

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة احمد بوقرة بومرداس

Université M'hamed Bougara Boumerdes



Faculté des Sciences

Département de Biologie

Mémoire de projet de fin d'études En vue de l'obtention du diplôme de MASTER II

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

L'intérêt du dosage du PSA dans certaines manifestations cliniques de la prostate (Hypertrophie bénigne et cancer) et sa corrélation avec la testostérone

Présenté par : M^{lle} MOUDJARI Lydia et M^{lle} GRAÏNE Amel

Soutenu le : 22 septembre 2016 Devant le jury :

Mr. RIBA. A	Professeur	UMBB	Président
M ^{me} MAHIDDINE. L	Maitre-Assistante A	UMBB	Examinatrice
M ^{lle} .BELKAID. N	Maitre-Assistante	CHU-TO	Promotrice
M ^{lle} .RAHIM.M. Z	Maitre-Assistante A	UMBB	Co-promotrice

Promotion 2015/2016

Remerciements

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions avant tout le bon dieu « Allah », le tout puissant de nous avoir donné le courage, la force, la patience et la volonté pour réaliser ce mémoire et d'avoir guidé nos pas vers le savoir et la connaissance.

A M^{lle} TADRIST. F., spécialiste en kinésithérapie à CHU-TO, pour son aide dans nos moments difficiles de notre stage, ses précieux conseils et ses encouragements. Sans Son soutien permanent, ce travail n'aurait jamais pu voir le jour.

Au Dr. LADJAJJ et Dr. MOKRANI., maitre-assistant pharmacien botaniste à CHU-TO. Merci pour votre aide et votre gentillesse. Veuillez trouver ici l'expression de toute notre gratitude et notre considération.

Nous tenons à remercier très chaleureusement notre promotrice Dr. BELKAID. N., maitre assistante Biochimie à CHU-TO qui a su nous épauler tout le long de cette aventure, pour son dévouement, sa disponibilité, son soutien et les efforts qu'elle avait consentis durant la rédaction de ce mémoire.

A notre Co-promotrice M^{lle} RAHIM. M. Z., maitre assistante A à la faculté des sciences de l'UMBB pour nous avoir accompagnées avec patience et persévérance dans l'élaboration de ce mémoire. Ses conseils pertinents nous ont été d'une grande utilité, merci pour votre aide.

Nous remercions très respectueusement Pr. RIBA. A., qui nous a fait l'honneur de présider le jury.

Nos sincères remerciements et notre gratitude vont également à M^{me} MAHIDDINE. L., maitre assistante A qui a consacré son temps précieux pour examiner notre travail.

Nous adressons nos vifs remerciements au Dr. YEBDRI. S., chef de service d'urologie de CHU-TO qui nous a bien reçus au sein de son service sans oublier de remercier l'ensemble de son équipe : Dr. YAHIAOUI, Dr. FOUGHALI... pour leur disponibilité, leur soutien et leur gentillesse.

Au Pr. SEDKAOUI., chef de service d'oncologie de CHU-TO pour son aide précieux, sa disponibilité et sa patience ainsi que son équipe.

On remercie infiniment Dr. SAIDI. F et Dr. DAHLIS., maitres assistants épidémiologie à CHU-TO pour leur disponibilité, leur patience, leur aide précieux et leur soutien moral.

Au Dr. DAHMANI. D., chef de service du laboratoire de Biochimie de CHU-TO et son équipe pour nous avoir permis d'accéder à son laboratoire et mis à notre disposition tout le matériel nécessaire pour mener à bien ce présent travail. Nos remerciements ainsi tous le personnel de la salle des prélèvements sanguins de CHU-TO.

Sans oublier de remercier infiniment les patients volontaires surtout les cancéreux qui nous ont donnés leur sang pour la recherche scientifique malgré leur souffrance.

Enfin, nos remerciements s'adressent à tous ceux qui ont contribué de près et de loin pour la réalisation de ce modeste travail.

Dédicaces

Dédicaces

Tout d'abord l'avantage à Allah le tout puissant de m'avoir donné la force, le courage et la patience tout au long de ce travail, de m'avoir guidé sur le droit chemin tout au long de mon parcours. Sans sa miséricorde, ce travail n'aboutira pas.

Je dédie ce travail à :

A celle que j'ai tant aimé avec beaucoup d'affection, ma très chère maman qui m'a toujours soutenue tout au long de mon parcours et sans son soutien permanent, ce travail n'aurait jamais pu voir le jour. Très chère maman, nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments envers toi, tu m'as apporté beaucoup de courage, d'aide, de tendresse et d'amour, tout ce chemin parcouru n'aurait été possible sans toi.

Je pense à toi chaque jour. C'est tes sacrifices et prières qui m'ont poussé à réaliser l'un de mes rêves qui fut l'un de toi.

Je t'aime plus que tout, que dieu te protège et te garde à mes côtés.

A mon très cher grand-père, mon vrai père « jeddiss » que je l'ai perdu l'année passée, j'aurais aimée si vous étiez là pour assister ma soutenance. Tu es toujours présent dans mon esprit et mon cœur. Merci de m'avoir recueilli toute ma vie, que ton esprit dort en paix et que dieu t'accueille dans son vaste et éternel paradis.

A ma très chère grand-mère « yaya » pour ta tendresse, ton écoute, tes conseils et tes prières. Tu m'apporte la joie, la douceur et le bonheur, je t'aime beaucoup yaya.

A mes chers oncles que j'estime : Ali et sa petite famille, Hacène et sa petite famille et Lounes.

A ma chère tante Malika que j'estime beaucoup.

A mes oncles que j'estime : Kamel qui m'a beaucoup soutenu et aidé au cours de ces années d'études et Noureddine. Merci infiniment pour votre aide.

A mes cousins, mes cousines et mes voisins.

A mes très chères amies : Camélia, Lamia.

A mon très cher binôme Lydia, merci pour tous les moments que nous avons partagé pour réaliser ce travail dont nous gardons un excellent mémorable souvenir.

A tous mes collègues de la promotion de Biochimie Appliquée 2015/2016.

Tous ceux qui ont croisés mon chemin et qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Amel

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail réalisé grâce à l'aide de dieu tout puissant.

A ma très chère maman Cherifa, la femme idéale, qui a œuvré pour ma réussite par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, merci ma mère.

A mon très cher père Said, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; merci pour les valeurs nobles, l'éducation, le courage, et le soutien permanent venu de toi.

A mes petits frères Wassim et Anis, je leur souhaite beaucoup de succès dans leurs études et dans leur vie.

A mes grands-parents, qui m'ont accompagné par ses prières, votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné de la force pour persévérer et pour prospérer dans la vie. Puisse dieu vous accorder santé, longue vie et prospérité.

A ma grande famille, mes tantes et oncles et à tous mes cousins et cousines.

A mon adorable tante Fatima pour son soutien, encouragement, conseils et sa gentillesse, puisse dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

A mon adorable tante Fadila et son mari Hassan pour son encouragements et soutiens. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A mes chers(es) amis(es) et proches.

A mon binôme et très chère amie Amel qui a vécu avec moi les meilleurs moments ainsi que les mauvais durant ce mémoire.

A toutes les personnes qui m'ont aidé à élaborer ce mémoire. A tous ceux et toutes celles qui m'ont accompagné et soutenu durant mes années de formation.

A toute la promotion de Biochimie Appliquée 2015/2016.

A tous ceux que j'aime.

Lydia

Résumé

La prostate peut être le siège de trois affections principales : Le cancer de la prostate (CaP), l'adénome de la prostate et la prostatite. L'élévation sérique de l'antigène prostatique spécifique est révélatrice des pathologies prostatiques. L'objectif de cette étude est d'évaluer les relations entre l'âge et les paramètres biologiques et entre la testostérone sérique totale et l'antigène prostatique spécifique total en cas d'une hypertrophie bénigne de la prostate ou d'un cancer de la prostate dans la région de Tizi-Ouzou. Notre étude a porté sur 60 sujets parmi ces sujets en a 22 sujets comme suspect avec un âge moyen de $59,81 \pm 10,08$ ans, 21 sujets qui présentent une hypertrophie bénigne de la prostate avec un âge moyen de $70,28 \pm 8,12$ ans et 17 cancéreux avec un âge moyen de $69,52 \pm 5,58$ ans présent en charge au niveau du centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou (avril-juillet 2016). Nous avons effectué des dosages de l'antigène prostatique spécifique total, l'antigène prostatique spécifique libre et la testostérone par la méthode de l'immunoessai chimioluminescent microparticulaire (CMIA) et la méthode d'électrochimiluminescence (ECLIA). Nos résultats montrent que l'âge moyen des patients était de $65,76 \pm 9,94$ ans. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre l'antigène prostatique spécifique total et la testostérone dans les trois populations : suspect ($p=0,5$, $r=-0,13$), hypertrophie bénigne de la prostate ($p=0,5$, $r=0,1$) et les cancéreux ($p=0,5$, $r=-0,16$). On a détecté une corrélation entre l'antigène prostatique spécifique total et l'âge ($p < 0,01$, $R = 0,63$), l'antigène prostatique spécifique libre et la testostérone dans la population présentant une hypertrophie bénigne de la prostate ($p=0,04$, $r=-0,033$) sauf que dans les populations : suspect ($p=0,5$, $r=0,07$) et les cancéreux ($p=0,1$, $r=-0,35$). Nous avons mis en évidence de corrélation entre le ratio et la testostérone dans la population présentant une hypertrophie bénigne de la prostate ($p=0,01$, $r=-0,28$) et dans la population présentant un cancer de la prostate ($p=0,3$, $r=-0,29$). Par contre, aucune corrélation n'a été détectée dans la population suspect ($p=0,1$, $r=0,34$). La relation entre la testostéronémie et l'incidence d'une hypertrophie bénigne ou d'un cancer de la prostate reste floue. D'autre part, aucun lien n'était trouvé entre les facteurs de risque et l'hypertrophie bénigne et le cancer de la prostate.

Mots clés: prostate, hypertrophie bénigne de la prostate, cancer de la prostate, antigène prostatique spécifique total, antigène prostatique spécifique libre, ratio, testostérone.

Tables des matières

Table des matières

Introduction	1
I. RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES DE LA PROSTATE.....	3
I.1. Anatomie.....	3
I. 2. Fonctions.....	5
I.3. Physiologie.....	5
II. PATHOLOGIES DE LA PROSTATE	6
II. 1. Inflammation de la prostate.....	6
II. 2. Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).....	6
II. 2. 1. Epidémiologie.....	6
II. 2. 2. Les facteurs de risque	7
II. 2. 3. Physiopathologie	7
II. 2. 4. Dépistage de l' HBP	8
II. 3. CANCER DE LA PROSTATE (L'ADENOCARCINOME).....	8
II. 3. 1. Epidémiologie.....	8
II. 3. 2. Les facteurs de risque	9
II. 3. 3. Les différents stades	9
II. 3. 4. Physiopathologie	10
II. 3. 5. Dépistage	11
II. 3. 6. Les mécanismes moléculaires du cancer de la prostate hormono-résistant.....	11
III. EXPLORATION DES PATHOLOGIES DE LA PROSTATE	13
III. 1. L'ANTIGENE SPECIFIQUE DE LA PROSTATE (PSA).....	13
III. 1. 1. Structure	13
III. 1. 2. Biosynthèse	14
III. 1. 3. Le PSA total	14
III. 1. 4. Les formes moléculaires du PSA	14
III. 1. 5. Le PSA libre	15
III. 1. 6. Le ratio PSA _l / PSA _t	15
III. 1. 7. Vitesse du PSA (PSAV)	15
III. 1. 8. Densité du PSA (PSAD)	16
III. 1. 9. Demi-vie et concentration physiologique du PSA	16
III. 1. 10. Techniques de dosage du PSA :	16
III. 1. 11. Rôle du PSA	17

III. 2. LA TESTOSTERONE	18
III. 2. 1. Généralités.....	18
III. 2. 2. Biosynthèse	18
III. 2. 3. Taux de la testostérone	19
III. 2. 4. Mode d'action	19
III. 2. 5. Effet de la testostérone sur la prostate.....	20
I. 1. Type et période d'étude.....	21
I. 2. Le site de l'étude.....	21
I. 3. Population d'étude.....	21
I. 4. Déroulement de l'étude et méthodes utilisées.....	22
I. 4.1. Fiche d'enquête.....	22
I. 4. 2. Collecte des données.....	22
I. 5. Démarche analytique.....	23
I. 5. 1. Etape préanalytique.....	23
I.5.1.1. Conditions des prélèvements sanguins	23
I.5.1.2. Conservation et transport	23
I.5.1.3. Centrifugation.....	24
I.5. 2. Etape analytique.....	24
I.5.2.1 Principe biologique de dosage du PSA (PSAt, PSAI)	24
I.5.2.2 Dosage de la testostérone.....	25
I.5.2.2.1. Domaine d'application du cobas e 411	25
I.5.2.2.2. Principe biologique de dosage de la testostérone par ECLIA.....	25
I.5.3 Post-analytique.....	26
I. 6. Analyse statistique	26
II.1. Etude des caractéristiques de la population.....	27
II.1.1 Répartition de l'échantillon global selon le statut clinique	27
II.1.2 Répartition des trois populations selon les tranches d'âge	27
II.1.3 Répartition des trois populations selon les groupes de PSA total	28
II.2.1 L'alcool.....	29
II.2.2 Le tabac.....	30
II.3 La corrélation entre le PSA total et l'âge chez les sujets suspect.....	30
II.4 La corrélation entre la testostérone et les autres marqueurs de la prostate.....	31
II.4.1 Chez la population suspect	31
II.4.1.1 La corrélation entre la testostérone et PSAt	31
II.4.1.2 La corrélation entre la testostérone et PSAI	32

II.4.1.3 La corrélation entre la testostérone et le ratio.....	32
II.4.2 Chez la population d'HBP	33
II.4.2.1 La corrélation entre la testostérone et PSA _t	33
II.4.2.2 La corrélation entre la testostérone et PSA _i	33
II.4.2.3 La corrélation entre la testostérone et le ratio.....	34
II.4.3 Chez Les cancéreux	35
II.4.3.1 La corrélation entre la testostérone et PSA _t	35
II.4.3.2 La corrélation entre la testostérone et PSA _i	35
II.4.3.3 La corrélation entre la testostérone et le ratio.....	36
II.5. La testostérone selon les taux de PSA (PSA _i , PSA _t , ratio).....	37
III. Discussion.....	38
III. 1. Discussion des résultats.....	38
III. 2. Limites de l'étude.....	43
Conclusion et perspectives	44
Références bibliographiques.....	45

Liste des abréviations

Liste des Abréviations

ACTH	Adreno Cortico Trophing Hormone.
AFU	Association Française d'Urologie.
ANAMACAP	Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate.
CaP	Cancer de la Prostate.
CHU-TO	Centre Hospitalo-Universitaire de Tizi-Ouzou.
CMIA	Chemiluminescent Microparticle Immunoassay
CRH	Cortico Trophing-Releasing Hormone.
DHEA	Déhydroepiandrosteone.
DHT	Dihydroxy-Testostérone.
DI/CG-SM	Dilutions Isotopique Couplée à la Chromatographie en phase Gazeuse et révélée en Spectrométrie de Masse.
DNS	Différence Non Significative.
DS	Différence Significative.
ECBU	Examen Cyto-Bactériologique des Urines.
ECLIA	Electrochimiluminescence.
EPIC	European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition.
HBP	Hypertrophie Bénigne de la Prostate.
hK2	humaine Kallikréine-2.
IFGBP	Insulin Growth Factor -Biding Protein.
IGF-1	Insulin Growth Factor-1.
IGFBP3	Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-3.
IMC	Indice de Masse Corporelle.
KLK3	Kallikréine-3.

