

N° Ordre...../...../...../2021

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA



Faculté de Médecine
Département De Pharmacie
Mémoire présenté

En vue de l'obtention du diplôme :

Docteur en pharmacie

Présenté par :

MOSTEFAOUI Amel

ZOUAOUI Douaa

Thème

Les bio marqueurs dans le cancer de la prostate

Devant le jury :

Dr. DJEHA (Maitre assistant en urologie ESH TOT BLIDA)

Dr. CHATER (Maitre assistant en anesthésie réanimation ESH TOT BLIDA)

Dr. MOKRAB (Maitre assistant en urologie ESH TOT BLIDA)

Encadreur : Mr. ABDELBAKIA (Maitre Assistant En Urologie ESH TOT BLIDA)

Année Universitaire : 2020/2021

Remerciements...

En préambule à ce mémoire nous remerciant ALLAH qui m'a donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve durant ces longues années d'études

J'ai eu la chance et le plaisir d'effectuer ce travail de recherche à la faculté de Médecine à l'Université SAAD DAHLEB BLIDA, Cependant, je tiens à remercier tous les enseignants du département de PHARMACIE sans exception.

Je tiens à remercier très chaleureusement Monsieur ABDELBAKI ABDELKADER, mon directeur de mémoire durant cette année.

Merci pour votre encadrement, disponibilité ; efficacité et votre patience.

Merci pour votre aide, votre regard critique et vos conseils judicieux qui m'ont été grandement utiles au cours de mon mémoire et lors de la rédaction de ce manuscrit. , et surtout, qui ont contribué à alimenter mes réflexions.

Je tiens particulièrement à remercier les membres du jury :

Dr. MOKRAB

Dr. CHATER

Dr. DJEHA

Remerciements...

Je tiens à remercier notre jury de mémoire :

J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs de département SAADDAHLEB qui m'avaient aidé à construire mon bagage d'étude dans le domaine pharmaceutique et scientifique pendant 6 ans .

À notre tuteur de projet de fin d'étude Dr. ABDELKADER ABDELBAKI qui nous a suivi tout au long de cette période et nous a conseillé sur l'orientation que celui-ci devait prendre .

Par ailleurs je remercie Dr. Bouchedoub chef de laboratoire du centre anti cancéreux au niveau de l'hôpital FRANTZ FANON ; également les membres de laboratoire qui ont partagé leurs connaissances et m'ont encouragé tout au long de ce projet.

Je remercie très chaleureusement :

Mon trésor précieux maman qui m'a toujours porté pour mener bien à mes études ; qui m'a donné de la force ; le courage ; et la certitude qu'ALLAH ne me décevra jamais tout au long de ces années et durant les moments difficiles ; je viens de prendre mon diplôme docteur en pharmacie grâce à Allah et toi maman.

Mon père qui me donnera toujours le courage et la force à continuer et à réaliser mes rêves ; grâce à toi j'ai gardé confiance en moi dans les moments de doutes.

*Mes deux frères Housseem et Midou ; Narimane aussi mes deux princes
Ghaith et Kenzy ; merci d'avoir été à mes cotés pendant toutes ces années
vous êtes mes piliers ; ma source .*

Mon mari et l'amour de ma vie merci pour ton soutien.

Mes beaux parents et ma belle famille

*Ma grande mère Mimi pour ses doaa durant mes années d'études Mes tentes ;
mes cousines : Hadjer ; Atika ; Kawther ; Racha*

Mon binôme et mon partenaire de ce projet de fin d'étude Mostefaoui Amel.

Dédicace...

Je dédie cet événement marquant de ma vie

A la mémoire de mon père disparu trop tôt ; j'espère que du monde qui est sien maintenant il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme .Puisse Dieu le tout puissant l'avoir en sa sainte miséricorde .

A ma très chère maman quoi que je fasse ou quoi que je dise je ne saurai vous remercier comme il se doit ; ton affection me couvre ta bienveillance me guide et ta présence a mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles

A mon adorable frère ; ma force ; mon pouvoir ; mon bonheur ; que dieu le garde pour moi

A mon futur époux

A mes deux meilleures copines Ryma et Siham

A mon binôme Douadi

A tous ceux qui me sont chers A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime. Que dieu les garde tous et les protège.

Amel

Résumé

Le cancer de la prostate est l'une des premières causes de décès chez les hommes.

De ce fait ; il représente un enjeu majeur en santé publique.

Il existe actuellement plusieurs bio-marqueurs pour le cancer de la prostate notamment : urinaires ; tissulaires ; sériques... ; cependant le dépistage et le diagnostique repose essentiellement sur le dosage du PSA seul.

on a fait une étude sur un nombre de dossiers de patient atteints d'un cancer de la prostate ; en montrant l'impact des antécédents familiaux sur l'apparition du cancer de la prostate ; la tranche d'âge suspecte d'avoir un cancer de la prostate ; et que la forme métastatique est la forme dominante dans ce type de cancer ; aussi les variations selon les formes de cancer et après le traitement ; le rôle de toucher rectal dans le diagnostique.

Afin d'évaluer la fiabilité de ce marqueur nous avons réaliser une autre étude sur les mêmes dossiers de patients atteints d'un cancer de la prostate et d'autres atteints d'une hypertrophie bénigne de la prostate .

Notre étude nous a permis de conclure que le dosage du PSA seul n'est pas suffisant pour poser le diagnostique ;il faut lui associer un toucher rectal et une biopsie

Mots Clés :

cancer de la prostate ;bio-marqueurs ; PSA ; toucher rectal ;biopsie.

ملخص:

يعد سرطان البروستاتا أحد الأسباب الرئيسية للوفاة عند الرجال ، وبالتالي يمثل مشكلة صحية عامة رئيسية. يوجد حاليًا العديد من المؤشرات الحيوية لسرطان البروستاتا ، على وجه الخصوص: المسالك البولية والأنسجة والمصل وما إلى ذلك ، ومع ذلك ، يعتمد الفحص والتشخيص أساسًا على جرعة PSA وحدها. أجرينا دراسة على عدد من ملفات المرضى المصابين بسرطان البروستاتا ؛ أظهرنا تأثير تاريخ العائلة على ظهور سرطان البروستاتا ؛ الفئة العمرية المشتبه في إصابتها بسرطان البروستاتا ؛ وأن الشكل النقيلي هو الشكل السائد في هذا النوع السرطان ؛ وكذلك الاختلافات حسب أشكال السرطان وبعد العلاج ؛ دور فحص المستقيم الرقمي في التشخيص. من أجل تقييم موثوقية لهذا المؤشر ، أجرينا دراسة أخرى على نفس الملفات لمرضى سرطان البروستاتا وغيرهم ممن وحدها لا تكفي لإجراء التشخيص. ؛ PSA يعانون من تضخم البروستاتا الحميد. سمحت لنا دراستنا باستنتاج أن جرعة يجب أن يقترن بفحص المستقيم وخزعة

كلمات مفتاحية:سرطان البروستاتا -المؤشرات الحيوية-PSA- فحص المستقيم- الخزعة

Abstract:

Prostate cancer is one of the leading causes of death in men and therefore represents a major public health issue.

There are currently several biomarkers for prostate cancer, notably: urinary, tissue, serum, etc. However, screening and diagnosis are based essentially on the determination of PSA alone.

A study was made on a number of files of patients with prostate cancer; showing the impact of family history on the appearance of prostate cancer; the age range suspected of having prostate cancer; and that the metastatic form is the dominant form in this type of cancer; also the variations according to the forms of cancer and after treatment; the role of rectal touch in the diagnosis.

In order to evaluate the reliability of this marker, we carried out another study on the same files of patients with prostate cancer and others with benign prostatic hypertrophy. Our study allowed us to conclude that the PSA dosage alone is not sufficient to make the diagnosis; it is necessary to associate a digital rectal examination and a biopsy.

Keywords:

prostate cancer; biomarkers; PSA ; rectal touch; biopsy.

Liste des figures.....	I
Liste des tableaux.....	II
Introduction.....	1
Chapitre (I) : Synthèse bibliographique	
I.1. La prostate	2
I.1.1. Anatomie de la prostate	2
I.1.1.1. Anatomie zonale.....	3
➤ Zone périphérique	3
➤ Zone de transition:	3
➤ Zone centrale	3
➤ Le stroma fibromusculaire intérieur	3
I.1.2. Structure de la prostate	4
I.1.3. Fonction de la prostate	4
I.2. Cancer de la prostate.....	4
I.2.1. Définition	4
I.2.2. Épidémiologie	5
➤ Dans le monde	5
➤ En Algérie	5
I.2.3. Facteurs de risque	6
I.2.4. Diagnostic	7
I.2.4.1. Symptômes	7
I.2.4.2. Dosage du PSA	7
I.2.4.3. Toucher rectal	8
I.2.4.4. Biopsie	8
I.2.5. Différents stades	8
I.2.5.1. Descriptions de la classification TNM	9
I.2.5.2. Classification	9
I.3. Evolution	10

I.4. Traitement	10
I.4.1. Surveillance active	10
I.4.2. Chirurgie	11
I.4.3. Radiothérapie	12
I.4.4. Hormonothérapie	12
I.4.5. Chimiothérapie	12
I.4.6. Ultrasons focalisés de haute intensité (UFHI)	12
I.4.7. Corticostéroïdes	12
I.4.8. Suivi	12

Chapitre (II) : Les bio-marqueurs dans la cancer de prostate

II.1. La définition d'un bio- marqueur	13
II.2. caractéristique d'un bio- marqueur idéal	14
II.3. étapes de validation d'un bio- marqueur	14
II.4. Marqueur biologique de référence PSA	15
II.4.1. Introduction sur PSA	15
II.4.2. dosage du PSA	16
II.4.3 Les valeurs biologiques de référence du PSA	16
II.4.4 Les variations autour du PSA	17
II.4.4.1 Le rapport du PSA libre/ PSA total	17
II.4.4.2 La vélocité du PSA.....	17
II.4.4.3 La densité du PSA	17
II.4.5 La sensibilité du PSA	18
II.4.6 La spécificité du PSA	18
II.4.7 Le taux du PSA après le traitement	18
II.4.8 l'inconvénient du dosage de PSA	18
II.5. Bio-marqueurs tissulaires	19
II.5.1 Kallitréines	19
II.5.2 L'antigène de membrane spécifique à la prostate (PSMA)	19
II.5.3 NKX3.1	19
II.5.4 PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10)	20
II.5.5 Récepteur des androgènes	20
II.5.6 Heat shock protéines (HSP)	20

II.6-Bio-marqueurs Sériques	21
II.6-1 Pro-PSA	21
II.6-2 L'human Kallikrein – related peptidase 2	22
II.6-3 L'activation du plasminogène urokinase (uPA)	22
II.6-4 Cellules tumorales circulantes (CTC)	22
II.6-5 L'interleukine-6	23
II.7-Bio-marqueurs urinaires	23
II.7-1 Marqueurs d'ADN	24
II.7-2 Marqueurs d'ARN	25
II.7-3 Marqueurs Protéiques	27

Chapitre (III) : Etude statistique sur la fiabilité duPSA dans le diagnostic du cancer de la prostate

III.1. Patients et méthodes	29
III.2. Etude statistique	31
III.2.1. Répartition des patients par tranche	31
III.2.2. Répartition des patients selon les antécédents familiaux	32
III.2.3. Répartition des patients selon la forme du cancer	33
III.2.3. 1. Variation du taux de PSA selon la forme du cancer	34
III.2.4. Répartition des patients selon le résultat du toucher rectal	35
III.2.5. Variation du PSA après traitement	36
III.2.6. PSA est-elle vraiment fiable dans le diagnostic du cancer de la prostate?.....	37
III.3. Résultats de l'étude statistique	38

Conclusion générale.....39

Bibliographie.....III

Liste des figures

Figure I.1 : Anatomie descriptive de la prostate	2
Figure I.2 : Anatomie zonale de la prostate	3
Figure. III.2.1 : Répartition des patients par tranches d'âges	31
Figure. III.2.2 : Répartition des patients selon le facteur antécédents familiaux	32
Figure. III.2.3 : Répartition des patients selon la forme du cancer	33
Figure. III.2.3.1 : Répartition des patients selon les variation du PSA en fonction du forme de cancer	34
Figure. III.2.4 : Répartition des patients selon le résultat du toucher rectal.....	35
Figure. III.2.5 : Répartition des patients selon les variation du PSA après traitement	36
Figure. III.2.6 : Répartition des patients selon les variation du PSA dans HBP et le Cancer de la prostate	37

Liste des tableaux

Tableau. I.1 : Anatomie descriptive de la prostate	2
Tableau. I.2 : Anatomie zonale de la prostate	3
Tableau. III.2.1 : Répartition des patients par tranches d'âges	31
Tableau. III.2.2 : Répartition des patients selon le facteur antécédents familiaux	32
Tableau. III.2.3 : Répartition des patients selon la forme du cancer	33
Tableau. III.2.3.1 : Répartition des patients selon les variation du PSA en fonction du forme de cancer	34
Tableau. III.2.4 : Répartition des patients selon le résultat du toucher rectal.....	35
Tableau. III.2.5 : Répartition des patients selon les variation du PSA après traitement	36
Tableau. III.2.6 : Répartition des patients selon les variation du PSA dans HBP et le cancer de la prostate	37

*Introduction
générale*

Introduction générale.

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer masculin le plus fréquent, dans le monde, 670000 nouveaux cas sont dénombrés chaque année.

Son incidence est en forte augmentation, le cancer de la prostate pose donc un grand problème de santé public situant ainsi cette maladie au 2^{ème} rang dans la mortalité par cancer après le cancer pulmonaire.

Le cancer de la prostate est une maladie qui se développe à partir de cellules de la prostate initialement normales qui se transforment et se multiplient de façon anarchique jusqu'à former une masse appelée maligne.

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

Une pléthore de nouveaux marqueurs a donc émergé au cours de la dernière décennie, mais seule le PSA total reste le principal biomarqueur utilisé en pratique clinique par la totalité des urologues.

