



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Universté de Blida I
Faculté des Sciences biologiques
Département de Biologie et physiologie
Cellulaire

Mémoire de projet de fin d'étude en vu de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Science de la Nature et de la vie

Option : Génétique et Physiologie

THEME

La place du dosage du PSA et le rôle du conseiller
génétique dans le diagnostique du cancer prostatique

Présenté par : Mme HAFAIRI Saida

Soutenu le 26 / 06 / 2014 devant le jury composé de :

Présidente : Mme Guessaibia.N

Maitre de conférence MCB,FSBB.

Examinatrice : Mlle Anane.A

Maitre assiatante MAA,FSBB.

Examinatrice : Mme Kheldoune.H

Maitre assiatante MAA,FSBB.

Promotrice : Mme Herkat.S

Maitre assiatante MAA,FSBB.

Co-promoteur : Dr.Krim.A

Médecin spécialiste en Urologie.

Promotion 2012-2013

Remerciements :

A Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui ma donnée la santé et la force de mener ce travail jusqu'à son terme.

A Madame Herket.S

Je tiens à remercier **Mme HARKAT.S**, maitre assistante enseignante à la faculté de biologie de Blida d'avoir accepté de diriger ce travail, mais aussi pour ses précieux conseil durant la période du travail. Je voudrais également témoignée mes gratitudes pour son soutien, afin de mener mon travail à bon port : Merci.

A Monsieur le Dr Krim.A

Je tiens à remercier **Dr Krim.A** Médecin spécialiste en Urologie, de m'avoir accueillie dans son cabinet, sa ma donné la chance de travaillé sur ce sujet.

Votre soutiens, vos conseils et votre gentillesse le partage de vos connaissances m'ont permis de mener à bien ce travail et de surmener toutes les difficultés qui se sont présentées avant.

C'est pour moi un honneur et une joie que vous ayez accepté de co-diriger ce travail : Merci

A Monsieur le Dr Zitouni.A

Je remercie Dr **Zitouni.A**, médecin biologiste chef de laboratoire d'analyse médical à Médéa,

Et toute son équipe, pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et pour avoir mis à ma disposition les moyens pour réaliser ce travail : Merci

A Monsieur Mohamed Said.R

Mes vifs remerciements vont également à monsieur **Mohamed Said.R**, maitre assistant à la faculté de biologie de Blida pour ses enseignements qu'il nous a apportés durant notre cursus, ainsi pour sa générosité et la grande patience dont il a su faite preuve à chaque fois : Merci.

A Madame Guessaibi.N

Un profond respect et un remerciement particulier pour **Mme Guessaibia.N** maitre de conférence à l'université de Blida d'avoir acceptée de juger ce travail et de présider ce jury :Merci

Aux membres de jury

Mlle Anane.A

Je vous remercie Mlle Anane.A, maitre assistante enseignante a la faculté de biologie de Blida pour votre soutien et votre bonne humeur durant mon cursus de Master. Je suis reconnaissante de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail : Merci

Mme Kheldoune.H

Je vous remercie Mme Kheldoune.H, maitre assistante à la faculté de biologie de Blida d'avoir accepter de juger ce travail et aussi pour vos enseignements pendant le cursus de Master : Merci

A toute personne ayant participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A la mémoire de mon défunt papa Ali que Dieu lui accorde sa plus grande miséricorde et mon adorable maman Nacera ma source d'inspiration et mon éternelle guide pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour toutes mes réussies.

A mon mari Mohamed qui ma accompagné dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse.

A ma sœur Rym et son mari Nacim.

A ma cousine Mezouri et son mari Abdsalem et toute la famille Krim surtout Manel.

A ma belle famille MEZOUARI surtout à mes beaux parents Kadour et Houria.

A mes cousines Sara, Lyna et leurs maman khadoudja.

A mon chère amie Mouheb Samia qui ma beaucoup aidé durant cette période et avec qui j'ai passé des moments superbes ainsi que son mari Bader.

A mon oncle Dr Djamel Bensala pour son soutien continu pendant tous mon parcours malgré la distance.

A mes tendres et fideles copines : Amina, Kholoud, Khaoula, Hassina, Aicha, Imen.

A mon responsable de travail Pr Alghali ELgharbi pour sa compréhension et son soutien ainsi que sa femme Dr Tarchoune Nadia.

A mon oncle Mohamed et tous les membres de ma famille sans exception.

Sommaire :

Introduction	1
Chapitre I : Synthèse bibliographique	3
1. Définition du cancer prostatique :	3
2. La prostate :	
2.1. Rappels anatomiques.....	3
2.2. Rappels histologiques.....	6
2.3. Rappels physiologiques.....	7
2.4. Les pathologies de la prostate.....	7
3. Le cancer prostatique	8
3.1. Epidémiologie	8
3.2. Les facteurs de risques	10
3.3. La classification	14
3.4. Le dépistage.....	16
3.5. Le diagnostique.....	22
3.6. Les traitements.....	24
Chapitre II : Matériels et Méthodes	28
1. Matériel :	29
1.1. Patients.....	29
1.2. Matériel biologique.....	29
1.3. Matériel non biologique.....	29
2. Méthodes	30
2.1. Etude anatomoclinique.....	30
2.2. Pedigrees.....	30
2.3. Dosage du PSA.....	30

Chapitre III : Résultats et Discussion	35
1. Résultats	35
1.1. Etude anatomoclinique.....	35
1.2. Dosage du PSA.....	39
1.3. Analyse des pedigrees.....	41
2. Discussion	44
Conclusion	50

Références bibliographiques

Annexe 1.

Annexe 2.

Annexe 3.

Glossaire.

Index des abréviations :

ZP : zone périphérique.

ZC : zone centrale.

ZT : zone transitionnelle.

HBP : Hyperplasie bénigne de la prostate.

Cap : Cancer de la prostate.

PSA : antigène prostatique spécifique.

α 1-ACT : L'alpha1-antichymotrypsine.

α 2-AMG : L'alpha2-macroglobuline.

hk : Les kallicroéines humaines.

PCA3 : gène 3 spécifique au cancer prostatique.

SG : Score de Gleason.

IHC : Immunohistochimie.

PSA-L : L'antigène prostatique spécifique libre.

PSA-ACT : PSA lié à l' α 1-antichymotripcine.

PSA-AMG : PSA lié à l' α 2-macroglobuline.

TNM : Tumeur primitive Envahissement ganglionnaire Métastases.

q : Bras long du chromosome

p : Bras court du chromosome

ng : Nano gramme.

ml : millilitre.

dd : Age au moment du décès.

dx : Age au moment du diagnostique.

y : Age actuelle du patient.

Index des figures :

Figure 1 : la prostate et les organes voisins.....	3
Figure 2 : Positionnement des sphincters lors d'une coupe frontale et sagittale.....	4
Figure 3 : Différentes zones prostatique.....	6
Figure 4 : L'incidence du cancer de la prostate au Maghreb.....	9
Figure 5 : Incidence spécifique du cancer de la prostate selon l'âge.....	9
Figure 6 : Des critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancer de la prostate.....	12
Figure 7 : Historique du dépistage du cancer prostatique par le PSA.....	18
Figure 8 : les normes du dosage du PSA.....	19
Figure 9 : Démarche du dosage du PSA au court du dépistage.....	20
Figure 10: La Technique du toucher rectal.....	21
Figure11: Les trois formes du PSA dans le sérum.....	32
Figure 12 : La Répartition annuelle des patients souffrants de problèmes prostatiques comparés par d'autres patients qui ont un cancer prostatique tous suivi par l'urologue.....	36
Figure 13 : Répartition graphique des patients avec cancers prostatique selon l'âge.....	37
Figure 14 : Représentation graphique de la fréquence du cancer prostatique chez les deux groupes de patients.....	38
Figure 15 : Représentation graphique des taux de Gleason chez les patients cancéreux.....	40
Figure 16 : Arbre généalogique de la famille F1.....	43
Figure 17 : Arbre généalogique de la famille F2.....	44

Index des tableaux :

Tableau 1 : les gènes de prédisposition au cancer prostatique.....14

Tableau 2: le nombre des patients qui traitent pour divers problèmes prostatique ou pour un cancer prostatique selon l'année de début du diagnostique.....35

Tableau 3 : la moyenne d'âge des patients souffrants de troubles prostatique.....37

Tableau 4 : Répartition générale des patients avec cancers prostatique selon l'âge.....37

Tableau 5 Répartition des malades selon le type d'affection prostatique.....38

Tableau 6 : La Corrélation entre le taux de PSA et le cancer de la prostate.....39

Tableau 7 : Taux de Gleason et Cancer prostatique.....40

Tableau 8 : Avantage et inconvénients du dépistage avec le dosage du PSA d'après le rapport de l'ANAES 2004.....47

Résumé

Le cancer prostatique (Cap) est très fréquent chez les hommes de plus de 50 ans, son taux d'apparition augmente avec l'âge, sa lui a rendu un véritable problème de santé publique.

20% des cas diagnostiqués sont considérés de forme familiale, ainsi qu'une présence de transmission héréditaire avec un taux de 5% des cas vu que le gène HPC est considéré responsable après sa localisation dans le bras court du chromosome 1q.

Notre travail repose sur une étude anatomoclinique, enquête génétique sur des patients atteints de troubles prostatiques cancéreux et non cancéreux et immunohistochimique pour le dosage du PSA.

Nous avons établi et analysé deux pedigrees pour deux familles atteintes de cancer de la prostate. Les données des antécédents familiaux révèlent l'existence de cancer prostatique de forme familiale pour la première famille ainsi qu'une présence de forme héréditaire chez la deuxième famille.

Les taux de PSA ont été significatifs à l'existence de cancer prostatique dans la majorité des patients appartenant au groupe des cancéreux. En contre partie on a trouvé des faux négatifs chez les patients non cancéreux.

Mots clés : cancer de la prostate, PSA, 1q, forme héréditaire, forme familiale, HPC.

Summary

Prostate cancer (Cap) is very common in men over 50 years, the rate of occurrence increases with age, made him a real public health problem.

20% of diagnosed cases are considered family as well as a presence of inheritance with a rate of 5% of cases since the HPC gene is considered responsible after its location on the short arm of chromosome 1q.

Our work is based on a clinicopathological study, genetic investigation of patients Reach cancerous and non-cancerous and immunohistochemistry for PSA prostate disorders.

We have established and analyzed two pedigrees for two families affected by prostate cancer. Family history data reveal the existence of prostate cancer familial form for the first family and a hereditary form in the presence of the second family.

The PSA levels were significant for the existence of prostate cancer in the majority of patients in the group of cancer patients. In part we are against false negatives in non-cancer patients.

Keywords: prostate cancer, PSA, 1q, hereditary, familial, HPC

Introduction

Introduction

Le cancer de la prostate se manifeste par le développement d'une tumeur maligne sur la partie externe de la glande. C'est un cancer très fréquent qui touche, en général, les hommes de plus de 50 ans et dont l'incidence augmente avec l'âge et varie selon les pays. (Virginie et al., 2004)

Les seuls facteurs de risque identifiés avec certitude sont l'origine ethnique et les antécédents familiaux d'un cancer du même type.

Les formes familiales sont observées dans environ 20% des cas, et une transmission héréditaire est retrouvée dans 5% des cas. Six locus de prédisposition sont connus, mais d'autre reste à identifier. (Olivier et al., 2004)

Dans certaines formes familiales, l'association d'un cancer de la prostate à un autre type de cancer suggère l'existence de gènes de prédisposition communs.

Les autres formes familiales et sporadiques impliqueraient un mode héréditaire polygénique ou multifactoriel. Ainsi, certains polymorphismes génétiques ont été associés à un risque individuel accru de cancers de la prostate et pourraient expliquer les importantes variations d'incidence. (Olivier et al., 2004)

Le diagnostique de ce cancer repose sur le dosage du PSA et le toucher rectal.

L'antigène prostatique spécifique « PSA » n'est pas un marqueur tumoral au sens strict du terme mais sa concentration sérique s'élève en cas de pathologies prostatiques dont le cancer prostatique. Pour cela le dépistage du cancer de la prostate repose sur un dosage annuel du PSA. Ce dosage est donc recommandé après 50 ans ou plus tôt en cas d'antécédents familiaux. (Paul et al., 2008)

Introduction

Le cancer de la prostate évolue souvent lentement et peut être traité avec succès lorsqu'il est limité à la prostate. Plus il est détecté tôt, mieux il est traité. Quand le cancer a franchi les limites de la glande, le pronostic est moins bon. (Virginie et al., 2004)

Le généticien doit jouer son rôle dans le conseil génétique, vu que le médecin donne plus d'importance aux moyens de guérison.

Il nous a alors paru opportun d'initier cette étude dont l'objectif général était d'évaluer la pratique du dosage du PSA dans le diagnostic du cancer de la prostate et de dégager le rôle que constitue le conseil génétique dans l'approche de la cancérologie.

Ces objectifs spécifiques sont basés sur l'évaluation des risques héréditaires de cancers pour le tenir ou l'infirmier. Ainsi qu'une précision des techniques et méthodes utilisées qui facilitent le diagnostic.

Chapitre – I
Synthèse
Bibliographique

1. Définition du cancer prostatique :

Le cancer de la prostate se manifeste par le développement d'une tumeur maligne sur la partie externe de la glande. C'est un cancer très fréquent qui touche, en général, les hommes de plus de 50 ans et dont l'incidence augmente avec l'âge. Plus il est détecté tôt, mieux il est traité. Un dépistage annuel est donc recommandé après 50ans ou plus tôt en cas d'antécédents familiaux.

Le cancer de la prostate évolue souvent lentement et peut être traité avec succès lorsqu'il est limité à la prostate. Quand le cancer a franchi les limites de la glande, le pronostic est moins bon. (Virginie et al., 2004).

2. La prostate :

2.1. Rappels anatomiques :

La Prostate signifie : en grec « en avant et se tenir » mais aussi le protecteur ou le gardien. C'est une glande du système reproducteur masculin situé dans le petit bassin sous la vessie, en avant du rectum et en arrière du pubis. Elle participe à la continence urinaire car traversée par l'urètre prostatique et à la fertilité par la sécrétion du liquide prostatique.

Sa forme varie avec l'âge: La taille adulte est environ 25 à 30 mm de haut, 40 mm de large, 30 mm d'épaisseur à la base. La forme correspond à peu près à une châtaigne, Son poids se situe entre 15 et 25 gr. (Ghislaine et al., 2011)

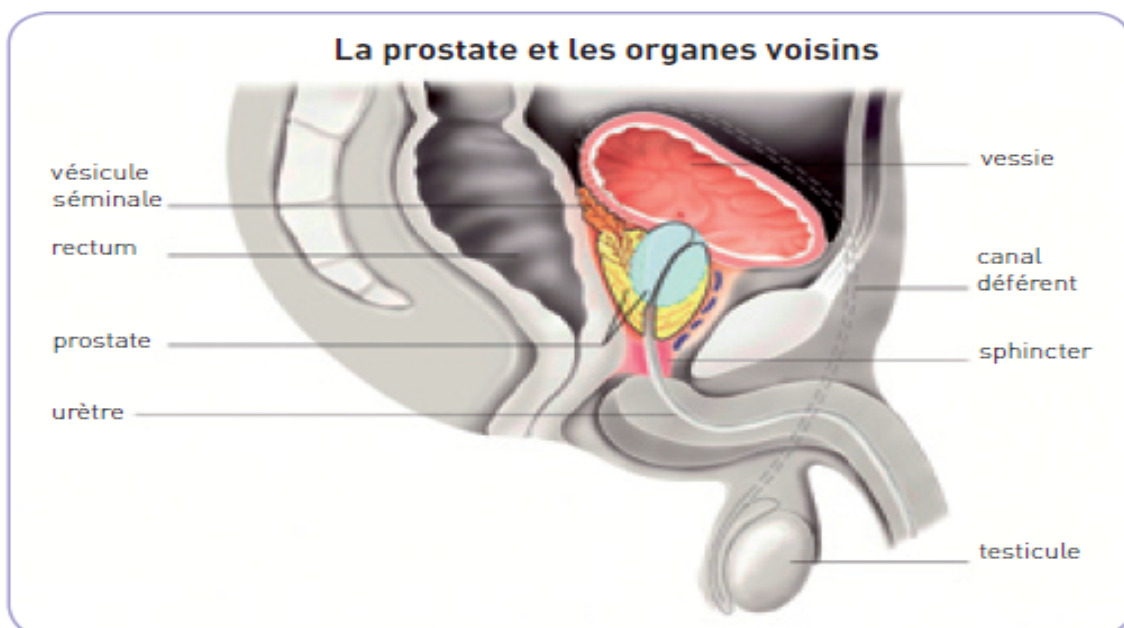


Figure 1 : la prostate et les organes voisins. (Emmanuelle et al., 2010)

La prostate est cernée par une capsule fibro-élastique d'où partent des cloisons délimitant des lobules : Un lobe droit et un lobe gauche relié par l'isthme prostatique. Un lobe moyen situé à l'arrière et en haut. (Ghislain et al., 2011).