LH	Luteinising Hormone.
LH-RH	Luteinising Hormone-Releasing Hormone.
MT	Marqueurs Tumoraux.
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
PCI	Protéine C Inhibiteur.
PSA	Prostate Specific Antigen.
PSA-ACT	Complexé à α -1 Antichymotrypsine.
PSA-AMG	Complexé à α -2 Macroglobuline.
PSA-API	Complexé à l'Alpha-1 protéase.
PSAD	Prostate Specific Antigen Densité.
PSAI	Prostate Specific Antigen liber.
PSAt	Prostate Specific Antigen total.
PSAV	Prostate Specific Antigen Vélocité.
PSA-α2M	Complexé à l'alpha-2 macroglobuline.
RA	Récepteur Androgéniques.
REA	Radiative Energy Attenuation.
REG	Réticulum Endoplasmique Granulaire.
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin.
StAR	Steroidogenesis Activator Protein.
TGF-β	Transforming Growth Bactor Beta.
TNM	Tumour, Node, Metastasis.
TR	Toucher Rectal.
UICC	Union Internationale Contre le Cancer.
URL	Unités Relatives de Lumière.

GLOSSAIRE

GLOSSAIRE

- **Abdomen** : Partie inférieure du tronc du corps humain, séparée du thorax par le diaphragme et limitée en bas par le bassin.
- **Adénocarcinome** : C'est la forme la plus courante de cancer de la prostate.
- **Adénome prostatique** : C'est une tumeur bénigne de la prostate. On parle alors d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).
- **Anatomopathologie** : C'est examen au microscope de cellules ou de tissus (examen histopathologie ou histologie) de l'organisme.
- **Anus** : Orifice terminal du rectum qui permet le passage des matières fécales.
- **Antéhypophyse** : C'est la partie antérieure de l'hypophyse. Elle est responsable de la sécrétion d'un grand nombre d'hormones.
- **Anticorps monoclonaux** : Sont des anticorps reconnaissant le même épitope car ils sont issus d'une seule lignée de plasmocytes, provenant d'une seule cellule. Ils sont le produit d'une fusion entre un lymphocyte B et une cellule cancéreuse (myélome) appelée hybridome.
- **Anticorps polyclonaux** : Sont un mélange d'anticorps reconnaissant différents épitopes sur un antigène donné, chaque idiotype étant sécrété par un clone de plasmocytes différent.
- **Appareil urogénital masculin** : Comprend les organes urinaires et reproducteurs de l'organisme humain (les organes urinaires et génitaux).
- **Canal déférent** : Canal qui véhicule les spermatozoïdes des testicules jusqu'au canal éjaculateur.
- **Cancer** : Cellules anormales qui se développent de façon incontrôlée. Elles finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne.
- **Cancer métastatique** : Cancer qui s'est propagé à d'autres parties du corps à partir du site d'origine.
- **Canal éjaculateur** : C'est un petit tube situé juste au-dessus de la prostate. C'est là que se rejoignent les canaux déférents et les vésicules séminales. Il assure le transport des spermatozoïdes à travers la prostate vers l'urètre.
- **Capsule prostatique** : La prostate se situe sous la vessie, en avant du rectum ; le tissu glandulaire est entouré d'une capsule.
- **Cellule de Leydig** : C'est une cellule du tissu interstitiel des testicules des vertébrés. Elles sécrètent les hormones sexuelles mâles sous le contrôle de la LH.

- **Chimiothérapie** : Traitement général du cancer à l'aide de médicaments toxiques pour les cellules.
- **Corticosurrénale** : Désigne la partie externe de la glande surrénale. Elle sécrète plusieurs hormones.
- **Curatif** : Visant à la guérison d'une maladie.
- **Déhydroepiandrosteone** : C'est un androgène qui est réputé pour ses effets antiviellissement.
- **Dépistage** : Recherche d'une maladie, notamment le cancer, chez des personnes ne présentant aucun symptôme.
- **Diagnostic** : Evaluation des signes, des symptômes et des résultats de tests sélectionnés par un médecin pour en déterminer les causes physique et biologique et pour détecter la présence d'une maladie ou d'un trouble.
- **Dysurie** : C'est une difficulté à la miction (difficulté pour uriner) qui est le fait d'évacuer les urines de la vessie.
- **Facteur de risque** : Élément qui peut favoriser la survenue d'une maladie.
- **Echographie** : Technique d'examen qui montre des images d'une partie du corps ou de certains organes à l'aide d'ultrasons.
- **Epidémiologie** : Etude des rapports entre une maladie et divers facteurs (mode de vie, particularités individuelles.. etc.).
- **Glandes exocrines** : Organe ayant pour fonction de produire différentes substances. Sécrètent la substance qu'elles produisent vers l'extérieur.
- **Hypogonadisme** : C'est un terme désignant un défaut de l'appareil reproducteur résultant en perte de fonction des gonades (ovaires ou testicules).
- **Hypothalamus** : Partie du cerveau qui assure de multiples fonctions. Il sécrète des hormones destinées à agir sur d'autres glandes.
- **Hormonorésistant** : Le patient ne répond plus à l'hormonothérapie à cause de l'échappement hormonal dont les cellules ne résistent plus aux hormones.
- **Hormonosensible** : Se dit d'un cancer dont le développement est sensible aux hormones.
- **Hormonothérapie** : Traitement qui utilise des hormones pour empêcher les cellules cancéreuses de se développer. Dans le cas du cancer de la prostate, il s'agit d'un traitement qui abaisse le taux d'hormone mâles (androgènes) et qui favorise la régression de la tumeur prostatique.

- **Liquide séminal** : Liquide composé des sécrétions des vésicules séminales et des sécrétions prostatiques. Il se mélange aux spermatozoïdes issus des testicules au moment de l'éjaculation.
- **Marqueurs tumoraux** : Sont des substances protéiques qui sont produites principalement par les cellules cancéreuses et que l'on retrouve dans le sang.
- **Métastase** : Dissémination du cancer depuis son foyer d'origine vers d'autres organes éloignés par le biais du sang et/ou de la lymphe. Les cellules cancéreuses sont du même type que celle de la tumeur d'origine.
- **Miction** : C'est le terme qui désigne l'évacuation des urines de la vessie (action d'uriner).
- **Nycturie** : La nycturie est le fait de se lever fréquemment la nuit pour uriner.
- **Prostatectomie** : Traitement du cancer de la prostate non métastatique qui consiste à retirer la totalité de la prostate au cours d'une opération chirurgicale.
- **Rectum** : Partie terminale du gros intestin qui aboutit à l'anus.
- **Score de Gleason** : C'est un score histopronostique caractérisant le degré de différenciation de la tumeur, et un facteur pronostique essentiel dans la prise en charge du cancer de prostate.
- **Symptôme** : Manifestation anormale provoquée par la maladie sur l'organisme.
- **Syphilis** : La syphilis est une infection sexuellement transmissible contagieuse.
- **Système hypothalamo-hypophysaire** : C'est un ensemble anatomique constitué par l'hypothalamus et l'hypophyse, deux glandes endocrines situées à la base du cerveau. Ces glandes jouent un rôle fondamental au niveau hormonal et elles interviennent dans un grand nombre de domaines.
- **Testicules** : Organe masculin qui produit les spermatozoïdes et la testostérone Spermatozoïdes.
- **Traitement palliative** : Sont des soins délivrés à une personne atteinte d'une maladie grave en phase terminale.
- **Tumeur** : Développement anormal des cellules de l'organisme.
- **Tumeur bénigne** : Tumeur liée à la prolifération de cellules qui n'envahissent ni tissus voisins ni d'autres parties du corps (n'est pas cancéreuse).
- **Tumeur maligne** : Tumeur liée à la multiplication de cellules qui envahissent les tissus voisins en les détruisant, se répandent dans l'organisme par voie sanguine ou lymphatique et forment de nouvelles tumeurs dans d'autres parties de corps.

- **Urètre** : Canal partant de la vessie jusqu'à l'extrémité de la verge. Il permet d'évacuer les urines et sert de canal pour le sperme.

- **Vasectomie** : C'est une méthode de stérilisation irréversible de l'homme. Consiste à couper les canaux déférents, qui transportent le sperme.

- **Vessie** : C'est un organe faisant partie du système urinaire. Cette poche est destinée à stocker l'urine produite par les reins en attendant son évacuation (ou miction) par l'urètre.

- **Vésicule séminale** : Glande génitale mâle qui produit la majeure partie du liquide séminal situées en arrière de la vessie, au-dessus de la prostate.

Liste des figures

Liste des figures

Figure 1: La prostate dans l'appareil uro-génitale.	3
Figure 2 : Anatomopathologie de la prostate	4
Figure 3: Les zones de prostate : A. coupe longitudinale. B. Coupe sagittale.	5
Figure 4: L'effet des androgènes sur la prostate.	6
Figure 5: Schéma en deux parties montrant à gauche l'anatomie normale de l'appareil urinaire masculin et à droite HBP	8
Figure 6: Les stades de développement du cancer prostatique. Coupe de la prostate vue au microscope	10
Figure 7: La structure du PSA	13
Figure 8: Les fonctions de PSA	17
Figure 9: Régulation de la stéroïdogénèse dans la cellule de leydig	18
Figure 10 : Mode d'action de la testostérone au niveau des cellules à activité 5-alpha réductase.	19
Figure 11: Mode de la testostérone au niveau des cellules sans activité 5- alpha réductase ..	20
Figure 12: Répartition de la population selon le statut clinique.	27
Figure 13: Histogramme représentatif des trois populations selon les tranches d'âge.	28
Figure 14: histogramme représentatif des trois populations selon les groupes de PSA.	29
Figure 15: La corrélation entre l'âge et le PSA chez la population suspect.	31

Figure 16: la corrélation entre la testostérone et le PSA _t chez la population suspect.	31
Figure 17: La corrélation entre la testostérone et le PSA _I chez la population suspect.....	32
Figure 18: La corrélation entre la testostérone et le ratio chez la population suspect.....	33
Figure 19: La corrélation entre la testostérone et le PSA _t chez les HBP.	33
Figure 20: La corrélation entre la testostérone et le PSA _I chez les HBP.	34
Figure 21: La corrélation entre la testostérone et le ratio chez les HBP.	34
Figure 22: La corrélation entre la testostérone et le PSA _t chez les cancéreux.....	35
Figure 23 : La corrélation entre la testostérone et le PSA _I chez les cancéreux.....	36
Figure 24: La corrélation entre la testostérone et le ratio chez les cancéreux.....	36
Figure 25 : Histogramme représentatif des quatre paramètres (PSA _t , PSA _I , ratio et la testostérone) pour trois populations.....	37

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau I: Les valeurs normale du PSA en fonction des tranches d'âge	14
Tableau II: Répartition des alcooliques dans les deux populations (suspect, cancéreux).	29
Tableau III: répartition des alcooliques dans les deux populations (suspect et HBP).....	29
Tableau IV: Répartition des tabagistes dans les deux populations (suspect et cancéreux).....	30
Tableau V : Répartition des tabagistes dans les deux populations (suspect et HBP).	30

Introduction

Introduction

La prostate est un organe génital masculin situé à un carrefour stratégique entre la voie urinaire et la voie génitale. Elle peut être le siège de trois affections principales : Le cancer de la prostate (CaP), l'adénome de la prostate et l'infection de la prostate ou prostatite. Même si ces trois maladies peuvent avoir des symptômes similaires, ce sont trois affections différentes. En effet, la prostatite et l'adénome de la prostate ne sont pas des cancers de la prostate (**Freedland et al ; 2009**)

Le CaP est le plus fréquent des cancers de l'homme de plus de 50 ans; son incidence clinique augmente avec l'âge (36 pour 100.000 à 55 ans, 85 pour 100.000 à 60 ans, 400 pour 700.000 à 70 ans). La probabilité de développer un CaP menace un homme sur 8 au cours de sa vie (**Diatta, 1998**).

Aujourd'hui, les urologues disposent des nouveaux examens complémentaires venant s'ajouter à l'examen clinique (toucher rectal) tels que le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) pour diagnostiquer ces pathologies prostatiques (**Diatta, 1998**).

Le PSA est une substance sécrétée exclusivement par la prostate, découverte en 1960 et utilisée en oncologie prostatique depuis 1987. L'augmentation de son taux permet de dépister le CaP. Il s'agit donc d'un marqueur tumoral qui est utilisé par les médecins dans toutes les étapes de la prise en charge de l'hypertrophie bénigne (HBP) et du CaP pour dépister une pathologie prostatique et suivre l'efficacité d'un traitement et donc de suivre son évolution. S'il est spécifique de la prostate, il n'est pas uniquement lié au cancer. En effet, son taux peut être augmenté dans la pathologie bénigne, en particulier l'adénome (**Boissier, 2011**).

Le dépistage de masse du CaP reste aujourd'hui controversé. Le pour dit que seul le cancer localisé est curable. Étant asymptomatique, seul un dépistage peut le mettre en évidence. Le contre dit que le PSA est spécifique d'organe et non de cancer. La sensibilité du dosage du PSA total est bonne, mais sa spécificité est insuffisante pour un dépistage de masse. Il n'a pas encore été mis en évidence par les essais cliniques multicentriques de preuve que le dépistage de masse systématique réduisait significativement la mortalité des patients. Une pathologie qui justifie d'un dépistage de masse doit remplir les critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Ces critères ont été examinés dans le cadre du CaP par différents pays. Certains critères ne font pas l'unanimité (**Monge, 2006**).

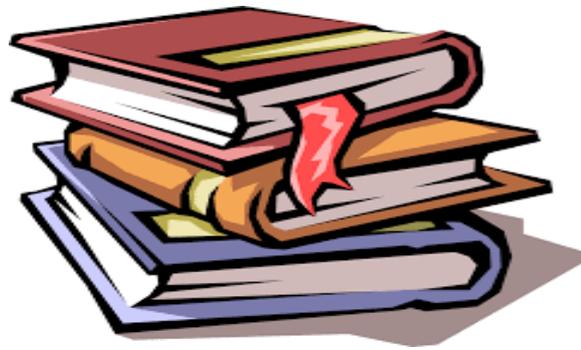
La glande prostatique est androgéno-dépendante. Les androgènes sont impliqués dans le développement, la fonction et la pathologie de la glande prostatique (HBP et CaP). Sur le plan expérimental, il est généralement admis que la croissance de la prostate est régulée par les androgènes (testostérone et ses métabolites actifs) et son dosage ne fait pas partie des habitudes cliniques.

Ce travail a été effectué au niveau du laboratoire de biochimie en collaboration avec le service d'urologie et d'oncologie du CHU-Tizi Ouzou « NEDIR Mohamed ». Nous avons réalisé une étude sur 60 hommes dans la région de Tizi-Ouzou dont le moyen d'exploration utilisé est le dosage biologique du PSA qui joue un rôle important pour détecter d'éventuelles pathologies

prostatiques. Cette étude fait le point sur la manière dont le dosage de la testostérone s'effectue et sur son intérêt pratique dans la prise en charge du CaP.

A travers ce présent travail, nous recherchons l'intérêt du dosage du PSA dans le dépistage biologique de certaines manifestations cliniques de la prostate (HBP et CaP) et des cas suspects par la méthode du dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA), recherchant sa corrélation avec l'androgène principale la testostérone, l'âge. D'autre part, nous avons étudié les différents facteurs de risque impliqués (tabac, alcool et obésité) et donc la place de la biologie dans la démarche diagnostic des pathologies prostatiques.

Partie bibliographique



I. RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES DE LA PROSTATE

La prostate est présente uniquement chez l'homme, elle est située à un carrefour stratégique entre la voie urinaire et la voie génitale.

I.1. Anatomie

La prostate est la glande annexe exocrine sexuelle interne la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin de la taille d'une noix (**fig. 1**). Elle est composée d'environ 50 % d'un tissu glandulaire, et 50 % d'un tissu non glandulaire. Elle pèse à peu près 15 à 20 g et elle mesure environ 4 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur (**Monge, 2006**).