L'objectif de ce travail est de citer les différents biomarqueurs, leurs intérêts, spécificités, et fiabilités dans la détection du cancer. Pour répondre à notre objectif un plan de travail est reparti comme suit:

Chapitre 1 : Une synthèse bibliographique sur la prostate et le cancer de la prostate

Chapitre 2 : Les biomarqueurs ; Classification et intérêts

Chapitre 3: Une étude statistique sur la fiabilité du PSA dans le diagnostic du cancer de la prostate en reliant le PSA avec différents paramètres (âge; antécédents familiaux; toucher rectal, forme du cancer; type de traitement ; évolution après traitement)

Chapitre 4 : Conclusion générale.

*Chapitre I:
Synthèse
bibliographique*

Chapitre I : synthèse bibliographique.

I.1. La prostate

I.1.1. Anatomie de la prostate:

I.1.1.1. Anatomie descriptive:

La **prostate** est une petite glande qui fait partie du système reproducteur de l'homme, elle est située en profondeur dans le bassin, sous la vessie et devant le rectum, formée de 2 principaux lobes qui entourent l'urètre, canal qui relie la vessie au pénis et qui transporte l'urine et le sperme.

A l'âge adulte, une prostate normale pèse environ 20 à 25 grammes pour des dimensions d'environ 4cm de largeur, 3cm de hauteur et 2cm d'épaisseur mais qui prend du volume à la fin de la quarantaine

Elle est de texture lisse et caoutchouteuse au toucher.

Autour de la prostate, on retrouve:

- les vésicules séminales, glandes qui produisent le sperme et qui sont situées de chaque côté de la prostate
- le canal déférent, tube qui transporte les spermatozoïdes du testicule aux vésicules séminales

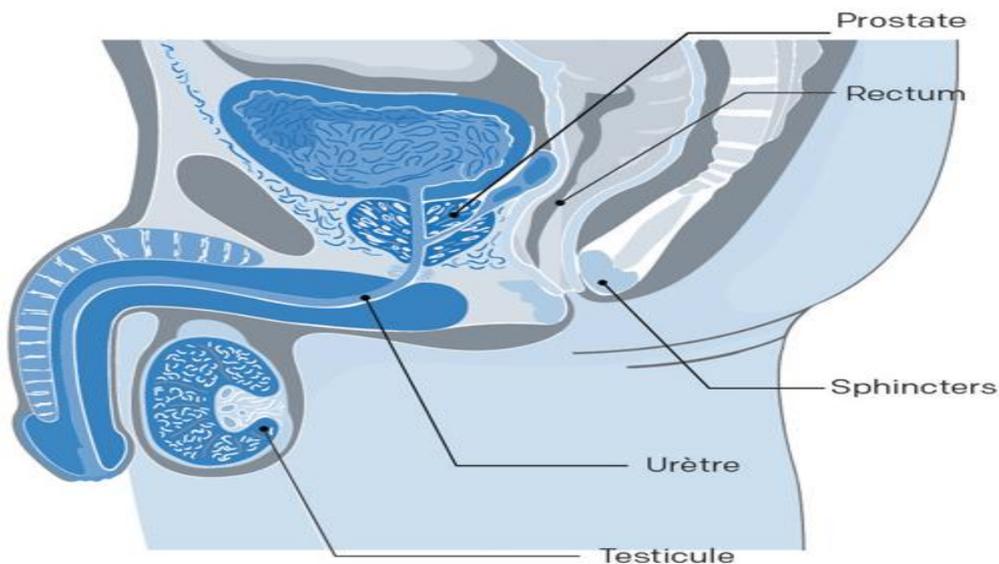


Figure. 1 : Anatomie descriptive de la prostate

Chapitre I : synthèse bibliographique.

I.1.1.1. Anatomie zonale :

A- Zone périphérique:

Il s'agit de la région de la prostate la plus proche du rectum; c'est pourquoi le médecin peut facilement la palper au cours d'un toucher rectal (TR). Elle forme la plus grande zone de la prostate.

La majorité des tumeurs de la prostate surviennent dans la zone périphérique.

B- Zone de transition:

Il s'agit de la zone située dans le milieu de la prostate, entre les zones périphériques et centrale. Elle entoure l'urètre qui traverse la prostate.

Avec le vieillissement, la zone transitionnelle augmente de taille jusqu'à ce qu'elle devienne la plus grosse portion de la prostate. C'est ce qu'on appelle l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) ou prostate volumineuse.

C- Zone centrale:

La zone centrale se trouve derrière la zone transitionnelle et entoure les canaux éjaculateurs, qui unissent les vésicules séminales à l'urètre. Elle constitue la partie de la prostate qui est la plus éloignée du rectum.

C'est pourquoi les tumeurs de la prostate situées dans cette zone ne peuvent être palpées par le médecin lors d'un toucher rectal.

D- Le stroma fibromusculaire antérieur :

Est un épaissement de tissu qui entoure l'apex de la prostate. Il est formé de fibres musculaires et de tissu conjonctif fibreux. Cette région de la prostate ne renferme aucune glande. Il est rare que le cancer de la prostate s'y trouve. ^[1]

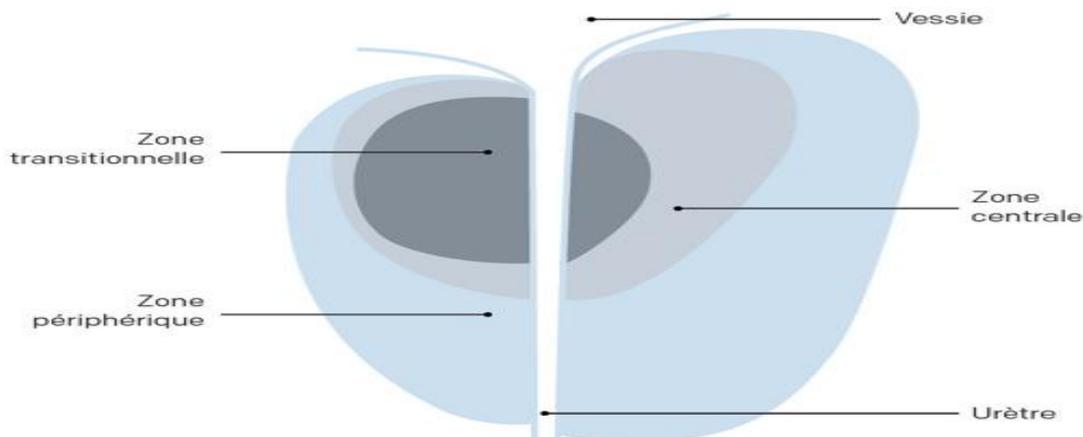


Figure 2 : Anatomie zonale de la prostate

Chapitre I : synthèse bibliographique.

I.1.2. Structure de la prostate :

- glandulaires qui sécrètent les liquides pour l'éjaculation
- musculaires qui participent à l'évacuation du sperme au cours de l'éjaculation
- fibreuses qui maintiennent la structure de la glande.

I.1.3. Fonction de la prostate :

- Elle **produit** un liquide prostatique riche en enzymes, protéines et minéraux qui nourrit et protège les spermatozoïdes
- Elle **fabrique** une protéine (APS) qui sert à liquéfier le sperme afin de faciliter la mobilité des spermatozoïdes
- Elle **permet** l'éjaculation en se contractant
- Elle **favorise** la fécondité par ses enzymes facilitant la pénétration des spermatozoïdes à travers le col utérin.

I.2. Cancer de la prostate:

I.2.1. Définition :

Le corps humain est constitué de cellules qui se divisent et se reproduisent tout au long de la vie. Parfois, les nouvelles cellules créées sont défectueuses et vont à leur tour se reproduire, créant de plus en plus de cellules anormales et malignes, on parle alors de cancer. La majorité des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes ; ils se développent à partir des cellules de revêtement de la prostate (cellules épithéliales).

Le cancer de la prostate est le cancer le plus répandu chez l'homme avec plus de 1 million de nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans le monde. ^[2]

Cependant, le **cancer de la prostate** étant une maladie à évolution lente et touchant les hommes relativement âgés, la mortalité liée à la maladie est modérée (6.6%, soit 307 471 décès enregistrés en 2012). ^[2]

Le risque de survenue d'un cancer de la prostate augmente avec l'âge : après 45 ans en cas d'antécédents familiaux et à partir de 50 ans pour les autres. C'est autour de 70 ans que le nombre de cas est le plus élevé.

Tous les cancers de prostate n'ont pas le même degré de gravité : 80% sont découverts à un stade de début, localisé. Son évolution est souvent lente. Le cancer de la prostate n'est généralement associé à aucun symptôme spécifique : il pourra être diagnostiqué lors du dépistage recommandé après 50 ans ou mis en évidence chez un patient suivi pour un adénome de la prostate.

Chapitre I : synthèse bibliographique.

La tumeur est d'abord limitée à la prostate. Avec le temps, elle grossit et peut s'étendre au-delà de la capsule prostatique.

Des cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux sanguins, ou les vaisseaux lymphatiques, pour aller envahir d'autres parties du corps:

- les ganglions lymphatiques: situés à proximité de la prostate;
- les os et, plus tardivement, le foie et les poumons.

Les nouvelles tumeurs qui se forment alors s'appellent des métastases. Un cancer de la prostate qui présente des métastases est qualifié de métastatique.

I.2.2. Épidémiologie:

➤ Dans le monde :

Au total, le cancer de la prostate représente aujourd'hui 25% des cancers masculins ^[3].

Il est ainsi devenu le premier cancer tous sexes confondus ^[4].

Un homme sur 8 développera un cancer de la prostate avant l'âge de 75 ans ^[5].

Le nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate augmente en moyenne de 4,8% par an. En revanche, les taux de mortalité sont stables dans le temps ^[6].

Le cancer de la prostate est responsable de 10% des décès par cancer ce qui en fait la seconde cause de décès par cancer chez les hommes et le place au quatrième rang des cancers les plus mortels pour les deux sexes confondus.

Le dépistage du cancer de la prostate est le principal facteur expliquant cette augmentation. L'impact de ce facteur est tel qu'il masque la responsabilité d'autres facteurs potentiels comme l'augmentation de la durée de vie de la population ou des facteurs environnementaux. Les données épidémiologiques soutiennent l'hypothèse que le taux de PSA permet de diagnostiquer les cancers biologiquement actifs et donc de diminuer le risque de mortalité spécifique du cancer de la prostate.

➤ En Algérie

Le cancer de la prostate est actuellement le plus fréquent des cancers et la 2^e cause de décès par cancer chez l'homme dans la plupart des pays développés. Son incidence est en augmentation constante. Plus de la moitié de ces cancers, rares avant 50 ans, sont diagnostiqués avant 75 ans. En Algérie, les registres du cancer le placent au 4^e rang. Ceci est probablement en rapport avec l'introduction récente de la biopsie prostatique et la généralisation de la réalisation du PSA (Prostatic Specific Antigene), mais aussi l'absence d'enregistrement exhaustif des cas pris en charge en milieu libéral ^[7].

Chapitre I : synthèse bibliographique.

Origine:

En pathologie, environ 75% des cancers prostatique naissent dans la zone périphérique de la glande prostatique, n'entraînant des manifestations urologiques que très tardivement, 20% dans la zone de transition et 5% dans la zone centrale, conduisant à des complications urinaires imminentes.

Les cancers prostatiques ne dépassant pas la capsule prostatique sont dits localisés (à la glande prostatique), et ceux dont les cellules cancéreuses ont dépassés cette capsule sont au moins localement avancés voir métastatiques.

La zone de transition et la zone centrale sont au contact de l'urètre et des canaux éjaculateurs.

C'est dans ces zones que se développe l'hyperplasie bénigne (HPB) ou adénome de la prostate ^[8].

I.2.3. Facteurs de risque:

Un facteur de risque désigne un élément qui peut favoriser le développement d'une maladie comme le cancer. La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque n'entraîne pas systématiquement l'apparition d'un cancer. Inversement, un cancer peut se développer sans qu'aucun facteur de risque connu ou supposé ne soit présent.

Pour le cancer de la prostate, il a été établi que les antécédents familiaux constituent un facteur de risque.

- Age
- Facteurs hormonaux
- Expositions professionnelles
- Exposition aux pesticides
- Grande taille à l'âge adulte
- Inflammation de la prostate
- Le tabagisme
- Le poids corporel
- La sédentarité
- Origine ethnique et géographique
- Alimentation riche en viande rouge ou transformée
- Alimentation riche en matières grasses et en produits laitiers
- Facteurs familiaux et hérédité

Chapitre I : synthèse bibliographique.

I.2.4. Diagnostic :

I.2.4.1. Symptômes

Le cancer de la prostate ne cause généralement aucun signe ni symptôme aux premiers stades de la maladie. Les signes et les symptômes apparaissent souvent lorsque la tumeur croît et entraîne des changements des habitudes urinaires ou d'autres problèmes. D'autres affections médicales peuvent provoquer les mêmes symptômes que le cancer de la prostate.

Les signes et symptômes du cancer de la prostate comprennent :

- besoin d'uriner souvent (mictions fréquentes), surtout la nuit.
- besoin pressant ou soudain d'uriner (mictions urgentes).
- difficulté à commencer à uriner et effort pendant la miction.
- jet d'urine faible ou lent.
- jet d'urine qui s'interrompt.
- incapacité de vider complètement la vessie.
- difficulté à contrôler sa vessie (incontinence), ce qui peut entraîner des fuites urinaires.
- présence de sang dans l'urine.
- sensation de brûlure ou douleur pendant la miction.
- présence de sang dans le sperme.
- éjaculation douloureuse.
- difficulté à avoir une érection (dysfonctionnement érectile).
- douleur ou raideur dans les os des hanches, du dos ou de la poitrine.
- faiblesse ou engourdissement dans les jambes ou les pieds.
- perte du contrôle des intestins.
- toux qui ne disparaît pas ou essoufflement.

Dans de rares cas, le cancer de la prostate cause le syndrome paranéoplasique. Il s'agit d'un ensemble de symptômes (incluant l'hypertension, la fatigue et la perte de poids) qui peut survenir lorsque des substances libérées par les cellules cancéreuses nuisent au fonctionnement normal d'organes ou de tissus voisins ou éloignés ^[9].

