4).560-569.
70. Popov BV, Sutula GI, Petrov NS, Yang XJ.(2018).Preparation and characterization of the antibody recognizing AMACR inside its catalytic center. *International Journal of Oncology* 52(2): 547-559.
71. Qarro A, Ghoundale O, Bazine K, Asseban M, Najoui M, Samir J, Ouhbi Y, Beddouch A, Lezrek M, Alami M. (2012). Score de Gleason des biopsies prostatiques et celui des pièces de prostatectomies: Quelle corrélation? Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: what is the correlation? *African Journal of Urology*. 18(4) : 183-188.
72. Ramos-Vara JA, Miller MA. (2013). When Tissue Antigens and Antibodies Get Along: Revisiting the Technical Aspects of Immunohistochemistry—The Red, Brown, and Blue Technique. *Veterinary Pathology*. 51(1):42-87.
73. Rashed HE, Hegazy AA, Ahmed RA. (2015).Minimal adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue: immunohistochemical study. *International Journal of Current Research and Review*.7(7): 1-8 .
74. Rathod SG, Jaiswal DG, Bindu RS. (2014). Diagnostic utility of triple antibody (AMACR, HMWCK and P63) stain in prostate neoplasm. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 8(8) : 2651–2655.
75. Rebillard A, Lefeuvre-Orfila L, Gueritat J, Cillard J. (2013). Prostate cancer and physical activity: adaptive response to oxidative stress.*Free Radical biology & Medicine Journal*. 60:115-124.
76. Renard-Penna R, Cancel-Tassin G, Comperat E, Roupret M, Mozer P, Cussenot O. (2015).Functional magnetic resonance imaging and molecular pathology at the crossroad of the management of early prostate cancer.*Wohjkuoçuhgy0076rld Journal of Urology*. 33(7): 929-936.

## Références bibliographiques

---

77. Renshaw AA, Santis WF, Richie JP .(1998). Clinicopathological characteristics of prostatic adenocarcinoma in men with atypical prostate needle biopsies. *The Journal of Urology*, 159 (6) :2018-2022.
78. Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, Mongiat-Artus P, Ploussard G, Mathieu R, Brureau L, Ouzzane A, Azria D, Brenot-Rossi I, Cancel-Tassin G, Cussenot O, Rebillard X, Leuret T, Soulié M, Renard Penna R, Méjean A. (2018). Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018-2020 : cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. 28(12) : S79-S130.
79. Rozet F, hennequin C, Beaval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Mongiat-Artus P, Ouzzane A, Ploussard G, Azria D, Brenot-Rossi I, Cancel-Tassin G, Cussenot O, Leuret T, Rebillard X, Soulié M, Renard-Penna R, Méjean A. (2016). Recommandations en onco-urologie 201-2018 du CCAFU : cancer de la prostate. *Progrès en urologie*.27(1) :96 :144.
80. Rozet F, hennequin C, Fromont G, Mongiat-Artus P, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Eiss D, Oeyromaure M, Richaud P, Salomon L, Soulié M. (2011). Cancer de la prostate à haut risque de progression. *progrès en urologie*.21(13) :901-908.
81. Saad F, Perotte P. (2003). Mise à jour sur le cancer de la prostate: où en sommes-nous ?*le clinicien. Clin.* 18(1)101-110.
82. Salah El-Deen Yassin FZ. Muhammad EMS, Zaki M, Saleem MD, Ahmed Ahmed Mohammed R. (2014). Basal cell hyperplasia (BCH) versus high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) in tiny prostatic needle biopsies: Unusual diagnostic dilemma. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute.Elsevier B.V.* 26(1):15-22.
83. Salomon L. (2014). Le score de Gleason pour les nuls. *Progrès en urologie*. 24(1) :13-15.
84. Seisen T, Rouprêt M, Faix A, Droupy S. (2012). La prostate : une glande au carrefour uro- génital. *Progrès en urologie*. 22(1) :S2-S6.
85. Seitz C, Djavan B. (2006). Marqueurs biologiques du cancer de la prostate.*Annales d'urologie*. 40(6) :329-335.
86. Singh V, Manu V, Malik A, DuttaV, ManiNS, PatrikarS. (2014). Diagnostic utility of p63 and  $\alpha$ -methyl acyl Co A racemase in resolving suspicious foci in prostatic needle biopsy and transurethral resection of prostate specimens. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 10(3):686-692
87. Solary E. (2014). Une approche réductionniste du cancer. *Médecine sciences*.30(6-7): 683-687.