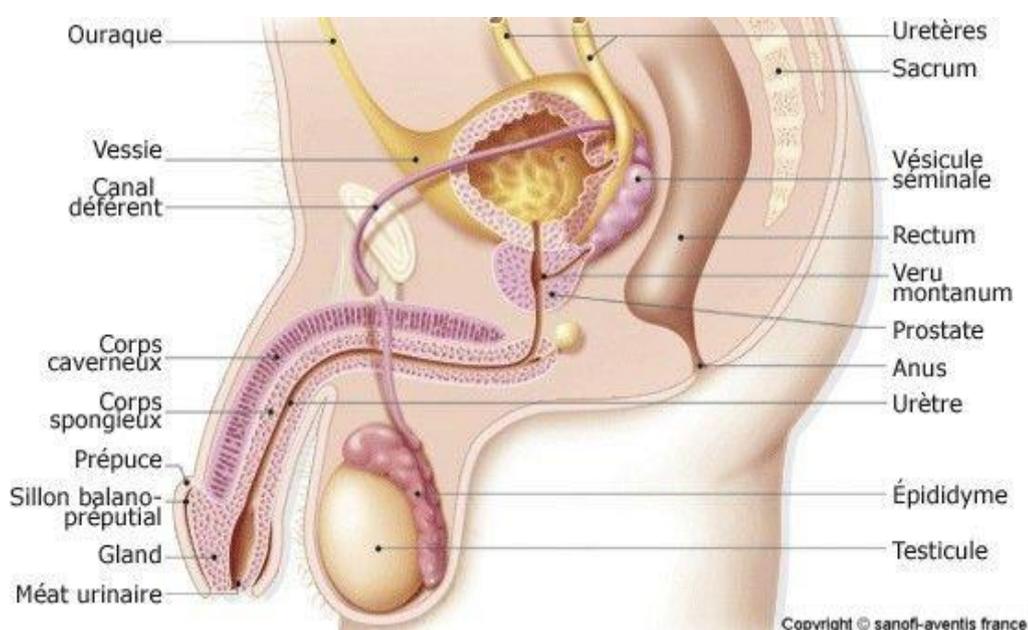


Figure 1: La prostate dans l'appareil uro-génitale (Benouis et Walmacp, 2012).

La prostate est située juste sous la vessie, à l'avant du rectum. Les vésicules séminales (**fig. 2**) sont des glandes accessoires qui sont appendues à la prostate.

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

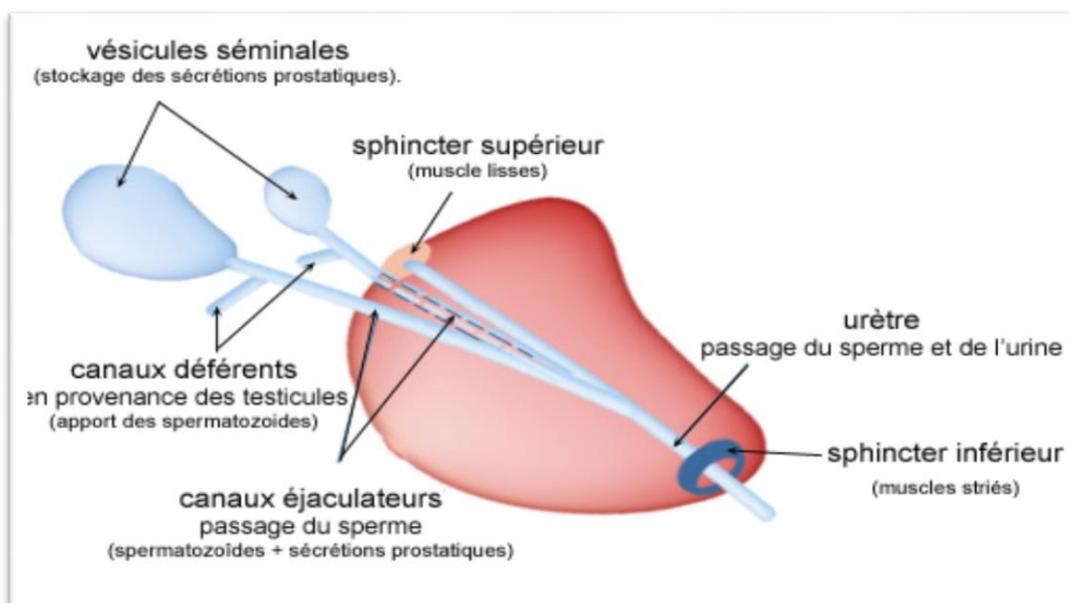


Figure 2 : Anatomopathologie de la prostate (Wagner, 2009).

La prostate est de la taille d'un pois à la naissance mais à la puberté, elle augmente rapidement de volume sous l'influence de l'hormone mâle (la testostérone) pour atteindre sa taille normale adulte (la taille d'une châtaigne). Dès la quarantaine la prostate peut atteindre 7 fois sa taille initiale (Grine, 2015).

La prostate est entourée par une capsule et elle comprend quatre zones (fig. 3) :

- **La zone antérieure** : C'est la région de la prostate la plus proche de l'abdomen. Elle est composée d'un tissu fibro-musculaire non glandulaire.
- **La zone périphérique** : C'est la partie postérieure de la prostate et la région qui est au contact du rectum. Elle représente environ 80 % du volume de la glande.
- **La zone centrale** : C'est une portion non glandulaire qui entoure la zone de transition. Elle est composée d'un stroma dense.
- **La zone transitionnelle** : C'est la partie glandulaire de la prostate qui entoure l'urètre dans sa traversée de la glande (Abbou et Dubernard, 2006; Monge, 2006; Flam, 2016).

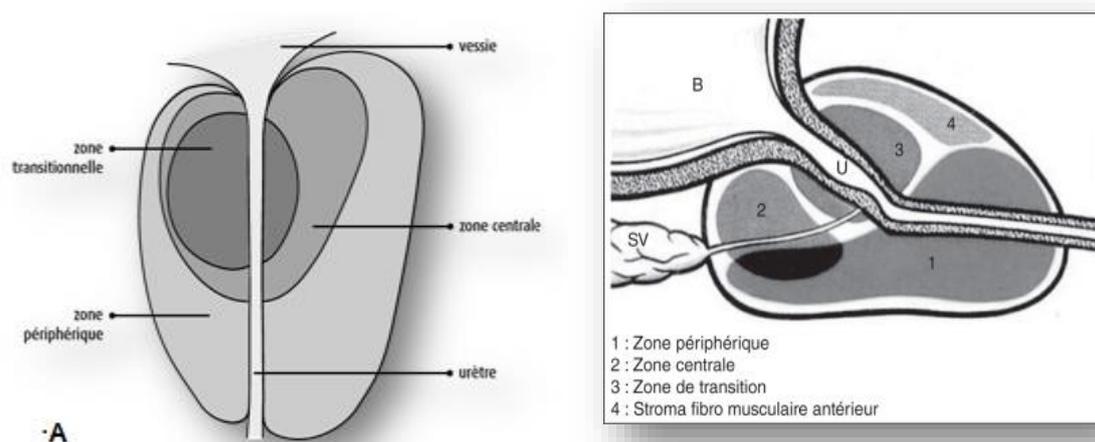


Figure 3: Les zones de prostate : A. coupe longitudinale. B. Coupe sagittale (Société canadienne du cancer, 2016).

I. 2. Fonctions

Les cellules glandulaires de la prostate sécrètent le **liquide** prostatique (20% du volume du sperme) qui assure le maintien et la nutrition des spermatozoïdes. Les bandelettes nerveuses du tissu non glandulaire assurent la fonction érectile de cet organe. Par ailleurs, les cellules épithéliales produisent l'antigène spécifique de la prostate (PSA) qui assure la fluidité du sperme. La prostate joue aussi un rôle dans le contrôle du jet d'urine. L'urètre s'étend de la vessie au pénis en passant par la prostate où il est enveloppé par les fibres musculaires de la glande. Ces fibres, contrôlées par le système nerveux autonome, se contractent afin de ralentir ou d'arrêter le jet d'urine (Anamacap, 2016 ; Monge, 2006).

I. 3. Physiologie

La prostate appartient au système génital ou elle est intégrée dans le circuit hormonal classique (fig. 4) : Le système hypothalamo-hypophysaire, testicule et corticosurrénale (Cussenot et al., 2003). Luteinising Hormone-Releasing Hormone (LH-RH) et Cortico Trophing-Releasing Hormone (CRH) libérées par l'hypothalamus stimulent l'antéhypophyse pour sécréter les hormones : Luteinising Hormone (LH) et Adreno Cortico Trophing Hormone (ACTH) ; la LH stimule les cellules de Leydig au niveau des testicules pour synthétiser la testostérone (95% des androgènes) et l'ACTH stimule la corticale de la glande surrénale pour produire la Déhydroepiandrosteone DHEA et son sulfate ainsi que la Δ 4-androstènedione. La testostérone et la DHEA se transforment dans le milieu intracellulaire de la cellule prostatique épithéliale (surtout dans la zone périphérique de la prostate) en Dihydroxy-Testostérone (DHT : métabolite actif) après l'action de la 5-alpha-réductase ce qui va activer les récepteurs androgéniques cytotologiques. Ces derniers vont commander alors les synthèses protéiques intra-prostatiques et notamment celle du PSA (Cariou, 1999 ; Abbou et Dubernard, 2006).

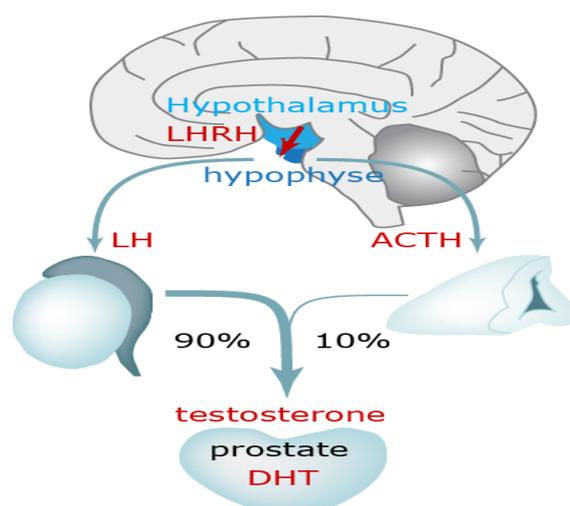


Figure 4: L'effet des androgènes sur la prostate (Selexel, 2016).

II. PATHOLOGIES DE LA PROSTATE

Les maladies de la prostate se traduisent par divers troubles de la miction, essentiellement la dysurie (gêne lors de la miction) et la pollakiurie (mictions fréquentes et de faible volume), mais aussi par des brûlures mictionnelles. Une hématurie (présence de sang dans l'urine) est également possible (Bates et Bickley, 2014).

II. 1. Inflammation de la prostate

La prostate est parfois le siège d'une inflammation appelée prostatite, aiguë ou chronique. La forme aiguë est une infection bactérienne, tandis que la forme chronique est une séquelle de la forme aiguë. Le traitement repose sur la prise d'antibiotiques (Dayon, 2008 ; Bataillard et al., 2005).

II. 2. Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)

C'est une affection très fréquente de la prostate, favorisée par le vieillissement après l'âge de 50 ans. Cliniquement, Cette hypertrophie est généralement localisée autour de l'urètre et la vessie provoquant des troubles de miction, due à la compression de l'urètre prostatique par la prostate augmentée de volume (Droupy, 2013 ; Seisen et Xylinas, 2015).

II. 2. 1. Epidémiologie

C'est la tumeur la plus fréquente de l'homme. Son incidence histologique passe de 8 à 90 % de la quatrième à la neuvième décennie. La fréquence réelle de ces manifestations cliniques demeure difficile à évaluer, de très nombreux patients vivant avec leurs symptômes. L'âge moyen de découverte de l'HBP est de 65 ans (Costaet et al., 2004).

Le risque d'avoir une HBP à 40 ans est de 8% à, partir de 50 ans 50% des hommes développent une HBP, à 90 ans : le risque d'HBP est à 90%. Le risque de devoir subir une

intervention dans les 10 années qui suivent le diagnostic d'HBP est de 3.5 % pour un homme de 50 ans et passe à 17.2 % pour un homme de 70 ans (**Hadjslman, 2009**).

II. 2. 2. Les facteurs de risque

Les mécanismes de l'HBP ne sont pas entièrement connus. Elle est multifactorielle. Les principaux facteurs de risque de l'HBP Sont :

- **Age:** A partir de l'âge de 30 ans, le développement d'une hyperplasie du tissu prostatique est vraisemblablement sous une influence hormonale mais son mécanisme d'action précis n'est pas encore bien établi (**Andre, 2015**).

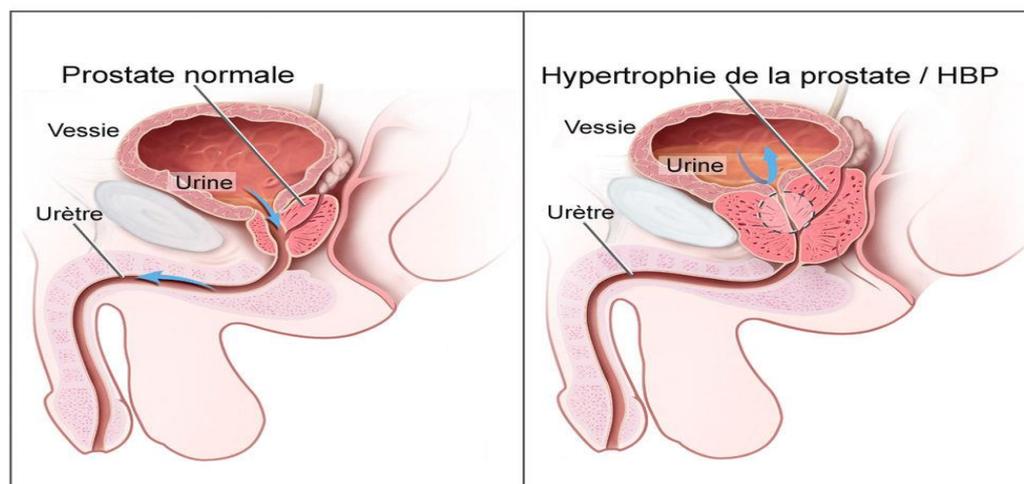
- **Facteurs hormonaux :** L'accumulation de DHT (forme active de la Testostérone) dans la prostate paraît être un élément primordial de la croissance prostatique. En effet, L'HBP ne survient jamais chez les hommes castrés avant la puberté, ou présentant un déficit congénital en 5 alpha-réductase (Enzyme responsable de la transformation de Testostérone en DHT au sein de la prostate). D'autres substances ont également une action sur le développement de l'hypertrophie, comme les facteurs de croissance, les œstrogènes, l'interaction stroma-épithélium (**Goetz, 2009 ; Andre, 2015**).

- **la région géographique :** La race, l'obésité, le diabète et l'inactivité physique ont également une action sur l'augmentation du volume de la prostate (**Andre, 2015**).

- **Facteurs héréditaires :** De nombreux facteurs génétiques ayant un rôle non négligeable dans la pathogenèse de l'HBP, un mode héréditaire polygénique semble plus probable (**Robert et al., 2008**). Plusieurs études ont identifié des polymorphismes impliqués dans le métabolisme des stéroïdes comme des facteurs de risque de l'HBP et d'autres polymorphismes (répétions du gène des androgènes) pouvant réguler l'activité enzymatique androgénique (RA). Le gène qui contrôle la synthèse des RA semble être impliqué dans la variation anatomique de la prostate (**Hamadeh et al., 2008 ; Seisen et Xylinas, 2015**).

II. 2. 3. Physiopathologie

L'HBP correspond à une hyperplasie de la zone de transition de la prostate entourant l'urètre sous vésical (**fig.5**), L'adénome prostatique se développe classiquement à partir des lobes droit et gauche de la prostate mais peut parfois affecter un troisième lobe dit « lobe médian » situé à la face postérieure du col vésical. Au microscope, on constate l'augmentation du volume des tissus glandulaires qui compose la prostate (**Seisen et Xylinas, 2015**).



l'appareil urinaire masculin et à droit HBP (Ugarte, 2014).