Elle possède deux sphincters musculaires : (voir figure 2)

- Un sphincter interne** : appelé lisse formé de fibres musculaires lisses entoure la partie supérieure de l'urètre.
- Un sphincter externe** : appelé strié formé de fibres musculaires striées responsable de l'acte volontaire de la miction. (Franck et al., 2000)

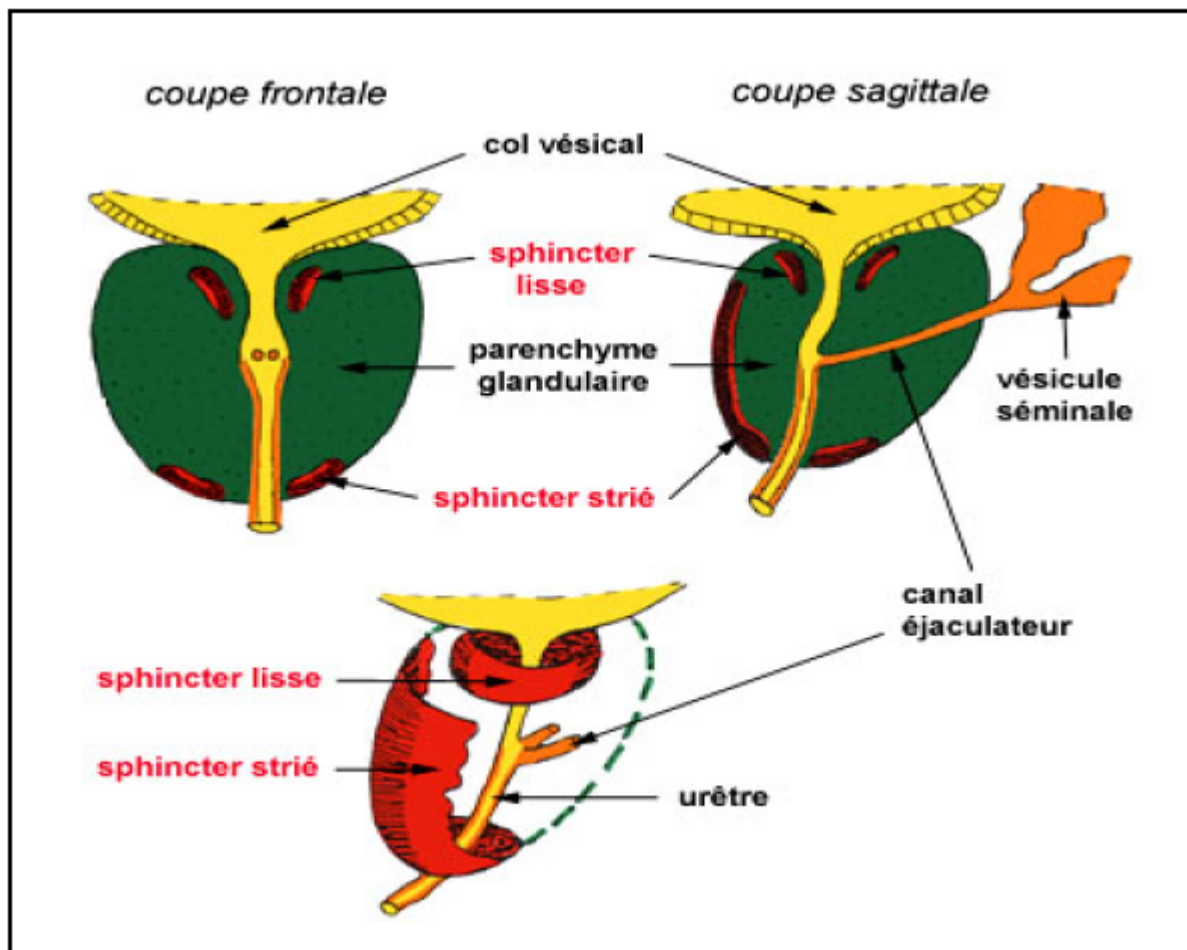


Figure 2 : Positionnement des sphincters lors d'une coupe frontale et sagittale. (Franck et al., 2000)

La prostate est à l'étroit dans une loge cellulo-fibreuse dite « loge prostatique » (en haut, la loge est pratiquement ouverte au niveau de la vessie : C'est le point faible de la loge qui explique l'expansion vers le haut des adénomes). (Ghislain et al., 2011)

MacNeal décrit en 1968 une anatomie zonale constituée au sein du parenchyme**Prostatique de quatre zones distinctes :** (voir figure 3)

a. Une zone périphérique : (ZP) occupe environ 70% de la masse glandulaire située en position postéro-latérale, entourant en haut la zone centrale, s'étendant jusqu'à l'apex et constituant la partie distale de l'urètre prostatique.

Il s'agit par ailleurs de la zone palpable lors du toucher rectal ; en échographie, les zones périphérique et centrale sont indissociables et forment la glande externe (70% des cancers de la prostate naissent dans cette zone).

b. Une zone centrale : (ZC) elle occupe environ 25% de la masse glandulaire en forme de cône dont le sommet se situe au niveau du veru montanum et la base au niveau de la base vésicale en contact avec la vessie ; cette zone est située en arrière de l'urètre proximal et entoure les canaux éjaculateurs.

c. Une zone transitionnelle : (ZT) elle occupe environ 5% de la masse glandulaire) latérale et pré-urétrale, située dans la région du veru-montanum. Cette zone s'hypertrophie avec l'âge (après 30ans) et c'est dans cette région que se développe l'hypertrophie bénigne de prostate mais également 25% des cancers prostatiques.

d. Une zone dépourvue de glande ou stroma fibro-musculaire (Environ 1/3 du volume prostatique) tapissant la face antérieure de la prostate du col vésical à l'apex, en avant de l'urètre. Cette zone présente des contours mal limités.

(Franck et al., 2000)

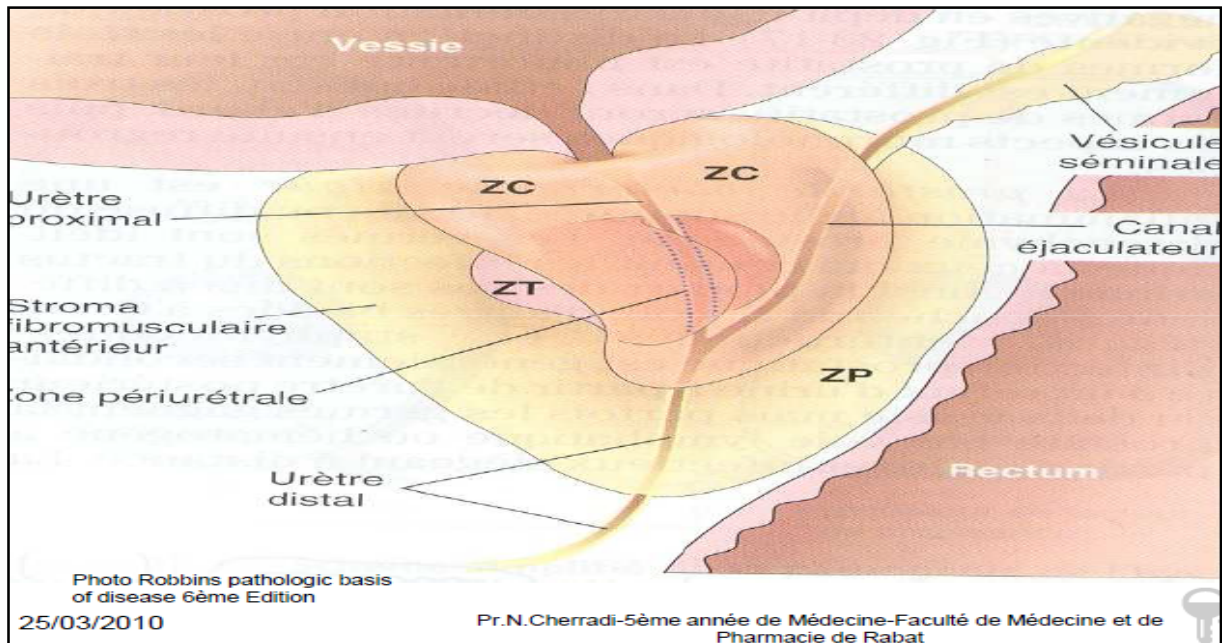


Figure 3 : Différentes zones prostatique. (Cherradi et al., 2010)

2.2. Rappels histologiques :

La prostate comporte une cinquantaine de glandes tubulo-alvéolaires, logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibre élastique, en vaisseaux et en nerfs.

Leurs proportions varient selon les différentes zones anatomiques de la prostate :

-zone périphérique (ZP) – zone centrale(ZC) - zone de transition (ZT).

Les glandes prostatiques sont réparties en 3 groupes de glandes concentriques :

- ✓ Les glandes péri-urétrales internes.
- ✓ les glandes péri-urétrales externes.
- ✓ les glandes principales (assurent l'essentiel de la sécrétion prostatique).

L'épithélium glandulaire comprend essentiellement :

- Des cellules sécrétrices de hauteur variable, prismatiques ou cubiques voire aplaties.
- Quelques petites cellules basales de remplacement.
- Les cellules glandulaires qui ont des récepteurs aux androgènes et sont donc hormono-dépendantes.

2.3. Rappels physiologiques :

La prostate soutient le col vésical et ainsi la fermeture de la vessie.

Sa fonction est essentiellement sécrétoire vu que les glandes prostatiques produisent un liquide laiteux-trouble blanchâtre, contenant des enzymes, des prostaglandines de l'acide citrique et une importante quantité de phosphatase acide qui assure la mobilité des spermatozoïdes, riche en protéines et glycoprotéines (fibrinolysine, albumine...etc).

Alors la sécrétion prostatique représente 20 à 30 % du volume du sperme et joue un rôle important pour la capacité fonctionnelle des spermatozoïdes.

En outre la testostérone « hormones sexuelle male » est transformée dans la prostate en sa forme biologique la plus active : « la dihydrotestosterone ». (www.sandoz.be)

2.4. Les pathologies de la prostate :

- **Prostatite :**

Il s'agit d'une infection ou d'une inflammation non cancéreuse de la prostate.

La prostatite peut se développer rapidement (aiguë) ou lentement (chronique), et être d'origine bactérienne ou non. Elle se soigne au moyen d'antibiotiques et d'anti inflammatoires.

- **Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) :**

L'hyperplasie bénigne de la prostate est une prolifération de cellules dans la prostate, ce qui la fait grossir. Cette maladie est courante chez les hommes de plus de 50 ans.

Certains hommes n'auront aucun symptôme de ce trouble. D'autres peuvent observer que le flux urinaire est réduit ou s'interrompt parce que la prostate plus grosse exerce une pression sur l'urètre.

L'interruption du flux urinaire, les infections répétitives de la vessie, les pierres sur la vessie et les pressions dorsales sur les reins susceptibles d'entraîner leur défaillance font partie des complications d'une HBP non soignée.

Selon la gêne causée par les symptômes et la présence ou non de complications, l'HBP peut se soigner par des modifications du régime alimentaire et du mode de vie, des médicaments ou de la chirurgie.

- **Cancer de la prostate (Cap) :**

C'est est une maladie cancéreuse (tumeur) qui se développe dans une glande de l'appareil reproducteur masculin, la prostate une prolifération anormale des cellules de cette glande qui commencent ainsi à se multiplier de façon désordonnée.

3. Le cancer prostatique :

3.1. Epidémiologie :

Le cancer de la prostate représente le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes. son incidence augmente avec l'âge et sa fréquence est plus importante chez les hommes de plus de 50 ans. (Jacqmin et al., 2006)

Il représente 25 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers masculins.

Il existe sans doute un nombre plus important de cancers de la prostate que ceux qui sont découverts.

En effet, un certain nombre de cancers sont non diagnostiqués du fait de leurs petites tailles. Il est probable que plus de la moitié des hommes après 60 ans ont dans leur prostate au moins quelques cellules cancéreuses qui ne sont pas suffisamment développées pour nuire à leur santé. (Anne et al., 2005)

Son Taux d'incidence à été standardisé dans le monde en 2011 : 125,8 pour 100 000 hommes ; et pour le taux de mortalité 10,8 pour 100 000 hommes. L'âge moyen au diagnostic en 2005 est de 71 ans. (Figure 5)

En Algérie Environ 35000 nouveaux cas/année. 20000 décès dus au cancer/année. Les statistiques manquent et pour cause seules : les villes d'Alger, Oran et Sétif disposent d'un registre régional d'enregistrement des malades.

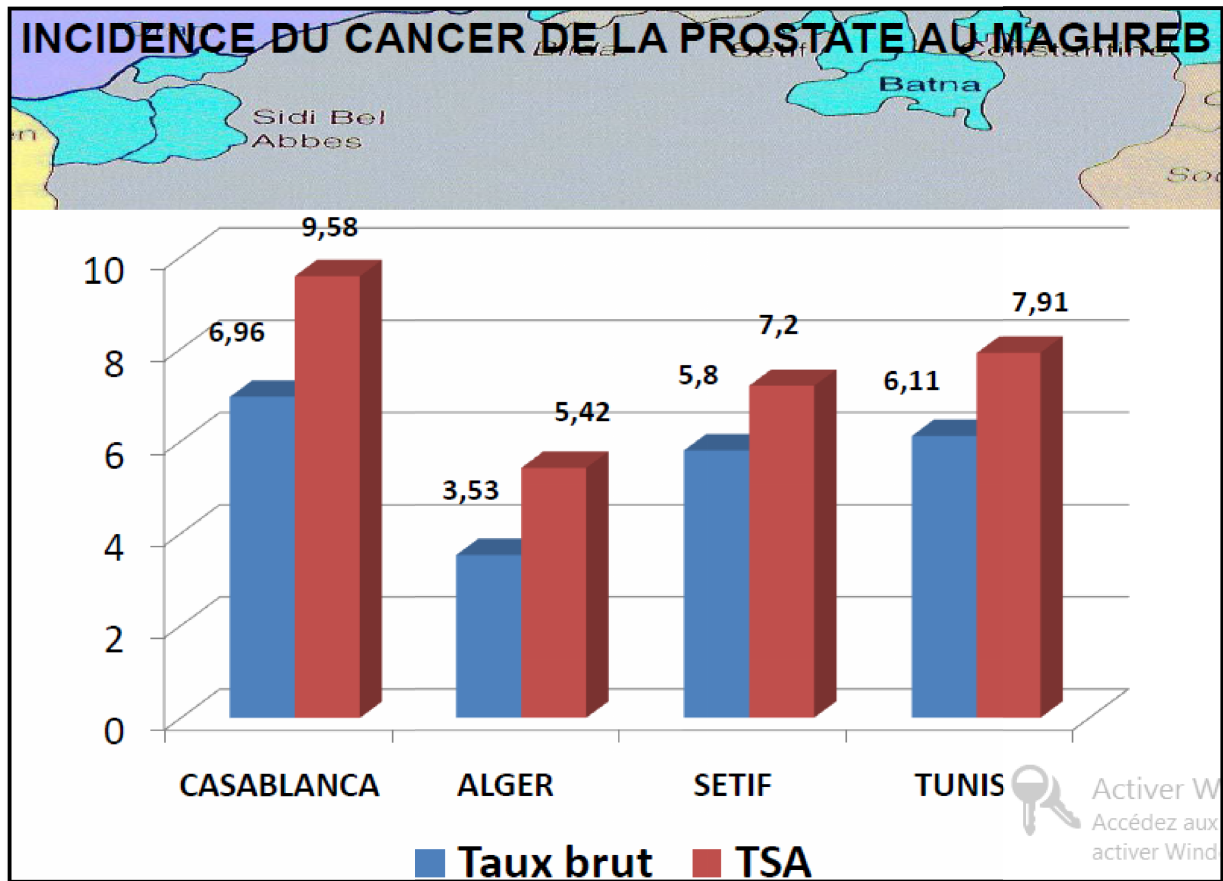


Figure 4 : L'incidence du cancer de la prostate au Maghreb (Mokhtar et al., 2010)

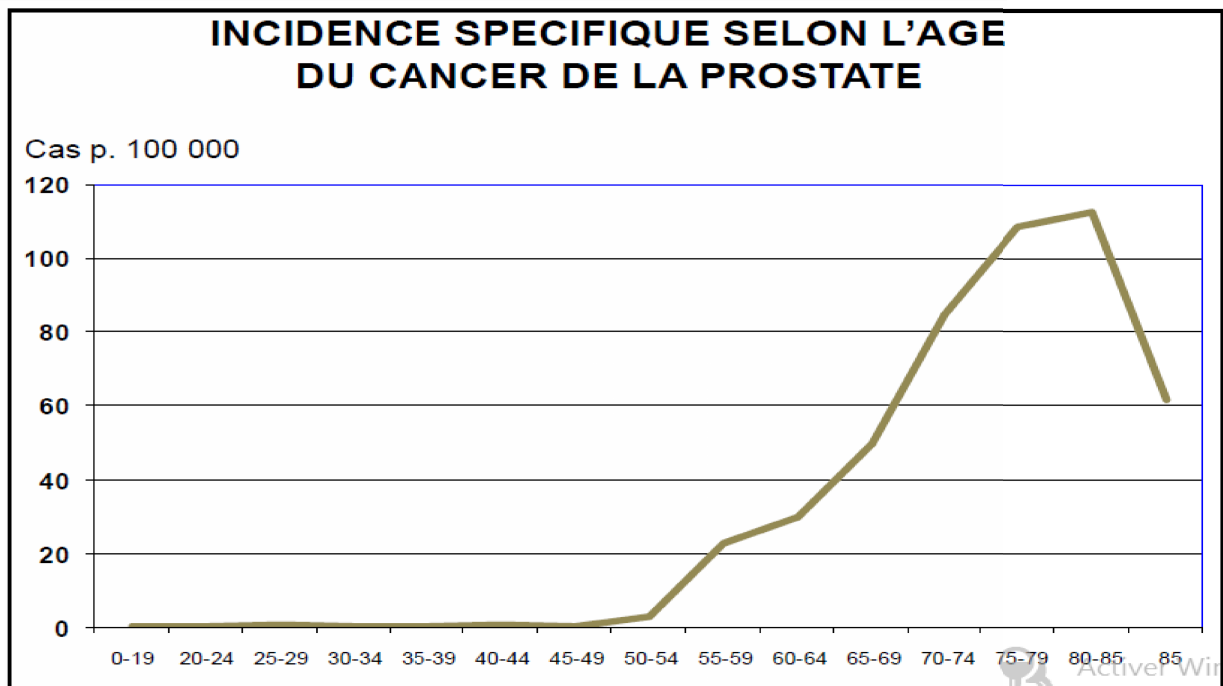


Figure 5 : Incidence spécifique du cancer de la prostate selon l'âge (Mokhtar et al., 2010)

3.2. Les facteurs de risques du cancer prostatique :

le cancer de la prostate n'est pas attribuable à une cause unique, mais certains facteurs pourraient accroître le risque qu'un homme en soit atteint. Les principaux facteurs de risque sont :

a) Les facteurs de risques non héréditaires :

- **L'âge :**

L'âge est le facteur de risque le plus important. Comme la majorité des maladies cardiovasculaires et la plupart des cancers ; le risque d'avoir un cancer de la prostate augmente avec l'âge. Il devient significatif vers 50 ans pour ce type de cancer.