I.2.4.2. Dosage du PSA :

Le test de l'antigène prostatique spécifique (APS) permet de mesurer le taux d'APS dans le sang. L'APS est une protéine produite par la prostate. Un taux d'APS supérieur à la normale peut signifier qu'un homme est atteint du cancer de la prostate. C'est pourquoi l'APS est considérée comme un marqueur tumoral.

Le taux d'APS peut aussi être élevé en présence d'une affection non cancéreuse de la prostate, comme l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) ou la prostatite

Chapitre I : synthèse bibliographique.

I.2.4.3. Toucher rectal :

En cas de cancer de la prostate, le tissu de la prostate peut se durcir et des nodules peuvent se former. Ces modifications peuvent être détectées par un toucher rectal. L'urologue vérifiera au moyen d'un doigt, s'il peut palper la tumeur par le rectum. Le toucher rectal est indispensable pour poser le diagnostic de cancer de la prostate. Cet examen ne dure que quelques minutes ^[10] .

I.2.4.4. Biopsie :

La biopsie consiste à prélever un petit morceau de tissu ou d'organe sur une zone d'intérêt, sur un point d'appel clinique ou radiologique (masse suspect, etc.) . La biopsie peut être effectuée au moyen d'une aiguille, par endoscopie ou chirurgie classique sur différents types d'organes.

Elle permet d'établir ou de confirmer un diagnostic de manière fiable par différents méthodes d'analyses

I.2.5. Différents stades :

La stadification décrit ou classe un cancer en fonction de la quantité de cancer présente dans le corps et de son emplacement lors du diagnostic initial. C'est ce qu'on appelle souvent l'étendue du cancer. On se sert de l'information révélée par les examens pour savoir quelle est la taille de la tumeur, quelles parties de l'organe sont atteintes par le cancer, si le cancer s'est propagé à partir de son lieu d'origine et où il s'est propagé. Votre équipe de soins a recours au stade pour planifier votre traitement et prévoir l'issue

Le système de stadification le plus fréquemment employé pour le cancer de la prostate est la classification TNM. Dans le cas du cancer de la prostate, il y a 4 stades 1, 2, 3 et 4. En général, plus le numéro du stade est élevé, plus le cancer s'est propagé.

Chapitre I : synthèse bibliographique.

I.2.5.1. Descriptions de la classification TNM:

T : décrit la proportion de la prostate qui est atteinte par le cancer et si les médecins peuvent le palper ou le voir avec des examens d'imagerie. T indique aussi si la tumeur a traversé la prostate pour envahir les tissus entourant celle-ci. T est habituellement classé de 1 à 4. Un numéro plus élevé signifie que la tumeur occupe une plus grande proportion de la prostate ou qu'elle a traversé la prostate pour envahir les tissus voisins.

N : décrit la propagation du cancer aux ganglions lymphatiques situés près de la prostate. N0 signifie que le cancer ne s'est propagé à aucun ganglion lymphatique voisin. N1 signifie que le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques voisins.

M : décrit la propagation du cancer à d'autres parties du corps. M0 signifie que le cancer ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps. M1 signifie que le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps.

I.2.5.2. Classification:

Quand les médecins décrivent le stade, ils emploient souvent les mots localisé, localement avancé ou métastatique.

- **Localisé**

signifie que le cancer se trouve seulement dans la prostate. Il n'a pas envahi les tissus voisins et ne s'est pas propagé à des parties éloignées du corps. Le cancer de la prostate localisé comprend les stades 1 et 2.

- **Localement avancé**

signifie que le cancer de la prostate a traversé l'enveloppe de la prostate (appelée capsule) pour envahir les tissus voisins. Un cancer de la prostate est dit localement avancé s'il est de stade 3 ou 4 et s'il ne s'est pas propagé à des parties éloignées du corps (pas de métastases).

- **Métastatique**

signifie que le cancer s'est propagé au-delà des tissus entourant la prostate pour atteindre d'autres parties du corps.

Les médecins peuvent aussi employer les mots local, régional ou distant. Local signifie que le cancer se trouve seulement dans la prostate et qu'il ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps. Régional signifie près ou autour de la prostate. Distant signifie dans une partie du corps plus éloignée de la prostate.

Chapitre I : synthèse bibliographique.

I.3. Evolution:

Un cancer de la prostate est une maladie qui se développe à partir de cellules de la prostate initialement normales qui se transforment et se multiplient de façon anarchique, jusqu'à former une masse appelée tumeur maligne.

La majorité des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes (90 %) ; ils se développent à partir des cellules qui constituent le tissu de revêtement de la prostate (cellules épithéliales). La tumeur est d'abord limitée à la prostate. Avec le temps, la tumeur grossit et peut s'étendre au-delà de la capsule prostatique. Des cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux sanguins ou les vaisseaux lymphatiques pour aller envahir d'autres parties du corps :

- les ganglions lymphatiques situés à proximité de la prostate .
- les os et, plus tardivement, le foie et les poumons.

Les nouvelles tumeurs qui se forment alors s'appellent des métastases. Un cancer de la prostate qui présente des métastases est qualifié de métastatique.

La maladie évolue souvent lentement, sur plusieurs années ^[11].

I.4. Traitement :

Si un patient est atteint d'un cancer de la prostate, l'équipe de soins élaborera un plan de traitement spécialement pour lui. Ce plan sera basé sur l'état de santé du patient et sur des renseignements propres au cancer:

- le type et le stade du cancer
- le grade ou la cote de Gleason
- les effets secondaires possibles des traitements
- les préférences personnelles
- l'état de santé global
- l'âge et l'espérance de vie

Les médecins peuvent aussi classer le cancer de la prostate en fonction de son risque de récurrence (réapparition) après le traitement. On propose habituellement un traitement agressif aux hommes dont le risque est élevé. Ceux dont le risque est faible pourraient se voir offrir une surveillance active sans recevoir immédiatement de traitement.

I.4.1. Surveillance active :

La surveillance active signifie que l'équipe de soins observe afin de détecter la présence de signes ou de symptômes indiquant que le cancer évolue. le patient rencontre son médecin et subit des examens tous les 3 à 6 mois. l'équipe de soins commence à le traiter dès l'apparition de signes que la maladie se met à se développer ou à se propager (on parle d'évolution de la maladie).

Chapitre I : synthèse bibliographique.

I.4.2. Chirurgie:

Selon le stade du cancer et l'état de santé, on pourrait pratiquer l'un des types de chirurgie suivants :

➤ **Prostatectomie radicale:**

Lors d'une prostatectomie radicale, on enlève la prostate et une partie des tissus qui l'entourent, y compris les vésicules séminales. C'est le type de chirurgie auquel on a le plus souvent recours pour traiter le cancer de la prostate.

Il existe différents types de prostatectomie radicale, notamment :

- prostatectomie radicale rétropubienne
- prostatectomie radicale périnéale
- prostatectomie radicale laparoscopique
- prostatectomie radicale robotique
- prostatectomie radicale avec préservation des nerfs

➤ **Résection transurétrale de la prostate (RTUP):**

Lors d'une résection transurétrale de la prostate (RTUP), on enlève une partie de la prostate en passant par l'urètre. Le but de cette chirurgie est de soulager les troubles urinaires causés par une prostate qui a augmenté de volume et qui exerce une pression sur l'urètre. Elle peut aussi servir à réduire la taille de la tumeur avant de commencer d'autres traitements. On a recours à la RTUP pour traiter les hommes atteints d'un cancer avancé de la prostate ou ceux qui ne sont pas en assez bonne santé pour subir une prostatectomie radicale.

➤ **Cryochirurgie :**

La cryochirurgie a recours au froid extrême (azote liquide ou dioxyde de carbone liquide) pour geler et détruire les cellules anormales. Pour le moment, la cryochirurgie demeure un traitement expérimental du cancer de la prostate. Les médecins l'emploient parfois pour traiter un cancer de la prostate qui réapparaît (récidive) après la radiothérapie.

➤ **Curage ganglionnaire pelvien :**

Lors d'un curage ganglionnaire pelvien (aussi appelé lymphadénectomie pelvienne), on enlève les ganglions lymphatiques du bassin. Cette intervention peut être pratiquée en même temps qu'une prostatectomie radicale.

Chapitre I : synthèse bibliographique.

I.4.3. Radiothérapie:

La radiothérapie est un traitement courant du cancer de la prostate. Différentes techniques sont utilisées, dont la radiothérapie externe, la curiethérapie et la radiothérapie systémique.

I.4.4. Hormonothérapie:

L'hormonothérapie est le plus souvent employée pour traiter le cancer avancé de la prostate ou un cancer de la prostate qui réapparaît (récidive) après d'autres traitements. Elle peut être administrée pendant la même période que la radiothérapie.

I.4.5. Chimiothérapie:

On peut avoir recours à la chimiothérapie dans le cas d'un cancer avancé de la prostate. Elle peut servir à traiter un cancer de la prostate qui ne réagit pas à l'hormonothérapie ou qui réapparaît (récidive) après avoir été traité par hormonothérapie (cancer de la prostate hormono-résistant). Chez les hommes atteints de cancer de la prostate métastatique, la chimiothérapie est aussi parfois administrée en même temps que l'hormonothérapie.

I.4.6. Ultrasons focalisés de haute intensité (UFHI) :

Un traitement aux ultrasons focalisés de haute intensité (UFHI) emploie des ultrasons focalisés pour créer une chaleur intense qui détruit les cellules cancéreuses. Pour le moment, les UFHI sont un traitement expérimental du cancer de la prostate. Les médecins y ont parfois recours pour traiter un cancer de la prostate qui réapparaît (récidive) après la radiothérapie.

I.4.7. Corticostéroïdes :

Les corticostéroïdes sont des hormones stéroïdes qui agissent comme des anti-inflammatoires en atténuant l'enflure et la réaction immunitaire (la réaction du système immunitaire à la présence de substances étrangères dans le corps). Ils sont parfois administrés en même temps que la chimiothérapie pour en augmenter l'efficacité et pour réduire ses effets secondaires. Ils peuvent aussi être employés seuls si une personne est trop malade pour recevoir de la chimiothérapie. Les corticostéroïdes peuvent aider à ralentir la croissance des cellules cancéreuses de la prostate et soulager des symptômes tels que la douleur.

La prednisone et la dexaméthasone (Decadron, Dexasone) sont les corticostéroïdes les plus souvent utilisés pour traiter le cancer de la prostate.

I.4.8. Suivi:

Le suivi après le traitement est une composante importante des soins apportés aux personnes.

Chapitre I : synthèse bibliographique.

Chapitre II :
Les bio- marqueurs
dans le
cancer de prostate

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

II.1.La définition d'un bio- marqueur :

Le terme bio- marqueur issu de la combinaison des termes (biologique) et (marqueur), Selon le National Institute of Health (USA), la définition générale d'un bio- marqueur qui est actuellement répandue dans la communauté scientifique, est « une caractéristique biologique mesurée de façon objective et évaluée comme un indicateur soit de processus biologiques normaux ou pathologiques, soit de réponses pharmacologiques résultant d'une intervention thérapeutique » ^[12] ainsi, Les bio- marqueurs les plus connus, et les plus accessibles, sont des caractéristiques biologiques qui peuvent être détectées et mesurées dans certaines parties de l'organisme notamment dans des tissus spécifiques ou bien des fluides biologiques (ex : la peau, le sang, l'urine, ...).

Ainsi, l'expression de certains gènes, les produits issus d'anticorps, ou bien certaines hormones peuvent être des exemples de bio -marqueurs.

De part la diversité de bio- marqueurs, on peut établir une classification de bio- marqueurs selon leur domaines d'application en pratique clinique ^[13] .

Thérapeutique : généralement une protéine utilisée comme cible d'une thérapie.

Diagnostique : marqueur biologique permettant de détecter la présence d'une maladie donnée.

Pronostique : marqueur biologique permettant de prédire l'évolution de la maladie dans le temps ainsi que le devenir des patients.

Prédicatif : marqueur biologique permettant de prédire un différentiel de réponse entre deux thérapie afin de définir une sous population de patients à même de retirer un bénéfice plus important d'une thérapie spécifique.

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

II.2.caractéristique d'un bio- marqueur idéal :

Un bio- marqueur idéal à certaines caractéristiques qui l'effectuent s'approprie pour vérifier un état particulier de la maladie. Dans le meilleur des cas, une borne idéale devrait avoir les caractéristiques suivantes :

- Sûr et facile pour mesurer
- Coût efficace pour continuer
- Modifiable avec la demande de règlement
- Cohérent en travers du genre et des ethnies
- Variation biologique minimale
- Stabilité in vivo et vitro
- Bonne sensibilité analytique (sensibilité fonctionnelle)
- Précision et justesse
- Automatisation
- Standardisation

II.3.étapes de validation d'un bio- marqueur :

L'évaluation des performances d'un test se fait en plusieurs étapes. Sackett a résumé ces étapes en quatre phases ou questions qui doivent être posées pour valider un test clinique.^[14]

Ces questions permettent de mieux cerner l'architecture de la méthodologie d'évaluation d'un test.

– Question 1 : Est-ce que les résultats chez les patients malades diffèrent de ceux obtenus chez les patients non malades ?

– Question 2 : Est-ce que les patients avec un résultat du test sont plus susceptibles d'avoir la maladie comparés à ceux qui ont un autre résultat ?

– Question 3 : Est-ce que les tests distinguent les patients avec et sans la maladie parmi les patients chez qui il est cliniquement raisonnable de suspecter la maladie ?

– Question 4 : Est-ce que les patients qui ont bénéficié du test diagnostique vont mieux que ceux qui n'ont pas eu le test ?

Les deux premières questions permettent de valider l'intérêt du test dans une population sélectionnée. Avec la première question, on veut montrer que la valeur du test est différente chez les patients malades de celle des patients non malades. Avec la deuxième question, on étudie les performances du test dans des populations sélectionnées et donc dans des situations idéales souvent éloignées de la pratique réelle.

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

Les deux dernières questions renvoient à la notion d'utilité. Elles permettent de valider le test dans des conditions habituelles de prise en charge des patients et d'évaluer l'apport du test sur l'amélioration de l'état de santé des patients.