II. 2. 4. Dépistage de l' HBP

Le diagnostic clinique de l'HBP repose sur (**Annexe III**) : L'interrogatoire du patient, un examen clinique de la prostate (TR). Les examens complémentaires de première intention à demander pour le bilan d'une HBP sont : un dosage du PSA sérique, la créatinine, ECBU (examen cyto-bactériologique des urines), débitmètre, échographie réno-vésico-prostatique (**Adriano Torregrossa, 2003**).

II. 3. CANCER DE LA PROSTATE (L'ADENOCARCINOME)

II. 3. 1. Epidémiologie

En termes d'incidence, le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme. Il représente 25% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer masculin. Avec environ 10000 décès chaque année, soit 10% de l'ensemble des décès par cancer. Le cancer de la prostate se situe au deuxième rang des causes de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon. Si certaines formes peuvent être agressives, la plupart des cancers de la prostate sont asymptomatiques et d'évolution lente. Le taux de survie à 10 ans des cancers localisés de la prostate non traités est de 85%. La progression n'est pas la même pour tous les patients. Si 30 à 40% des hommes de plus de 50 ans peuvent être porteurs d'un cancer de la prostate (statistique établie à partir de résultats obtenus sur des autopsies de patients décédés d'autres causes), seuls 8% sont susceptibles de devenir « cliniquement significatifs » et moins de 5% d'en décéder. L'incidence du cancer de la prostate la plus élevée est observée en Finlande : elle est de 101 pour 100000, soit quatre fois plus importante qu'en Grèce (24 pour 100000). En France, en 2000, elle est de 75.3 pour 100000. Cette différence prononcée entre pays européens pourrait être le reflet des différentes procédures médicales existantes. Une part de l'augmentation de l'incidence, observée actuellement dans certains pays européens, est très certainement due au dépistage spontané par le PSA (**Monge, 2006**).

En Algérie, Le cancer de la prostate était classé le quatrième dans la wilaya de Boumerdes en 2011 et le cinquième dans la wilaya de Tipaza en 2011 et dans la wilaya de Tizi-Ouzou en 2004 (Toudeft et al., 2005; Hamdi et al., 2010; Hammouda et al., 2011).

II. 3. 2. Les facteurs de risque

- **Age** : C'est un cancer du sujet âgé, il est exceptionnel avant 50 ans. Son incidence augmente avec l'âge. La moitié des cancers surviennent après l'âge de 74 ans.

- **Formes héréditaires** : Elles représentent 5 à 10% des cas de cancer de la prostate. Les hommes concernés présentant trois cas chez des parents au premier ou au second degré, ou seulement deux cas mais survenus avant 55 ans (facteur de risque multiplié par 2 ou 3.5).

- **Facteurs raciaux** : Personnes d'origine afro-américaine ou antillaise (le risque est plus faible pour les hommes d'origine asiatique).

- Les antécédents de syphilis ou de gonococcie majorent très légèrement le risque.

- **Facteurs hormonaux** : C'est un cancer hormonodépendant. Il est acquis que les androgènes (testostérone...) sont les principaux facteurs contrôlant la croissance du cancer, mais le taux d'androgènes n'est pas plus élevé chez les patients atteints d'un cancer de la prostate que dans une population témoin. En revanche, la prescription d'androgènes pour hypogonadisme peut favoriser le développement d'un cancer prostatique et impose une surveillance rapprochée.

- **Taux d'Insulin Growth Factor 1 (IGF1)** : L'action de l'IGF-1 semble être importante pour l'initiation du cancer de la prostate. Elle stimule la prolifération des cellules épithéliales prostatiques humaines en culture et elle est nécessaire pour la croissance et le développement normal de la prostate du rat et de la souris. Les patients présentant des taux élevés d'IGF1 ont un risque d'un cancer de la prostate de 1.7 à 4.3 plus élevé que ceux qui présentent des taux bas (Jackson, 2004).

- **Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)** : L'HBP ne favorise pas le cancer et le cancer n'est pas une dégénérescence de l'HBP. Cancer et HBP coexistent très fréquemment.

- L'alcool, le tabac, la vasectomie, l'activité physique ne sont pas des facteurs de risque.

- Les autres facteurs de risques incriminés (régime alimentaire riche en graisses, consommation de tomate, activité sexuelle, indice de masse corporelle (IMC), prostatite) sont des facteurs de risque suspects mais non démontrés (Monge, 2006).

II. 3. 3. Les différents stades

- **Stade localisé** : C'est le stade primitif du cancer de la prostate. A ce niveau, le cancer est localisé sans extension au-delà de la capsule et il ne présente pas d'envahissement lymphatique. A ce stade, le cancer est asymptomatique. Il ne peut donc être diagnostiqué.

- Stade non localisé

- **Soit localement avancé** avec extension au-delà de la capsule prostatique.
- **Soit métastatique** (ganglionnaire, viscéral, osseux). L'attitude thérapeutique ne sera pas la même dans chacun des cas (**Dayon, 2008 ; Monge, 2006**).

II. 3. 4. Physiopathologie

Le cancer de la prostate prend en règle naissance (70% des cas) dans la zone périphérique, facilement accessible au TR et la biopsie ; et dans 30% des cas dans la zone de transition inaccessible au TR mais accessible à la résection endoscopique. Les cancers développés dans la zone de transition peuvent s'accompagner d'un taux de PSA très élevé et correspond néanmoins à un cancer localisé (**Annexe I**).

L'extension locale se fait vers l'urètre (**fig. 6**), vers la capsule prostatique et après perforation de cette dernière, vers les vésicules séminales, le trigone et les uretères. Le rectum est longtemps protégé par l'aponévrose de Denonvilliers. L'extension se fait ensuite par dissémination :

- **Lymphatique** : Ganglions iliaques externes et obturateurs surtout, les ganglions hypogastriques et présacrés : puis les ganglions lombo-aortique et canal thoracique ;

- **Hématogène** : Par ordre de fréquence décroissante : métastases osseuses (80% sont d'aspect condensant, 46% d'aspect lytique et 16% d'aspect mixte), pulmonaires, hépatiques et neurologiques ;

La progression du cancer est le plus souvent lente, mais inexorable. Il est initialement hormono-sensible puis devient hormono-résistant (phase d'échappement hormonal) (**Chartier, 2002; Ravery, 2003 ; Bataillard et al., 2005 ; Wagner, 2009**).

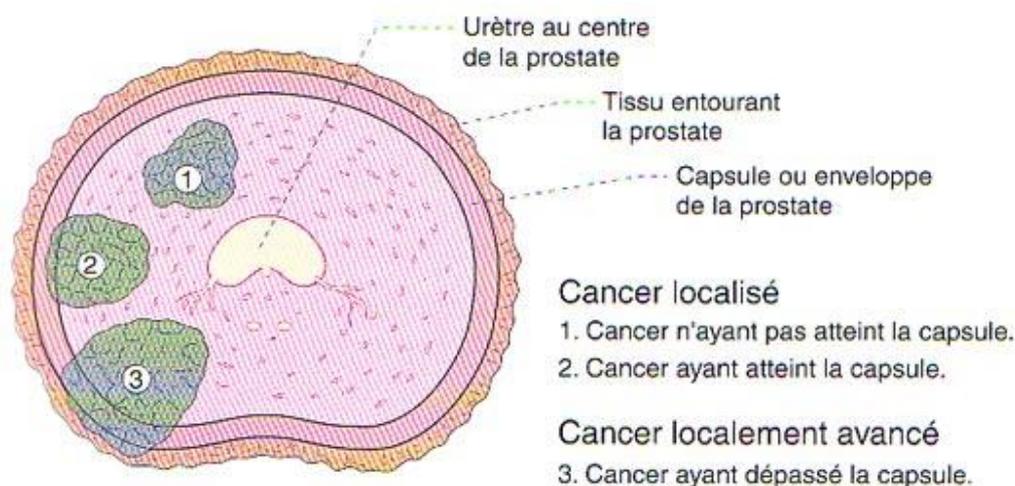


Figure 6: Les stades de développement du cancer prostatique. Coupe de la prostate vue au microscope (Barré, 2014).

II. 3. 5. Dépistage

Le dépistage (**Annexe II**) de masse du cancer de la prostate reste aujourd'hui controversé. Il se fait tout d'abord par l'interrogation du patient suivi d'un dépistage clinique (TR) puis d'un dépistage biologique (PSA) (**Annexe III**) et d'un dépistage radiologique (Échographie transrectale) toutes ces étapes sont confirmées ou infirmées à la fin par une biopsie (le vrai diagnostic) (**Gaufrès-Gourc , 2004 ; Monge, 2006 ; Salomon et al., 2013**).

II. 3. 6. Les mécanismes moléculaires du cancer de la prostate hormono-résistant

Grace à l'apparition du PSA comme marqueur sérique, le cancer est diagnostiqué de plus en plus à un stade localisé pour lequel un traitement curatif est disponible (**Greenlee, 2001**). Par contre, si la tumeur est localement avancée et/ou métastatique ou face à une récurrence après un traitement curatif, la seule option est l'hormonothérapie qui n'est pas curative mais palliative. Ce traitement est fondé sur les travaux de Huggins et al 1941 qui ont démontrés la sensibilité du tissu prostatique (tissu normal, adénomateux et tumoral) aux androgènes. L'absence ou la privation androgénique provoque une involution du tissu prostatique passant par la mort cellulaire programmée ou apoptose mais certaines cellules normales ou tumorales sont capables de survivre et de se développer en l'absence d'androgènes. Ces cellules tumorales survivantes sont responsables de la mortalité de ce cancer grâce à l'échappement hormonal (hormonorésistance) ; dans ce dernier le patient cancéreux ne répond plus au traitement hormonal et la tumeur devient réfractaire à la castration (**Flam, 1999**). C'est la réascension du PSA malgré un blocage androgénique complet prouvé par l'effondrement de la testostéronémie (**Madhoune, 2003**).

Il existe plusieurs voies moléculaires permettant à une cellule tumorale de survivre en l'absence d'androgènes :

- **Mécanismes directs**

- **Altérations du récepteur des androgènes (RA)**

La voie de signalisation RA est le driver oncogénique principal des cancers de la prostate des stades précoces mais aussi des stades plus avancés (**Massard, 2011**). Son rôle au stade de l'hormono-résistance reste primordial et constitue une cible thérapeutique importante (**Beuzeboc, 2009**).

L'hormono-résistance des cancers de la prostate met en jeu des mécanismes biologiques complexes qui collectivement activent la prolifération tumorale et peuvent être séparés en 3 catégories :

- **Amplification du gène des RA:** Il survient chez une minorité de patients et inclut des altérations du RA de type mutations ou amplification. Une partie de ces mutations surviennent dans le domaine de fixation du ligand et altèrent la réponse du RA (**Beuzeboc, 2009**). L'amplification du gène du récepteur et « l'overexpression » du gène expliquent pourquoi le

cancer de prostate résistant à la castration évolue malgré le faible taux de testostérone (**Flam, 1999**).

- **Mutation des RA au niveau des sites de régulation** : Elle s'applique à la majorité des patients n'ayant pas de mutations ou d'amplification du RA et qui maintiennent une signalisation active par le RA, médiée par des oncogènes comme HER2 ou HRAS, pouvant entraîner une activation du RA indépendante du ligand. De façon similaire, des altérations survenant dans la balance entre coactivateurs et corépresseurs peuvent modifier l'activation du RA.

- **Activation d'autres voies de transduction du signal** : Elles se fondent sur la possibilité d'un bypass du RA par des voies alternes (court-circuitant les fonctions du RA sur la croissance). Néanmoins, la preuve fonctionnelle du rôle des voies alternes dans l'hormono-résistance reste à établir (**Beuzeboc, 2009 ; Massard, 2011**).

Ainsi, il est considéré à ce jour que les RA jouent un rôle majeur dans l'initiation du cancer de la prostate, dans sa progression au stade précoce, mais aussi dans sa progression au moment de la résistance à la castration. Il est donc devenu impropre de parler de cancers de la prostate "hormono-résistants" ou "androgéno-indépendants": il faut plutôt utiliser le terme de "résistance à la castration", qui signifie que la maladie progresse malgré la castration (testostérone basse) sans préjuger du mécanisme moléculaire de résistance à la castration (**Massard, 2011**).

Il existe par ailleurs d'autres mécanismes directs : Dérégulations des boucles autocrines/paracrines ou dérégulation des interactions épithélium-stroma, modifications de l'expression des récepteurs des facteurs de croissance comme c-erbB2, résistance aux gènes responsables de l'apoptose comme Bcl-2 et acquisition d'un phénotype neuroendocrine. Ces différentes voies peuvent avoir un rôle déterminant dans l'évolution tumorale mais aucune d'entre elles ne fait un consensus au sein des publications. L'hormono-échappement pourrait donc résulter de cascades d'évènements ou de circonstances favorisant la survie de cellules dans un environnement sans androgènes (**Modjtahedi, 1994 ; Scher, 1995 ; Tso, 2000**).

- **Mécanismes indirects**

Ils sont représentés par la néoangiogenèse et la perte d'adhésion intracellulaire qui s'accompagne de la dégradation de la matrice extracellulaire par des protéases sécrétées par les cellules tumorales. Une des protéases les plus étudiées est la sérine protéase uPA, qui est exprimée à la surface des cellules. Elle convertit le plasminogène en plasmine. Son action est médiée par un récepteur spécifique R-uPA et a lieu en association étroite avec les intégrines et des récepteurs transmembranaires des composantes de la matrice extracellulaire. Dans le CaP, l'uPA et le R-uPA sont étroitement impliqués dans la progression tumorale (**Bajou, 1998; Kim, 1998**).

La perte de l'adhésion intracellulaire favorise la migration cellulaire avec l'invasion locale puis la dissémination par la voie hématogène. Deux molécules semblent pouvoir jouer un rôle dans l'hormonoéchappement : E-cadhérine, alpha-caténine, la β -caténine qui est au niveau intranucléaire est capable d'induire les facteurs de la prolifération cellulaire et d'inhiber

l'apoptose et la perte d'expression de la E-cadhérine qui serait associée au phénotype de résistance à l'hormonothérapie in vitro (**Bergerheim, 1991; Umbas, 1992; Peifer, 1997; Richmond, 1997; Voeller, 1998; Graff, 2000; Miyake, 2000; Shin, 2000; Signoretti, 2000; Tso, 2000**).

III. EXPLORATION DES PATHOLOGIES DE LA PROSTATE

III. 1. L'ANTIGENE SPECIFIQUE DE LA PROSTATE (PSA)

III. 1. 1. Structure

Le PSA est produite exclusivement chez l'homme par la glande prostatique plus spécifiquement par les cellules épithéliales prostatiques en grande quantité et par les cellules épithéliales des glandes péri-urétrales en petite quantité (**Boccon-Gibod, 1998; Monge, 2006**).

Le PSA (Prostatic Specific Antigen) est une glycoprotéine monomérique (**fig. 7**) composée de 237 acides aminés qui appartient au groupe des kallikréines 3 glandulaire (KLK3), famille de 14 protéines identifiées à ce jour et codées par un cluster de gènes situés sur le chromosome 19q13 ; son expression est régulée par les androgènes. Le PSA est une sérine-protéase (EC : 3.4.21.77), présente dans le sperme, à des taux élevés (1 Million ng/ml) (**Cussenot, 2002; Tuillier et al., 2014 ; Monge, 2006**).

Il présente des homologies de structure avec la kallikréine humaine glandulaire également d'origine prostatique et la kallikréine pancréatico-rénale (Hk1) encore appelée kallikréine tissulaire ou glandulaire. Selon la littérature, le PSA est un outil du dépistage systématique du cancer de la prostate, c'est un marqueur spécifique sérique de la prostate mais pas du cancer de la prostate. (**Berg et al., 1992 ; Clements et al., 1994 ; Vihinen et al., 1994**).