Les hommes de race noire ont une prévalence déjà significative à 40 ans. (Egrot 2011)

- **Les facteurs liés à l'origine ethnique et géographique :**

Des études scientifiques américaines ont montré que le risque de développer un cancer de la prostate pourrait varier en fonction de l'origine ethnique et géographique des différents groupes de la population américaine. En France, l'origine antillaise ou africaine apparaît comme un facteur de risque de cancer de la prostate.

On ne sait pas pourquoi Chez les afro-américains et les antillais il y'a une forte expression du cancer prostatique due au polymorphisme génétique du gène codant pour 5 α réductase (transforme la testostérone en di hydro testostérone dix fois plus active sur le récepteur).contrairement aux origines asiatiques. (Olivier et al., 2004)

- **Le régime alimentaire :**

Il est difficile de savoir si le régime alimentaire et le mode de vie jouent un rôle dans le développement du cancer de la prostate. Certaines études suggèrent qu'une alimentation riche en viande rouge ou en produits laitiers augmente légèrement le risque de développer un cancer de la prostate. D'autre part, certaines études suggèrent qu'une alimentation riche en lycopenes issues des tomates et en sélénium, un minéral qui se trouve principalement dans les viandes, les poissons, les fruits de mer, les œufs et les céréales, diminue légèrement le risque de cancer de la prostate. L'obésité augmente également le risque d'avoir un cancer de la prostate. (Anne et al., 2005)

- **Le mode de vie :**

L'activité sexuelle, le tabac ou l'alcool n'ont pas d'effets démontrés sur le risque de cancer de la prostate. Au niveau professionnel, l'exposition au cadmium ou aux pesticides pourrait représenter un risque de cancer de la prostate.

Il est possible que l'ensemble des conditions de vie du patient comme son alimentation, sa profession, ses habitudes de vie, etc., puissent contribuer au développement d'un cancer de la prostate. Mais l'analyse de tous ces facteurs est extrêmement complexe.

À ce jour, aucun résultat certain n'existe pour permettre de donner des conseils précis aux patients. (Anne et al., 2005)

- **Les facteurs infectieux :**

Il y a une relation possible avec le nombre de partenaires sexuelles et les maladies sexuellement transmissibles. (Egrot 2011)

- **Le niveau socio-économique :**

Le risque est plus élevé si le niveau socio-économique est élevé. (Egrot 2011)

- **Les hormones :**

Des taux sanguins élevés de testostérone engendrent un risque accru de cancer de la prostate. En outre, certaines hormones liées à la croissance ont été associées au cancer, mais des études supplémentaires doivent être menées. (Egrot 2011 ; Anne et al., 2005)

b) Les facteurs de risques héréditaires :

- *Les antécédents familiaux :*

Il arrive qu'un ou plusieurs membres d'une famille développent un cancer de la prostate. On parle alors de formes génétiques.

Ces cancers sont dus à une anomalie d'un ou plusieurs gènes qui prédisposent à développer la maladie. Les formes familiales sont observées dans environ 20% des cas, et une transmission héréditaire est retrouvée dans 5% des cas.

Les hommes ayant ces antécédents familiaux ont alors un risque plus grand que les autres de développer un cancer. Ils peuvent également développer un cancer de la prostate plus tôt que la moyenne.

Si on tient compte des antécédents familiaux, on distingue 3 formes de cancer de la prostate :

« Une forme héréditaire, Une forme familiale et Une forme sporadique ».

Il semble que la transmission suive un ordre mendélien, autosomique à forme dominante.

Six locus de prédisposition sont connus, mais d'autres restent à identifier

➤ On parle de *forme héréditaire* lorsqu'un des critères suivants est présent :

– existence de trois cas au moins de cancer de la prostate au sein de la même famille.

– apparition d'un cancer de la prostate retrouvé dans trois générations, dans la lignée paternelle ou maternelle.

– existence d'au moins deux parents avec un cancer de la prostate survenu à un âge précoce (55 ans ou moins). (Egrot et al., 2011)

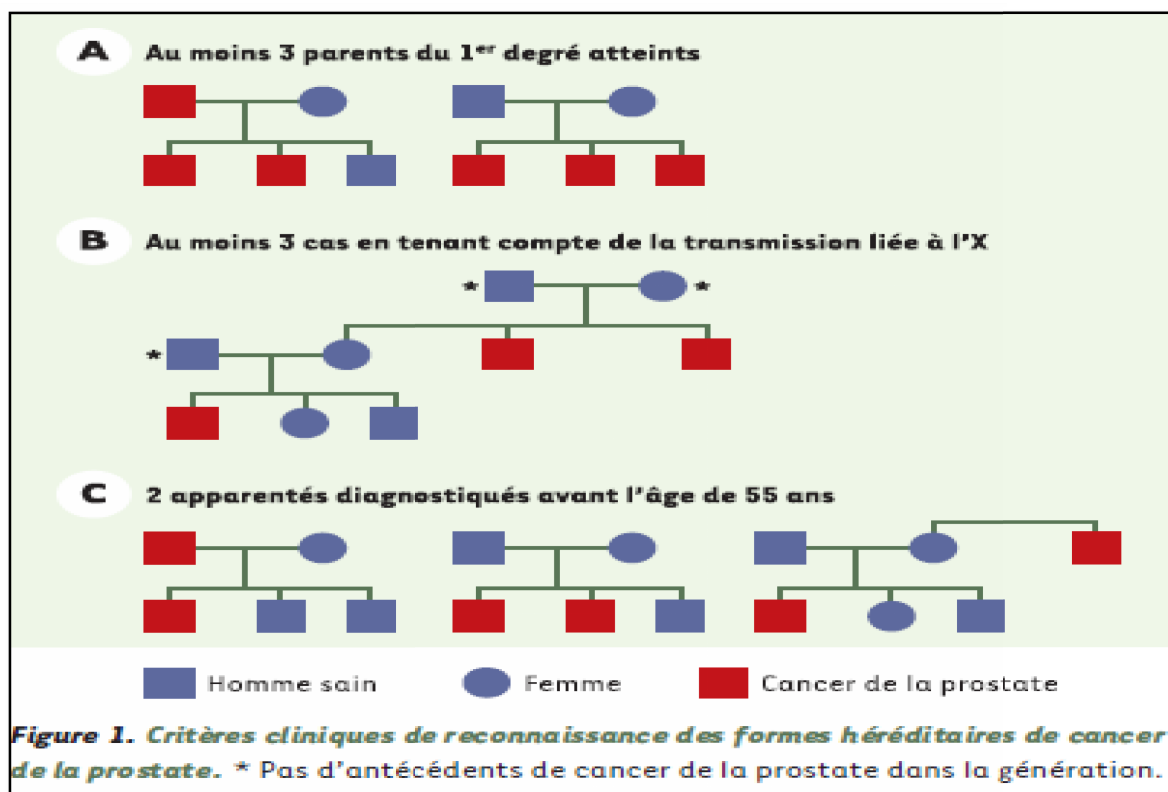


Figure 6 : Des critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancer de la prostate. (Egrot et al., 2011)

Cette forme héréditaire pourrait expliquer jusqu'à 43 % des cas de cancer de la prostate diagnostiqués avant l'âge de 55 ans et 9 % de l'ensemble des cancers prostatiques.

➤ On parle de *forme familiale* lorsqu'il s'agit de cancer de la prostate survenant dans la même famille mais ne répondant pas aux critères du cancer « héréditaire ».

Même si ces formes génétiques de cancer de la prostate sont assez rares, il est important de signaler au médecin les antécédents de cancer de la prostate dans la famille, aussi bien du côté paternel que du côté maternel. Un dépistage précoce (dosage du PSA et toucher rectal annuels) à partir de 40 ans peut alors être proposé. C'est pourquoi il est important d'informer les membres de sa famille lors d'un cancer de la prostate.

Dans certaines formes familiales, l'association d'un cancer de la prostate à un autre type de cancer suggère l'existence de gènes de prédisposition communs.

➤ On parle de *forme sporadique* dans tous les autres cas, quand il n'y a pas d'antécédent familial direct. Le plus souvent, aucun facteur génétique ne peut être mis en évidence. Dans ce cas, on parle de forme sporadique. C'est la forme la plus fréquente du cancer de la prostate. Les autres formes, familiales et sporadiques impliqueraient un mode d'hérédité polygénique ou multifactorielle. (Olivier et al., 2004 ; Anne et al., 2005 ; Egrot 2011)

Maladie ou association morbide	Gène (locus)	Mutations/variants
Cancers héréditaires de la prostate	<i>HPC1/RNASEL</i> (1q24-25)	Mutations: E265X, Met11e, 471delAAAG; Variants: Arg462Gln, Glu541Asp
	<i>PCaP</i> (1q42-43)	Non identifiés
	<i>HPCX</i> (Xq27-28)	Non identifiés
	<i>HPC20</i> (20q13)	Non identifiés
	<i>HPC2/ELAC2</i> (17p11)	Mutations: Arg781His, 1641insG, Glu216stop Variants: Glu622Val, Ser217Leu, Ala541Thr
	<i>PG1/MSR1</i> (8p22-23)	Mutations: Arg293X, Asp174Tyr, Pro36Ala, Ser41Tyr, Val113Ala, Gly369Ser, His441Arg Variants: Pro275Ala, PRO3, INDEL1, IVS5-59, INDEL7
Cancers héréditaires de la prostate et du sein	<i>BRCA2</i> (13q12-13)	6051delA (exon 11), 999del5, 6174del5
Cancers héréditaires de la prostate et du cerveau	<i>CAPB</i> (1p36)	Non identifiés

Tableau 1. Cancers héréditaires de la prostate. HPC: *hereditary prostate cancer*; PCaP: *predisposing for prostate cancer*; PG1/MSR1: *prostate cancer susceptibility gene 1/macrophage scavenger receptor 1*; BRCA: *breast cancer gene*; CAPB: *cancer prostate and brain*.

Tableau 1 : les gènes de prédisposition au cancer prostatique.

3.3. La classification du cancer de la prostate :

- La classification selon les types du cancer de la prostate généralement utilisée actuellement est celle de l'UICC ou TNM 1997. (voir annexe)
- **La classification en suivant le Grading :**

Cette méthode détermine le grade des cellules cancéreuses, selon qu'elles sont peu, moyennement et très différenciées.

○ **Bas grade :**

Les cellules cancéreuses ressemblent un peu à d'autres cellules de la prostate et conservent de nombreuses qualités de ces dernières. Ces cancers croissent généralement lentement et ne sont pas agressifs.

- **Grade modéré :**

Les cellules cancéreuses sont d'apparence plus anormale que les cellules cancéreuses de bas grade. Un pathologiste peut encore reconnaître qu'il s'agit de cellules prostatiques, mais leur configuration est désorganisée. L'agressivité de ces cancers est de type intermédiaire.

- **Haut grade :**

Les cellules cancéreuses ont une apparence « chaotique » et ne ressemblent pas du tout aux cellules prostatiques normales. Elles sont agressives, elles croissent et se propagent rapidement.

- **Classification selon l'échelle de Gleason :**

Ce système évalue les cancers de la prostate sur une échelle de 1 à 5, selon la mesure dans laquelle les unités cellulaires sont structurées comme le sont celles d'une prostate normale.

C'est un système de pointage qui a été mis au point parce que des échantillons biopsiques contiennent souvent des grades de cancer différents.

Pour déterminer un score de Gleason, un pathologiste décide d'abord des deux grades de cancer les plus courants dans le tissu biopsique du patient. Il additionne ces grades pour obtenir un chiffre entre 2 et 10. Par exemple, si les cellules qui ressemblent le plus au grade 3 sont les plus communes, mais que certaines ressemblent davantage au grade 4, le score de Gleason pourrait s'élever à 7 : (schéma dominant de 3 + schéma secondaire de 4 = 7).

Un score de Gleason de 6 ou moins est jugé faible, ce qui signifie que le cancer tend à croître lentement.

Un score de Gleason de 7 est jugé intermédiaire, ce qui signifie que le cancer croît de manière modérée.

Un score de Gleason de 8 à 10 est jugé élevé. Les cellules croissent généralement rapidement et le cancer peut se propager vite.

La plupart des hommes ont des cancers dont les scores de Gleason se situent à 6 ou à 7, et moins souvent à 8, à 9 ou à 10.

Les pathologistes attribuent rarement, voire jamais, des scores de 2 de 3 ou de 4. (Lin et al., 2008)

- **La gravité du cancer est déterminée principalement par trois facteurs :**

- 1) L'extension du cancer (localisé dans la prostate ou débordant la prostate, étendu aux ganglions ou dans d'autres organes).
- 2) l'agressivité des cellules cancéreuses vues au microscope (score de Gleason : de 2 à 10)
- 3) la concentration de PSA dans le sang. (Jacqmin et al., 2006 ; Gustave Roussy 2008)

3.4. Dépistage du cancer prostatique :

a) Le dosage du PSA :

- **Définition du PSA :**

Le PSA est l'acronyme anglais d'antigène prostatique spécifique.

Considéré comme marqueur tumoral plasmatique, c'est une glycoprotéine de 237 acides aminés, d'un poids de 34kDa qui est fabriquée par la cellule prostatique et excrétée dans la circulation sanguine, les urines et le liquide séminal.

C'est une enzyme protéolytique de la famille des kallicréines humaines (= hk3). Elle est présente dans le sperme à des concentrations élevées (0,3 à 3 mg/ml).

Présente dans le sang à des concentrations 10^5 à 10^6 fois inférieures (de l'ordre du nano gramme par ml).

Le PSA circule dans le sang sous forme libre et sous forme liée à différentes protéines porteuses. On la trouve soit sous forme de : PSA libre (30% du PSA total) et PSA lié à des inhibiteurs de protéase (70% du PSA total) essentiellement :

- ❖ (**α 1-ACT**) L'alpha1-antichymotrypsine et
 - ❖ (**α 2-AMG**) L'alpha2-macroglobuline.
- (Egrot et al., 2011)

- **Rôle physiologique du PSA :**

C'est une protéase dont le rôle physiologique est le clivage d'une protéine (le clivage des séménogélines I et II et de fibronectine) impliquée dans la liquéfaction du coagulum séminal après son émission, cela consiste à fluidifier le sperme et de fait, faciliter la mobilité des spermatozoïdes.

Tous les hommes ont dans leur sang du PSA fabriqué exclusivement par la prostate. Donc les femmes n'ont pas de PSA et les hommes à qui la prostate a été retirée n'en n'ont normalement plus.

Alors la présence du PSA indique le fonctionnement de la prostate. Avec une demi-vie de 2 à 3 jours dans le sérum. (Egrot et al., 2011).

- **La régulation du taux du PSA :**

Cette protéine est présente normalement dans le sang alors on peut doser la quantité du PSA par une prise de sang. Ce dosage du PSA mesure la concentration de l'antigène prostatique spécifique dans le sang. Le taux sérique habituellement considéré comme normal est de 0 à 4 ng/ml.

L'augmentation de la valeur du PSA permet de révéler une anomalie de la prostate. C'est le test de référence pour dépister un cancer de la prostate.

Mais le cancer de la prostate n'est pas la seule cause d'augmentation des taux de PSA.

Cependant, la valeur du PSA peut s'élever pour d'autres raisons qu'un cancer.

Par exemple, elle est plus élevée que la normale lorsque le volume de la prostate est important, comme dans le cas d'un adénome de la prostate.

Elle peut aussi être très élevée lorsqu'il existe une infection de la prostate (prostatite) ou dans l'hypertrophie bénigne de prostate.

Une augmentation du PSA n'est donc pas forcément liée à un cancer de la prostate.

(Anne et al., 2005)

La présence du PSA sous deux formes libre et liée (à différentes protéines porteuses) permet de calculer le rapport du PSA Libre sur le PSA total qui lorsqu'il est inférieur à 18% évoque fortement la présence d'un cancer prostatique. L'utilisation de ce rapport est intéressant surtout lorsque le PSA est situé entre 4 et 10. (Egrot 2011).

La densité du PSA qui est défini par le rapport entre le PSA et le poids de la prostate n'a pas confirmé son intérêt.