- **Les bio-marqueurs et le cancer :**

Dans le domaine biomédical et au cours des années des bio-marqueurs ont été découverts pour un grand nombre de cancers. La recherche dans ce domaine évolue rapidement.

Certains bio- marqueurs du cancer sont déjà utilisés dans la pratique hospitalière quotidienne, d'autres sont encore en phase d'expérimentation.il existe de nombreux bio-marqueurs différents certains qui fournissent des informations sur le diagnostic ; la classification, le choix du traitement et d'autre sur la surveillance de la maladie. Cette liste ne cesse de s'allonger grâce aux progrès scientifiques et aux innovations thérapeutiques. L'absence d'identification des marqueurs entraîne une perte de chance pour les patients d'où la nécessité de les rechercher. ^[15]

II.4.Marqueur biologique de référence :PSA

II.4.1.Introduction sur PSA :

L'antigène spécifique de prostate(PSA) ou kallikréine humaine 3(hk3) est une sérine protéase (glycoprotéine) appartenant à la superfamille des kallikréine et de demi-vie 2.2 jours ; elle est secrété exclusivement par la prostate ;et excrétée dans la circulation sanguine ;les urines et le liquide séminale. La production de cet antigène est lié au poids et à l'activité prostatique .sa concentration sérique doit impérativement être interprétée en tenant compte de l'âge du patient .Elle existe dans le sperme où elle a un rôle dans la liquéfaction du coagulum séminal. Elle est présente dans le sang aussi à la concentration de l'ordre du ng/ml, soit une concentration un million de fois plus faible que sa concentration prostatique sous forme libre (environ 10 à 15 pour cent)et sous forme complexée ou encore liée (85à90 pour cent) en particulier à alpha1-antichymotrypsine.

Le PSA est un marqueur tumoral, utilisé dans toutes les étapes de la prise en charge du cancer de prostate : dépistage, diagnostic, suivi post-traitement, diagnostic de récurrence^[16] .c'est en 1987 thomas stamey (professeur d'urologie) a publié dans un article de new england journal of medecine les bases d'utilisation de PSA en tant qu'un marqueur tumoral du cancer de prostate, il a indiqué que l'augmentation du taux sérique de PSA est proportionnel au volume tumoral et métastatique, indétectabilité du PSA après la prostatectomie , suivi du PSA pour l'évaluation de la réponse thérapeutique et la diagnostic de récurrence .La stratégie diagnostique la plus performante pourrait consister à combiner le dosage du PSA total sérique ;un toucher rectal et à ne pas faire la biopsie que lorsque l'un des deux est positive .

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

II.4.2.dosage du PSA :

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

Pour être comparatif, chaque patient doit toujours réalisé le dosage dans le même laboratoire car la méthode de dosage et le résultat peuvent varier d'un laboratoire à l'autre. Le dosage du PSA dans le cadre du dépistage du cancer de prostate doit avoir lieu à distance d'un toucher rectal (huit jours) ou d'une infection urogénitale récente (deux mois). Le PSA est augmenté en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate, de prostatite et de cancer de la prostate. Cette fenêtre nous indique que l'augmentation du PSA sérique total ne soit pas spécifique du cancer de la prostate, ce dosage est utilisé pour préciser les indications de la biopsie en cas de suspicion de cancer de prostate. (**haute autorité de santé :la détection précoce du cancer de la prostate**).

Les modalités du dosage de PSA sérique total :

Il existe plusieurs méthodes de dosage : Radio-immunologie ; Chimiluminescence ; Immuno-enzymologie ; immuno-enzymofluorescence.

- Les résultats peuvent varier d'un laboratoire à l'autre selon la technique utilisée car la valeur seuil normale du PSA sérique total dépend de la technique de dosage utilisée (les laboratoires utilisent différentes méthodes et les résultats peuvent varier de 15% à 20%)^[17]
- Le compte rendu du laboratoire doit toujours préciser la méthode de dosage utilisée. Les taux de PSA sérique total d'un sujet obtenus à partir de différentes méthodes de dosage ne peuvent être comparés, ceux-ci pouvant conduire à des erreurs d'interprétation médicale ^[18]

N.B : PSA total est la somme du PSA libre et lié.

II.4.3 Les valeurs biologiques de référence du PSA :

- PSA total : est fixée à 4ng/ml.

Avec :

Homme moins de 50ans est de l'ordre 2.5ng/ml

Homme entre 50 et 60 ans est de l'ordre 3.5ng/ml

Homme entre 60 et 70ans est de l'ordre 4.5ng/ml

(selon le journal des femmes santé)

Une valeur supérieur à 4ng/ml est généralement considérée comme anormale mais cette valeur doit être interpréter par un médecin en fonction du contexte clinique, l'âge du sujet, et de la taille de la prostate (l'existence d'une hypertrophie bénigne de la prostate).

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

- Lorsque le PSA total est compris entre 4 et 10 ng/ml .il est utile de doser le PSA libre.

II.4.4 Les variations autour du PSA :

le taux du PSA sérique peut être augmenter dans d'autres circonstance que le cancer du prostate :

- Augmentation modérée après : l'éjaculation (pendant 48h) ; le touché rectal ; un exercice physique intense (dans les 48h qui précèdent le dosage).
- Augmentation importante après : une infection urinaire ; prostatite aigue ;la pratique assidue de la bicyclette ;une rétention urinaire aigue ; une biopsie de la prostate ...
- Et une réduction en moitié de la valeur du PSA par les inhibiteurs de la 5-alpha réductase après 6 mois de traitement qui sont utilisés pour traiter les dysfonctionnements mictionnels liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

II.4.4.1 Le rapport du PSA libre/ PSA total :

L'utilisation du rapport PSA libre/PSA total a permis d'augmenter la sensibilité du marqueur chez les patients dont le taux du PSA total est inférieur à 4ng/ml, et sa spécificité lorsque le taux du PSA total est compris entre 4 et 10 ng/ml pour le dépistage du cancer ^[19]

Un ratio bas du PSA libre /PSA total (inférieur à 15 %) est observé chez des patients développant un cancer de la prostate alors qu'un ratio supérieur à 25% est en faveur d'une hyperplasie bénigne de la prostate ^[20]

II.4.4.2 La vélocité du PSA :

La vélocité du PSA est la différence entre deux dosages « PSA total » mesurés à un an d'intervalle.

Elle est considérée actuellement comme un critère important dans le suivi des patients sous surveillance active. La vélocité du PSA avant traitement a ainsi été significativement associée à la survie sans récurrence et à la survie sans métastases après traitement radical ^[21]

Il est à noter qu'une augmentation plus rapide du taux de PSA dans le temps est observé dans les formes tumorales .Un taux de croissance de plus de 0.75 ng/ml/an ou de 20% a été proposé comme valeur seuil pour effectuer des biopsies écho guidées.

II.4.4.3 La densité du PSA :

C'est un critère qui consiste à la mesure du taux de PSA rapporté au volume prostatique (échographie end rectale).

Une densité supérieure à 0.15ng/ml/cm³ serait un facteur prédictif d'échec de la surveillance active ^[22]

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

II.4.5 La sensibilité du PSA :

C'est la probabilité que le résultat d'un examen diagnostique soit positif chez un individu malade.

Pour une valeur seuil supérieur ou égale à 4ng/ml ;la sensibilité est comprise entre 33%et 58%. ^[23]

II.4.6La spécificité du PSA :

C'est la probabilité que le résultat d'un examen diagnostique soit négatif chez un individu non malade.

Pour une valeur seuil supérieur ou égale à 4ng/ml ;la spécificité est de 90%. ^[24]

II.4.7 Le taux du PSA après le traitement :

Un dosage du taux de PSA sérique total est nécessaire dans les trois mois après le traitement .Il est semestriel pendant les trois premières années et annuel ensuite si le taux de PSA est à un taux indétectable ou stable ^[25]

Après la prostatectomie totale :

Dans l'absence du cancer résiduel le taux du PSA s'abaisse jusqu'à un taux indétectable à partir du premier mois après l'intervention .donc le résultat dans ce cas est inférieur à 0.1ng/ml(ou inférieur à 0.07ng/ml qui représente la limite de détection biologique) pour les méthodes de dosage hypersensible et inférieur à 0.2ng/ml pour les autres méthodes. ^[26]

N.B : dans le cas ou le PSA ne s'abaisse pas jusqu'à un taux indétectable ; on parle soit de la persistance du tissu prostatique tumoral résiduel ou de métastase asymptomatique et infra clinique au moment du diagnostic. ^[27]

II.4.8 l'inconvénients du dosage de PSA :

Une augmentation du taux de PSA n'est pas suffisant pour établir un diagnostique puisque d'autres maladies peuvent en être à l'origine .par ailleurs ; le taux de PSA a tendance à augmenter naturellement avec l'âge.

Il est donc indispensable de lui associer un toucher rectal ; ce dernier permet au médecin d'évaluer la taille et la consistance de la prostate ; et ainsi de constater la présence d'une éventuelle anomalie.

En cas de suspicion d'un cancer ; il prescrira une biopsie ou une échographie de la prostate qui permettra de préciser la présence ou non d'un cancer. (**roche.info-patient –cancer**)

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

II.5.Bio-marqueurs tissulaires :

La recherche de bio-marqueurs dans le CAP a longtemps été dominée par des études d'immunohistochimie, et un grand nombre de marqueurs ont été proposés ; cependant la quasi-totalité de ces bio-marqueurs ne sont pas utilisés en pratique courante.

II.5.1 Kallitréines :

Il existe 15 Kallitréines humaines qui sont exprimées dans la prostate ; prioritairement KLK2 et KLK3 ; KLK4.

Il est à noter que les gènes KLK2, KLK3, KLK5, KLK6, KLK10 et KLK13 sont sous-exprimés dans les tissus prostatiques cancéreux contrairement aux gènes KLK11, KLK14 et KLK15 qui sont surexprimés ^[28]

La protéine la plus connue est la kallitréine 3 le plus souvent appelée PSA. Dans la même famille il existe une kallitréine (KLK2) qui ressemble à cette dernière avec 80% d'identité de séquence avec le PSA ; comme le PSA cette kallitréine (KLK2) on la retrouve aussi dans le sérum sous différentes formes. ^[29]

Plusieurs études rétrospectives ont montré, à partir de sérums obtenus avant traitement, que l'augmentation de KLK2 était associée au volume de la tumeur ^[30]

II.5.2 L'antigène de membrane spécifique à la prostate (PSMA) :

Le PSMA est une glycoprotéine spécifique de la prostate et surexprimée dans les cellules cancéreuses. La localisation cellulaire de PSMA est différente de celle de PSA ;

Des rapports indiquent une corrélation entre l'expression du PSMA et le fardeau tumoral ; donc cet dernier pouvant servir d'indicateur de métastase.

II.5.3 NKX3.1 :

La délétion partielle du chromosome 8 sont fréquemment observées dans le cancer de la prostate. qui est un événement précoce de la carcinogenèse prostatique.

Parmi les gènes localisés en 8p ; on retrouve le gène NKX3.1 qui code pour une protéine homeobox dans la morphogenèse des canaux prostatiques et dans la différenciation des cellules épithéliales prostatiques ; son expression est androgéno-dépendante.

Des délétions observées de la région codant pour ce gène notamment dans près de 85% des adénocarcinomes prostatiques ^[31]

Il est à noter que la diminution de l'expression de NKX3.1 dans les stades précoces de la carcinogenèse induit la sous-expression des gènes eux-mêmes impliqués dans la carcinogenèse prostatique comme : PTEN. ^[32]

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

II.5.4 PTEN(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10):

PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) est un gène suppresseur de tumeur le plus souvent muté dans le cancer de la prostate.

C'est un régulateur négatif de la voie PI3K(phosphoinositide 3-kinase)/AKT ; la perte de cet élément est fortement corrélée à une plus grande agressivité des tumeurs prostatiques avec l'apparition des métastases et une plus grande probabilité d'échappement aux anti-androgènes ; donc elle est associée à un pronostic défavorable ^[33]

N.B : la voie PI3K /AKT est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle clé dans l'homéostasie cellulaire par sa fonction de régulation de l'apoptose ; de la croissance et du cycle cellulaire et l'angiogénèse.

II.5.5 Récepteur des androgènes :

Les androgènes jouent un rôle primordial dans l'initiation de l'axe de signalisation du phénotype masculin ; ils initient la différenciation de la glande prostatique et à l'âge adulte ils induisent la croissance de la prostate puis initient les fonctions sécrétrices de cette glande à l'âge adulte .les androgènes ne peuvent médier leur effets qu'en présence du RA (récepteur d'androgène).

La castration n'entraîne pas une régression complète du tissu prostatique. Certaines cellules normales et tumorales sont capables de survivre en l'absence d'androgènes. A partir de ces cellules tumorales, se développe une tumeur résistante à la privation hormonale et à la chimiothérapie .la maladie va alors progresser vers le stade de la résistance à la castration ; et delà l'augmentation de l'expression du RA est une des anomalies la plus fréquemment retrouvée dans CPRC.

II.5.6 Heat shock protéines (HSP):

Dans le corps humain ; la réponse au stress se caractérise par la surexpression des HSP(les protéines de choc thermique) quel soit chronique ou aigu. Ces protéines sont importantes à l'homéostasie cellulaire dans le tissu normal mais fréquemment surexprimées dans les cellules cancéreuses.

On distingue plusieurs classes de HSP en fonction de leur poids moléculaires notamment : HSP110 ; HSP90 ; HSP70 ; HSP60 ; HSP 27 et les petits HSP ; dont chaque classe possède des caractéristiques particulières .

Il est à noter que le niveau d'expression HSP27 est élevé dans de nombreux cancers notamment le cancer de la prostate ^[34] qui est corrélé à une augmentation de la taille des tumeurs .et la surexpression de HSP70 est aussi observée dans le cancer de la prostate qui est associée à la présence de métastase, à un mauvais pronostic et à une résistance à la chimiothérapie ^[35]

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

II.6-Bio-marqueurs Sériques :

Devant la difficulté d'obtenir chez un patient du tissu tumoral analysable tout au long de la maladie prostatique et pour des raisons éthiques (il n'est pas possible de biopsier les patients régulièrement) ; le développement de la science a permis de dévoiler d'autres bio-marqueurs. Un fort intérêt s'est porté ces dix dernières années sur les marqueurs issus de fluides biologiques notamment dans le sérum. Rappelons que le marqueur de référence PSA est dosé dans le sérum.