## Références bibliographiques

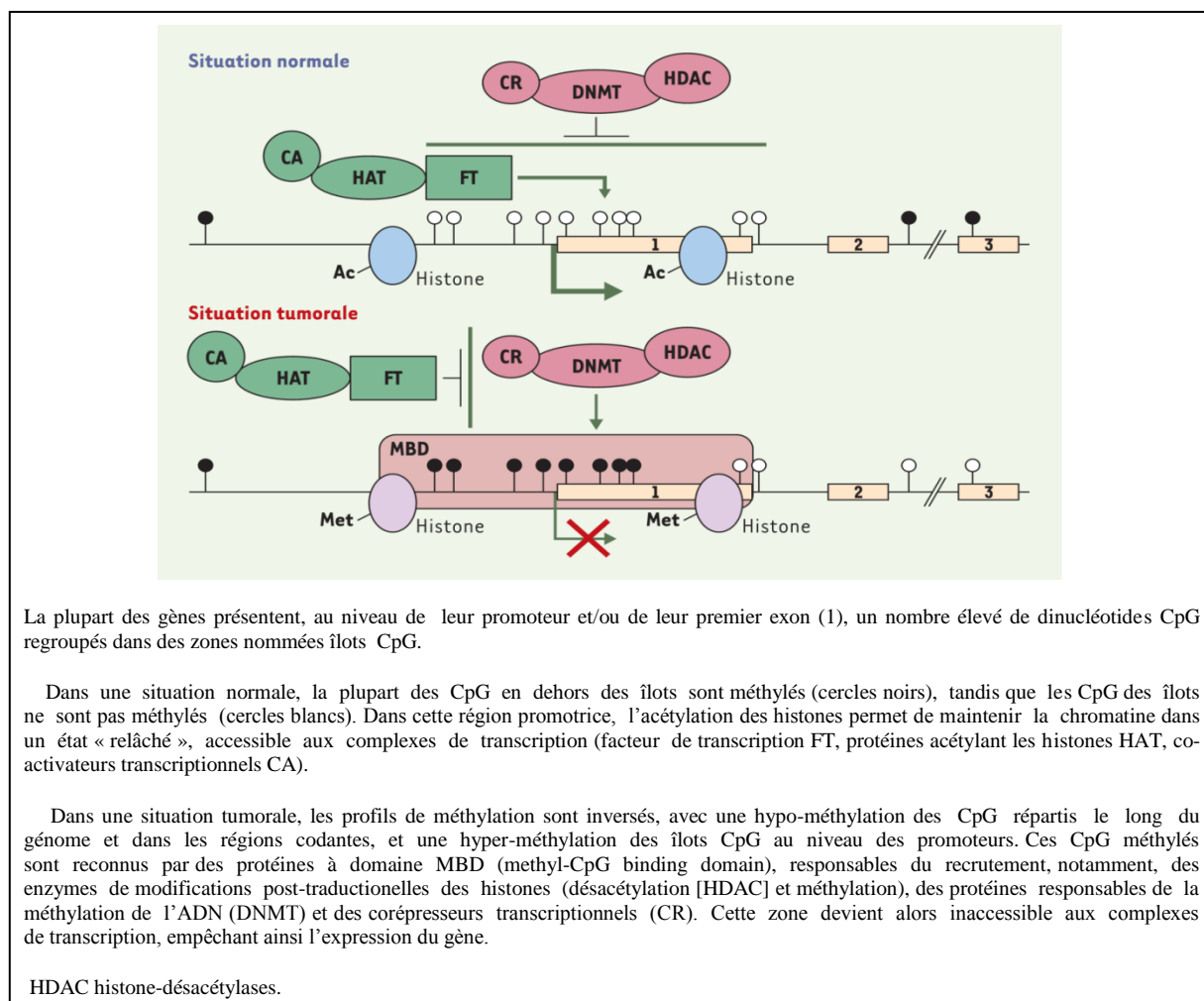
---

88. Tachdjian G, Brisset S, Courtot AM, Schoëvaërt D, Tosca L. (2016). Embryologie et histologie humaines. *Ed.Elsevier Masson*, Italie, pp 373 ,1 : 219-219.
89. Terrier M, Terrier JE, Paparel P, Morel-Journal N, Baldini A, Ruffion A. (2017). Epidémiologie, diagnostic et pronostic du cancer de la prostate. *Médecine nucléaire.41* (5) :329-334.
90. The Global Cancer Observatory (GCO).(2019). Algeria n 2018. *World health organization pp2:1-1*.
91. The Global cancer Observatory. 2019. Algeria.pp2.
92. The Human Protein Atlas. (2003-2020). *Dictionary. Normal Prostate. Base de donnée du programme The Human Protein Atlas*. Suède.
93. Toren P, Zoubeidi A. (2014). Targeting the PI3K/Akt pathway in prostate cancer:Challenges and opportunities (Review). *International Journal of Oncology*. 45(5): 1793-1801.
94. Vandenbos F, Chevallier D, Michiels JF. (2004). Cancers de la prostate: classification histopathologique. *Oncologie*. 6(6):385-393.
95. Verse P, Cai T, Lorenzetti S. (2016). The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nature Reviews Urology*.13(7):379-386.
96. Villers A, Rébillard X, Soulié M, Davin JL, Coloby P, Moreau JL, Mejean A, Irani J, Coulange C, Mangin P. (2003). Dépistage du cancer de la prostate. *Progrès en urologie*.13(3) : 209-214.
97. Zardo D, Gupta L.(2014). Clear Cell Cribriform Hyperplasia of the Prostate: A Potential Diagnostic Pitfall.*JOURNAL OF CASE REPORTS*.4(2):328-330.

# *Annexes*



## Annexe 01 :



**Figure 9 :** Aspects de la chromatine au niveau de gènes suppresseurs de tumeur, dans les situations normale et tumorale (Deltouret *al.*, 2005)

## Annexes

### Annexe 02 :

**Tableau II:** Classification clinique TNM selon AJCC2010

<b>Primary tumor (pT)</b>	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
<b>Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging (T1)</b>	
T1a	Tumor incidental histologic finding in $\leq 5\%$ of tissue resected
T1b	Tumor incidental histologic finding in $> 5\%$ of tissue resected