La vélocité du PSA qui représente la vitesse d'augmentation du taux par rapport au temps a par contre une valeur pronostic « Une vélocité élevée est un élément défavorable ». (Jacqmin et al., 2006)

Les tumeurs de la prostate sont des proliférations pathologiques excessives d'une partie de cet organe, produisant ainsi des quantités supérieures de PSA détectables dans le sang. Les tumeurs bénignes (hypertrophie prostatique bénigne) sont plutôt associées à une augmentation du PSA libre. En cas de tumeur maligne, le pourcentage de PSA libre s'abaisse alors que le PSA complexé augmente. Le dosage du PSA est donc indiqué dans le diagnostic et le suivi des tumeurs de la prostate. (Olivier et al., 2010)

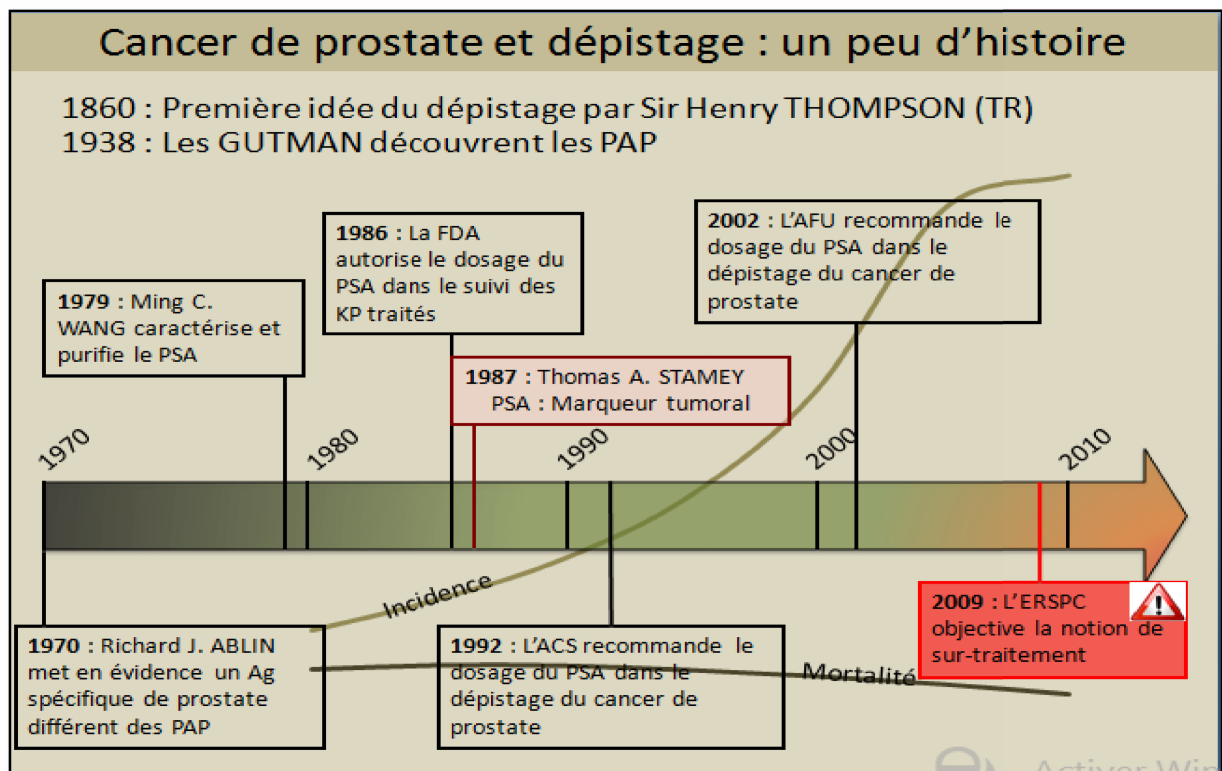


Figure 7 : Historique du dépistage du cancer prostatique par le PSA (Egrot 2011)

Le dépistage est recommandée chez le sujet à risque : « homme de plus de 50 ans, certaines ethnies (africaines, antillaises), prédispositions familiales, symptômes évocateurs d'une tumeur de la prostate (difficultés à uriner) ».

En première intention, les praticiens prescrivent un dosage du PSA total (PSA libre + PSA complexé). Les valeurs considérées comme usuelles sont les suivantes, bien que ces limites soient en fonction de la technique utilisée et peuvent varier légèrement d'une méthode de dosage à l'autre.

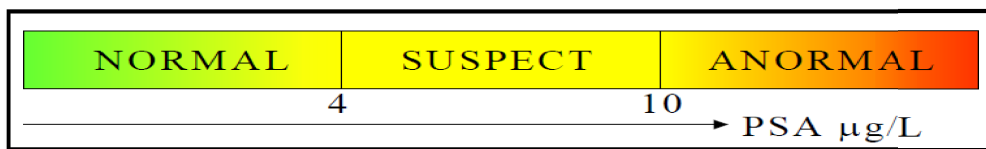


Figure 8 : les normes du dosage du PSA (Olivier et al., 2010)

Une augmentation suspecte ou anormale de la concentration en PSA total nécessite l'avis d'un médecin urologue. Des examens complémentaires préciseront la nature du diagnostic. Les praticiens peuvent décider en deuxième intention le dosage de la fraction libre pour différencier une hypertrophie bénigne d'une tumeur maligne.

L'analyse du rapport (PSA libre / PSA total) apporte une aide dans le cas de patients ayant des taux suspects de PSA total malgré des biopsies ne révélant pas de tumeur maligne. Son interprétation est toutefois complexe.

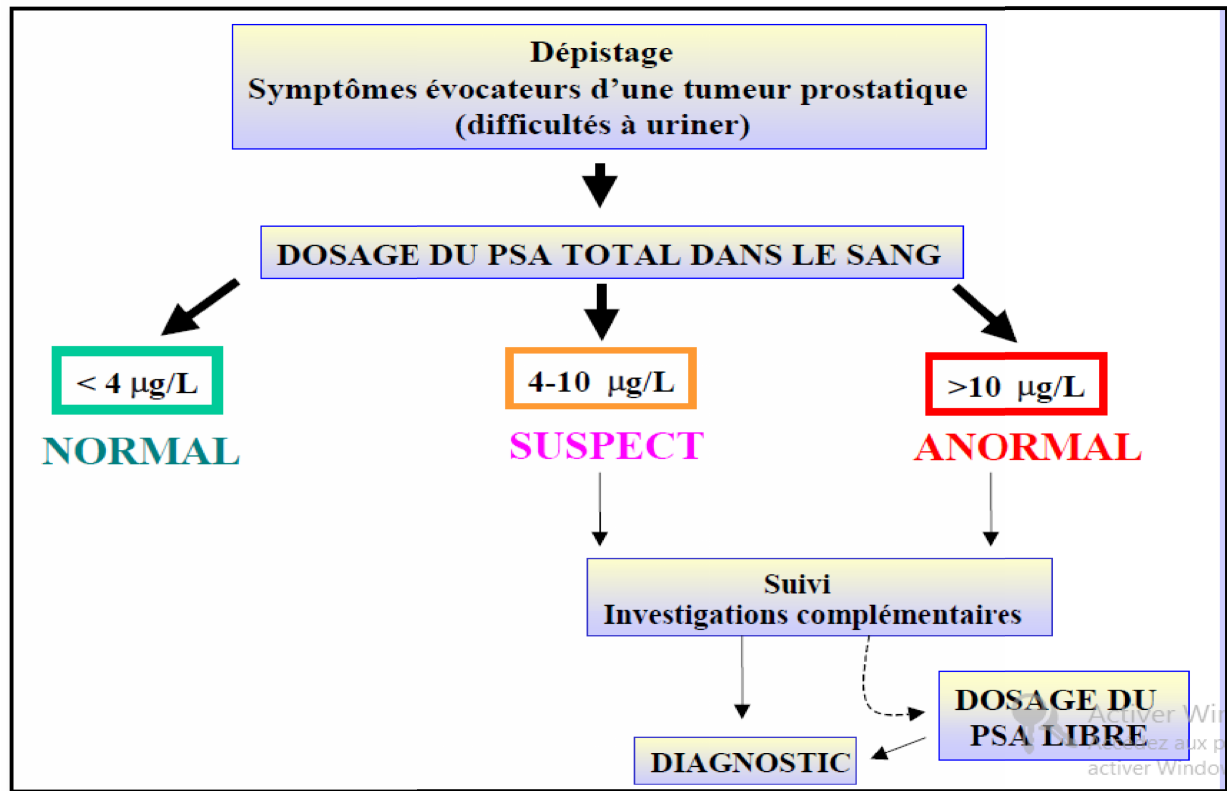


Figure 8 : Démarche du dosage du PSA au court du dépistage_ (Olivier et al., 2010)

Pour le dépistage, la fréquence du dosage est annuelle. Il est systématiquement complété par un toucher rectal car entre 5 et 10 % des cancers palpables à un stade précoce sont associés à des taux encore normaux de PSA. (Olivier et al., 2010)

b) Le toucher rectal :

C'est un examen de la prostate où le médecin palpera la taille et la forme de la prostate au moyen d'un doigt ganté et lubrifié introduit dans le rectum. Le médecin peut palper la zone où se développent la plupart des cancers de la prostate pendant cet examen.

Une prostate saine est souple, spongieuse, lisse, symétrique, régulière et homogène. Toute grosseur ou zone dure ou irrégulière de la prostate peut être un signe de cancer et devra faire l'objet d'examen plus approfondis.

Il est important de se souvenir qu'aucun examen n'est parfait. Combinés, un test de PSA et un toucher rectal sont les deux examens qui renseignent le mieux le médecin et aident à accroître l'exactitude de ces méthodes de dépistage précoce. (Olivier et al., 2010)

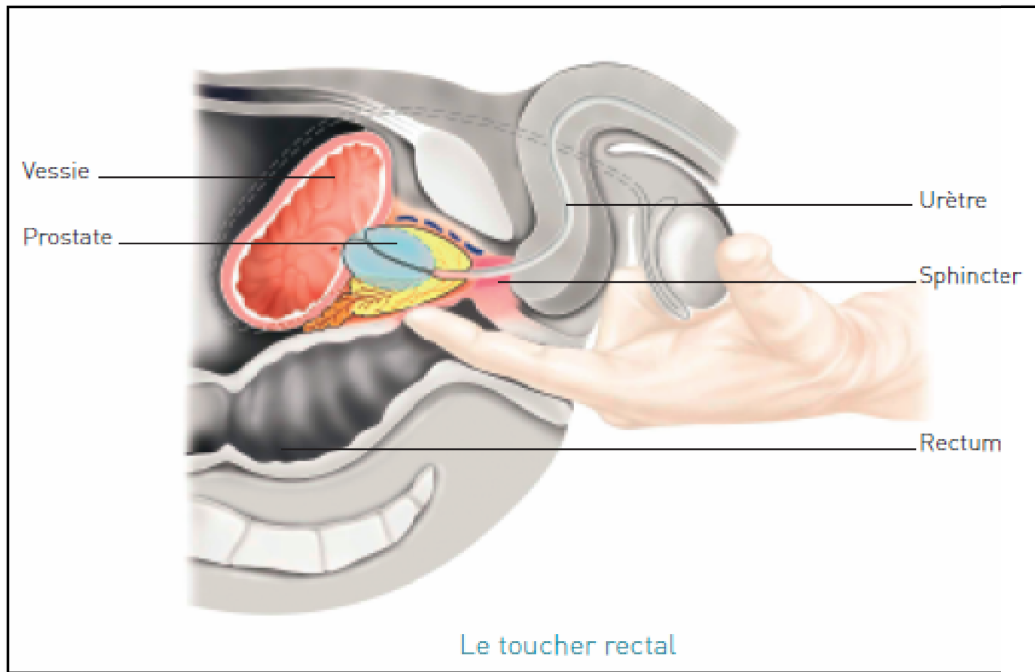


Figure 10: La Technique du toucher rectal (Ghislaine et al., 2011)

c) **Méthode de test et de dépistage prometteuses :**

▪ **Test PCA3 :**

Il s'agit d'un test moléculaire qui recherche un gène associé au cancer de la prostate et qui peut souvent être décelé dans l'urine immédiatement après un examen de la prostate. Ce test donne au médecin une idée de la probabilité de cancer de la prostate et de la nécessité ou non d'une biopsie. Le test PCA3 peut être particulièrement utile pour cibler les patients qui devraient subir une deuxième biopsie, c'est-à-dire ceux dont la première biopsie a été négative, mais dont les taux de PSA demeurent élevés. Les essais cliniques sont en cours au Canada et aux États-Unis pour évaluer plus en profondeur le potentiel de ce test. (Schellhammer et al., 2011)

3.5. Le diagnostique du cancer prostatique :

L'évolution de la maladie est hétérogène. Certains cancers risquent peu de nuire au patient, alors que d'autres auront une morbidité et une mortalité significatives.

Trois modalités sont disponibles :

- Le toucher rectal détermine le stade clinique. Il s'agit d'un examen essentiel, puisque 20 % des cancers curables ont un PSA normal.

- L'antigène prostatique spécifique (PSA) la glycoprotéine sécrétée exclusivement par les cellules prostatiques. Un PSA sérique au-delà de 4,0 ng/ml nécessite une investigation.

Le PSA est peu spécifique et plusieurs conditions médicales peuvent en augmenter les taux sériques :

- Cancer de la prostate
- Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)
- Infection urinaire basse (ex. : prostatite)
- Éjaculation dans les dernières 48 heures
- Biopsie de la prostate, cathétérisme récent, cystoscopie.

De plus, certains cancers de la prostate se présentent avec des PSA inférieurs à 4,0 ng/ml. L'urologue utilise donc d'autres paramètres afin de raffiner ce test et de décider si une biopsie de la prostate est nécessaire.

- L'échographie transrectale sert à visualiser la glande pour en mesurer le volume, y détecter des régions suspectes et évaluer si la maladie est confinée. La sensibilité et la spécificité de ce test sont cependant faibles. Son utilité diagnostique est donc surtout de faciliter l'obtention des biopsies.

Au terme de ce bilan, les facteurs essentiels intervenant dans l'indication thérapeutique sont :

- Le patient : en particulier son âge et son état général.
- La tumeur : en particulier sa différenciation (score de Gleason) et son étendue.

On distingue ainsi les tumeurs localisées (T1-2, NO, MO), les tumeurs localement avancées (T3-4 ou N+), et les tumeurs métastatiques (M+).

- Les effets secondaires possibles de la thérapeutique envisagée.

Généralement, le cancer de la prostate ne cause aucun symptôme, jusqu'à ce que le cancer se soit assez développé pour exercer une pression sur l'urètre (le tube qui relie la vessie au pénis). Le patient peut alors avoir des problèmes comme un besoin d'uriner fréquemment, une douleur en urinant et un flux d'urine faible ou irrégulier. Étant donné que la prostate grossit avec l'âge, l'apparition de ces symptômes urinaires ne signifie pas nécessairement la présence d'un cancer de la prostate. Cependant, s'il y a des difficultés à uriner, il faut consulter votre médecin. Le cancer de la prostate peut avoir atteint un stade plus grave si vous souffrez d'une perte d'appétit, d'une perte de poids ou d'une douleur. (Jean et al., 2006)

▪ **La Biopsie :**

Seul l'examen de biopsies de la prostate permet d'affirmer avec certitude qu'il s'agit d'un cancer. Une série de biopsies va permettre de prélever un ou plusieurs petits fragments de tissu de la prostate en passant à travers la paroi du rectum.

Ce prélèvement se fait à l'aide d'une aiguille spéciale. Le médecin introduit une sonde d'échographie par l'anus à l'intérieur du rectum afin de bien voir la prostate et de mieux guider les prélèvements. Six à douze prélèvements (plus si la prostate est volumineuse) sont réalisés dans différentes parties de la prostate.

Les fragments prélevés sont examinés au microscope par un médecin pathologiste : cet examen s'appelle un examen anatomopathologique.

L'analyse des fragments de biopsies de la prostate permet d'affirmer de façon définitive le diagnostic de cancer. Lorsque le résultat ne montre pas d'anomalie cancéreuse, on parle de résultat négatif.

De nouvelles biopsies peuvent être nécessaires après une première série de biopsies normales, si une anomalie de la prostate est détectée ou persiste au toucher rectal, ou si la valeur du PSA reste élevée ou continue à augmenter lors de la surveillance. (Anne et al., 2005)

3.6. Les traitements du cancer prostatique :

Le traitement doit être individualisé. Le patient prend une part active à la décision thérapeutique. La stratification du risque, l'espérance de vie, orienteront le choix de la thérapie.

Il existe différents types de traitements qui peuvent être réalisés seuls ou associés entre eux. Le traitement doit être adapté à la situation du patient.

L'observation est une option pour les patients du stade T1a de bas grade, leur probabilité de souffrir de leur cancer au courant de leur vie étant faible. Cependant, le suivi doit être assuré par un urologue qui procédera à des biopsies périodiques pour vérifier que la maladie ne progresse pas.

Le choix du traitement est en fonction :

- De la gravité du cancer : déterminée à partir « du taux de PSA, du stade de la maladie et du score de Gleason ».
- De l'âge du patient, de son état général et de l'existence éventuelle d'autres maladies associées. (Gustave Roussy 2008)

➤ **Les traitements curatifs :**

Ces traitements sont recommandés si l'espérance de vie est d'au moins 10 ans, et si la maladie est confinée (stades cliniques T1 et T2).

a) La surveillance :

Cette attitude est raisonnable chez beaucoup de patients. En particulier chez ceux porteurs de tumeurs bien ou moyennement différenciées avec une espérance de vie inférieure à 10 ans (Score de Gleason entre 2 et 6). Ces patients doivent être asymptomatiques. Sous surveillance, lors de l'apparition des symptômes on entreprendra un traitement hormonal.

La surveillance permet d'éviter au patient les effets secondaires d'un traitement dont il ne tirerait aucun bénéfice. On préserve ainsi sa qualité de vie physique au début (en particulier les érections). Cette attitude doit être un choix du patient après qu'on lui ait fourni toutes les informations nécessaires à une bonne compréhension de sa situation.

b) La chirurgie :

La prostatectomie radicale (totale) est le seul traitement étayé par une étude à répartition aléatoire qui démontre un bénéfice pour la survie et un retard de la progression vers les métastases.

C'est un traitement local du cancer qui a pour but d'enlever toute la prostate, ainsi que les vésicules séminales lors d'une opération. Dans les études rétrospectives, la chirurgie équivaut à la radiothérapie pour des suivis de moins de 10 ans.

Ce traitement est pratiqué par un chirurgien urologue. Il comporte des effets secondaires sexuels non négligeables.

c) La radiothérapie : en plus d'être une option pour les cancers de stade T1 et T2, la radiothérapie combinée à l'hormonothérapie est aussi un traitement pour le stade T3.

(Jean et al., 2006)

➤ Les traitements suppressifs et palliatifs :

Ces traitements aident à ralentir une maladie déjà avancée (exemple à un stade T4).

a) L'hormonothérapie :

La castration est le standard de traitement, qu'elle soit chimique avec des agonistes de la GnRH (goséréline, leuprolide, buséréline), ou chirurgicale.

La testostérone est une hormone masculine qui stimule la croissance de certaines cellules de la prostate, que celles-ci soient normales ou cancéreuses.

L'ajout d'agents antiandrogènes (bicalutamide, flutamide, nilutamide) permet de bloquer l'effet de la testostérone provenant de sources extra-testiculaires.

L'hormonothérapie empêche la testostérone d'agir. C'est un traitement général qui agit sur l'ensemble du corps. « Les médicaments sont des analogues de la LH-RH : administrés par injection tous les 3 mois ou anti-androgènes périphériques administrés par la bouche ».