II.6-1 Pro-PSA :

En réalité ; il existe trois formes de PSA libre : PSA inactif (iPSA) ; PSA bénin (BPSA) présent essentiellement chez les patients ayant une hypertrophie bénigne de la prostate ; et le fameux pro PSA dont l'augmentation est directement associée à la présence d'un cancer de la prostate. ^[36]

Le pro-PSA (précurseur du PSA libre) présent quasi exclusivement dans la zone périphérique de la glande.

Le pro-PSA est une forme immature du PSA sécrétée par les cellules épithéliales prostatique. Il correspond à une molécule de PSA présentant en N-terminal un pro-peptide de sept acides aminés (7) proPSA. Lors de l'étape de maturation du proPSA, le pro-peptide est clivé par l'activité protéolytique de la kallikréine humaine (hK2) pour générer une molécule de PSA mature.

Un clivage partiel du pro-peptide peut avoir lieu expliquant l'existence de plusieurs isoformes du proPSA qui se sont retrouvées dans la circulation : (-7) pro -PSA ;(-5) pro-PSA ;(-4) pro-PSA ;(-2) pro-PSA. ^[37]

En présence d'un cancer de la prostate ; la perte de la cellule de la membrane basale entraîne le passage du pro-PSA dans la lumière des vaisseaux expliquant son élévation dans la circulation sanguine. ^[38]

Des tests permettant le dosage des deux formes du PSA : PSA libre(BPSA) et pro PSA dans le sérum ont été développés par Beckman coulter(utilisation du ratio pro-PSA /BPSA augmenterait encore la sensibilité du dépistage du cancer) :c'est le concept de l'index phi .

N.B : index phi (prostate health index): en cas du cancer de la prostate ; l'altération de la membrane basale facilite la diffusion de la pro-PSA dans le compartiment sanguin ; ce qui élève le taux sérique du pro-PSA et du PSA lié et diminue celui du PSA libre : le dosage de ces trois paramètres intervient dans l'index phi.

$$\text{Index Phi} = (-2) \text{ proPSA} / \text{PSAL} \times \sqrt{\text{PSAt}}$$

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

II.6-2 L'human Kallikrein – related peptidase 2 :

L'HK2 (human kallikrein-related peptidase 2) est une serine protéase de la même famille de gène que PSA. Plusieurs études ont montré que ; lorsqu'il est utilisé conjointement avec le PSA libre et PSA total ; le taux de HK2 permet d'améliorer sa valeur prédictive positive dans le dépistage du cancer de la prostate ^[40]

II.6-3 L'activation du plasminogène urokinase (uPA) :

Au cours des différentes phases du développement tumoral ; et plus particulièrement dans la dégradation de la matrice extracellulaire lors de la progression tumorale s'intervient l'activation de l'uPA.

Une fois disséminées dans l'os ; les cellules métastatiques particulièrement du cancer de la prostate interagissent avec les cellules résidentes ; et on observe fréquemment une expression au niveau sérique et une activité accrue des protéases qui dégradent la matrice osseuse et activent les facteurs de croissance de la prolifération des cellules cancéreuses . parmi ces protéases ; une protéase importante l'urokinase plasminogène activateur (uPA) a été rapportée comme étant corrélée avec la malignité et l'invasion du cancer de la prostate. Le précurseur inactif de cette sérine protéase (uPA) se lie à un récepteur de la surface cellulaire soluble et spécifique (uPAR) ; ce qui induit la transformation du plasminogène en plasmine.

L'expression sérique de l'uPA s'est avérée plus élevée dans les métastases osseuses que dans les tumeurs primaires ^[41]

II.6-4 Cellules tumorales circulantes (CTC) :

Les cellules tumorales circulantes sont des cellules cancéreuses provenant de la tumeur primaire ; de ses récurrences ou de ses métastases.

Sur le plan physiopathologique ; les CTC constituent une explication théorique à la récurrence tumorale à distance

Après la formation et la croissance d'une tumeur solide (ex : cancer du sein ; de la prostate ; du colon) ; les cellules tumorales se décrochent activement de la tumeur primaire et circulent dans le compartiment circulant pour atteindre des organes distants comme la moelle osseuse ; le foie ; le poumon ou le cerveau .

Ces cellules tumorales circulantes peuvent être enrichies et détectées par différentes technologies de cytologie et de la biologie moléculaire en se basant sur leurs propriétés physiques et biologiques pour les séparer des cellules hématopoïétiques normales environnantes. ^[42]

L'analyse des CTC est considérée par certains comme une biopsie liquide en temps réel de la tumeur pour les patients malades d'un cancer ^[43]

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

Par contre l'étude moléculaire de ces cellules est difficile en raison du faible nombre de cellules recueillies et de la contamination par les cellules sanguines circulantes .aussi selon l'étude de T.Murez et Al^[44] ont constaté que le manque d'harmonisation des techniques ;les effectifs réduits ;le recul modeste et le fait qu'un très faible nombre des CTC auront une évolution clinique n'ont pas permis d'affiner l'utilisation des CTC dans d'autres domaines ;tel que le dépistage ;le diagnostique et stadification initial du cancer .

II.6-5 L'interleukine-6 :

IL-6 est une cytokine inflammatoire importante sécrétée par les cellules infiltrantes lymphocytaires et non lymphocytaires du système immunitaire dans la prostate, mais aussi par les cellules du cancer de la prostate elles-mêmes ^[45]

Il est à noter que des concentrations élevées d'IL6 ont été mesuré dans les cellules tumorales des coupes histologiques ^[46]

et dans des milieux de cultures des lignées cellulaires du cancer de la prostate ^[47]

Par ailleurs ; les résultats des études faites sur 423 prélèvements sanguins préopératoires et 206 prélèvements sanguin postopératoires des patients traités par prostatectomie radicale pour un cancer de la prostate ont démontré une association entre l'exposition à IL-6 et le développement des métastases ^[48]

Dans cette fenêtre ;il a été démontré qu'IL-6 serait impliquée dans la pathogenèse des métastases osseuses du cancer de la prostate notamment au niveau de la différenciation ostéoblastiques ^[49]

II.7-Bio-marqueurs urinaires :

Le développement de nouveaux marqueurs du cancer de la prostate est aujourd'hui une nécessité urgente ; afin d'améliorer la détection de la maladie et de discriminer les formes agressive nécessitant un traitement.

Un fort intérêt s'est porté ces dix dernières années sur les marqueurs issus de fluides biologiques et en particulier des urines ; ils contiennent à la fois des produits de dégradation des cellules bénignes et malignes ; ainsi que leur sécrétion protéiques.

Enfin ; le recueil des urines ; disponible ; peu invasif ; place ces bio-marqueurs en situations de candidats idéaux à un dépistage de masse. Trois groupes de marqueurs urinaires peuvent être distingués : marqueurs d'ADN ; d'ARN et protéiques ^[50]

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

II.7-1 Marqueurs d'ADN :

❖ Méthylation aberrante de l'ADN :

Ce phénomène (hyperméthylation des gènes) consiste à une liaison d'un radical méthyle (CH₃) à une cytosine en 5' ; dans des régions promotrices riches en cytosine ;appelées îlots CpG ;selon association française d'urologie c'est un mécanisme important d'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs ; il survient à des différents sites et il a été associé à la survenue de nombreux carcinomes ;plusieurs gènes d'intérêt ont été mis en évidence pour le cancer de la prostate ^[51]

Le traitement des acides nucléiques par le sodium bisulfite à l'origine d'une désamination des cytosines non méthylées en uracile a permis de déceler la méthylation d'ADN.

❖ GSTP 1 :

La perte d'expression du gène glutathion S transférase P1 (GSTP1) consécutive à une hyperméthylation de son promoteur est une altération moléculaire la plus fréquemment rapportée dans le cancer de la prostate ^[52]

Le GSTP1 a un rôle dans la détoxification et de protection de l'AND vis-à-vis des radicaux libres.

La méthylation du gène GSTP1 à partir d'échantillon d'urine a été étudié dans des diverses séries ; la spécificité de ce test pour la détection du cancer de la prostate varie entre 93%et 100% ; sa sensibilité est de 21.4%à38.9% ^[53];la standardisation du prélèvement d'urine (massage prostatique) a améliorer la sensibilité de 75% ^[54]

❖ Panels de genes d'intéret:

Trios études ont évalué la performance diagnostique d'exploration de panels de gènes d'intérêt ; incluant toutes GSTP1 ^[55]

Hoque et al ont examiné la méthylation de neuf promoteurs de gènes et constaté que la combinaison de quatre entre eux (**P16 ; ARF (P14) ; MGMT ; GSTP1**) positifs à une sensibilité de 87% et une spécificité de 100%.

Pour Roupret et al ; la méthylation d'au moins un promoteur a été détectée dans tous les échantillon d'urines de 52 cas de cancer .il n'a pas trouvé une corrélation entre la présence du cancer et la méthylation de P14 et P16 ; la combinaison de gènes (GSTP1 ;RASSF1a ;RARB ; APC) semble être le meilleur panel discriminant ;avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 89^[56]

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

De tous les marqueurs inclus dans ces études ; la méthylation de GSTP1 offre les meilleurs performances diagnostiques ^[57]

8-hydroxydésoxyguanosine :

Est un marqueur de l'oxydation cellulaire ;le stress a été associé à de nombreuses tumeurs malignes ;des études ont montré que des concentration supérieurs de 8-hydroxydésoxyguanosine dans des échantillon d'urine des patients atteints du cancer de la prostate par rapport à des témoins ^[58]

II.7-2 Marqueurs d'ARN :

❖ PCA3 :

Le gène PCA3 produit des ARNm non codants ;objet d'un dosage dans les urines ;selon une technique de recueil standardisée après un massage prostatique ;les ARN d'intérêt sont isolés et amplifiés selon différentes techniques par exp : « techniques basées sur la reverse transcriptase polymérase Chain réaction (RT-PCR) »permettant la détection du niveau d'expression des gènes PCA3 ;surexprimé chez patients présentant un risque élevé de cancer de la prostate .un ratio réalisé entre le taux de l'ARNm du PCA3 et le taux d'ARNm du PSA ;la valeur médiane de ce ratio est fixée à 35 .plus le ratio s'éloigne de 35 dans les valeurs basses ;plus le risque d'avoir une biopsie positive est faible ; et à l'inverse pour un ratio supérieur à 35 ; la probabilité s'élève d'autant plus que l'on s'éloigne vers les valeurs hautes .

En pratique le PCA3 est complémentaire du PSA à qui il apporte une meilleur spécificité diagnostique ^[59]

❖ Gène de fusion :

Un gène de fusion : c'est un gène hybride formé de deux gènes précédemment indépendants ;il peut survenu à la suite d'une translocation ;surpression interstitielle ;ou d'une inversion chromosomique .

Les gènes de fusion TMPRSS2-ETS (qui sont deux gènes situés sur le chromosomes 21) ont été mis en évidence dans la majorité de cancer de la prostate .le gène TMPRSS2 code pour la sérine protéase transmembranaire 2 fortement exprimée par les cellules prostatiques normales et cancéreuses ;son expression est régulée par les androgènes ; et les gènes de la famille ETS codent pour des facteurs de transcription intervenant dans la voie de signalisation qui régule la croissance cellulaire ;la différenciation cellulaire et la cancérogenèse ^[60]

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

Il est possible par technique PCR ; à partir des urines de patients atteints de cancer de la prostate localisé après massage prostatiques ; de mettre en évidence la présence de transcripts de fusion : 42% des 19 patients porteurs du cancer de la prostate de cette étude étaient positifs ; la présence de ce gène a été contrôlé par un test tissulaire d'immunofluorescence ^[61]

❖ AMACR (alpha méthylacyl-coA racémase):

La surexpression d'AMACR (qui est un isomérase impliquée dans la bêta oxydation des chaînes ramifiées des acides gras et des dérivés) dans le tissu prostatique tumoral est un facteur épidémiologique important ; puisque la principale source d'acide gras se trouve dans le bœuf et les produits laitiers ; dont la consommation excessive est corrélée au risque du cancer de la prostate.

Le taux de transcription de d'ARNm AMACR rapporté à celui d'ARNm PSA semble avoir une valeur prédictive significative du cancer de la prostate.

L'association PCA3 et AMACR sur une cohorte de 92 patients a montré des performances de détection intéressante. le score AMACR a été affecté d'une sensibilité de 70% et d'une spécificité de 71% ; ces chiffres atteignent 81 et 84% si l'on considère la combinaison des deux marqueurs ^[62]

❖ GOLM 1:

La surexpression tissulaire des transcripts Golgi membrane protéin 1 (qui est une protéine impliquée dans les transferts moléculaire du réticulum endoplasmique) semble être significativement prédictive du cancer de la prostate ; l'augmentation de l'expression de GOLM 1 protéine impliquée dans les transferts moléculaire du réticulum endoplasmique a été constaté dans le tissu prostatique cancéreux.

Une étude plus large a analysé les échantillons d'urines de 195 patients atteints du cancer de la prostate localisé et 142 cas témoins (biopsie négative) ; l'expression protéique de GOLM1 urinaire a été retrouvé significativement augmentée dans les groupes du cancer de la prostate par rapport aux groupes témoins (75% vs 28%). ^[63]

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

❖ Exosome Urinaire :

Exosome est un complexe protéique capable de dégrader les différents types de molécules d'ARN.

Une nouvelle approche d'exploration des marqueurs prédictifs du cancer de la prostate consiste en l'analyse des exosomes urinaires ; vésicules sécrétées contenant des protéines et ARN fonctionnels.