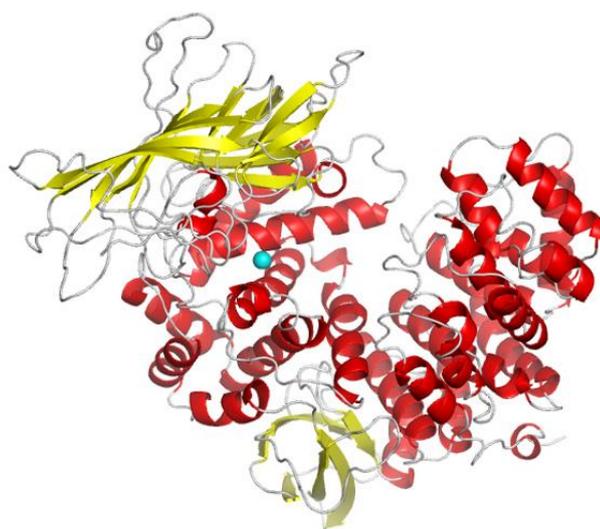


Figure 7: La structure du PSA (Schmidt, 2001).

III. 1. 2. Biosynthèse

Le PSA serait sécrété sous la forme d'un précurseur inactif de 261 acides aminés, le préproPSA qui comporte 24 résidus supplémentaires répartis en 17 résidus est transformé en proPSA dans le réticulum endoplasmique granulaire (REG) et ensuite libéré dans la lumière des acini prostatiques (Monge, 2006 ; Frich, 2013).

III. 1. 3. Le PSA total

Le PSA total est la somme des deux composantes du PSA (PSA lié et PSA libre), ce PSA total, également appelé PSA sérique total est le seul marqueur biologique inclus dans le bilan initial du diagnostic d'un cancer de la prostate (Benchikh El Fegoun et Villers, 2007).

La partie N-glycosylée du PSA représente 8% de la masse du PSA totale. L'étude de ses différentes variantes n'a pas permis de différencier le cancer de l'HBP (Wang et al., 1981 ; Van Diejen-Visser et al., 1994; Belanger et al., 1995; Ghouadni et al., 2003; Monge, 2006).

Le tableau suivant (tab. I) résume les valeurs du PSA en fonction des tranches d'âge :

Tableau I: Les valeurs normale du PSA en fonction des tranches d'âge (Cussenot, 2002).

Tranches d'âge	Valeurs normales du PSA
40-49 ans	< 2.5 ng/ml
50-59 ans	< 3.5 ng/ml
60-69 ans	< 4.5 ng/ml
70-79 ans	< 6.5 ng/ml

III. 1. 4. Les formes moléculaires du PSA

Les formes moléculaires de PSA ont été développées afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité du PSA total dans la détection et le pronostic du CaP. On distingue 2 principales formes de PSA : le PSA lié (conjugué) et le PSA libre.

Dans le liquide séminal, moins de 5 % du PSA est lié à l'inhibiteur de la protéine C (PCI). Les 95% restantes se trouvent sous forme libre et correspond majoritairement à la forme enzymatique active (Laurel et al., 1990 ; Christensson et al., 1994).

Dans le sérum le PSA circule sous la forme complexé à des inhibiteurs de sérine protéase essentiellement : l' α -1-anti-chymotrypsine (PSA-ACT) et l' α -2-macroglobuline (PSA-AMG), formant des complexes stables donc trois formes moléculaire majeure du PSA présentes dans le sérum (Monge, 2006 ; Benchikh El Fegoun et Villers, 2007).

- **le PSA-ACT** (complexé à l'Alpha-1 antichymotrypsine), qui en est la forme majeure et qui y est assimilé. Il représente 70% du PSAt.
- **le PSA-API** (complexé à l'Alpha-1 protéase), forme mineure dosée en même temps que le PSA-ACT.
- **le PSA-AMG** (complexé à l'alpha-2 macroglobuline) est une forme mineure. Il n'est pas dosé en routine car tous ses sites antigéniques sont masqués par l' α 2M (**Benchikh El Fegoun et Villers, 2007**).

III. 1. 5. Le PSA libre

La forme libre du PSA, représente en moyenne 30% du PSAt sérique et possède une demi-vie de 12 heures, avec une élimination par voie rénal. Des isoformes moléculaires du PSA libre ont été identifiées : les Pro-PSA (précurseurs du PSAI), le PSA intact (autre PSA inactif et intact), la kallikréine humaine de type 2 (hK2) et le PSAI associé à une HBP et ils sont en cours d'évaluation. Les résultats des études préliminaires de ces marqueurs n'ont pas permis de valider leur pouvoir discriminant entre le cancer et l'HBP et de définir des valeurs seuils d'utilisation (**Benchikh Elfegoun et Villers, 2007**).

III. 1. 6. Le ratio PSAI / PSAt

Le ratio est exprimé en pourcentage (PSAI/PSAt), c'est un nouveau paramètre qui permet le diagnostic différentiel entre le CaP et l'HBP (**Boissier, 2011**).

Les études cliniques ont montré l'utilisation des 2 seuils de ratio PSAI/PSAt qui permet d'améliorer à la fois la sensibilité et la spécificité vis-à-vis du cancer de la prostate. Généralement, la valeur limite du ratio PSA I/PSA t est fixée à 25 %.

- **Seuil haut** : quand le PSA total est entre 4 et 10 ng/ml, avec un ratio PSA I/PSA t > 25 %, le diagnostic d'adénome prostatique bénin est le plus probable.

- **Seuil bas** : quand le ratio est < 25 % on détecte une amélioration de la sensibilité et le diagnostic du cancer de la prostate doit être suspecté et des biopsies prostatiques échoguidées sont recommandées lorsque le taux de PSA est compris entre 4 et 10 (**Beaudeau et Durand, 2008**).

III. 1. 7. Vitesse du PSA (PSAV)

La vitesse du PSA est la variation de la vitesse de régénération du taux sérique du PSA elle est exprimée en ng/ml/an. Une vitesse supérieure à 0,75 ng/ml/an après 60 ans, ou à 0,50 ng/ml/an avant 60 ans, doit attirer l'attention sur un risque de pathologie cellulaire au niveau de la glande prostatique périphérique. La croissance du taux du PSA doit être étudiée par trois dosages entre 3-4 mois d'intervalle. Elle n'est indiquée qu'en cas de zone floue de PSA (2.5-10 ng/ml) et de fraction libre entre 15 et 25% (le PSA varie physiologiquement de 15-25%) (**Mettlin et al, 1991 ; Frich, 2013**).

III. 1. 8. Densité du PSA (PSAD)

C'est le rapport du taux du PSA total sur le volume prostatique en ml (évalue en échographie) et doit être inférieur à 0.15. Ce paramètre permettrait d'atténuer le facteur lié au volume prostatique malheureusement la mesure en elle-même de ce volume présente un taux important d'imprécisions (Loiselle et al, 2014).

La sensibilité et la spécificité du PSA dans la détection du cancer de la prostate sont sub-optimales spécialement pour les valeurs du PSA entre 4 et 10 ng/ml par ce que il coexiste fréquemment dans ces valeurs HBP et le cancer. L'utilisation de la densité du PSA pour des valeurs entre 4.1 et 10 ng/ml et pour une fraction libre entre 15 et 25 % augmenterait la spécificité de la détection des patients susceptibles d'avoir un CaP et donc candidate à une biopsie (Benchikh El Fegoun et Villers, 2007).

III. 1. 9. Demi-vie et concentration physiologique du PSA

Elle représente le temps de disparition de la moitié des quantités d'antigènes du sang. Elle doit être comprise entre 48 et 72 heures, ce qui nécessite l'attente de 2 à 3 semaines après toute manipulation prostatique (TR, échographie transrectale, biopsie, chirurgie ...) pour que le PSA soit revenu à un niveau de base (Monge, 2006 ; Preynat-Sauve, 2010).

La concentration du PSA dans le liquide séminal est environ 10^6 fois plus importante que dans le sérum. En effet, les valeurs dans le liquide séminal sont comprises entre 0.5 et 5 mg/ml ; alors que dans le sérum, le PSA est normalement inférieur à 4 ng/ml. Cependant, cette valeur seuil doit être relativisée à l'âge. En effet, cette concentration avant 50 ans est inférieure à 2.5 ng/ml, cette norme augmente à 6.5 ng/ml avant 80 ans.

Les causes d'augmentation du taux de PSA sont : TR, HBP, infection ou inflammation prostatique, Cancer, infarctus de la prostate, rétention urinaire, résection endoscopique, biopsie prostatique et sondage urinaire. Les causes de diminution du PSA sont : Tout traitement qui diminue le volume prostatique, réduction de la stimulation androgénique (Loiselle, 2014; Tuillier et al., 2014).

III. 1. 10. Techniques de dosage du PSA :

Il existe plusieurs méthodes de dosage du PSA qui sont basées sur des techniques immunologiques (réaction antigène-anticorps) selon un principe par compétition ou par extraction-saturation en utilisant des marqueurs isotopiques, enzymatiques, luminescents ou fluorescents. Après l'utilisation soit d'anticorps monoclonaux soit polyclonaux. Les limites de détection varient entre 0.1 et 0.6 pour les limites inférieures et 40 à 220 pour celles supérieures (Vassaults et al, 1991).

III. 1. 11. Rôle du PSA

Le PSA possède en particulier des sites actifs, ces derniers présentent une activité de type trypsine et chymotrypsine qui permettent le clivage des protéines majeures du sperme (séminogéline et fibronectine) (**Boissier, 2011**).

Grâce à sa présence en grande quantité dans le liquide spermatique, le PSA augmenterait par son activité protéolytique la fluidité de l'éjaculat et facilite ainsi le déplacement des spermatozoïdes grâce à des résidus histidine-41; aspartate-96 et sérine-189, communs à la famille des sérine-protéases (**Watt et al., 1986; Bairoch et al., 1993; Diamandis et Yu, 1995; Monge, 2006**).

Par ailleurs, le PSA pourrait être impliqué dans la carcinogénèse prostatique (**fig. 8**) :

- Le PSA clive l'Insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP3) ce qui conduit à la libération d'IGF-1 qui est un facteur de croissance favorisant la prolifération des cellules prostatiques stromales et épithéliales.
- Le PSA active le Transforming growth factor beta (TGF- β) qui peut stimuler le détachement cellulaire et faciliter la dissémination des cellules tumorales.
- Le PSA clive des composants de la membrane basale ce qui facilite l'invasion des cellules tumorales et la formation de métastases (**Bokra, 2002**).

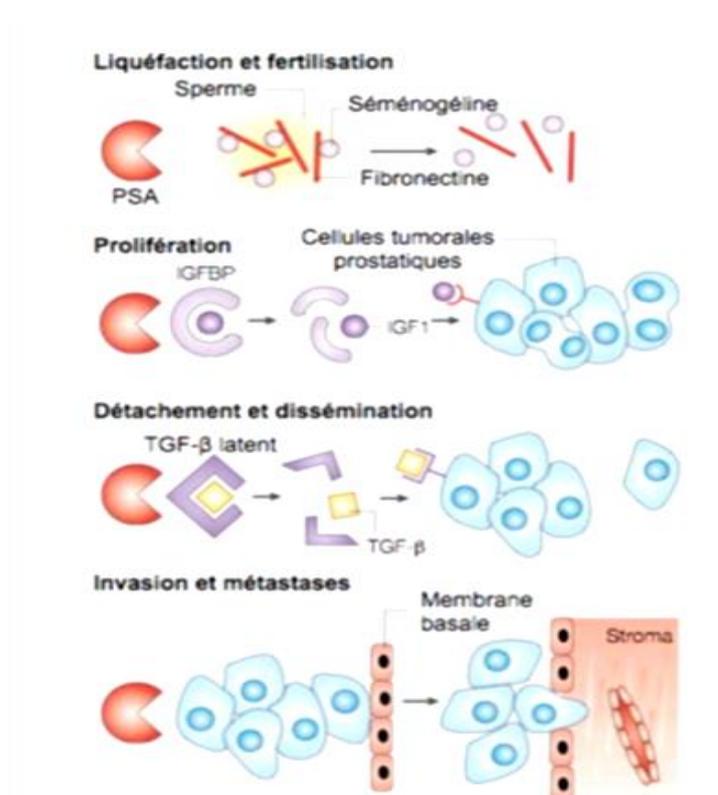


Figure 8: Les fonctions de PSA (Bokra, 2002).

III. 2. LA TESTOSTERONE

III. 2. 1. Généralités

La testostérone (17 β -hydroxyandrosténone dérivée du Cholestérol) est la principale hormone stéroïdienne mâle ou androgène, sécrétée à 95 % dans les cellules interstitielles de Leydig des testicules sous l'influence de l'hormone lutéinisante de l'hypophyse antérieure (LH), elle-même régulée par la LH-RH hypothalamique. Le contenu en testostérone du testicule de l'homme adulte est d'environ 1 μ g/g de testicule, ce qui montre que la quasi-totalité de la testostérone sécrétée est libérée dans la circulation ; la plus grande partie de la testostérone circulante est liée dans le sang à une protéine SHBG (Sex Hormone Binding Globulin). La testostérone stimule la fabrication du sperme dans les testicules et elle est responsable de l'apparition des caractères sexuels secondaires mâles après la puberté, elle joue un rôle modulateur dans de nombreux systèmes (métabolisme osseux, système cardiovasculaire, système nerveux...) (Tostain *et al.*, 2004).

III. 2. 2. Biosynthèse

Le cholestérol (C27) stocké dans la cellule stéroïdogène sous forme de gouttelettes lipidiques pénètre dans la mitochondrie où se réalise la coupure de sa chaîne latérale (20-hydroxylase et desmolase). La delta-5-prégnénolone (C21) sort de la mitochondrie et pénètre dans le réticulum endoplasmique lisse où se réalisent les transformations suivantes (fig. 9), aboutissant à la synthèse de la testostérone (C 19) (Jauzein, 2001; Achariya *et al.*, 2007).

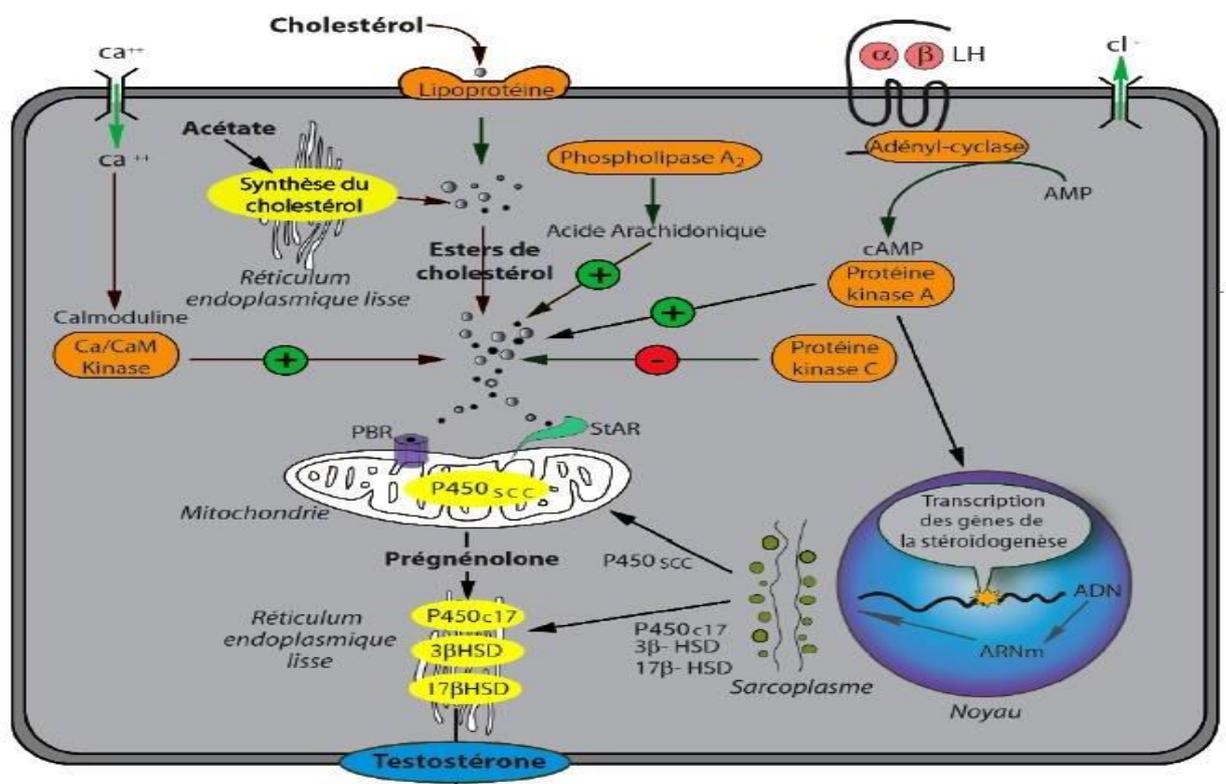


Figure 9: Régulation de la stéroïdogénèse dans la cellule de Leydig (Tostain *et al.*, 2004).