Mais l'effet reste limité dans le temps car après 18 à 24 mois, les cellules cancéreuses ont tendance à échapper au traitement (On parle d'échappement hormonal). Il faut alors se tourner vers d'autres prises en charge (chimiothérapie, radiothérapie) qui procurent au patient un confort local, un soulagement des douleurs de compression. (Anne et al., 2005).

b) La chimiothérapie :

Elle a été démontrée bénéfique pour prolonger la survie dans les cancers avancés hormonoréfractaires. Elle est administrée le plus souvent par voie veineuse

c) La radiothérapie :

Elle est utile pour les métastases osseuses symptomatiques. C'est des rayons envoyés par une machine à l'extérieur du corps par des faisceaux d'irradiation convergeant dans la prostate. Elle s'effectue sous forme de courtes séances chaque jour, pour une durée totale du traitement de 7 à 8 semaines.

d) La curiethérapie :

Une technique qui consiste à implanter de façon permanente des grains d'iode radioactif 125 dans la prostate pour détruire la tumeur est aussi un technique proposée aux hommes jeunes mais comporte parfois des effets secondaires d'inflammation.

e) Les biphosphonates :

L'acide zolédronique, un biphosphonate de troisième génération, a été utilisé chez les hommes avec métastases osseuses et a démontré une efficacité significative pour réduire les risques de complications osseuses (c'est-à-dire fracture pathologique, nécessité de radiothérapie palliative, douleurs, etc.) dans une étude à répartition aléatoire. Il n'y a pas à l'heure actuelle de traitement idéal. (Jean 2006 ; AFU 2011)

✓ Cancer en échappement hormonal :

Après quelque temps d'efficacité le traitement hormonal ne remplit plus son rôle, ceci se traduit par une élévation du PSA et la réapparition des symptômes. La modification de ce traitement hormonal entraîne dans 10 à 15% des cas une réponse transitoire.

La radiothérapie peut être utilisée à titre palliatif antalgique sur certaines métastases osseuses.

Les corticoïdes ont souvent une efficacité temporaire de trois à six mois.

La chimiothérapie est à présent une option thérapeutique reconnue. (Jacqmin et al., 2006)

✓ Suivi des tumeurs prostatiques :

Lorsqu'une tumeur est détectée, l'intervention clinique est souvent l'ablation de la prostate (prostatectomie totale).

Le PSA doit être très bas à partir du premier mois post-opératoire. Si le PSA augmente, il y a suspicion de récurrence. Si le PSA demeure indétectable pendant 5 à 7 ans, le risque de récurrence est faible.

Après radiothérapie ou traitements médicamenteux (chimiothérapie anti-cancéreuse par exemple), la concentration de PSA devrait s'abaisser. Le rythme de diminution peut donner des indications pronostiques supplémentaires. (Olivier et al., 2010)

Chapitre-II

Matériel et Méthodes

Matériel et Méthodes :

Notre étude à été réalisée au sein d'un cabinet médical spécialisé en Urologie à Médéa assisté par le Médecin Spécialiste en Urologie « Docteur Krim Abdeslam ».

Le stage s'est déroulé du mois de novembre 2013 jusqu'au mois d'avril 2014.

La période choisie de l'étude rétrospective débute du 2003 jusqu'a 2014.

Au sein de ce premier service, le travaille s'est basé sur le suivie des malades atteints de troubles prostatique ainsi qu'une récolte des informations qui peuvent êtres utiles, puis une synthèse des données des patients qu'on peut considéré intéressant lors d'un conseil génétique.

La deuxième partie de notre stage pratique à été réalisé au niveau d'un laboratoire d'analyse Médical à Médéa assisté par le Dr A.Zitouni (Médecin Biologiste).

Elle à duré du : 3 Novembre au 18 Novembre 2013.

Un suivi des patients atteints de troubles prostatique dans le but de leurs faire des dosages du PSA demandé par l'urologue.

Le travail s'est basé sur :

- Une étude anatomoclinique.
- Une étude Immunohistochimique.
- Une enquête génétique. (Annexe 1)

1. Matériel :

1.1. Patients :

Nous avons mené la présente étude sur l'ensemble des patients traitants pour un problème urologique au sein du cabinet. Le nombre des patients pris en compte est de 41 patients.

La sélection aléatoire des patients souffrants de troubles prostatique parmi la totalité des patients était la première démarche.

En second lieu, il a fallu diviser ce groupe de patients (avec divers problèmes prostatique) en deux sous groupes :

- a) Groupe de patients avec problèmes prostatique général (prostatite, HBP...etc.)ils sont au nombre de 20.
- b) Groupe de patients atteints de cancer prostatique, ils sont également aux nombres de 21.

1.2. Matériel biologique :

Les fiches des patients sont le support des renseignements cliniques, ces dernières ont été révisées à chaque fois par l'urologue suite au processus des consultations. (Interrogatoire, résultat de bilan, ...etc.)

L'extraction du sang total veineux des malades se fait après un prélèvement dans un tube sec (avec un code à barre), une centrifugation (annexe) est nécessaire pour pouvoir extraire le sérum qui va être utilisé par la suite dans tous les dosages. (PSA libre et PSA total)

1.3. Matériels non biologique :

Appareillage et réactifs : Dans le laboratoire il existait deux sortes d'appareillage conçu pour le dosage du PSA(Annexe).

1-Access 2 (Access Immunoassay Systems)

2- Immulite 2000 XPi (Siemens)

Les deux appareils fonctionnent avec le même principe (Le choix de l'appareil utilisé diffère juste en cas des pannes).Les réactifs utilisés et le petit matériel sont prescrits en annexe.

2. Méthodes :

2.1. Etude anatomoclinique :

Elle est établie à partir des fiches de renseignements des malades(Annexe), ces dernières contiennent les différentes données nécessaires et mises à jour tout au long du diagnostic.

Les paramètres étudiés sont :

- L'âge du malade.
- Date de recrutement. (suivi)
- Les signes cliniques.
- Les taux de PSA
- Le toucher rectal.
- Le type d'affection prostatique.
- Résultat en cas de radiologie/ biopsie.
- Antécédents familiaux.

2.2. Pedigrees :

Après l'analyse détaillée des données des patients atteints du cancer prostatique qui sont au nombre de 21 et en se basant plus sur leurs antécédents familiaux, et l'âge auquel ils ont été diagnostiqués. Certains nous ont apportés la possibilité d'une bonne compréhension de l'histoire du cancer prostatique dans leurs familles ainsi que son développement par rapport aux membres affectés dans ces familles.

Cette enquête familiale, nous l'avions interprété par des arbres généalogiques (sous forme de pédigrées).

Le généticien doit présenter ces capacités dans cette partie comme étant un conseiller génétique car le médecin traitant donne beaucoup plus d'importance aux moyens de guérison.

2.3. Dosage du PSA :

- **Méthode de prélèvement :**

Le dosage se fait sur une prise de sang veineux, il n'est pas indispensable d'être à jeun.

Il existe plusieurs méthodes de dosage pour lesquelles le résultat varie sensiblement.

Cette disparité de mesures rend très difficile la comparaison de deux dosages successifs effectués dans deux laboratoires utilisant des méthodes différentes.

C'est pourquoi il est primordial d'effectuer le suivi du dosage du PSA dans le même laboratoire ou à défaut avec la même technique.

- **Conditions de prélèvement :**

Le prélèvement se fait dans un tube sec, il est préférable de l'effectuer à distance d'un examen récent car les situations suivantes peuvent, dans certains cas, augmenter le taux de PSA dans le sang et donc fausser son interprétation :

- Pour un sondage urinaire ou un toucher rectal (attendre 8 jours).
- échographie transrectale ou massage prostatique attendre 72 heures.
- En cas de biopsie prostatique il faut attendre 15 jours.
- Suite à une éjaculation 24 heures suffiront.

- **Etude immunohistochimique :**

L'immunohistochimie, ou **IHC**, désigne la méthode de localisation des protéines situées dans les cellules d'un tissu. Cette méthode utilise les anticorps pour détecter les antigènes. Elle est généralement employée pour détecter et assurer le suivi des cancers .

Ainsi, de nombreux marqueurs spécifiques ont été découverts pour repérer différents cancers. (Larousse Médical 2012).

La méthode du dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) par immunoanalyse rapporte que différentes formes immunoréactives pouvaient être isolées du sérum des patients.

Dans le sérum le **PSA** est présent sous formes : liées et libres, ils y a trois formes de PSA :

- ❖ PSA libre : **PSA-L**
- ❖ PSA lié à l' α -1-antichymotripcine : **PSA-ACT**.(inactif enzymatiquement)
- ❖ PSA lié à l' α -2-macroglobuline : **PSA-AMG**. (inactif immunologiquement).

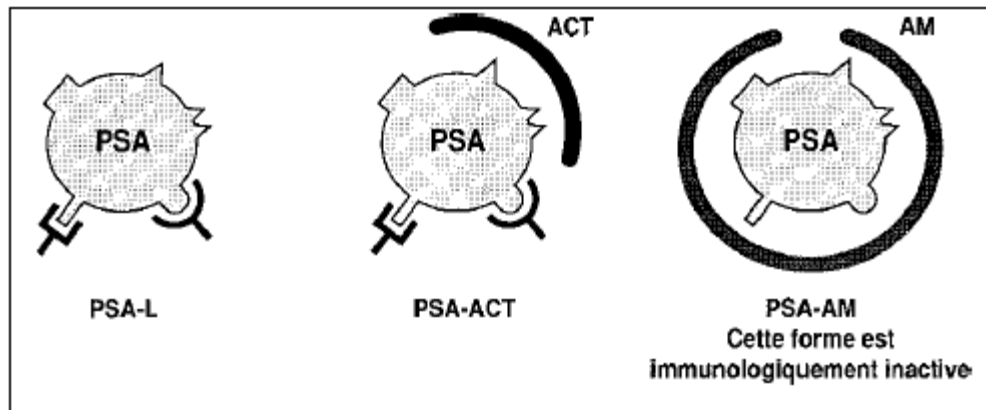


Figure11: Les trois formes du PSA dans le sérum.

La formation du complexe **PSA-ACT** laisse un nombre limité de sites antigéniques du PSA accessibles aux anticorps.

Lors de la formation du complexe **PSA-AMG** l'ensemble des sites antigéniques est inaccessible. (Roux et al., 1997)

- Les analyseurs des systèmes IMMULITE 2000 font un dosage des deux fractions du PSA :
- le PSA libre et le PSA lié (ou complexe) de façon séparé à l'intérieur de l'appareil.
- C'est un dosage quantitatif de l'antigène prostatique spécifique dans le sérum humain.
- Ce test est réservé à un usage diagnostique in vitro par l'immuno-analyseur.

a)Le dosage du PSA libre (FREE-PSA) :

- ✓ Le test IMMULITE 2000 PSA libre est un dosage immunométrique séquentiel chimiluminescent en phase solide.
- ✓ La phase solide (en forme de bille) est revêtue d'anticorps monoclonaux murins anti-PSA spécifique du PSA libre (non complexe).
- ✓ Lors du premier cycle le sérum du patient à analyser est incubé avec la bille, au cours duquel le PSA libre contenu dans le sérum du patient se lie à la bille revêtue d'anticorps monoclonaux murins spécifique du PSA libre.

- ✓ Alors le reste du sérum qui est non lié est alors éliminé par lavage avec centrifugation axiale.
- ✓ En second cycle un réactif contenant des anticorps poly clonaux de chèvre anti-PSA conjugués à la phosphatase alcaline (intestin de veau) sera introduit.
- ✓ Ce dernier va se lier au PSA libre de la bille pour former un complexe anticorps-sandwich.
- ✓ Le conjugué enzymatique non lié est ensuite éliminé par lavage avec centrifugation axiale.
- ✓ Enfin le substrat chimiluminescent est ajouté à la bille et le signal généré est proportionnel à l'enzyme liée.

Il est recommandé de clarifier les échantillons par ultracentrifugation (voir annexe)

On aura besoin de 25 µl de sérum. on doit lancer 8 préparations cytologique à la fois avec un nombre de tour fixé à 6000 tour/min

Le matériel fourni contient une trousse des composants qui doivent être utilisés conjointement. Les étiquettes à l'intérieur de ce coffret sont nécessaires au dosage.

Il faut éviter les contaminations et l'exposition directe à la lumière solaire lors des manipulations et ajustements de l'analyseur.

Pour une performance optimale il est important d'utiliser toutes les procédures ordonnées (la préparation, le démarrage du système, la dilution, les ajustements, le dosage et les procédures de contrôle de qualité).

b) Le dosage du PSA lié (complexe) :

Les conditions sont les mêmes du PSA libre ainsi que le principe de l'appareil mais on devrait noter que les deux dosages se font séparément à l'intérieur de l'immunoanalyseur en même temps. Juste on doit noter quelques différences :

- ✓ La phase solide (bille) est revêtue d'anticorps polyclonaux de chèvre anti-PSA.
- ✓ L'échantillon du patient et le réactif sont incubés ensemble avec la bille revêtue d'anticorps polyclonaux anti-PSA.
- ✓ Le volume du sérum nécessaire est de 10µl de sérum.
- ✓ Présence d'un ajusteur PSA (LPSL LPSH) : deux flacons d'un volume 1,5 ml chacun de PSA dans une matrice tampon/sérum de poulet avec conservateur.

Chapitre – III

Résultats et

Discussion

1. Résultats :

1.1. Etude anatomoclinique :

Notre étude à été réalisée au niveau du cabinet médical spécialisé en Urologie assisté par le Dr A.Krim à Médéa comme premier lieu et pour accomplir l'étude il a fallu poursuivre le dosage du PSA au sein du laboratoire d'analyse médical assisté par le Dr Zitouni à Médéa également.

Nous avons sélectionné tous les patients qui consultent pour un problème prostatique durant la période (2003-2014).

Notre étude à été effectuer sur **41** patients souffrants de problèmes prostatique, qui ont étaient sélectionnés parmi la totalité des patients traitants chez l'urologue.

Tableau 2: le nombre des patients qui traitent pour divers problèmes prostatique ou pour un cancer prostatique selon l'année de début du diagnostique :

Année	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre de patients avec problèmes prostatique généraux	4	2	1	0	2	2	4	2	0	1	2
Nombre de patients avec cancer prostatique	4	0	0	2	0	5	3	4	0	2	1
Total	41 patients										

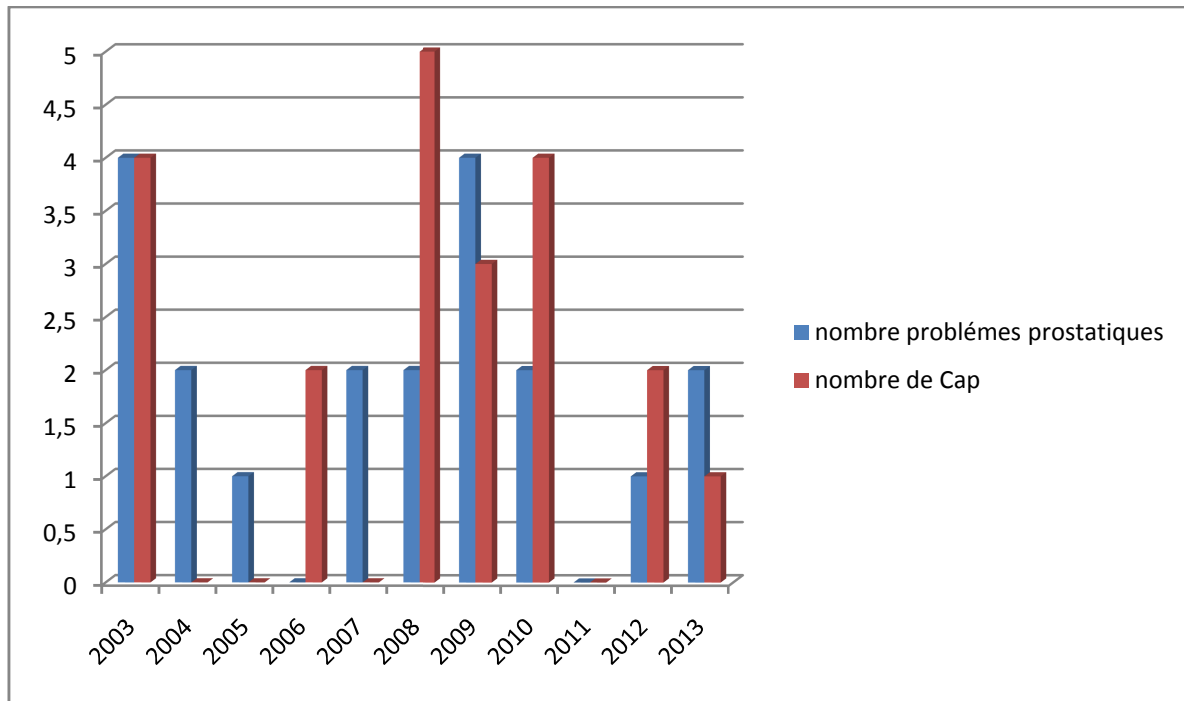


Figure 12 : La Répartition annuelle des patients souffrants de problèmes prostatiques comparés par d'autres patients qui ont un cancer prostatique tous suivi par l'urologue.

Cette répartition annuelle montre que le nombre des patients atteints d'un cancer prostatique ou d'autres problèmes prostatiques au sein du cabinet médical est très variable d'une année à l'autre.

L'année 2008 a été marquée par le plus grand nombre de patients souffrants de cancer prostatique avec un nombre de 5 patients suivi par les années 2003 et 2010 avec un nombre de 4 patients pendant chaque année, par contre il y a eu une absence de cancer prostatique pendant les années 2004, 2005, 2007 et 2011.

En ce qui concerne les autres problèmes prostatiques pendant les années 2003, 2009 ils avaient plus de patients qui étaient aux nombres de 4 patients pour chaque année.

En contre partie aucun cas n'est survenu au cours des années 2006 et 2011.

Tableau 3 : la moyenne d'âge des patients souffrants de troubles prostatique.

Moyenne d'âge des patients recrutés	
Patients avec problèmes prostatique	70,9 ans
Patients atteints du cancer prostatique	68,6 ans

Tableau 4 : Répartition générale des patients avec cancers prostatique selon l'âge.