Plusieurs études ont montré une augmentation de la sécrétion d'exosomes chez les hommes atteints du cancer de la prostate comparativement à des sujets sains. Les exosomes contiennent des acides nucléiques intacts que l'on peut amplifier plus sensiblement que l'ARN cellulaire. Nilson et Al ont démontré que l'analyse du transcriptome (un ensemble des ARN issu de la transcription du génome) dans les exosomes sécrétés est instructive ; en mettant en évidence ; à partir d' échantillon d'urine de patients atteints du cancer de la prostate ; deux marqueurs d' ARN connus : PCA3 et TMPRSS2-ERG ^[64]

II.7-3 Marqueurs Protéiques :

❖ Antigène spécifique de la prostate sérique urinaire :

La présence du PSA dans les urines après la prostatectomie radicale a été reliée des 1993 à la récurrence du cancer de la prostate.

Une étude prospective récente a été conduite chez 170 patients ; dans un sous groupe dont le PSA sérique était compris entre 1.5 et 10 ng/ml ;le ratio PSA urinaire /sérique était significativement différent entre le cancer de la prostate et hypertrophie bénigne de la prostate .

L'analyse de la courbe ROC a permis de fixer une valeur de PSA urinaire supérieur à 150ng /ml

Pour une sensibilité de 95% dans la détection du cancer.

N.B : courbe ROC permet la détermination et la comparaison des performances diagnostiques de plusieurs tests à l'aide de l'évaluation des aires sous la courbe.

❖ Activité Télomérase :

TERT encode pour une télomérase transcriptase inverse qui joue un rôle majeur dans le maintien de l'intégrité des extrémités chromosomiques .Son hyperactivité est rapportée dans 90% des cancers de la prostate.

La sensibilité de TERT en détection du cancer de la prostate varie entre 36 et 100% ; alors que la spécificité entre 66 et 100% selon des études de faibles effectifs ^[65]

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

❖ **Annexine A3:**

Annexine A3 (ANXA3) appartient à un groupe de protéines de transport calcique dont le rôle est l'échange transmembranaire ; la migration lymphocytaire et la stimulation de la réponse immunitaire spécifique.

Son expression tissulaire a été inversement corrélée à la présence et à l'agressivité du cancer de la prostate .l'association du PSA et ANXA3 a récemment montré des performances diagnostiques synergiques ^[66]

❖ **Métalloprotéines :**

Métalloprotéine (MMP) de la matrice extracellulaire ont un rôle présumé dans la croissance ;l'invasion tumorale et le pouvoir métastatiques de nombreux cancer .la présence de MMP a un sensibilité de 82% et une spécificité de 82% pour la détection du cancer de la prostate ^[67]

❖ **Autres marqueurs protéiques :**

C-MET: est récepteur à tyrosine kinase dont la mutation ou la surexpression ont été associées aux cancers de la prostate agressif ; C-MET a été identifié comme très surexprimé dans un groupe métastatique comparativement à des cancers de la prostate localisés.

Tymosine B15 : théoriquement absente dans les tissus sains est réputée surexprimées dans plusieurs néoplasies.

Un groupe de recherche a montré que , couplé au PSA sérique ;le dosage urinaire de la thymosine B15 améliorerait de 15% la spécificité et la sensibilité du test de détection du cancer de la prostate comparativement au PSA seul .

Chapitre II : Les bio- marqueurs dans le cancer de prostate

Chapitre III:

*Etude statistique sur
la fiabilité du PSA
dans le diagnostic du
cancer de la prostate*

Chapitre III : Etude statistique sur la fiabilité du PSA dans le diagnostic du cancer de la prostate

III.1. Patients et méthodes

Notre étude épidémiologique descriptive réalisée sur 35 dossiers de patients durant la période de fin de 2020 et début 2021 (juin 2020 jusqu'au mars2021) et prise en charge dans l'établissement hospitalier spécialisé en lutte contre le cancer ZABANA-BLIDA (CAC) et au niveau du TOT (centre de transplantation d'organes et de tissus)

A partir de ces dossiers nous avons relevé les paramètres suivant dans un fichier Excel : Le numéro de dossier, le nom et le prénom du malade, l'âge, la Wilaya d'origine, la profession, les antécédents familiaux, Taux de PSA avant et après traitement des patients , type de traitement (hormonothérapie; radio et chimiothérapie) ;forme du cancer (localisée, localement avancée et métastatique). L'âge moyen de nos patients est de 69 ans avec des extrêmes entre 45 à 95 ans. La présence de tumeur chez ces patients a été prouvée par des examens cliniques (Toucher rectal, biopsie, score de GLEASON ;le dosage du PSA, la biopsie prostatique, scintigraphie osseuse; l'échographie pelvienne, IRM, TDM,)

fiche technique du patient :

Chapitre III : Etude statistique sur la fiabilité du PSA dans le diagnostic du cancer de la prostate

Fiche technique du patient :

Nom:	N° de dossier :
Prénom:	
Date de naissance :	
Lieu de naissance :	
Domicile :	

Diagnostic :

Taux de PSA	
Rapport PSA libre /PSA total	
Biopsie : Score de GLEASON	
Echographie abdomino-pelvienne Transrectale	
IRM pelvienne	
Scintigraphie osseuse	
TDM TAP	

Forme du cancer :

Forme localisée	
Forme localement avancée	
Forme métastatique	

Type de traitement :

Hormonothérapie	
Radiothérapie	
Prostatectomie radicale	
Chimiothérapie	
Surveillance active	
Autre	

Si prostatectomie radicale:

*Taux de PSA après traitement :

Chapitre III : Etude statistique sur la fiabilité du PSA dans le diagnostic du cancer de la prostate

III.2. Etude statistique

III.2.1. Répartition des patients par tranche d'âge :

L'âge	Effectifs	Pourcentage %
45 à 54	3	8,6
55 à 64	6	17,1
65 à 74	8	22,9
75 à 84	11	31,4
85 à 95	2	5,7

Tableau III.2.1: Répartition des patients par tranches d'âges

Résultats

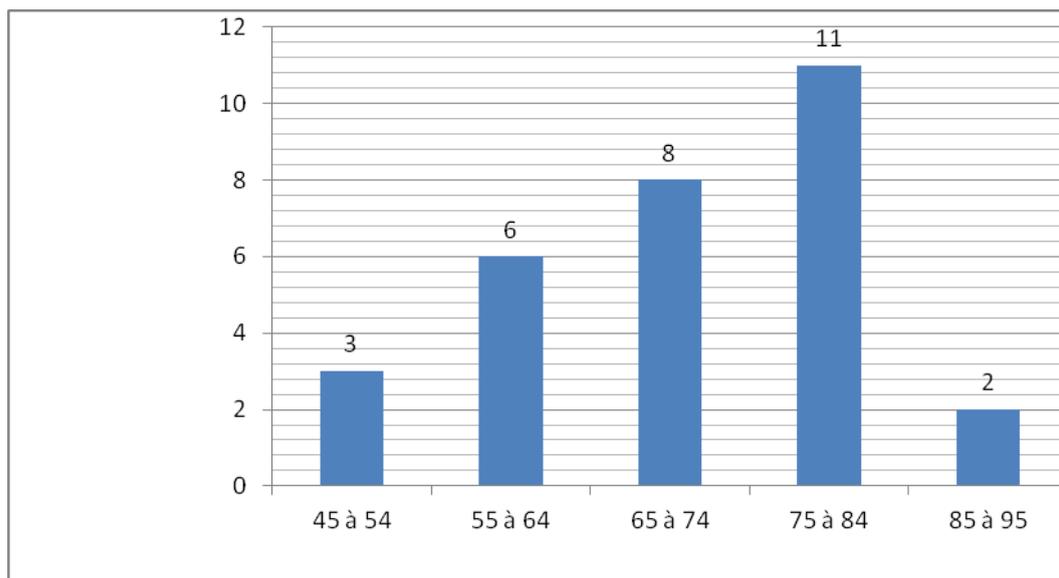


Figure III.2.1: Répartition des patients par tranches d'âges

Discussion :

Pour la répartition des patients selon les tranches d'âges, on a remarqué que le cancer de la prostate survient après 50 ans et que l'apparition du cancer de la prostate est corrélée à la tranche d'âge de 65 à 85 ans (54.3% des patients), suivi par 17.1% entre 55 et 64 ans, 8.6% de patients entre 45 et 54 ans, Cette fréquence diminue après 85 ans de 5.7% des patients entre 85 et 95 ans (figure 1). L'âge moyen des sujets atteints est de 69 ans.

Chapitre III : Etude statistique sur la fiabilité du PSA dans le diagnostic du cancer de la prostate

III.2.2. Répartition des patients selon les antécédents familiaux :

Les antécédents familiaux	pourcentage %	Effectif
Absence	17,14	6
Présence	82,86	29
Taux	100	35

Tableau III.2.2 : Répartition des patients selon le facteur antécédents familiaux

Résultats

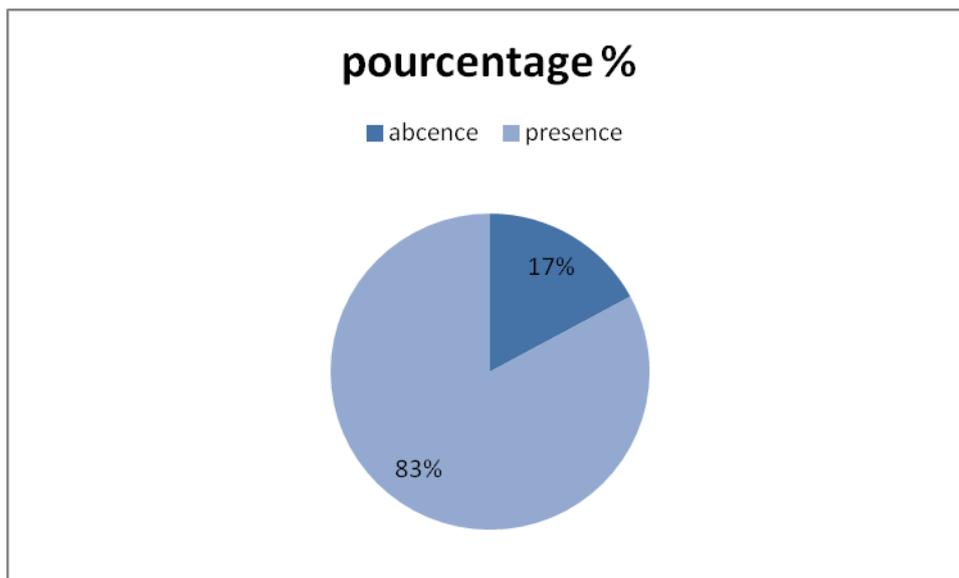


Figure III.2.2 : Répartition des patients selon le facteur antécédents familiaux

Discussion :

Dans notre étude la relation entre la présence d'un cancer de la prostate et le facteur antécédent familial montrent que parmi les 35 patients, 17 % ne présentent pas d'antécédents familiaux, par contre 83% les présentent .donc pour conclure ce risque est plus élevé si un parent au premier degré (père ; frère ;ou fils) a reçu un diagnostic de cancer de la prostate . plus le nombre de parents au premiers degré qui sont atteints du cancer de la prostate est élevé plus le risque est grand

Chapitre III : Etude statistique sur la fiabilité du PSA dans le diagnostic du cancer de la prostate

III.2.3. Répartition des patients selon la forme du cancer :

On compte trois stade dans le cancer de la prostate

-1er stade : la tumeur et encore localisée dans l'enveloppe de la glande

-2eme stade: la tumeur grossit localement les cellules cancéreuses sont sorties de l'enveloppe mais ne sont pas répondues

-3eme stade : les cellules cancéreuses quittent la prostate et envahissent les ganglions et les os pour y former des métastases

Forme	Effectifs	Pourcentage %
Localisé	15	42,9
Localement avancé	3	8,6
Métastatique	17	48,6

Tableau III.2.3 : Répartition des patients selon la forme du cancer

Résultats

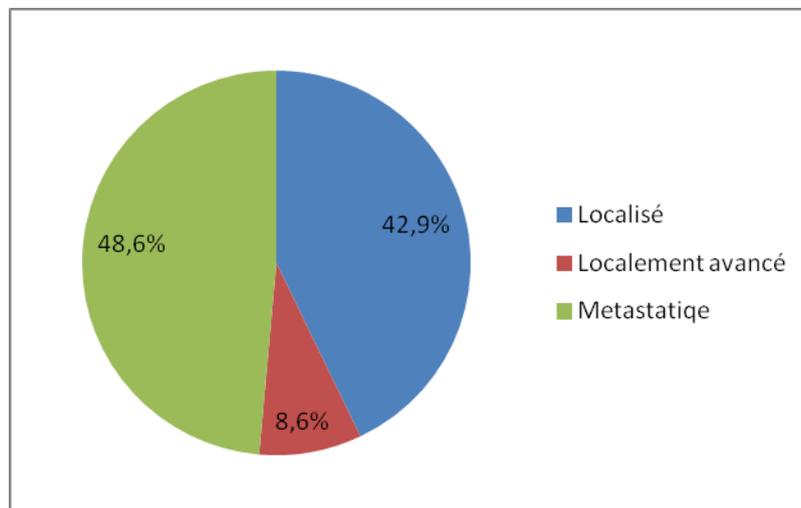


Figure III.2.3 : Répartition des patients selon la forme du cancer

Discussion :

Nos résultats montrent que 48.6 % des patients présentent une forme métastatique suivi par la forme localisée avec un pourcentage de 42.9 %

par contre on voit un pourcentage assez faible pour la forme localement avancée avec un pourcentage de 8.6 %

Chapitre III : Etude statistique sur la fiabilité du PSA dans le diagnostic du cancer de la prostate

III.2.3. 1. Variation du taux de PSA selon la forme du cancer :

Le taux du PSA	5 à 10	10 à 20	20 à 30	30 à 40	40 à 50	50 à 60	60 à 70	70 à 80	80 à 90	≥ 100
Forme localisée	6	10	1	0	0	0	0	0	0	0
Forme localement avancée	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Forme métastatique	1	0	0	0	1	0	1	0	1	13

Tableau III.2.3. 1 : Répartition des patients selon les variations du PSA en fonction de la forme de cancer