T1c	Tumor incidental by needle biopsy (e.g. because of elevated PSA)
<b>Tumor confined within prostate (T2)</b>	
T2a	Tumor involved one-half of one lobe or less
T2b	Tumor involved more than one-half of one but not both lobes
T2c	Tumor involved both lobes
<b>Tumor extends through the prostate capsule (T3)</b>	
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4	Tumor is fixed or invades adjacent other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall
<b>Regional lymph nodes (pN)</b>	
NX	Regional lymph nodes were not assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in regional lymph node(s)
<b>Distant metastasis (pM)</b>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s) with or without bone disease

(Cosma *et al.*, 2016)

## Annexes

---

**Tableau III:** Classification pathologique pTNM selon AJCC2010

<b>Organ confined (pT2)</b>
pT2a Unilateral, one-half of one side or less
pT2b Unilateral, involving more than one-half of one side, but not both sides
pT2c Bilateral disease
<b>Extraprostatic extension (pT3)</b>
pT3a Extraprostatic extension or microscopic bladder neck invasion
pT3b Seminal vesicle invasion
pT4 Invasion of rectum levator muscles, and/or pelvic wall
<b>Regional lymph nodes (pN)</b>
pNX Regional lymph nodes not sampled
pN0 No positive regional lymph nodes
pN1 Metastasis in regional lymph node(s)
<b>Distant metastasis (pM)</b>
pM1 Distant metastasis
pM1a Non-regional lymph node(s)
pM1b Bone(s)
pM1c Other site(s) with or without bone disease

(Cosma *et al.*, 2016)

## Annexes

### Annexe 03:

**Tableau V : Référence des appareillages utilisés dans la technique histologique**

Appareillage	Référence
Automate de circulation	LeicaTP1020
Station d'enrobage	Leica
Microtome	Leica
Etuve	Nüve FN 500
Hotte aspirant	Labopur

**(Tableau original)**

**Tableau VI : Référence des réactifs utilisés dans la technique histologique**

Réactif	Référence
Formol à 10%	PANREAC 141328.1211
Ethanol	SIGMA-ALDAICH UN1170
Xylène	PANREAC 14769
Paraffine	LEICA 39601006
Hématoxyline de Harris	SIGMA ALORIC, HHS32-1L
Eosine	PANREAC 131299.1611