III. 2. 3. Taux de la testostérone

Le taux de la testostérone sérique varie au cours de la journée, avec un maximum le matin vers sept heures. Avec le vieillissement, on observe une modification de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire avec une répercussion au niveau du testicule, une diminution de la réponse à la stimulation par la LH et une diminution de l'amplitude du rythme circadien de la testostérone. Le niveau de SHBG quant à lui augmente avec l'âge, ainsi qu'avec certaines des pathologies susmentionnées. Avec la diminution de la production de la testostérone et l'augmentation de la SHBG liées à l'âge, les taux de la testostérone libre et de la testostérone biodisponible diminuent de manière relativement plus importante que la testostérone totale (Achariya et al., 2007).

III. 2. 4. Mode d'action

Quand la testostérone pénètre dans le milieu intracellulaire de divers cellules notamment sexuelles (fig.10), elle se transforme en DHT à l'aide de la 5- α réductase soit de type 1 prédominante au niveau de la peau et du foie, soit de type 2 au niveau des organes sexuels. Une protéine cytoplasmique (R) se fixe sur ce dernier pour former un complexe DHT-R, ce complexe entre dans le noyau et se fixe sur une protéine nucléaire ce qui va activer la transcription déclenchant des synthèses de protéines majeures parmi lesquelles on retrouve l'albumine, la phosphatase acide, l'antigène spécifique à la prostate (PSA), la protéine de sécrétion de 94 acides aminés (PSP94), la Zn- α 2-glycoprotéine et l' α 1-glycoprotéine (Dubé, 1991 ; Nieschlag et Behre, 2004).

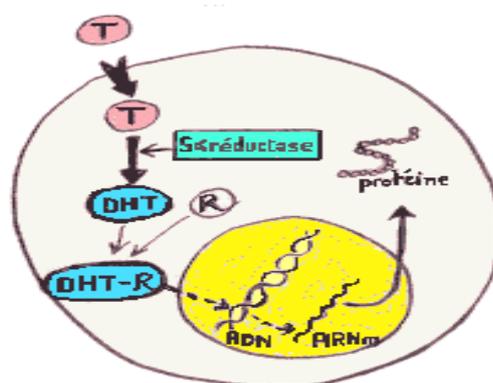


Figure 10 : Mode d'action de la testostérone au niveau des cellules à activité 5-alpha réductase (Jauzein, 2001).

Dans d'autres cellules, comme les cellules musculaires, la testostérone ne se transforme pas en DHT (fig.11) à cause de l'absence de la 5- α réductase. Donc la testostérone se fixe directement sur une protéine cytoplasmique (R) conduisant à la fin à une synthèse protéique (Nieschlag et Behre, 2004).

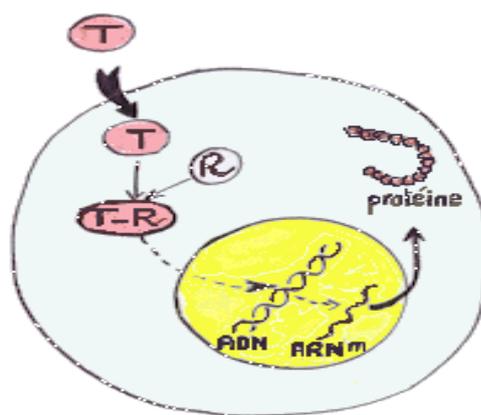


Figure 11: Mode de la testostérone au niveau des cellules sans activité 5- alpha réductase (Jauzein, 2001).

III. 2. 5. Effet de la testostérone sur la prostate

La prostate est dotée de récepteurs de la DHT. La testostérone agit sur le fonctionnement et le volume de la glande prostatique grâce à une enzyme appelée la 5-alpha-réductase, qui transforme la testostérone en DHT. De ce fait, lorsqu'on veut diminuer le volume de la prostate, lors du traitement de HBP, on a souvent recours à des médicaments de la classe des inhibiteurs de la 5alpha-réductase. Ceux-ci empêchent la testostérone de se transformer en DHT. Comme le volume de la glande dépend de la DHT, il diminue. A la puberté, le développement de la prostate est induit par l'augmentation de la sécrétion de la testostérone. Et au cours de la vie, la sécrétion de la testostérone évolue : Elle augmente pour atteindre un pic entre 30 et 45 ans avant de redescendre progressivement pour retrouver des valeurs proches de celles de la préadolescence après 75 ans. C'est ce qu'on appelle le DALA, c'est-à-dire le déficit androgénique lié à l'âge (Ganong, 2005).

Matériels α méthodes



I. Matériels et méthodes

On a choisi l'intérêt du dosage du PSA dans certaines manifestations cliniques de la prostate (HBP et cancer), recherche d'une corrélation avec la testostérone à cause de son actualité et son importance pour notre société et faculté. On a remarqué que dans notre pays, le nombre d'incidence de l'HBP et du cancer augmente chaque année. On cherche dans notre mémoire L'intérêt du dosage du PSA dans le dépistage biologique de l'HBP et du cancer est d'établir une corrélation entre le PSA et l'androgène principale la testostérone, l'âge et identifier les différents facteurs de risque (tabac, obésité et alcool).

I. 1. Type et période d'étude

Nous avons mené une étude évaluative transversale à type descriptive à vis-analytique dans le centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou Nedir Mohamed (CHU-TO) pendant quatorze semaines (du 15 avril au 31 juillet 2016). Nous avons utilisé une approche qualitative et quantitative pour mieux cerner les réalités de certaines manifestations cliniques de la prostate des patients du CHU-TO menée par le personnel de santé dans leur environnement local.

I. 2. Le site de l'étude

Le site d'étude était notre terrain de stage à savoir le laboratoire de biochimie, le service d'urologie et le service d'oncologie (unité-Belloua) de CHU-TO.

I. 3. Population d'étude

Notre étude a porté sur l'analyse des prélèvements sanguins de 60 sujets du sexe masculin âgés de 42 à 85 ans avec une moyenne d'âge de 65.76 ± 9.94 ans, venus consulter au service urologie médicale de CHU-T.O et aussi au service d'oncologie médicale du CHU-TO (unité Belloua).

Notre étude a visée tous les patients présentant certaines manifestations cliniques de la prostate (HBP et cancer) et les patients qui ont suivi pour la première fois une consultation à cause de certains symptômes (suspect) pris en charge au niveau de CHU-TO « Nedir Mohamed ».

An niveau de cet établissement de santé plus exactement au niveau du service d'urologie et d'oncologie, on assure la consultation des malades avec de nombreux chirurgiens urologues et médecins oncologues et aussi des infirmières.

- **Critères d'inclusion des patients :**

- Les patients présentant une HBP, un CaP ou les sujets suspects ont été sélectionnés sur la base d'un entretien entre nous et les malades et en présence des médecins, pour avoir tous les renseignements.

- Prendre en compte les patients ayant consulté entre 15 avril au 31 juillet 2016 ;
- Tous les patients choisis doivent être suivis en consultation ;
- Inclure exclusivement les patients du sexe masculin quel que soit leur âge ainsi que leurs situations ;
 - **Critères d'exclusion des patients :**
 - Tous les patients dont le suivi a été interrompu pour quelques motifs que ce soit ;
 - Tous les patients ne veulent pas participer à notre étude.
 - Tous les patients avec des renseignements incomplets ;
 - Tous les patients ayant des irrégularités dans leurs suivis empêchant la collecte et le recueil de toutes les données ;
 - Tous les patients atteints d'une autre maladie et leurs corps sont faibles et ne supportent pas un prélèvement sanguin (insuffisance rénale, anémie) ;

I. 4. Déroulement de l'étude et méthodes utilisées

I. 4.1. Fiche d'enquête

La fiche d'enquête utilisée pour notre étude se compose de trois volets (**Annexe V**) :

- **1^{er} volet**

Ce volet est relatif à l'identification du patient et il inclut les données de civilité, à savoir, le nom, le prénom, l'âge et le lieu de résidence, les caractéristiques propres aux patients.

- **2^{ème} volet**

Il se rapporte aux données anamnestiques et aux signes cliniques des patients. Les données anamnestiques incluent, le tabagisme, la consommation de l'alcool et l'obésité (facteurs de risques).

- **3^{ème} volet**

Le troisième volet se compose des données biologiques des patients, à savoir les dosages du PSA_t, PSA_i et la testostérone sérique.

I. 4. 2. Collecte des données

Les données ont été collectées comme suit :

- Entretien individuel semi structuré des médecins et infirmiers intervenant dans la prise en charge thérapeutique des patients;
- Outils utilisés : fiches de renseignements et questionnaires;
- Recueil et Analyse des différents documents et des outils pédagogiques utilisés dans la mise en œuvre;
- Observation des consultations médicales de l'HBP et du cancer ;
- Effectuer des prélèvements sanguins pour faire par la suite des dosages de trois paramètres biochimiques : PSA t, PSA l et la testostérone au niveau du laboratoire de biochimie.

I. 5. Démarche analytique

I. 5. 1. Etape préanalytique

Les patients ont été orientés vers la salle des prélèvements du CHU de Tizi-Ouzou. Des prélèvements sur des cancéreux ont été réalisés au niveau du service d'urologie avant la prostatectomie et au niveau du service d'oncologie au cours de la chimiothérapie.

I .5.1.1. Conditions des prélèvements sanguins

Le prélèvement est effectué par une infirmière après avoir vérifié la prescription médicale et la concordance entre celle-ci et le choix des tubes d'analyses;

Le soin est réalisé dans le respect rigoureux des règles d'asepsie et se fait par une ponction veineuse franche sur un tube sec (les dosages sont réalisés de préférence sur des sérums plutôt que sur des plasmas héparinés _ tube hépariné).

Pour le dosage du PSA, les prélèvements doivent être effectués à l'écart d'une manipulation prostatique, il est donc recommandé d'attendre 8 jours après un TR et 15 jours après une biopsie avant d'effectuer le prélèvement (**Bunting, 1995**).

En cas de prostatectomie, 3 à 4 semaines sont nécessaires pour obtenir une valeur inférieure à la limite de détection de la technique de dosage utilisée (**Vassault, 1991**).

La testostérone sérique ne peut être dosée que dans des échantillons à jeûn et ne peut être dosée chez des patients présentant une hypertriglycéridémie. En revanche, la testostérone pourra être dosée dans tous les échantillons lactescents. Le respect de l'*étape* préanalytique est primordial pour obtenir des résultats d'analyses fiables et justes (**Nahoul et al., 2005**).

I.5.1.2. Conservation et transport

Le prélèvement doit être acheminé au laboratoire en vue d'analyse le plutôt possible; L'échantillon peut être conservé 2 heures à une température ambiante.

1.5.1.3. Centrifugation

La centrifugation est une technique qui permet une meilleure séparation des différents composants d'un mélange. Les tubes de prélèvements doivent subir une centrifugation avant d'être analysés (**Annexe VI**).

La centrifugation doit être réalisée aussi rapidement que possible en respectant la durée et la vitesse recommandées 3500 r/min (pendant 3 minutes).

Les sérums obtenus après centrifugation à l'aide d'une centrifugeuse Nahita MULTIBAS CENTRIFUGE sont recueillis dans des tubes sec à des températures ambiantes pour une analyse directe; pour une analyse ultérieure les tubes de sérum seront fermés et conservés à la température voulu (0°C) .Après quinze jours, les tubes seront décongelés à la température ambiante du laboratoire.

1.5. 2. Etape analytique

La calibration et le contrôle sont les étapes prioritaires pour vérifier et valider les résultats d'analyses. L'étape d'analyse consiste à entrer les informations nécessaires (nom, prénom, âge, sexe, ville et les paramètres à rechercher) sur le système informatique du laboratoire qui nous imprime deux étiquettes de code à barres dont une sera collée sur l'ordonnance ou la fiche de renseignement adressée au médecin ou pharmacien validateur des résultats et la deuxième étiquette sera collée sur le tube à essai après centrifugation directement ou sur le sérum séparé prélevé de ce dernier en vérifiant soigneusement l'absence de bulles d'air (si non l'appareil ne reconnaîtra pas l'échantillon et ne procédera pas à l'analyse) puis lancer le tube dans l'automate (**Annexe VI**).

1.5.2.1 Principe biologique de dosage du PSA (PSAt, PSAI)

On tient à préciser que notre choix du dosage du bilan des marqueurs tumoraux (MT) : PSAt, PSAI s'est porté sur cet automate et le dosage de la testostérone sur cobas e411 roche par rapport à la disponibilité des réactifs (**Annexe IV**).

Architect i 2000 sr (Annexe VI) : utilise une méthode de dosage immunologique micro particulaire par chimiluminescence (CMIA) pour la détermination quantitative du PSA (PSAt,PSAI) dans le sérum humain.

- **Principes biologiques de l'Architect i 2000 sr**

C'est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination de la concentration du PSAt et PSAI dans le sérum humain, utilisant la technologie du dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) avec des protocoles de dosage flexibles appelée Chemiflex.

Dans un premier temps, l'échantillon, les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-PSA et le diluant du dosage PSA sont mis en présence. Le PSA présent dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-PSA. Après lavage, le

conjugué d'anticorps anti-PSA marqué à l'acridinium-marquée est ajouté au cours de la seconde étape.

Par la suite les solutions de pré-activation et d'activation sont ensuite ajoutées aux mélanges réactionnels. La réaction chimiluminescente qui en résulte est mesurée en unités relatives de lumière URL. Il existe une relation directe entre la quantité du PSA (PSAt, PSAI) présentés dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique Architect i 2000 sr.

I.5.2.2 Dosage de la testostérone

I.5.2.2.1. Domaine d'application du cobas e 411

Electrochimiluminescence « ECLIA » est une sorte de luminescence produite pendant des réactions électrochimiques dans les solutions. L'excitation d'ECLIA est provoquée par des réactions énergétiques de transfert d'électrons (red/ox) des espèces. Elle permet une grande amplification du signal.

ECLIA (**Annexe VI**) s'est avéré très utile dans des applications analytiques comme une méthode fortement sensible et sélective. Elle est utilisée dans divers domaines et pour le dosage de plusieurs paramètres, notamment les hormones (la testostérone) et les MT.....

I.5.2.2.2. Principe biologique de dosage de la testostérone par ECLIA

C'est un test immunologique par compétition pour la détermination quantitative in vitro de la testostérone dans le sérum et le plasma humains. Durée Total du cycle analytique : 18 minutes. Ce test se fait par deux incubations :

- 1^{ère} incubation : une prise d'essai de 50 µl d'échantillon est incubée avec des anticorps anti-testostérone biotinylé et un dérivé de testostérone marqué au ruthénium. Les sites de liaison de l'anticorps biotinylé sont occupés en partie par l'analyte de l'échantillon (en fonction de sa concentration) et en partie par les haptènes marqués au ruthénium pour former des immun-complexes.
- 2^{ème} incubation : la testostérone marquée à la biotine et les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Les anticorps anti- testostérone de l'échantillon entrent en compétition avec les anticorps anti-testostérone marqués au ruthénium vis à vis de la testostérone marquée à la biotine. Il se forme des immun-complexes qui sont fixés à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage du ProCell.