Groupe d'âge	Nombre	%
40-49 ans	0	0
50-59 ans	1	4.762
60-69 ans	8	38.0952
70-79 ans	8	38.0952
80-89 ans	4	19.0476
90-99 ans	0	0
Total	21	100

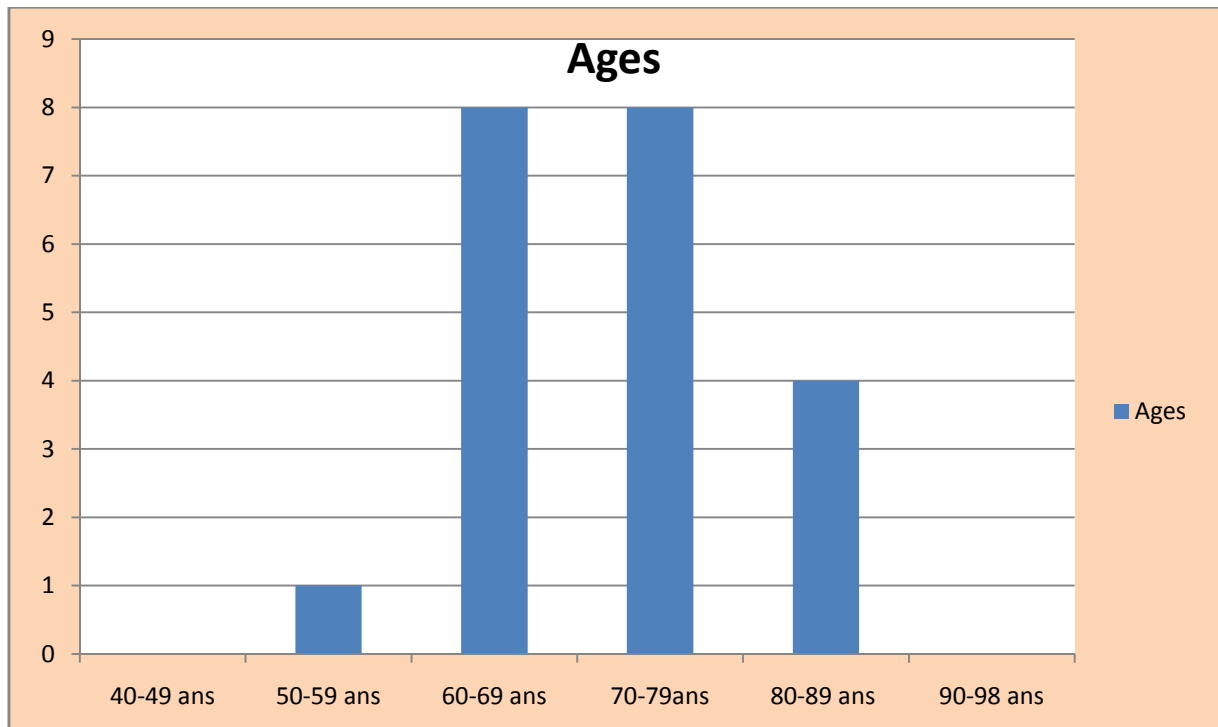


Figure 13 : Répartition graphique des patients avec cancers prostatique selon l'âge.

On remarque que le pic de fréquence du cancer de la prostate se situe entre 60-69 ans ainsi que 70-79 ans avec une même fréquence égale à 8 patients est soit 38.0952 %.

Tableau 5: Répartition des malades selon le type d'affection prostatique.

Les Patients recrutés	Nombre	%
Patients souffrant de cancer prostatique	21	51.22
Patients avec problèmes prostatique non cancéreux	20	48.78
Total	41	100

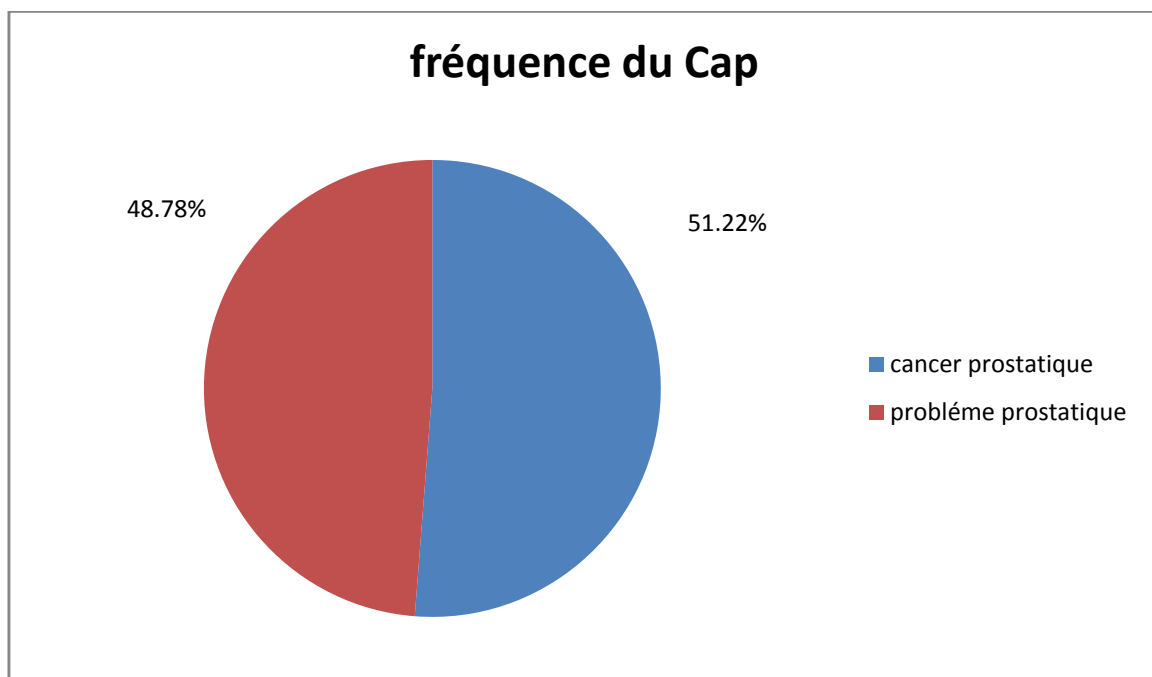


Figure 14 : Représentation graphique de la fréquence du cancer prostatique chez les deux groupes de patients.

Il y a une très légère prédominance des patients souffrants de cancer prostatique par rapport au reste des patients souffrants de divers problème prostatique.

1.2. Dosage du PSA :

Tableau 6 : La Corrélation entre le taux de PSA et le cancer de la prostate :

Taux de PSA/ total	Nombre de patients	%
< 4ng/ml	8 patients non cancéreux	19.51
> 4ng/ml	(12 cas généraux+21Cap) 33patients	80.49

On se basant sur les fiches de renseignement concernant les deux groupes de patients sélectionnés parmi la totalité des patients, les données ont été mis à jour au fur et à mesure on a pu les regrouper dans deux tableaux. (Annexe 1)

Le taux de PSA total devrait être < 4ng/ml chez tous les patients avec problèmes prostatique généraux chose confirmée chez 8 patients uniquement et le reste des patients qui sont au nombre de 12 ont un PSA total > 4ng/ml sa signifie que le taux de PSA peut être un faux positif.

Les 21 patients avec cancer prostatique ont tous un PSA total > 4ng/ml et font partie de l'intervalle suspect.

Tableau 7 : Taux de Gleason et Cancer prostatique :

Score de Gleason	Nombre	%
3	2	9,52
4	1	4,762
5	1	4,762
6	8	38,1
7	1	4,762
8	6	28,57
9	1	4,762
10	1	4,762
Total	21	

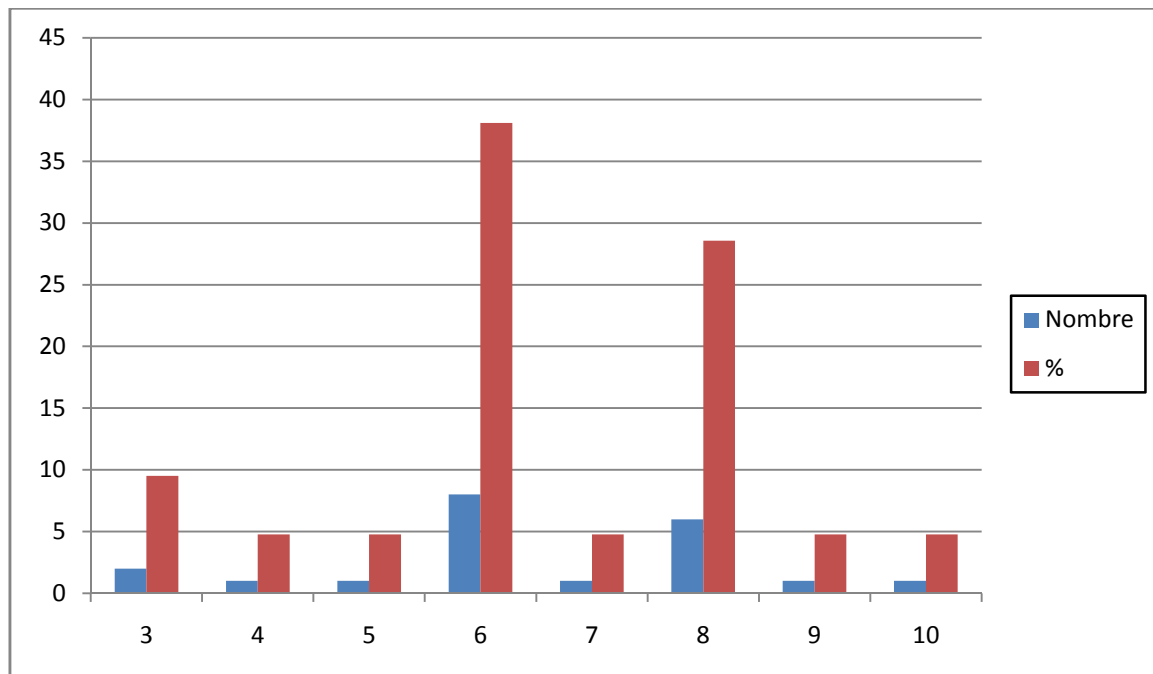


Figure 15 : Représentation graphique des taux de Gleason chez les patients cancéreux.

Plus de 38% des patients cancéreux sont de score de Gleason égal à 8

1.3. Analyse des pedigrees :

- **Symbole utilisés pour la réalisation des pédigrées :**



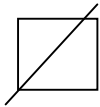
Homme sain



Femme saine



Homme atteint du cancer de la prostate Cap



Homme décédé



Femme décédée



Homme avec Tumeur cérébrale

Y : âge actuel du patient

dx : âge du patient lors du diagnostique

dd : âge au moment du décès

Vu que l'ensemble des patients ont une origine ethno géographique africaine alors déjà le premier facteur de risque est confirmé. On cherche alors un deuxième facteur de risque celui des antécédents familiaux.

Suite à l'analyse des fiches des patients sélectionnés en deuxième catégorie (ceux qui sont atteints du cancer prostatique) et une récolte des données issues des interrogatoires, ces derniers ont été modifiés au fur et à mesure.

On a pu distinguer la présence de deux cas appartenant :

- ✓ Le premier à un cancer héréditaire.
- ✓ Le deuxième à un cancer familiale.
- ✓ Le reste des cas atteints du cancer prostatique leurs apparitions est considérés comme sporadiques.

La famille F1 :

Le cas index (III2 sur le pedigree) à été diagnostiqué atteint du cancer prostatique en 2008 à l'âge de 59 ans ; suite à des douleurs lombaires aiguës.(cas N°17)

Après un toucher rectal suspect issu d'un durcissement des deux lobes, et un taux de PSA libre égale à 617,5 il à fallut passer vers une biopsie qui a révélée l'adénocarcinome peu différencié des deux lobes infiltrant.il avait aussi des métastases osseuses.

En allant des grands parents maternels. Le grand père maternel (II) était sain.

L'oncle maternel (III1) était atteint du Cap, est décédé à 60 ans.

Le patient à deux garçons (IV 1,2) sains.

Le frère du patient (III5) à 48 ans actuellement il n'est pas encore touché et il ne présente aucun symptôme pour le moment.

Son cousin maternel (III8) est atteint du Cap également a 54 ans ; il est toujours en vie son âge actuel est 58 ans. Ce dernier à deux garçons.

La transmission est considérée de forme héréditaire du cancer prostatique.

La maladie est héritée du coté maternel ; elle suit un mode lié au sexe. (Chromosome X)

Résultats et Discussion

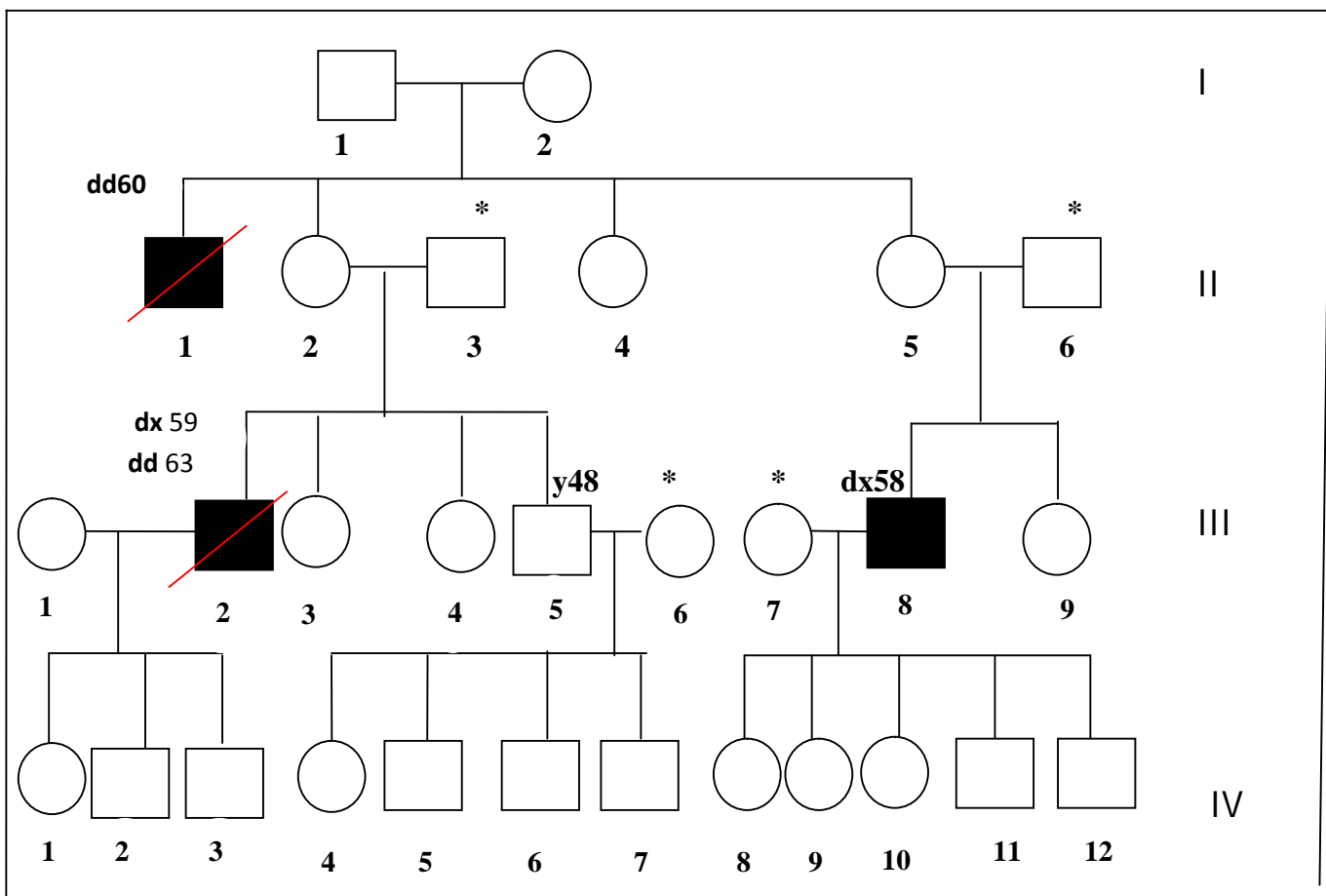
La transmission touche l'ensemble des fils, en revanche ces derniers ne transmettront pas la prédisposition à leurs propres fils.

On confirme le fait que l'oncle du patient à été atteint, il a hérité le gène muté de sa mère porteuse, vu que le père de ce dernier été sain.

Le patient décédé a hérité le gène responsable de la même manière (issu de sa mère) ; ainsi que son cousin maternel qui est atteint également.

Mais on doit noter que les fils de ces derniers non aucun risque héréditaire de révéler le Cap.car cette transmission lié au sexe est « sous estimé », vue que la maladie saute régulièrement une génération.

a) **Figure 16** : Arbre généalogique de la famille F1



La famille F2 :

Le cas index (II2 sur le pedigree) à été diagnostiqué atteint du cancer prostatique en 2009 à un âge de 53 ans. Il a été reconnu suite a une consultation pour pollakiurie et dysurie.(N°5)

Le toucher rectal suspect suite à une induration de la prostate et un taux de PSA libre égale à 39,91ng/ml lui en mené a faire la biopsie.

La biopsie a confirmé l'existence d'un adénocarcinome propagé de la prostate. Ainsi qu'une présence de métastases osseuse.

Le cas index (II2) est le premier atteint du cancer prostatique dans sa fratrie à l'âge de 53 ans.