Résultats

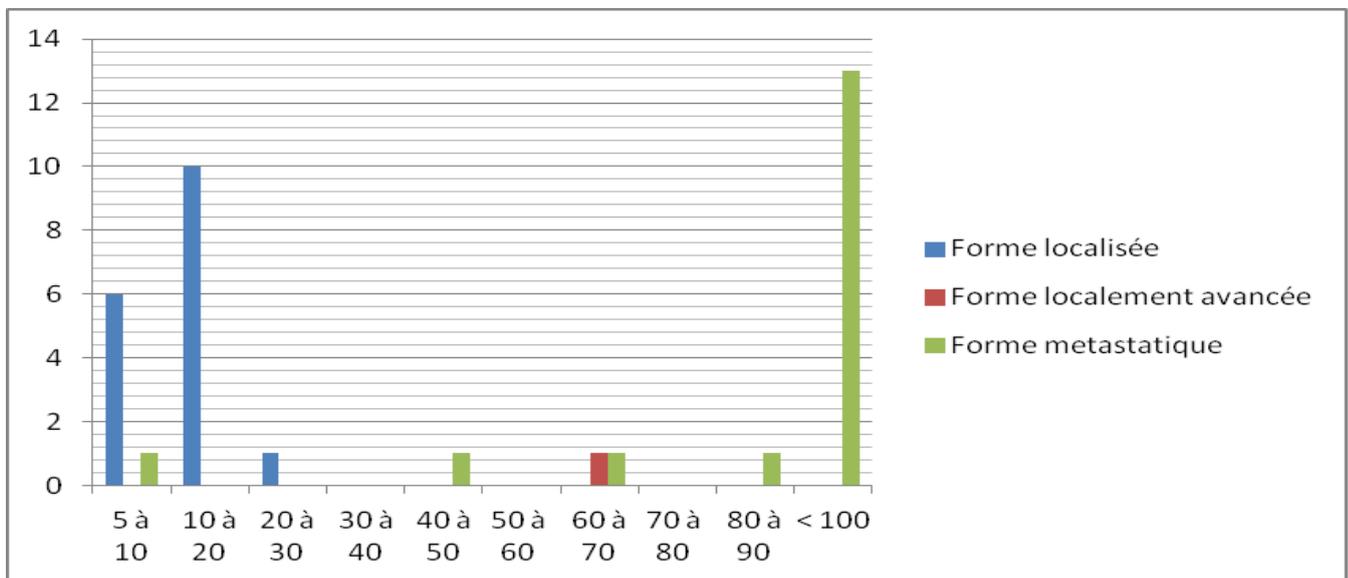


Figure III.2.3. 1 : Répartition des patients selon les variations du PSA en fonction de la forme de cancer

Discussion :

Nos résultats montrent que un taux de PSA élevé au-delà de 100 ng/ml donne une forme métastatique et pour la forme localisée on a un taux qui varie entre 10 et 20 ng / ml

Chapitre III : Etude statistique sur la fiabilité du PSA dans le diagnostic du cancer de la prostate

III.2.4. Répartition des patients selon le résultat du toucher rectal

Toucher rectal	pourcentage%	Effectif
Négatif	17,14	6
Positif	82,86	29
Total	100	35

Tableau III.2.4 : Répartition des patients selon le résultat du toucher rectal

Résultats :

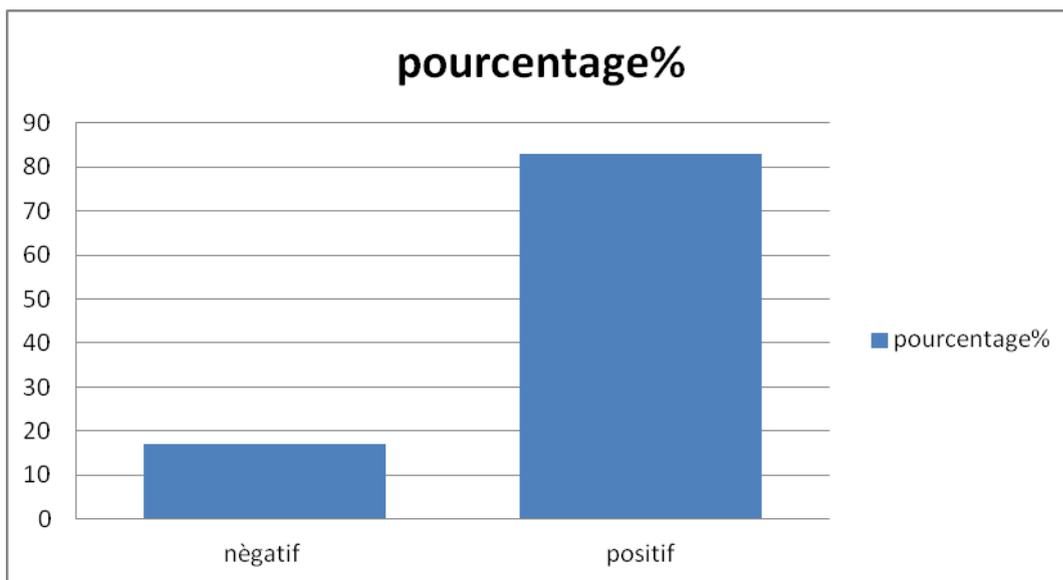


Figure III.2.4 : Répartition des patients selon le résultat du toucher rectal

Discussion :

Nos résultats montrent que 82.86 % des patients atteints du cancer de la prostate ont un toucher rectal positif avec par contre 17.14% ont un toucher rectal négatif.

NB:

Un toucher rectal négatif ne signifie pas absence de cancer

Chapitre III : Etude statistique sur la fiabilité du PSA dans le diagnostic du cancer de la prostate

III.2.5. Variation du PSA après traitement :

Taux de PSA	Effectifs	Pourcentage %
PSA > 4 ng / ml	11	31,4
PSA < 4ng / ml	24	68,6

Tableau III.2.5 : Répartition des patients selon les variations du PSA après traitement

Résultats

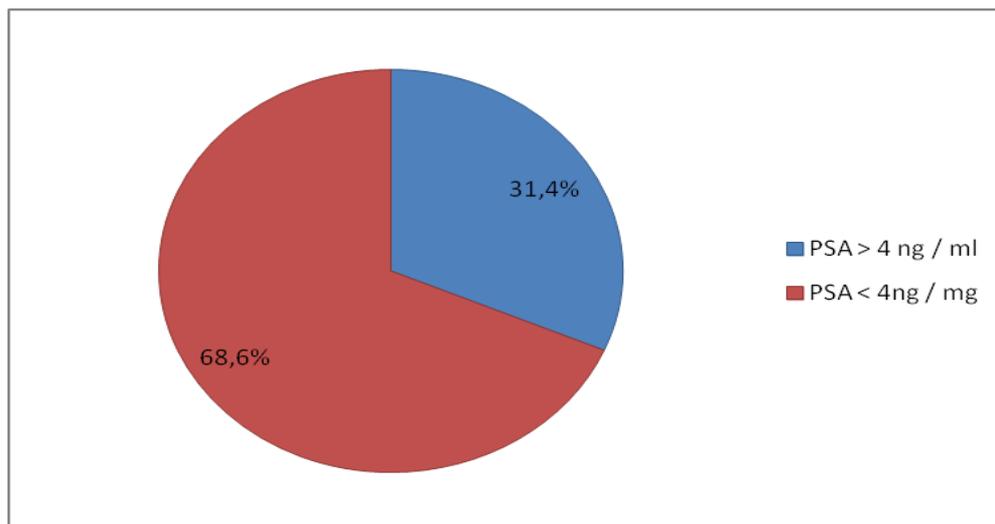


Figure III.2.5 : Répartition des patients selon les variation du PSA après traitement

Discussion :

Les résultats de cette étude montrent que :

68.6% des patients ont un taux de PSA après traitement inférieur a 4 ng / ml

et 31.4% ont un taux supérieur a la normale (4ng /ml) (forme localement avancée ou bien métastatique)

Chapitre III : Etude statistique sur la fiabilité du PSA dans le diagnostic du cancer de la prostate

III.2.6. PSA est-elle vraiment fiable dans le diagnostic du cancer de la prostate?

Taux de PSA (mg/ml)	5 à 10	10 à 20	20 à 30	30 à 40	40 à 50	50 à 60	60 à 70	70 à 80	80 à 90	>100
HBP	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0
Cancer de la prostate	4	7	1	0	1	0	2	0	1	12

Tableau III.2.6 : Répartition des patients selon les variations du PSA dans HBP et le Cancer de la prostate

Résultats:

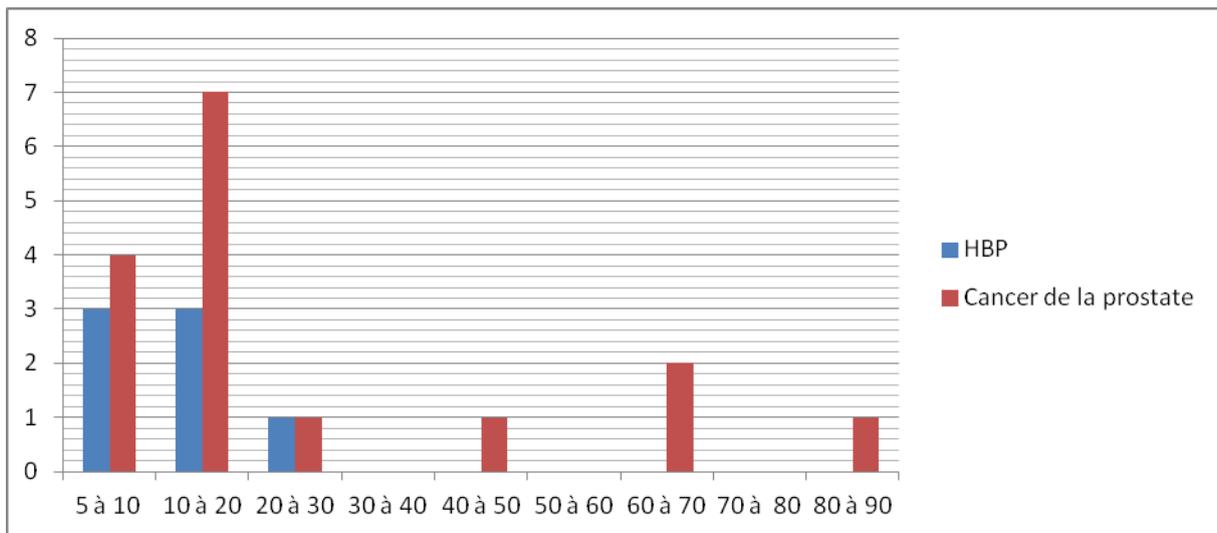


Figure III.2.6 : Répartition des patients selon les variations du PSA dans HBP et le Cancer de la prostate

Discussion :

Dans cette étude nos résultats montrent:

des cas de cancer de prostate et d'HBP avec un taux de PSA qui varie entre 5 et 30 ng/ml
des cas de cancer de la prostate seulement avec un taux de PSA supérieur à 30ng / ml

Chapitre III : Etude statistique sur la fiabilité du PSA dans le diagnostic du cancer de la prostate

III.3. Résultats de l'étude statistique :

Durant notre stage dans le CAC(Etablissement hospitalier spécialisé en lutte contre le cancer ZABANA -BLIDA) et le TOT(Centre de Transplantation d'organe et de tissus) de BLIDA , en analysant les dossiers des patients prise en charge durant la fin de l'année 2020 et début de l'année 2021 pour un cancer de la prostate ou bien d'une HBP(Hypertrophie bénigne de la prostate) nos résultats on montré que pour :

ETUDE 1

* le cancer de la prostate survient dans la majorité des cas après l'âge de 50 ans

ETUDE 2

* la présence d'antécédents familiaux dans presque la totalité des cas

ETUDE 3

*Un taux élevé du PSA constitue la forme métastatique généralement

ETUDE 4

*un toucher rectal est généralement positif dans les cas confirmés

ETUDE 5

*La PSA est un bon indicateur de l'efficacité de traitement

ETUDE 6

*UN taux élevé de PSA ne confirme pas le cancer de la prostate

*Conclusion
générale*

Conclusion générale

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de mortalité; Il est devenu le cancer le plus fréquent chez l'homme . Son dépistage pourrait bénéficier de l'apport de nouveaux outils, notamment moléculaire. Son étiologie reste largement méconnue.

Cependant, la participation de facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux est fortement suspectée.

Il a été montré qu'une élévation du taux de PSA par rapport aux valeurs normales pouvait être le signe d'une anomalie au niveau de la prostate.

Cette anomalie n'est pas nécessairement un cancer. D'autres maladies touchant la prostate, comme une infection (prostatite) ou une augmentation de la taille de la prostate (HBP) peuvent également se traduire par une augmentation du taux de PSA. Sa mesure fait ainsi partie des examens qui permettent de dépister un cancer de la prostate.

Par ailleurs, chez les hommes qui ont un cancer de la prostate diagnostiqué, il a été montré que le taux de PSA est un bon indicateur de l'efficacité des traitements et de l'évolution de la maladie.

La mesure du PSA est donc essentiellement utilisée dans deux circonstances : le dépistage du cancer de la prostate qui est confirmé avec autre examens complémentaires toucher rectal et la biopsie prostatique

De nouveaux et nombreux biomarqueurs « prometteurs » ont vu le jour dans une tentative d'améliorer le dépistage, le diagnostic et le traitement du cancer de la prostate . Néanmoins, parmi ces marqueurs biologiques, très peu atteindront le stade de la commercialisation et entreront un jour dans la pratique clinique courante en vu des différents obstacles tel que :

- * Les méthodes de prélèvements

- *La conservation

- *Les traitements techniques des échantillons , qui sont trop peu décrites.

- * Le cout excessivement cher

Malgré ces limites, le développement de ces marqueurs est un défi passionnant des années à venir, en attendant que d'autres biomarqueurs entreront dans la pratique clinique le PSA reste le principale biomarqueur utilisé en pratique courante par la totalités de urologues .