Une différence du potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production d'une luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code-barres du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.

I.5.3 Post-analytique

Etape qui consiste à valider les résultats bruts, les analyser dans leur cohérence et les présenter dans une forme permettant une bonne interprétation.

I. 6. Analyse statistique

Les données à recueillir concernaient les différentes dimensions de la prise en charge des manifestations cliniques de la prostate. La saisie et l'analyse statistique ont été effectuées sur les logiciels « Epi info version 6. 4 » et « office Excel 2010 ».

Nous avons calculé des pourcentages pour les variables qualitatives et les moyennes avec les écart-types pour les variables quantitatives. Le test T de *student* a été réalisé pour la comparaison des moyennes et le test Khi 2 a été utilisé pour la comparaison des variables qualitatives. Les résultats étaient considérés comme étant significatifs quand le p était inférieur à 0.05 avec un risque alpha fixé à 5%. La présentation des données a été faite sur le logiciel Office Word 2010.

Résultats et discussion



II. Résultats

Nous avons analysé les sérums de 60 sujets âgés entre 42 et 85 ans avec une moyenne d'âge de 65.76 ± 9.94 ans. Ces personnes présentaient des symptômes urologiques dont 22 sujets suspect, 21 HBP et 17 cancéreux.

Des dosages du PSA total et libre ont été réalisés par la méthode CMIA et le ratio PSA libre/PSA total a été calculé afin d'essayer d'établir une corrélation entre l'âge et le PSA total, chez les suspects.

Les hormones androgènes seraient selon la littérature un facteur favorisant le CaP dont l'un des traitements palliatifs est l'hormonothérapie. Nous avons procédé au dosage de la testostérone (principale hormone androgène chez l'homme); afin d'essayer d'établir l'évolution de la testostérone par rapport au PSA.

II.1. Etude des caractéristiques de la population

II.1.1 Répartition de l'échantillon global selon le statut clinique

La figure ci-dessous (**fig. 12**) révèle que notre échantillon global étudié (**Annexe VII**) est constitué de 37% de sujets suspect, 35% de sujets atteint d'une HBP et 28% de sujets cancéreux.

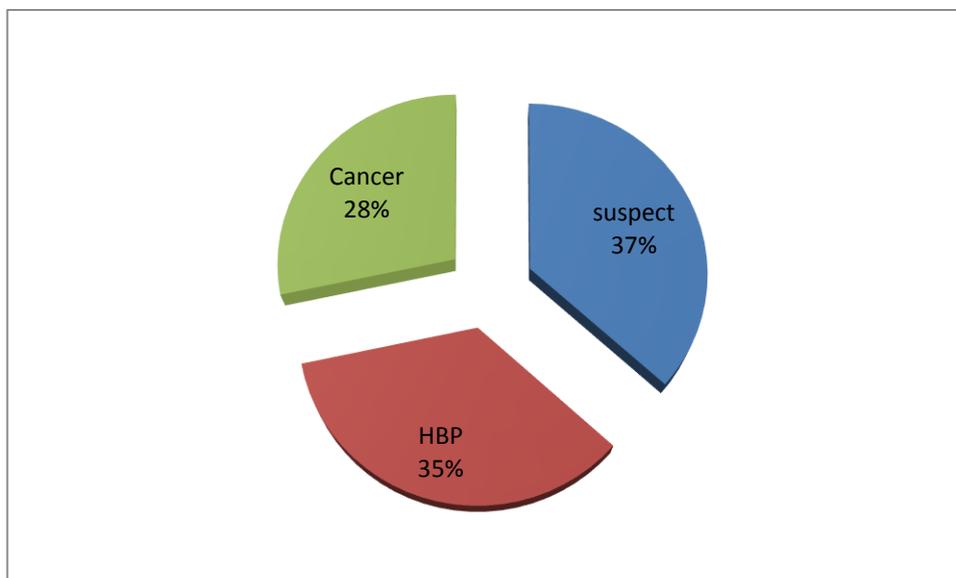


Figure 12: Répartition de la population selon le statut clinique.

II.1.2 Répartition des trois populations selon les tranches d'âge

Nous avons classé les 60 sujets en 5 tranches d'âge : 40-49 ans, 50-59 ans, 60-69 ans, 70-79 ans, ≥ 80 ans.

L'histogramme ci-dessous (**fig. 13**) représente la répartition des trois populations selon les tranches d'âge (**Annexe VII**). L'âge moyen des sujets suspect est de $59,81 \pm 10,1$ ans avec un intervalle de [42 – 83] ans. L'âge moyen des sujets qui présentent une HBP est de $70,28 \pm 8,12$ ans avec un intervalle de [46 – 85] ans. L'âge moyen des sujets cancéreux est de 69.52 ± 5.58 ans avec un intervalle de [60 – 82] ans. Nous remarquons que la fréquence de l'HBP augmente proportionnellement à l'augmentation de l'âge et le pourcentage de l'HBP le plus fréquent se trouve dans les tranches d'âge 60-69 ans et 70-79 ans contrairement à celles de 40-49 ans ,50-59 ans qui représentent le pourcentage le plus faible. Concernant le CaP, l'atteinte est observée chez les tranches d'âge élevées (60-69 ; 70-79, ≥ 80). En effet, aucun cas n'a été enregistré chez les tranches d'âge 40-49 ans et 50-59 ans. La fréquence de l'HBP est supérieure à celle du CaP dans toutes les tranches d'âge mis à part dans les deux tranches d'âge 60-69ans et ≥ 80 ans.

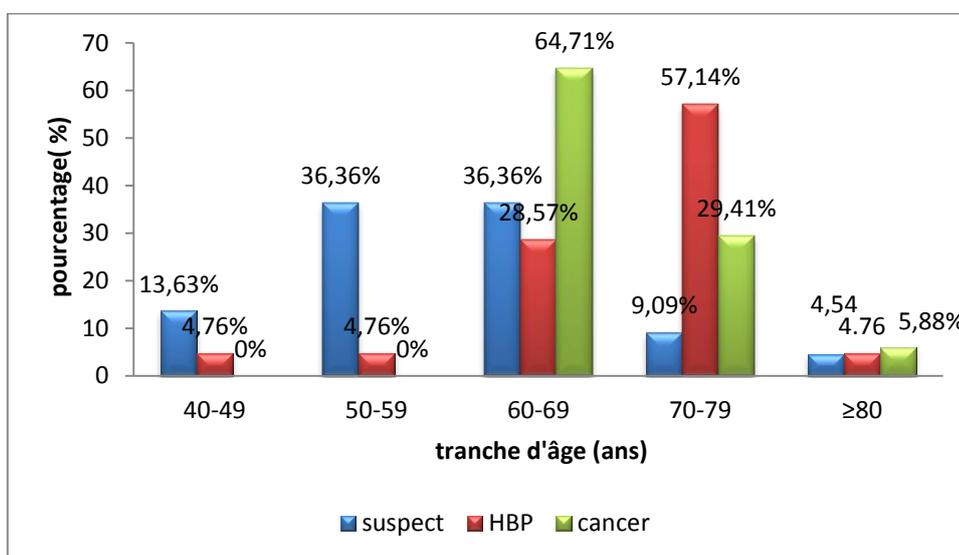


Figure 13: Histogramme représentatif des trois populations selon les tranches d'âge.

II.1.3 Répartition des trois populations selon les groupes de PSA total

Les résultats du dosage du PSA total nous ont permis de répartir les 60 sujets en 4 groupes : 1^{er} groupe (PSA total < 4ng/ml), 2^{ème} groupe (4ng/ml < PSA total < 10ng/ml), 3^{ème} groupe (10ng/ml < PSA total < 20ng/ml), 4^{ème} groupe (PSA total > 20ng/ml). Le graphe ci-dessous (**fig. 14**) représente la répartition des trois populations selon les quatre groupes de PSA total (**Annexe VII**). Le premier groupe représente le pourcentage (51.51%) le plus important de la population suspect. La fréquence de l'HBP est supérieure à celle du CaP dans tous les groupes à l'exception du dernier groupe. Nous remarquons que dans le 4^{ème} groupe, le CaP est très fréquent à l'opposition des autres groupes (87.5% des cas sont des cancéreux).

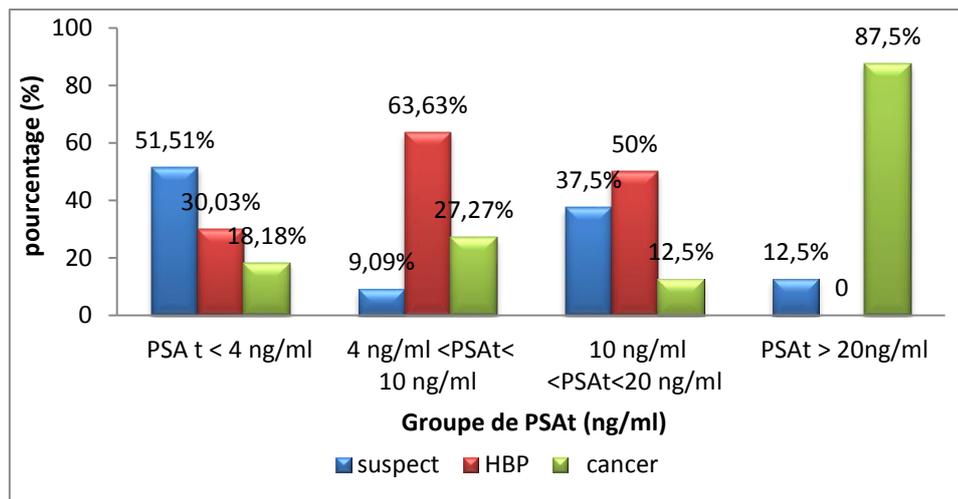


Figure 14: histogramme représentatif des trois populations selon les groupes de PSA.

II.2. Etude des caractéristiques des maladies (HBP, cancer) et des facteurs de risque

II.2.1 L'alcool

Nous n'avons pas pu mettre en évidence l'existence d'une corrélation entre le cancer de la prostate et la consommation de l'alcool (**tab. II**) avec une différence non significative (p value =0,20) et OR (out ratio) =0,2 et C (centiles) [0,01 – 2,30].

Tableau II: Répartition des alcooliques dans les deux populations (suspect, cancéreux).

	Cancer		Suspect	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Alcool +	01	5.88	05	22.72
Alcool -	16	94.11	17	77.27
Total	17	100	22	100

Nous n'avons pas pu mettre en évidence l'existence d'une corrélation entre l'HBP et la consommation de l'alcool avec (**tab. III**) une différence non significative ($p=0,78$), OR=1,06, [0,21 – 5,40].

Tableau III: répartition des alcooliques dans les deux populations (suspect et HBP).

	HBP		Suspect	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Alcool +	5	23.80	5	22.72
Alcool -	16	76.19	17	77.27
Total	21	100	22	100

II.2.2 Le tabac

Nous n'avons pas pu mettre en évidence l'existence d'une relation entre le cancer de la prostate et la consommation du tabac (**tab. IV**) avec une différence non significative ($p=0,06$) et $OR=0,11$ et $C [0 - 1,09]$.

Tableau IV: Répartition des tabagistes dans les deux populations (suspect et cancéreux).

	Cancer		Suspect	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Tabac +	1	5.88	8	36.36
Tabac -	16	94.11	14	63.36
Total	17	100	22	100

Nous n'avons pas pu mettre en évidence l'existence d'une relation entre l'HBP et la consommation du tabac avec (**tab. V**) une différence non significative ($p=0,58$) et $OR=0,70$ et $C [0,16 - 3,02]$.

Tableau V : Répartition des tabagistes dans les deux populations (suspect et HBP).

	HBP		Sain	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Tabac +	6	28.57	8	36.36
Tabac -	15	71.42	14	63.36
Total	21	100	22	100

II.3 La corrélation entre le PSA total et l'âge chez les sujets suspect

Le graphe ci-dessous (**fig. 15**) représente la corrélation entre le PSA total et l'âge et chez la population suspect. Nous remarquons que ce graphe (courbe de tendance) et une droite linéaire avec une équation de corrélation $y = 0,55 x - 28,66$. Avec : R^2 (coefficient de corrélation) = 0.4054 $\rightarrow R = 0,63$ donc : $P < 0,01$. Dans cette population 40 % seulement des variations du taux du PSA total sont linéaires aux variations de l'âge en sens positif et 60 % restants sont indépendantes avec une différence significative ($p < 0,01$).

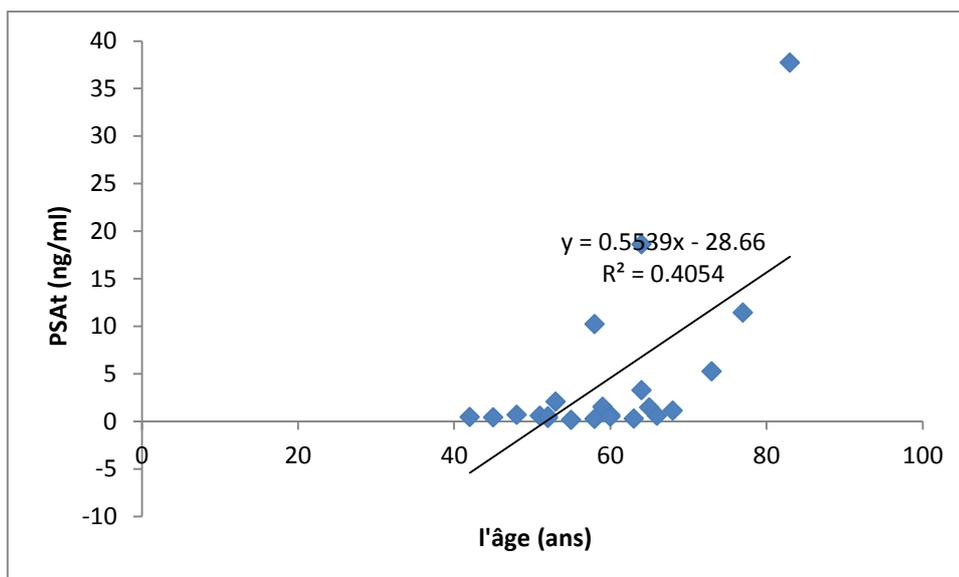


Figure 15: La corrélation entre l'âge et le PSAt chez la population suspect.

II.4 La corrélation entre la testostérone et les autres marqueurs de la prostate

II.4.1 Chez la population suspect

II.4.1.1 La corrélation entre la testostérone et PSAt

Le graphe ci-dessous (**fig. 16**) représente la corrélation entre la testostérone et le PSA total chez la population suspect. On remarque que ce graphe et une droite linéaire avec une équation de corrélation $y = -0,0259x + 4,3562$. Avec : $R^2 = 0,0178 \rightarrow R = -0,13$. Il existe une relation linéaire négative des 13% des cas entre les taux de PSA total et la testostérone et sont indépendantes dans 87% des cas avec une DNS ($p = 0,5$).

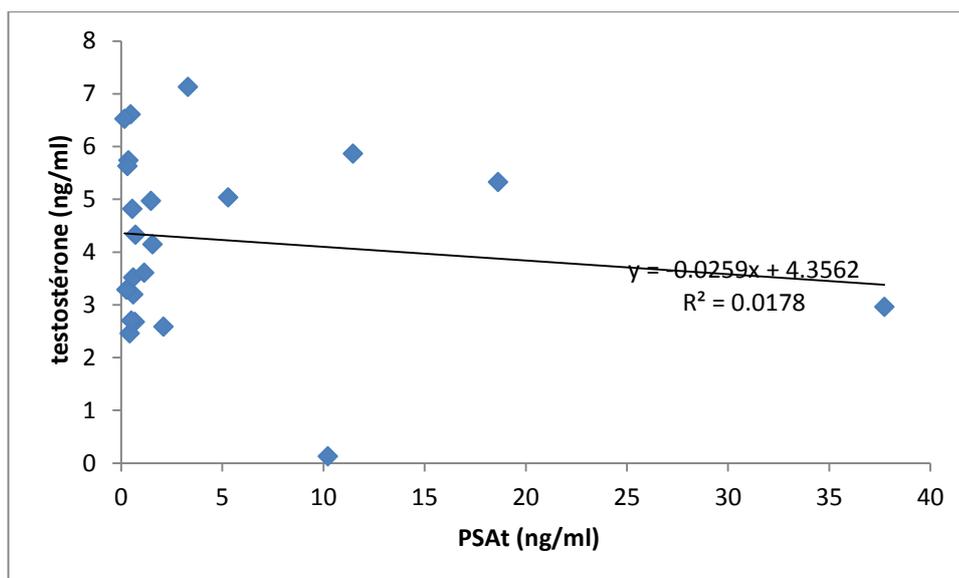


Figure 16: la corrélation entre la testostérone et le PSAt chez la population suspect.