**(Tableau original)**

**Tableau VII: Référence des Instrument et appareillage utilisés dans la technique d'immunohistochimie**

Instrument et Appareillage	Référence
Lames silanisées	Dako 3800204 <sup>E</sup>
Lamelles	Delta lab D102440
Crayon hydrophobe DAKO Pen	Dakos2002
PT Link	Dako PT 100/101
Automate IHC : Autostainer Link 48	Dako
Bain marie	Memmert L412.1448
Microscope optique	LEICA DM1000
Appareil photo	Leica MC 170 HD

**(Tableau original)**

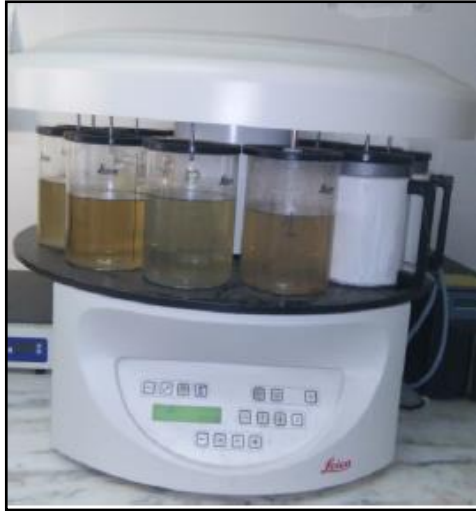
**Tableau VIII: Réactifs utilisés dans la technique d'immunohistochimie**

Réactifs
TRS (Envision TM Flex Target retrieval)(x50)
Wash Buffer (x20)
Anticorps monoclonal P63, protéine monoclonale anti-humaine de souris, clone DAK-P63 (prêt à l'emploi)
Anticorps monoclonal AMACR (P504), protéine monoclonale anti-humaine de lapin, clone 13H4(prêt à l'emploi)
DAB (3,3 Diaminobenzidine)
PBR (Envision Flex tm Dako peroxydase blocking reagent)
HRP (Horse Radish Peroxydase)

## Annexes

Hematoxyline de mayer
Eau distillée
Ethanol
Xylène
Eukitt

(Tableau original)



**Automate de circulation**



**Station d'enrobage (Leica)**



**Etuve (Nuve FN 500)**



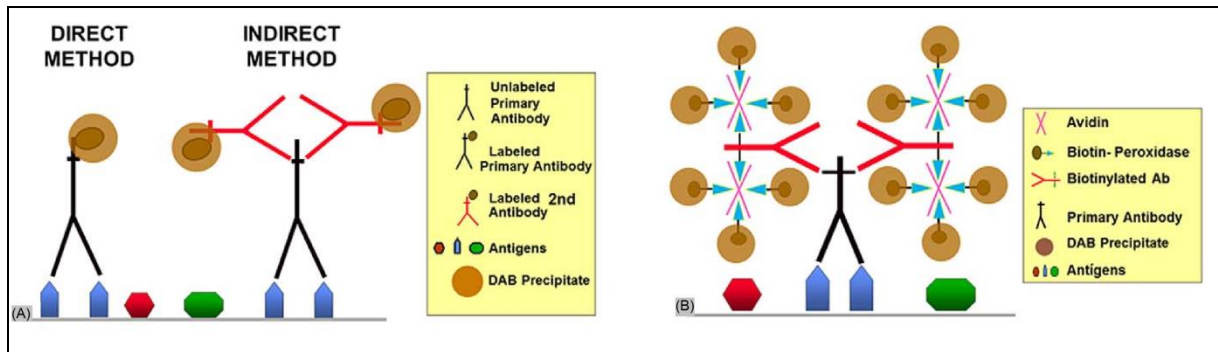
**Microtome (Leica)**

## Annexes

	
<p><b>Hotte aspirante (Labopur)</b></p>	<p><b>PT Link (Dako PT 100/101)</b></p>
	
<p><b>Automate IHC (Autostainer Link 48 Dako)</b></p>	<p><b>Microscope optique (LEICA DM1000) et appareil photos (Leica MC 170 HD)</b></p>

**Figure 17 :** Appareillages utilisés dans la technique histologique et immunohistochimique  
(Photos originales)

## Annexes



**Figure 18 :** (A) Méthodes d'immunohistochimie (IHC) directe et indirecte. (B) Méthode du complexe avidine-biotine (ABC) (Ramos-varra et Miller, 2014)