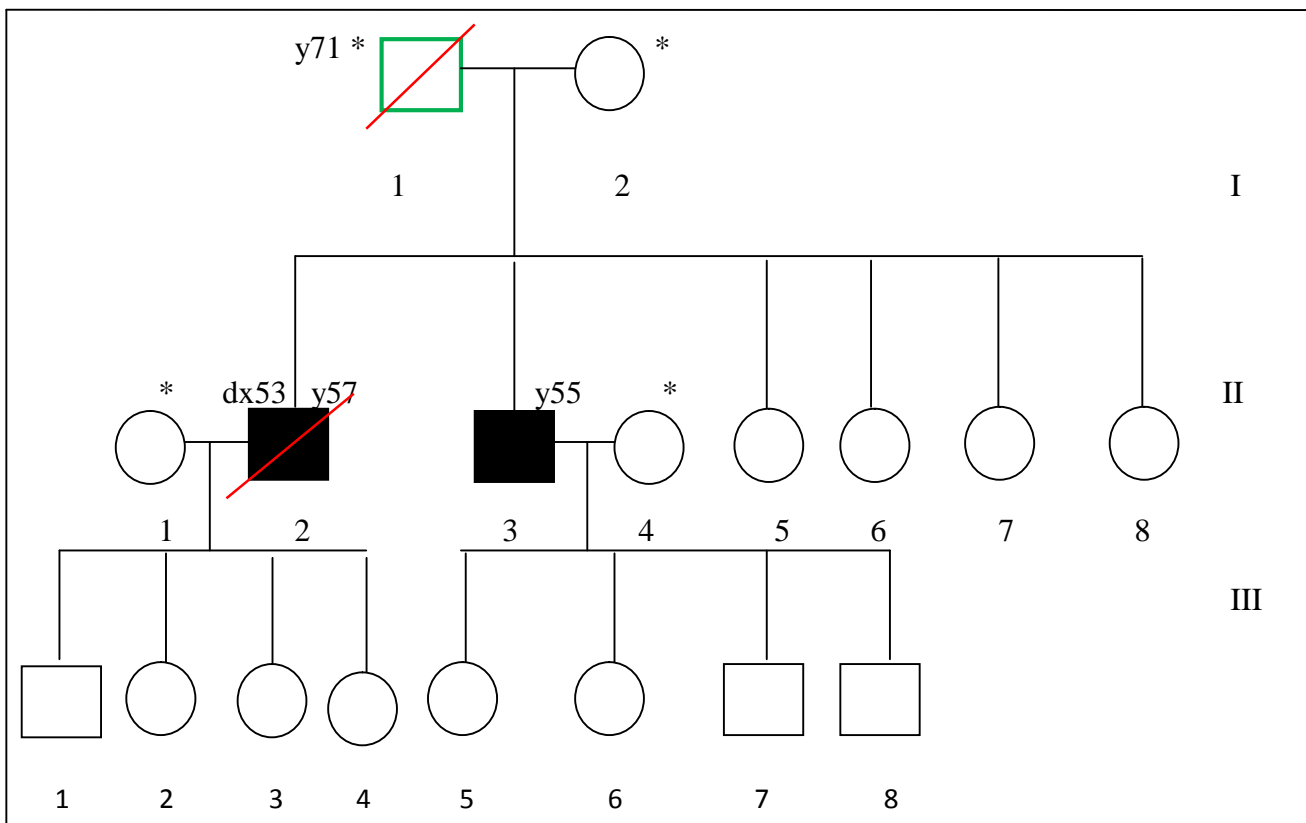
Son frère (II3) est le deuxième cas atteint du cancer prostatique dans cette famille, son âge actuel est 55 ans. Bien que le cancer c'est propagé bien avant, il est encore sous traitement.

Les deux frères ont eux le cancer à un âge précoce (< 55 ans).

Le père (I1) est décédé après être atteint d'un cancer cérébral à 71 ans.

On classe ce cas comme étant une forme familiale du cancer prostatique.

Figure 17 : Arbre généalogique de la famille F2



1. Discussion :

Le cancer de la prostate est un cancer très fréquent qui est comme véritable problème de santé publique, Il n'est pas attribuable a une cause unique, mais certains facteurs pourraient accroître le risque qu'un homme en soit atteint : l'âge, les antécédents familiaux de cancer de la prostate, ainsi qu'un facteur ethnique, et des études sont en cours pour évaluer les effets de l'alimentation sur le développement de ce type de cancer.

Dans ce travail les 21 cas du cancer prostatique ont été sélectionnés parmi l'ensemble des patients souffrants de problèmes prostatique qui était au nombre de 41.

Il touche en général les hommes de plus de 50 ans et dont son incidence augmente avec l'âge. Dans notre série l'âge moyen de la survenu du cancer prostatique est de 68.6ans avec un pic entre 60 ans et 79 ans.

Le cancer de la prostate n'a en général aucun symptôme, dans notre population les signes cliniques rencontrés chez les cancéreux sont ceux des patients atteints de troubles prostatique non cancéreux (pollakiurie et dysurie principalement)

La découverte du cancer prostatique repose sur :

1. le toucher rectal qui permet de palper la prostate.
2. Le dosage du taux de PSA dans le sang (antigène prostatique spécifique).

Si le toucher rectal et le taux de PSA sont tous les deux normaux, le risque de cancer prostatique est « quasiment nul ».

Cependant dans certains cas (N°6 et 17) dans le tableau des patients cancéreux, ils ont des douleurs lombaires puis il à été confirmé qu'ils été à des stades avancés du cancer prostatique.sa affirme que c'est une maladie silencieuse.

On note que des cancers prostatiques peuvent survenir avec un taux de PSA (normal)

Dans ces cas ils existent souvent une induration de la prostate au toucher rectal qui permet de suspecter le cancer malgré le taux normal de PSA.(le % « PSAtotal/ libre »peut être normal sa veux dire > à 18% mais le cancer existe on site les deux cas N°7 et 10 ou le toucher rectale suspect nous a emmené a faire la biopsie qui à confirmé la présence du cancer chez eux)

Pour cela que le toucher rectal et le dosage du PSA doivent toujours êtres associés.

On conseil aux hommes de plus de 50 ans de faire un examen comprenant (TR+ PSA) tous les ans. Et a partir de 45 ans s'il y a des antécédents familiaux.

Le ration PSA libre/ PSA total :

Son concept repose sur le fait que le PSA circule dans le sang en grande partie lié à des protéines (PSA-ACT ou PSA-AMG). Des tests permettent de doser séparément le PSA total et le PSA lié et le PSA libre.

La proportion du PSA libre est plus basse en cas de cancer de la prostate qu'en cas d'autres problèmes prostatiques bénins l'adénome prostatique par exemple.

Alors un pourcentage de PSA libre < 18 % permet de détecté la plupart des cancers et d'éliminer environ 30% des biopsies négatives chez des patients ayant un taux intermédiaire de PSA (entre 4-10ng/ml).

L'intérêt de ce ratio et donc d'éviter de proposer des biopsies inutiles à de nombreux patients. Le PSA est un marqueur spécifique du tissu prostatique, mais non du cancer (Thierry et al 2011)

➤ On site également 70 % des hommes avec PSA anormal n'ont pas de cancer tel que les cas N°2, 3,4et 5 et même les patients N°11,12 et 13.

Et 10 à 20 % des cancers ont un PSA normal.

Le PSA total = PSA libre + PSA lié (complexe)

Avantage et inconvénients du dépistage avec le dosage du PSA D'après le rapport de ANAES 2004	
<p><u>Principaux avantages :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Si le résultat est normal, cela peut rassurer le patient. - Il permet de détecter le cancer avant que les symptômes ne se développent. - Il permet de détecter le cancer à un stade précoce, ce qui pourrait permettre de démarrer un traitement plus tôt. - Si le traitement est efficace, il peut permettre d'éviter les conséquences d'un cancer métastatique ou une mort prématurée. 	<p><u>Principaux inconvénients :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le test peut être faussement négatif et , cela peut rassurer à tort le patient. - Il peut rendre anxieux et induire des examens médicaux inutiles. - Il peut détecter des cancers d'évolution lente ou des formes tardives pour lesquels aucun soin n'aurait été nécessaire. - Les traitements du cancer ont des effets secondaires qui peuvent affecter la vie quotidienne. - Le traitement peut, dans certains cas, ne pas être efficace.

Tableau 8 : Avantage et inconvénients du dépistage avec le dosage du PSA
D'après le rapport de ANAES 2004.

On sait également que le dosage du PSA diminue les faux négatifs et diminue le nombre de biopsies prostatiques inutiles.

Les deux cas de cancer prostatique recensés confirment les données de la littérature :

Le premier cas appartient à un cancer héréditaire de la prostate.

On sait que 5 à 10 % des cas de cancers prostatiques sont réellement héréditaires avec une base génétique et un gène du Cancer héréditaire (HPC) qui a été localisé dans le bras court du chromosome 1q.

Les formes héréditaires sont particulièrement soupçonnées quand il existe au moins trois cas chez des apparentés du premier et second degré ainsi que l'âge de découverte soit (<50 ans).

La transmission héréditaire peut suivre un mode autosomique dominant ou un mode lié au sexe tel que le premier patient, Présenté par la famille F1.

Cette transmission est par la mère elle touche l'ensemble de ses fils en revanche ils ne transmettront pas la prédisposition à leurs propres fils. On doit noter le saut de génération dans ce type de transmission.

Le deuxième patient avec antécédents familiaux (existence de facteur de risque).

Il appartient à une forme familiale du cancer prostatique (qui constitue 20% de l'ensemble des cancers prostatique)

Le cancer de la prostate peut avoir une survenu de plusieurs cas dans une même famille souvent par hasard.

Mais l'existence d'un parent du premier degré atteint du Cap (frère/ père) double ou triple le risque pour un individu d'avoir ce type de cancer.

Le risque varie selon :

- Le nombre d'apparenté atteints.
- Le degré de parenté.
- L'âge au diagnostique de l'apparenté porteur de cancer (53ans < 55 ans)

On doit noter également l'existence de cancer cérébral (grand père) en plus des cas de Cancer prostatique qui confirme l'association entre le cancer prostatique et ce type de cancer, ce qui confirme l'existence de gène de prédisposition communs.

Dans cette famille c'est le cas de tumeur cérébral, l'association est confirmé par la localisation de gène CAPB (cancer prostate and brain) situé en 1p36 prédisposent à ces deux tumeurs.

Le conseiller génétique :

Le conseil génétique constitue une nouvelle approche de la cancérologie. Plusieurs aspects différents doivent être envisagés pour proposer une attitude pratique.

Les recommandations suivantes sont issues de travail d'un groupe d'onco-généticiens de la fédération internationale des centres de lutte contre le cancer.

▪ **Objectifs :**

Les objectifs des consultations d'oncogénétiques sont définis ainsi :

1. Evaluer un risque héréditaire de cancer(s) pour le retenir ou l'affirmer.
2. Proposer, quand cela est possible, une attitude de surveillance adaptée au risque.
3. Proposer, quand cela est indiqué et réalisable, des recherches moléculaires sur les gènes de prédisposition au cancer, en expliquant l'intérêt de telles recherches et leurs limites.
4. Assurer une prise en charge des conséquences psychologiques de la présomption ou la connaissance d'un risque héréditaire.
5. Assurer un suivi à long terme des individus et des familles.

▪ **Indications :**

D'une façon générale, les familles pour lesquelles est indiquée une consultation d'oncogénétique présentent les critères suivants :

1. Présence d'au moins trois cas de cancers (exemple : sein, cérébrale...etc) chez des personnes apparentées entre elles au 1^{er} ou 2^{ème} degré, dans la même branche parentale.
2. Présence de deux cas des cancers, chez des personnes apparentées entre elles au 1^{er} degré, associée à l'un au moins des critères suivants :
 - Une survenue précoce d'un des cas de cancers, par rapport à l'âge habituel (exemple : cancer de la prostate avant 50 ans)
 - Bilatéralité de l'atteinte (cas des organes pairs)
 - Multifocalité de l'atteinte.
1. Survenue de plusieurs cas de cancers chez la même personne, en dehors d'un contexte iatrogène évident (comme le tabagisme)
2. Cancer associé à une maladie prédisposante ou à un syndrome dysmorphique.

Conclusion

Le cancer de la prostate est parmi les plus fréquents des cancers chez l'homme ; sa fréquence augmente avec l'âge.

Pendant longtemps ce cancer n'a été diagnostiqué qu'à un stade avancé ; souvent métastatique et seuls les traitements palliatifs pouvaient être proposés.

Son apparition est très silencieuse pour cela actuellement le généticien doit prendre toutes les informations concernant les antécédents familiaux en compte, pour qu'il puisse compléter l'interprétation du dosage du PSA malgré sa non spécificité au cancer mais ce dernier doit être accompli par le toucher rectal.

Malgré les démarches précédentes qui puissent éviter pleins de biopsies inutiles mais seule la réalisation de biopsie prostatique dans plusieurs cas ambigus peut confirmer l'existence ou l'absence du cancer prostatique.

Dans un souci d'efficacité, il serait impératif de créer cette complémentarité lors du diagnostic où le généticien peut jouer son rôle réel de conseiller génétique en premier lieu et de biologiste lors du dosage du PSA à la fois, en facilitant la tâche au spécialiste pour pouvoir prescrire le traitement à un stade utile.

En espérant que le patient soit plus conscient de l'intérêt du conseil génétique.

Références Bibliographique

1. Anne Bataillard, Sylvie Brusco, Marc Colombel, Guy de Laroche, Valérie Delavigne, Béatrice Fervers, Albert Gelet, Hélène Hoarau, Line Leichtnam-Dugarin, Thierry Philip, Xavier Rébillard, Jean-Philippe Suchaud, Maryse Véron, Jean-Jacques Voigt, (2005), Institut National Français du Cancer, **Comprendre le Cancer de la prostate.**

2. Agag.F (2012) : Epidémiologie des cancers : Service d'épidémiologie et médecine préventif **EHU** : Alger.

3. Emmanuelle Bara, Marianne Duperray, Valérie Delavigne, Dr Patrick Coloby, Pr Laurence Thomas, Valérie Mazeau-Woynar, Laetitia Verdoni, Martine Damecour, Françoise Dupin-Escroignard, Françoise Dupin-Escroignard, Doina Laroque, Hélène Mouriesse, Roland Muntz, Frédérique Stenger, : (novembre 2010) Institut National Français du Cancer ; **Traitements du cancer de la prostate.**

4. Egrot.C, (2011) **Problématique du dépistage du cancer de la prostate en 2011**
Entre dépistage controversé et sur-traitement avéré, Hôpital Tenon, Paris

5. Franck Pellestor (2000) **Histologie des appareils génitaux**, Université de Montpellier1
Faculté de Médecine Montpellier – Nimes.PCEM2 Module Integé5.

6. Ghislaine Philippe : **Anatomie de la Prostate**, (2011).

7. **INSP (2012)** Selon la statistique inscrite dans le registre national des cancers de l'INSP
(Institut national de santé publique Algérienne)

8. Jacqmin (2006) Cancérologie, Oncohématologie, **Cancer de la prostate**, Faculté de Médecine de STRASBOURG.

9. Jean-Baptiste Lattouf, MD, FRCS et Fred Saad, MD, FRCS (2006) : **Le cancer de la Prostate** : *Urologie – néphrologie – sexologie*, Université de Montréal.

10. Lin, K et coll. (2008). **Benefits and Harms of Prostate-Specific Antigen Screening for Prostate Cancer.**
11. Michèle Cottier, Côme Levivier, Théo Joannes (2001) **Embryologie de L'appareil Urinaire.**
12. Mokhtar Hamdi Cherif (2010) Registre du cancer de Sétif : **Enregistrement du Cancer en Algérie contexte et évolution, Algérie.**
13. Nadia.Cherradi , (2010) Faculté de Médecine et de Pharmacie ,**Anatomie Pathologique Spécial : Cancer de la Prostate, Rabat.**
14. Olivier Preynat-Sauve, Dagmar Kessler (2010) : **Dosage de l'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA) à partir d'un sang de patient au cabinet médical.**
15. Olivier Cussenot, Géraldine Cancel, (2004) : **Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate.**
16. Philippe Chaffanjon, (2007) **Anatomie de rétropéritoine, Embryologie uro-génitale :**
Université Joseph Fourier, Faculté de Médecine de Grenoble:18
17. Publication HAS : haute autorité de santé française(2012) **Dépistage du cancer de la prostate chez les populations d'hommes présentant des facteurs de risque.**
18. publication d'Institut de Cancérologie Gustave Roussy (2008): **Traitement des cancers de la prostate localisés.**

19. Paul Schaffer , Bertrand Guillonnet, Andrée Alberti-Mourret, Gilles Albrand, Marcel Assicot, Martine Bonnacarrere, Gilbert Carron, Armelle Couanon, Pierre-Louis Druais, Richard Fourcade, Françoise Hamida, Daniel Léonard, Jean-François Minne, Pierre Teillac, Marc Tenailon, Christine Théodore, Marie-José Moquet,(2008) : **Indicateur du dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA).**

19. Publication : **AFU** Association Française d'Urologie (2011).

20. ROUX.N, LECHEVALIER.E, COULANGE. C,ROUX.F , Immunoanal. Biol. Spec.
1997 VALIDATION MÉTHODOLOGIQUE ET CLINIQUE D'UN NOUVEAU DOSAGE
IMMUNORADIOMÉTRIQUE DE PSA LIBRE; 12 : 89-94.