Bibliographie

- [1] : © 2021 Société canadienne du cancer. Tous droits réservés. Organisme de bienfaisance enregistré: 118829803 RR 0001.
- [2]: ©International Agency for Research on Cancer, 2014 – World Cancer Report
- [3] : GROSCLAUDE P, MENEGOS F, SCHAFFER P, MACE-LESEC'H J, ARVEUX P, LE MAB G, SOULIE M, VILLERS A. Dépistage du cancer de la prostate (II) Le cancer de la prostate est-il un problème de santé publique ? Actualisation des chiffres d'incidence et de mortalité en France de 1982 à 1990. Prog Urol 1998; 7: 647-54
- [4]: GREENLEE RT, HILL-HARMON MB, MURRAY T, THUN M. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin. 2001; 51:15-36
- [5]: REMONTET L, ESTEVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNOY G, MENEGOZ F, EXBRAYAT C, TRETARE B, CARLI PM, GUIZARD AV, TROUSSARD X, BERCELLI P, COLLONA M, HALNA JM, HEDELIN G, MACE-LESECH J, PENG J, BUEMI A, VELTEN M, JOUGLA E, ARVEUX P, LE BODIC L, MICHEL E, SAUVAGE M, SCHVARTZ C, FAIVRE J. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Rev Epidemiol Sante Publique 2003; 51 :1334-9
- [6]: SOULIE M, BARRE C, BEUZEBOC P, CHAUTARD D, CORNUD F, ESCHWEGE P, FONTAINE E, MOLINIE V, MOREAU JL, PENEAU M, RAVERY V, REBILLARD X, RICHAUD P, RUFFION A, SALOMON L, STAERMAN F, VILLIER A. Recommandation 2004 en onco-urologie. Cancer de la prostate. Prog Urol. 2004 ; 4: 913-55
- [7] : Association Algérienne des Urologues Privés (AAUP) /Société Algérienne de Chirurgie Urologique (SACU) /Société Algérienne d'Oncologie Médicale (SAOM) /Société Algérienne de Radiothérapie-Oncologie (SARO)
- [8] : Denmeade SR, Isaacs JT. (2002). A history of prostate cancer treatment. Nat Rev Cancer, 2(5): 389-396.
- [9] : © 2021 Société canadienne du cancer. Tous droits réservés. Organisme de bienfaisance enregistré : 118829803 RR 0001
- [10] : Article réalisé avec la collaboration du Pr Hendrik Van Poppel et du Dr Joyce Pennings (Ce site respecte les principes de la charte HON Code (Vivio sprl, 2014-2021 - Tous droits réservés | Avenue Gustave Demeylaan 57 – 1160 Brussels ice d'urologie UZ Leuven) Serv Dernière mise à jour: 17/02/2021
- [11]: presseinca@institutcancer.fr

- [12] : (Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001;69:89-95.).
- [13] : Carlomagno et al 2017-thèse de doctorat de l'université de Lyon (Yoan Blongero)
- [14] : (Sackett D.L., Haynes R.B. The architecture of diagnostic research. Bmj 2002 ; 324 (7336) : 539-41. société française des infirmiers: Sandrine Charpentier (Toulouse) Pôle de Médecine d'Urgences, CHU Toulouse)
- [15] : (émilie.c (2010) intérêt des biomarqueurs en cancérologie)
- [16] : (1166-7087/\$ — see front matter © 2011 Elsevier Masson SAS. Boissier, R2011 l'antigène spécifique de prostate, progrès en urologie 21(11) ;798-800).
- [17] : (Thuillier F, Fulla Y, Eche N, Riedinger JM. Les pratiques professionnelles en biologie lors du dépistage et du suivi thérapeutique du cancer de la prostate. Bio Tribune Mag 2010;37(1):18-24.)
- [18] : (haute autorité de santé : la détection précoce du cancer de la prostate).
- [19] : (Carole Émilie Biologiste, CH de Montfermeil (93) ; source : Communication de S. Loric, lors d'une journée de formation organisée par le laboratoire Biomnis, Lyon, novembre 2010).
- [20] : (Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA 1998;279:1542-1547).
- [21] : (Patel et al., 2005 ; Palma et al., 2007 ; O'Brien et al., 2009 ; King et al., 2007, Wo et al., 2009).
- [22] : (J. Le Pailh*, B. Rouget, J. Ferrière, H. Bensadoun, J. Bernhard, G. Pasticier, G. Capon, G. Pierquet, G. Robert CHU, Bordeaux, France progrès en urologie ;26(13).790.
- [23] : (selon Haute Autorité de santé : la détection précoce du cancer de la prostate).
- [24] : (selon Haute Autorité de santé : la détection précoce du cancer de la prostate).
- [25] : (Benchikh El Fegoun ;A ;Villier ;A ;Moreau ;J-L ;Richaud ;P ;Rebillard ;X ;& ;Beuzeboc,P (2008) PSA et suivi après le traitement du cancer de la prostate .progrès en urologie 18(3) ;137-144).
- [26] : (Benchikh El Fegoun ;A ;Villier ;A ;Moreau ;J-L ;Richaud ;P ;Rebillard ;X ;& ;Beuzeboc,P (2008) PSA et suivi après le traitement du cancer de la prostate .progrès en urologie 18(3) ;137-144).

- [27] : (BenchikhElFegoun ;A ;Villier ;A ;Moreau ;JL ;Richaud ;P ;Rebillard ;X ;& ;Beuzeboc, P (2008) PSA et suivi après le traitement du cancer de la prostate .prgrés en urologie 18(3) ;137-144).
- [28] : .(Detection of prostate-specific antigen forms and other kallikreins in prostate cancer. Colette Jolivet-Reynaud *, Sandrine Michel, Catherine Ott).[29] : (Detection of prostate-specific antigen forms and other kallikreins in prostate cancer. Colette Jolivet-Reynaud *, Sandrine Michel, Catherine Ott)[30] : (Detection of prostate-specific antigen forms and other kallikreins in prostate cancer. Colette Jolivet-Reynaud *, Sandrine Michel, Catherine Ott).
- [31] : .(He WW, Sciavolino PJ, Wing J, Augustus M, Hudson P, Meissner PS, et al. A novel human prostate-specific, androgen-regulated homeobox gene (NKX3.1) that maps to 8p21, a region frequently deleted in prostate cancer. Genomics. 1997 juill 1;43(1):69- 77).
- [32] : (Kim MJ, Cardiff RD, Desai N, Banach-Petrosky WA, Parsons R, Shen MM, et al. Cooperativity of Nkx3.1 and Pten loss of function in a mouse model of prostate carcinogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002 mars 5;99(5):2884-2889).2
- [33] : (Grelet ;é ;Parisotto ;M ;&Metzger ;D ;(2018) ; comment limiter la progression des tumeurs prostatiques déficients en PTEN).
- [34] : (Brunet Simioni et al., 2009; Loriot, Zoubeidi, & Gleave, 2012 Jessica Gobbo. Inhibition de HSP70 : une nouvelle piste thérapeutique contre le cancer. Biologie cellulaire. Université de Bourgogne, 2013 ;)
- [35] : (Jessica Gobbo. Inhibition de HSP70 : une nouvelle piste thérapeutique contre le cancer. Biologie cellulaire. Université de Bourgogne, 2013)
- [36] : (Carole Emile D'après une communication de Bernard Malavaud 29^e colloque Corata, Lille, juin 2012).
- [37] : .(du PSA total au (-2) pro-PSA et à l'index phi :évolution d'un marqueur prostatique A.Houlgatte 2014)
- [38] : (du PSA total au (-2) pro-PSA et à l'index phi :évolution d'un marqueur prostatique A.Houlgatte 2014)
- [39] : (du PSA total au (-2) pro-PSA et à l'index phi :évolution d'un marqueur prostatique A.Houlgatte 2014)
- [40] : (les formes moléculaire du PSA ;association française d'urologie).
- [41] : (Prostate Cancer Cell–Derived Urokinase-Type Plasminogen Activator Contributes to Intraosseous Tumor Growth and Bone Turnover1).
- [42] : info cancer

[43] :info cancer

[44] : (les performances des techniques immunologiques de détection des tumorales circulantes CTC «: Murez T, Droupy S, Rebillard X, Alix-Panabieres C. Cellules tumorales circulantes et cancer de la prostate avancé. *Bull Cancer* 2012 ; 99 : S4-S15. »)

[45] : (Giri D, Ozen M, Ittmann M. Interleukin-6 Is an Autocrine Growth Factor in Human Prostate Cancer. *The American journal of pathology*. 2001;159(6):2159-65).

[46] : (Hobisch A, Rogatsch H, Hittmair A, Fuchs D, Bartsch G, Jr., Klocker H, et al. Immunohistochemical localization of interleukin-6 and its receptor in benign, premalignant and malignant prostate tissue. *The Journal of pathology*. 2000;191(3):239-44.)

[47] : (Peant B, Diallo JS, Dufour F, Le Page C, Delvoye N, Saad F, et al. Over-expression of IkappaB-kinase-epsilon (IKKepsilon/IKKi) induces secretion of inflammatory cytokines in prostate cancer cell lines. *The Prostate*. 2009;69(7):706-18)

[48] : (Shariat SF, Chromecki TF, Hoefler J, Barbieri CE, Scherr DS, Karakiewicz PI, et al. Soluble gp130 regulates prostate cancer invasion and progression in an interleukin-6 dependent and independent manner. *The Journal of urology*. 2011;186(5):2107-14.)

[49] : .(Lu Y, Zhang J, Dai J, Dehne LA, Mizokami A, Yao Z, et al. Osteoblasts induce prostate cancer proliferation and PSA expression through interleukin-6-mediated activation of the androgen receptor. *Clinical & experimental metastasis*. 2004;21(5):399-408.)

[50] : (selon AFU : bio-marqueurs urinaires du cancer de la prostate) :

[51] : (Rouprêt M., Hupertan V., Yates D.R., Catto J.W., Rehman I., Meuth M., et al. Molecular detection of localized prostate cancer using quantitative methylation-specific PCR on urinary cells obtained following prostate massage *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 1720-1725)

[52] : (Harden S.V., Sanderson H., Goodman S.N., Partin A.A., Walsh P.C., Epstein J.I., et al. Quantitative GSTP1 methylation and the detection of prostate adenocarcinoma in sextant biopsies *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 95 : 1634-1637).

[53] : (Cairns P., Esteller M., Herman J.G., Schoenberg M., Jeronimo C., Sanchez-Cespedes M., et al. Molecular detection of prostate cancer in urine by GSTP1 hypermethylation *Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 2727-2730 et Jerónimo C., Usadel H., Henrique R., Silva C., Oliveira J., Lopes C., et al. Quantitative GSTP1 hypermethylation in bodily fluids of patients with prostate cancer *Urology* 2002 ; 60 : 1131-1135)

[54] : (Woodson K., O'Reilly K.J., Hanson J.C., Nelson D., Walk E.L., Tangrea J.A. The usefulness of the detection of GSTP1 methylation in urine as a biomarker in the diagnosis of prostate cancer *J Urol* 2008 ; 179 : 508-511 [\[cross-ref\]](#))

[55] : (uprêt M., Hupertan V., Yates D.R., Catto J.W., Rehman I., Meuth M., et al. Molecular detection of localized prostate cancer using quantitative methylation-specific PCR on urinary

cells obtained following prostate massage *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 1720-1725 et Hoque M.O., Topaloglu O., Begum S., Henrique R., Rosenbaum E., Van Criekinge W., et al. Quantitative methylation specific polymerase chain reaction gene patterns in urine sediment distinguish prostate cancer patients from control subjects *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6569-6575

[56] : %(Rouprêt M., Hupertan V., Yates D.R., Catto J.W., Rehman I., Meuth M., et al. Molecular detection of localized prostate cancer using quantitative methylation-specific PCR on urinary cells obtained following prostate massage *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 1720-1725)

[57]:association française d'urologie

[58]: Chiou C.C., Chang P.Y., Chan E.C., Wu T.L., Tsao K.C., Wu J.T. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine and its analogs as DNA marker of oxidative stress: development of an Elisa and measurement in both bladder and prostate cancers *Clin Chim Acta* 2003 ; 334 : 87-94 [\[cross-ref\]](#)).

[59]: Chiou C.C., Chang P.Y., Chan E.C., Wu T.L., Tsao K.C., Wu J.T. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine and its analogs as DNA marker of oxidative stress: development of an Elisa and measurement in both bladder and prostate cancers *Clin Chim Acta* 2003 ; 334 : 87-94 [\[cross-ref\]](#)).

[60] :association française d'urologie

[61]: .(Laxman B., Tomlins S.A., Mehra R., Morris D.S., Wang L., Helgeson B.E., et al. Non invasive detection of TMPRSS2—ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer *Neoplasia* 2006 ; 8 : 885-888 [\[cross-ref\]](#)).

[62]: .(Ouyang B., Bracken B., Burke B., Chung E., Liang J., Ho S.M. A duplex quantitative polymerase chain reaction assay based on quantification of alpha-methylacyl-CoA racemase transcripts and prostate cancer antigen 3 in urine sediments improved diagnostic accuracy for prostate cancer *J Urol* 2009 ; 181 : 2508-2513).

[63]: (Varambally S., Laxman B., Mehra R., Cao Q., Dhanasekaran S.M., Tomlins S.A., et al. Golgi protein GOLM1 is a tissue and urine biomarker of prostate cancer *Neoplasia* 2008 ; 10 : 1285-1294)

[64]: .(Nilsson J., Skog J., Nordstrand A., Baranov V., Mincheva-Nilsson L., Breakefield X.O., et al. Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer *Br J Cancer* 2009 ; 100 : 1603-1607 [\[cross-ref\]](#)).

[65]: .(Nilsson J., Skog J., Nordstrand A., Baranov V., Mincheva-Nilsson L., Breakefield X.O., et al. Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer *Br J Cancer* 2009 ; 100 : 1603-1607 [\[cross-ref\]](#)).

[66]: .(Schostak M., Schwall G.P., Poznanović S., Groebe K., Müller M., Messinger D., et al.

Annexin A3 in urine: a highly specific non invasive marker for prostate cancer early detection *J Urol* 2009 ; 181 : 343-353 [\[cross-ref\]](#)).

[67]: (Roy R., Louis G., Loughlin K.R., Wiederschain D., Kilroy S.M., Lamb C.C., et al. Tumor-specific urinary matrix metalloproteinase fingerprinting: identification of high molecular weight urinary matrix metalloproteinase species *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 6610-6617 [\[cross-ref\]](#)).