21. www.sandoz.be, Novartis Company, (2014) : **Une prostate saine.**

22. Schellhammer PF, (2011) : **Cancer de la prostate**, Société Canadienne du cancer.

23. Virginie Vulhopp, Tootsie Guéra : (2004) ; **La santé de A à Z** Bruxelles,Belgique.

ANNEXE

1) **Fiche des renseignements des patients avec problèmes prostatiques généraux et l'ensemble des gestes cliniques réalisés:**

N°	Date de recrutement	Age	Les Signes cliniques	Types d'affection prostatique	Antécédents Familiaux(- ou+)	Le Toucher rectal	Taux de PSA Libre	Taux de PSA total	% PSA	Résultats de Biopsie/ Radiologie réalisée
01	15/09//2003	66ans	Pollakiurie dysurie	Adénome de la prostate	Sans antécédents familiaux	Normal	1.73ng/ml	4,56ng/ml	37.95	Non réalisée
02	2003-2008	52ans	Brulure mictionnelle	prostatite	(-)	Normal mais avec un nodule suspect	0,86 ng/ml	6,75 ng/ml	12.74	Biopsie : Normal Augmentation du volume prostatique
03	05/2012	58ans	Blocage de la vessie	prostatite	(-)	Normal	1.42ng/ml	6,5 ng/ml	21.85	Biopsie : Normal
04	01/2013	75ans	Douleurs lombaire gauche	Prostatite chronique	(-)	Normal	1,46ng/ml	<u>14,3 ng/ml</u>	<u>10,21</u>	Biopsie : résidus post mictionnelle important radio : HP, vessie de lutte (opéré pour HP) en vie.
05	02/08/2003	68ans	Rétention vésical aigue	Prostatite	(-)	Sans signe suspect	0.58ng/ml	<u>8ng/ml</u> <u>7ng/ml</u>	<u>7.25</u> <u>8.28</u>	Biopsie : normal HP homogène
06	2009	88ans	Dysurie	Adénome prostatique	(-)	Normal	1,3ng/ml	5,2ng/ml	25	Normal (sous traitement)
07	03/2004	62ans	Pollakiurie	Prostatite	(-)	Normal	0,26ng/ml	1,91ng/ml	/	Radiologie : lobe droit hétérogène (sous traitement)

Annexe 1

N°	Date de recrutement	Age	Les Signes cliniques	Types d'affection prostatique	Antécédents Familiaux(- ou+)	Le Toucher rectal	Taux de PSA Libre	Taux de PSA total	% PSA	Résultats de Biopsie/ Radiologie réalisée
08	2009	83ans	Rétention vésicale	Adénome de la prostate	(-)	Normal	2.05ng/ml	58.12ng/ml	3.53	Opéré pour Adénome prostatique en vie
09	01/2004	65ans	pollakiurie	Adénome de la prostate	(-)	Normal	5,6ng/ml	80,83ng/ml	6.93	En vie sous traitements
10	2003	92ans	Infection urinaire récidive	HP bénigne	(-)	Sans signe suspect	0,481ng/ml	0,80ng/ml	/	En vie sous traitements
11	01/2009	79ans	pollakiurie	Prostatite (Hypertrophie)	(-)	Normal	1,38ng/ml	7,8ng/ml	17.69	Biopsie : prostate augmenté de volume (adénomateuse) Radiologie : adénomyome du lobe droit.
12	02/2010	66ans	Dysurie Douleurs urinaire	Prostatite chronique	(-)	Nodule droite normal Nodule gauche dure	4,77ng/ml	8,97ng/ml	53.18	Biopsie : présence adénomyome du lobe gauche Sans signe de néoplasie maligne Radiologie : prostate augmenté de volume adénomateuse bilobaire. En vie (sous traitements)
13	2008/2009	71ans	Dysurie	Adénome de la prostate	(-)	Sans nodule palpable	1,68ng/ml	8,01ng/ml	20.97	Biopsie : adénome du lobe D et G sans signe de malignité En vie (sous traitements)

Annexe 1

14	2008	64 ans	pollakiurie	Prostatite chronique	(-)	Petite prostate homogène, consistante sans nodule palpable	0,93ng/ml	4,8ng/ml	19.37	Biopsie : prostatite chronique du lobe G En vie (sous traitements)
15	2005	74ans	Rétention vésical	Prostatite aigue chronique	(-)	Normal, non suspect, pas de nodules	1.48ng/ml	9,2ng/ml	16.09	Biopsie : aucun signe de malignité En vie (sous traitements)
16	2007	75ans	Dysurie et pollakiurie	Prostatite aigue chronique	(-)	Normal sans nodules	1.31ng/ml	5.59ng/ml	23.43	Aucun signe de malignité En vie (sous traitements)
17	2007	63 ans	Pollakiurie Dysurie	Prostatite simple	(-)	Pas de nodule palpable prostate augmenté de volume	0,76ng/ml	2,22ng/ml	34.23	Non réalisé
18	2013	80 ans	Pollakiurie Dysurie	Prostatite simple	(-)	Pas de nodule palpable prostate augmenté de volume	0,76ng/ml	2,22ng/ml	34.23	Non réalisé
19	2010	73ans	Pollakiurie douleurs urinaire	Prostatite simple	(-)	Prostate ferme sans nodule légèrement augmenté de volume	1.6ng/ml	2,7ng/ml	/	En vie sous traitement pour prostatite
20	2009	64an		Prostatite	(-)	Prostate de petit volume sans signes particuliers	0,47ng/ml	2,65ng/ml	/	En vie sous traitement pour la prostatite.

Annexe 1

2) Fiche des renseignements des patients avec cancer prostatique et l'ensemble des gestes cliniques réalisés:

N°	Date de recrutement	Age	Les Signes cliniques	Types d'affection prostatique	Antécédents Familiaux(- ou+)	Le Toucher rectal	Taux de PSA Libre	Taux de PSA total	% PSA	Résultats de Biopsie/ Radiologie réalisée
01	2010	74ans En vie	Pollakiurie dysurie	Adénocarcinome de la prostate	Donnés non significative (-)	lobe droit suspect	0,4ng/ml	10,25ng/ml	3.90	Adénocarcinome acineux confirmé SG= 8
02	2003	66 ans décédé	Rétention vésical Infection urinaire récurrente	Adénocarcinome de la prostate	(-)	claire induration du lobe droit	0.9ng/ml	6,6ng/ml	13.64	Adénocarcinome prostatique avec SG = 3
03	2003	61 ans décédé	Pollakiurie dysurie	Adénocarcinome de la prostate infiltrant	(-)	Nodule du lobe gauche suspect	1.01ng/ml	12,24ng/ml	8.25	Adénocarcinome infiltrant SG= 6
04	2003-2007	82 ans décédé	Brulure urinaire	Adénocarcinome moyen différent	(-)	Suspect sur toute la glande	2.18ng/ml	74,08ng/ml	2.94	Adénocarcinome moyen différent avec SG= 6
05	2009-2013	57ans décédé	Pollakiurie dysurie	Métastase osseuse Adénocarcinome de la prostate	(+)	Suspect suite à une induration de la prostate.	0.96ng/ml	39,91ng/ml	2.40	Adénocarcinome de la prostate propagé SG= 6
06	2012	68ans En vie	Douleurs lombaire	Adénocarcinome de La prostate stade final		Suspect induration total de la prostate	0.98ng/ml	74,3ng/ml	1.32	Adénocarcinome de la prostate SGD=8 SG D= 9
07	2010-2012	82ans décédé	Rétention vésicale	Adénocarcinome prostatique peu différencié		Suspect	12,32ng/ml	22,82ng/ml	53.98	Adénocarcinome claire mais peu différencié SG=8

N°	Date de recrutement	Age	Les Signes cliniques	Types d'affection prostatique	Antécédents Familiaux(- ou+)	Le Toucher rectal	Taux de PSA Libre	Taux de PSA total	% PSA	Résultats de Biopsie/ Radiologie réalisée
08	2010	73ans En vie	Pollakiurie simple traité	Adénocarcinome peu différencié		Suspect	0,01 ng/ml	86,16 ng/ml	0.011	Adénocarcinome Sous traitements SG= 7
09	2009	81ans décédé	pollakiurie	Adénocarcinome prostatique		Nodule suspect	0.81ng/ml	38,7ng/ml	2.09	Adénocarcinome SG= 8
10	2010	66 ans En vie	Rétention vésicale	Adénocarcinome acineux		Touche suspect à gauche	2,8ng/ml	7,03ng/ml 0,01 après traitement	39.83	Adénocarcinome acineux SG= 4
11	2012	66ans En vie	Pollakiurie Doleurs lombaire	Adénocarcinome moyen différencié		Légère induration à droite	1.8ng/ml	21,6ng/ml	8.33	Adénocarcinome moyen différencié SG= 5 opéré et sous traitements.
12	2009	76ans en vie	Difficulté mictionnelle	Adénocarcinome acineux		Suspect	2.08ng/ml	24,17ng/ml	8.63	Adénocarcinome acineux Sous traitements SG= 3
13	16/04/2008	74 ans Décédé En 2010 (AVC)	Pollakiurie dysurie	Adénocarcinome moyennement différencié du lobe droit Adénomyome du lobe gauche de la prostate		Lobe gauche normal Lobe droit suspect	2,41ng/ml	25,5ng/ml	9.45	Biopsie : adénomyome du lobe gauche adénocarcinome du lobe droit de la prostate SG=6
14	2013	78ans	Rétention vésicale	Adénocarcinome de la prostate indifférenciée		Fortement suspect Volume de prostate augmenté	3.15ng/ml	108,98ng/ml	2.89	Adénocarcinome indifférencié SG=10 En vie sous analogue (LHRH) + anti-androgène

Annexe 1

15	20/04/2008	68ans décédé en 2010	pollakiurie	Adénocarcinome moyennement différencié du lobe droit et gauche avec aspect infiltratif		Prostate dure dans sa totalité	1.96ng/ml	48,44ng/ml	4.05	Adénocarcinome moyennement différencié du lobe D et G avec aspect infiltratif SG = 6
16	2008-2010	72ans décédé	Douleurs lombaire	Adénocarcinome peu à moyen différencié		Suspect des deux nodules	1.42ng/ml	59,09ng/ml	2.40	Radiologie : Prostate adénomateuse bilobaire hautement suspect de malignité SG= 8 Biopsie : adénocarcinome Peu à moyen différencié
17	2008-2012	63 ans décédé	Douleurs lombaires aigues	Adénocarcinome peu différencié des deux lobes infiltrant. Métastase osseuse.		Durcissement des deux lobes	3.08ng/ml	617,5ng/ml	0.5	Adénocarcinome peu différenciés des deux lobes infiltrant SG= 8
18	2006-2008	82 ans Décédé	Simple gène pollakiurie et dysurie	Adénocarcinome du lobe gauche d'aspect infiltrant.		Lobe droit normal Lobe gauche suspect des deux nodules	2.96ng/ml	108,68	2.72	Adénocarcinome du lobe gauche le SG = 6
19	2006-2008	77 ans décédé	Pollakiurie et dysurie	Adénocarcinome peu différencié		Prostate dure dans sa totalité	1.98ng/ml	100ng/ml	1.98	Adénocarcinome des deux lobes SG= 8
20	2008-2014	72 ans En vie	Pollakiurie	Adénocarcinome moyen différencié du lobe gauche (sans métastases)	(-)	Prostate suspect à gauche	0.95ng/ml	20,34ng/ml	4.67	Adénocarcinome moyen différencié du lobe G sans métastase SG = 6
21	2003-2007	66 ans	Rétention vésicale Infection urinaire récidive	Adénocarcinome infiltrant	(-)	Nodule suspecte lobe gauche	1.14ng/ml	12.21ng/ml	9.34	Adénocarcinome infiltrant SG=6

Annexe 1 :

- **Matériel :**

- Seringue.
- Garou.
- Tube sec.
- Etiquette codé à barre pour tube à essai.
- Porte tube à essai.
- Etiquette codé à barre pour porte tube à essai.

- **Appareillage :**



Tube sec étiqueté (numéro du patient, date de prise, code à barre)



Ultra centrifugeuse Rotofix 32 A (Hettich Zentrifugen)

(8 présentations au minimum avec 6000 tour/min)



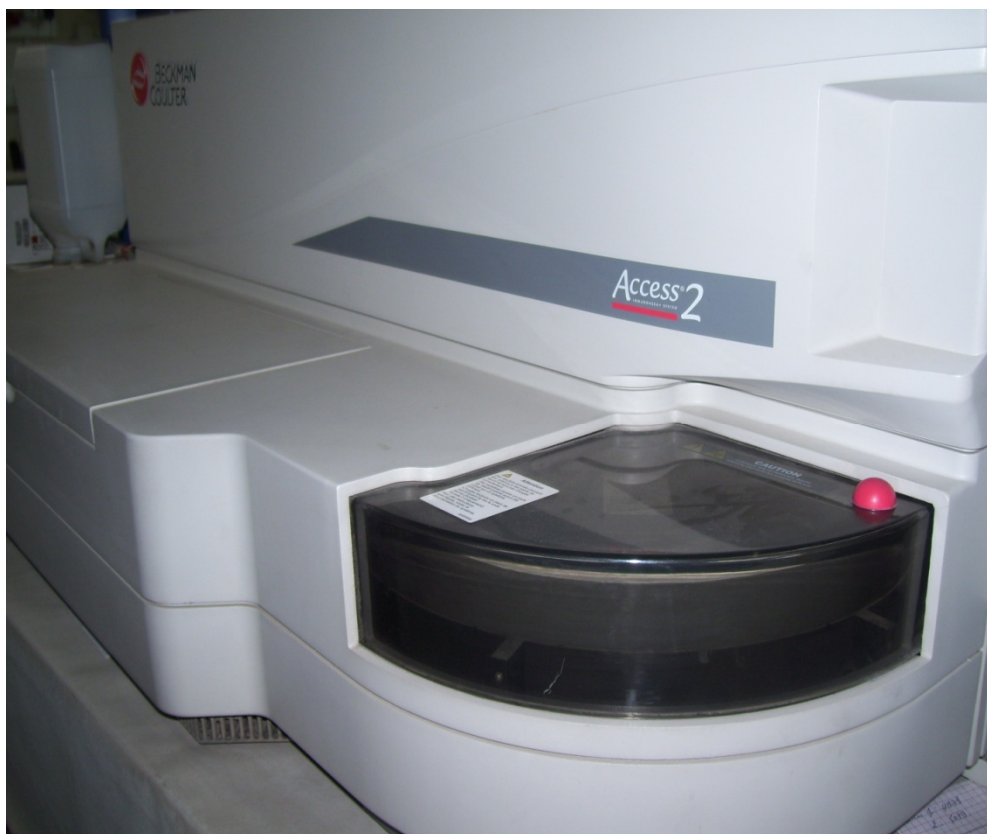
Porte tube à essai codé à barre



Immolute 2000 XPi (Siemens)



Clavier, souris et écran pour gérer le logiciel d'Immulite 2000 XPi



Access 2 : Access Immunoassay systems



Clavier , écran pour gestion du logiciel de (Access 2)

BECKMAN COULTER
Exécution
Test utilisateur en cours
Heure achèvement : 10:01
Arrêt Pause Analyse
Résultats test
Filtre: Echantillons de patients chargés sur le système - Trié par ID échantillon Puis par Nom du test Entrées: 17

ID patient	ID échantillon	Port	Nom du test	Résultat	Heure achèvement	Alarme	LIS
43108035	1301	TBhCO2		0.08 mU/mL	31/10/11 08:31	CEX	Accepté
43108036	1301	PSA-Hyb		1.573 ng/mL	31/10/11 08:42		Accepté
43108039	1301	FT3		5.69 pmol/L	31/10/11 08:43	CEX	Accepté
43108039-1	1305	HAV-IgM		Non réactif 0.09 S/CO	31/10/11 09:30	CEX	Accepté
43108041	1301	FT3		7.67 pmol/L	31/10/11 08:44	CEX	Accepté
43106050	1305	Cortisol		23.14 ug/dL	31/10/11 09:16	CEX+	Accepté
43106050	1305	Tp-Ab		0.2 IU/mL	31/10/11 09:38		Accepté
43106054	1305	BR15-3Ag		4.2 UI/mL	31/10/11 09:34		Accepté
43106060	1304	freePSA		0.428 ng/mL	31/10/11 09:45	CEX	Pas envoi
43106060	1304	PSA-Hyb		2.357 ng/mL	31/10/11 09:46		Pas envoi

502028 31/10/11 09:50
Filtre F1 Rechercher F2 Répéter test F3 Détails sur l'échantillon F4 Envoyer au LIS F5 Copie disque F6 Imprimer F7 Autres options F8
Précédent Menu

Ecran : résultats test

▪ **Modes opératoires :**

❖ **Immunohistochimie :**

- ✓ Extraire du sang total veineux des patients atteints de troubles prostatique.
- ✓ Prélever le sang dans des tubes secs avec code-barre approprié à l'immunoanalyseurs utilisé.
- ✓ Obtention du sérum après une ultra centrifugation .
- ✓ Les réactifs sont chargés sous forme de billes.
- ✓ Le positionnement des cartouches de réactifs se met à gauche.
- ✓ Le positionnement des cartouches de billes se met à droite.
- ✓ Les tubes à analyser doivent être portés sur un support codé à barres.
- ✓ Sur l'écran qui gère le logiciel des tests immunologiques on doit choisir le volet appartenant au dosage du PSA.
- ✓ En premier lieu on doit préciser le code de chaque tube, le code du port des tubes .
- ✓ On sélectionne **PSA Free** et **PSA**.
- ✓ On lance la procédure.
- ✓ Le temps nécessaire pour accomplir le test est mentionné pour chaque dosage (PSA libre et Total).
- ✓ Une durée de 20 min est en moyenne.
- ✓ Sur l'écran après la fin de l'analyse une fiche apparaît avec un numéro issu du code à barre du tube et le résultat du PSA ainsi que le résultat du PSA libre.
- ✓ Pour obtenir le rapport du PSA l'envoi de la fiche des résultats vers le 2ème écran pour faire un calcul (via la calculatrice de windows)
- ✓ La case du PSA pour indiquer le rapport : PSA libre/PSA total.
- ✓ La fiche de patient doit contenir PSA libre, PSA total et le rapport.

La classification selon les types du cancer de la prostate généralement utilisée actuellement est celle de l'UICC ou TNM 1997.

T :

- ✓ T1 : Tumeur cliniquement inapparente, ni palpable, ni visible en imagerie.
 - T1a Tumeur découverte fortuitement sur pièce opératoire représentant 5% ou moins du tissu réséqué.
 - T1b Tumeur découverte fortuitement sur pièce opératoire représentant plus de 5% du tissu réséqué.
 - T1c Tumeur découverte par biopsie (en raison d'un P.S.A. élevé isolé par exemple).

- ✓ T2 : Tumeur confinée dans la prostate.
 - T2a Tumeur limitée à un lobe.
 - T2b Tumeur atteignant les deux lobes.

- ✓ T3 : Tumeur franchissant la capsule.
 - T3a Franchissement de capsule (uni ou bilatéral).
 - T3b Atteinte des vésicules séminales.

- ✓ T4 : Tumeur fixée ou envahissant d'autres structures que les vésicules séminales : col vésical, sphincter externe, rectum, muscles releveurs et ou les parois pelviennes.

- ✓ **N :**
 - Nx : Etat des ganglions inconnu.
 - N0 : Pas de métastases ganglionnaires.
 - N1 : Métastases ganglionnaires régionales.

- ✓ **M :**
 - M0 : Pas de métastase à distance.
 - M1 : Métastases à distance.