II.4.1.2 La corrélation entre la testostérone et PSAI

Le graphe ci-dessous (**fig. 17**) représente la corrélation entre la testostérone et PSAI chez la population suspect. On remarque que ce graphe et une droite linéaire avec une équation de corrélation $y = 0,0599x + 4,182$. Avec : $R^2 = 0,0059 \rightarrow R = 0,07$. Il existe une relation linéaire positive de 7% des cas entre le taux de testostérone et les taux des PSA libre et une indépendance de 93% des cas avec une DNS ($P=0.5$).

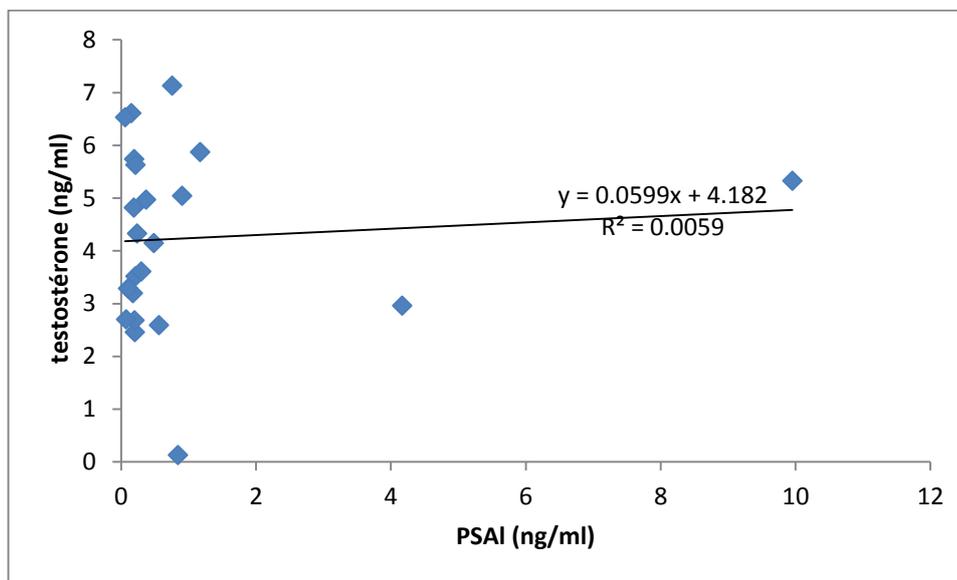


Figure 17: La corrélation entre la testostérone et le PSAI chez la population suspect.

II.4.1.3 La corrélation entre la testostérone et le ratio

Le graphe ci-dessous (**fig. 18**) représente la corrélation entre la testostérone et le ratio chez la population suspect. On remarque que ce graphe et une droite linéaire avec une équation de corrélation $y = 3.5541x + 3, 1225$. Avec : $R^2 = 0,1052 \rightarrow R = 0,34$. Il existe une relation linéaire positive entre le taux de testostérone et le ratio de 34% des cas et une indépendance de 66% des cas avec une DNS ($P=0.1$).

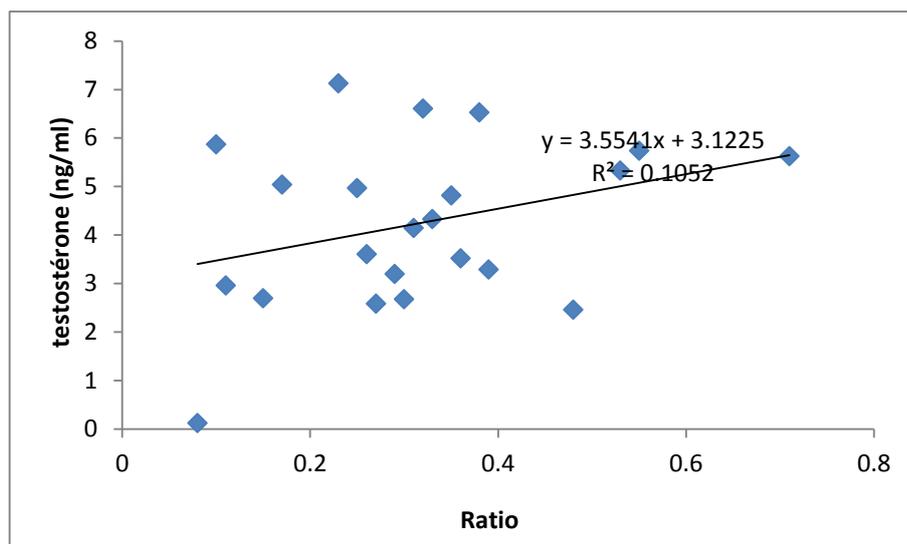


Figure 18: La corrélation entre la testostérone et le ratio chez la population suspect.

II.4.2 Chez la population d’HBP

II.4.2.1 La corrélation entre la testostérone et PSA_t

Le graphe ci-dessous (**fig. 19**) représente la corrélation entre la testostérone et le PSA_t chez la population d’HBP. On remarque que ce graphe et une droite linéaire avec une équation de corrélation $y = 0,0515x + 4,5259$. Avec : $R^2 = 0,0108 \rightarrow R = 0,103$. Il existe une relation linéaire positive entre la testostérone et les taux des PSA_t chez les HBP et 90% sont indépendants avec une DNS ($P = 0,5$).

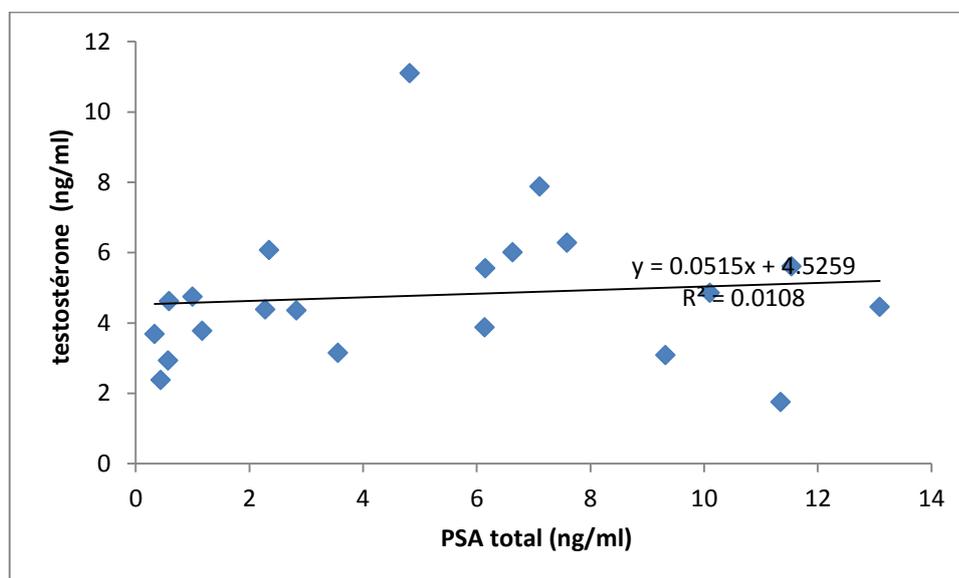


Figure 19: La corrélation entre la testostérone et le PSA_t chez les HBP.

II.4.2.2 La corrélation entre la testostérone et PSA_i

Le graphe ci-dessous (**fig. 20**) représente la corrélation entre la testostérone et le PSA_i chez la population d’HBP. On remarque que ce graphe et une droite linéaire avec une équation de

corrélation $y = -0,0658x + 4,871$. Avec : $R^2 = 0,0011 \rightarrow R = -0,033$. Il existe une relation linéaire négative entre le taux de testostérone et les taux des PSAI chez les HBP des 43% des cas sont et indépendants de 57% des cas avec une DS ($P=0.04$).

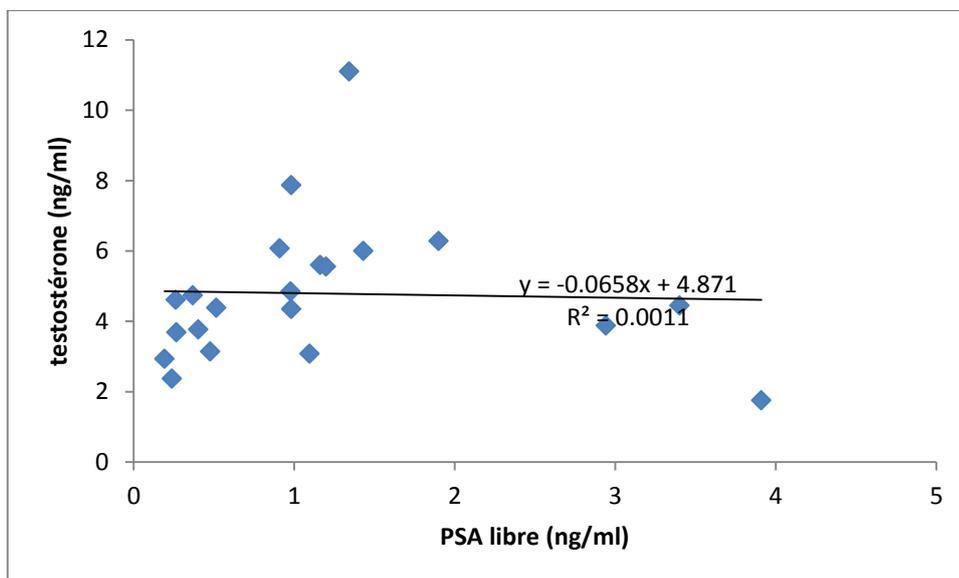


Figure 20: La corrélation entre la testostérone et le PSAI chez les HBP.

II.4.2.3 La corrélation entre la testostérone et le ratio

Le graphe ci-dessous (**fig. 21**) représente la corrélation entre la testostérone et le ratio chez la population d'HBP. On remarque que ce graphe et une droite linéaire avec une équation de corrélation $y = -3,3112x + 5,5965$. Avec : $R^2 = 0,08 \rightarrow R = -0,28$. Il existe une relation linéaire négative de 29% entre le taux de testostérone et les taux des PSA libre des 71% des cas et sont indépendants avec une DS ($P=0.01$).

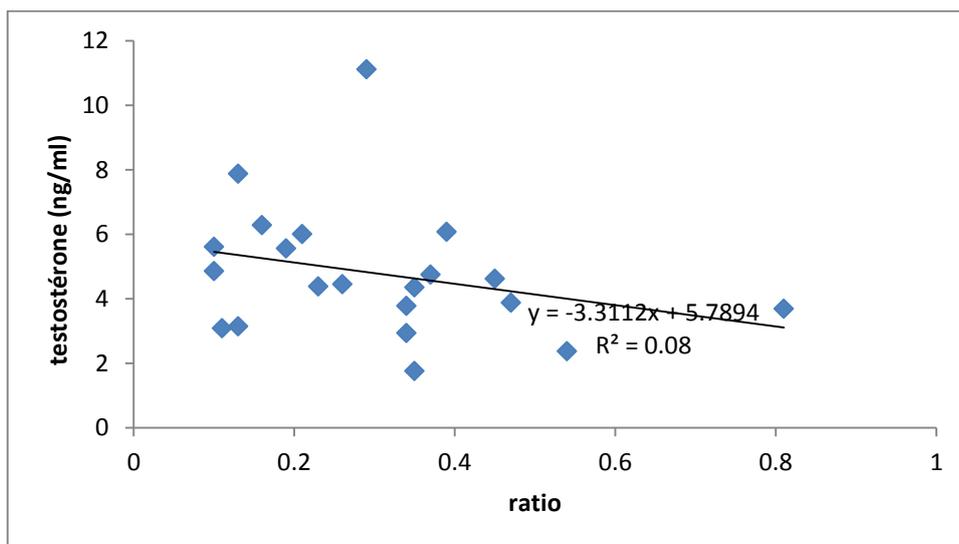


Figure 21: La corrélation entre la testostérone et le ratio chez les HBP.

II.4.3 Chez Les cancéreux

II.4.3.1 La corrélation entre la testostérone et PSA_t

Le graphe ci-dessous (**fig. 22**) représente la corrélation entre la testostérone et le PSA_t chez les cancéreux. On remarque que ce graphe et une droite linéaire avec une équation de corrélation $y = -0,0113x + 3,6644$. Avec : $R^2 = 0,0258 \rightarrow R = -0,16$. Il existe une relation linéaire négative de 16% des cas entre le taux de testostérone et le taux de PSA_t et une indépendance de 84% des cas avec une DNS ($P=0.5$).

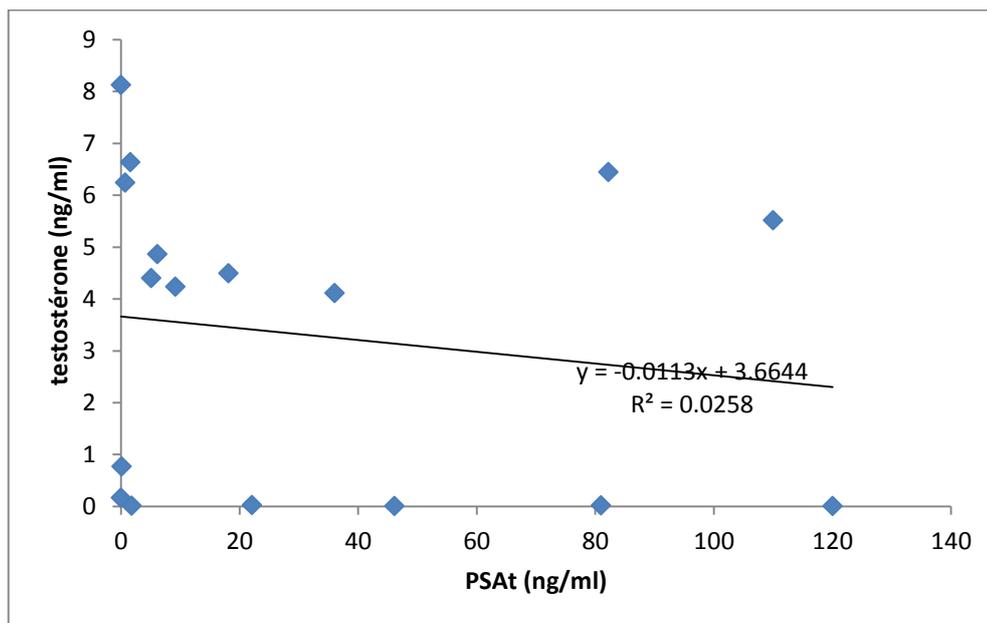


Figure 22: La corrélation entre la testostérone et le PSA_t chez les cancéreux.

II.4.3.2 La corrélation entre la testostérone et PSA_I

Le graphe ci-dessous (**fig. 23**) représente la corrélation entre la testostérone et le PSA_I chez les cancéreux. On remarque que ce graphe et une droite linéaire avec une équation de corrélation $y = -0,0642x + 3,9238$. $R^2 = 0,128 \rightarrow R = -0,35$. Il existe une relation linéaire négative de 16% des cas entre le taux de testostérone et le taux de PSA_I de 35% des cas et une indépendance de 65% des cas avec une DNS ($P=0.1$).

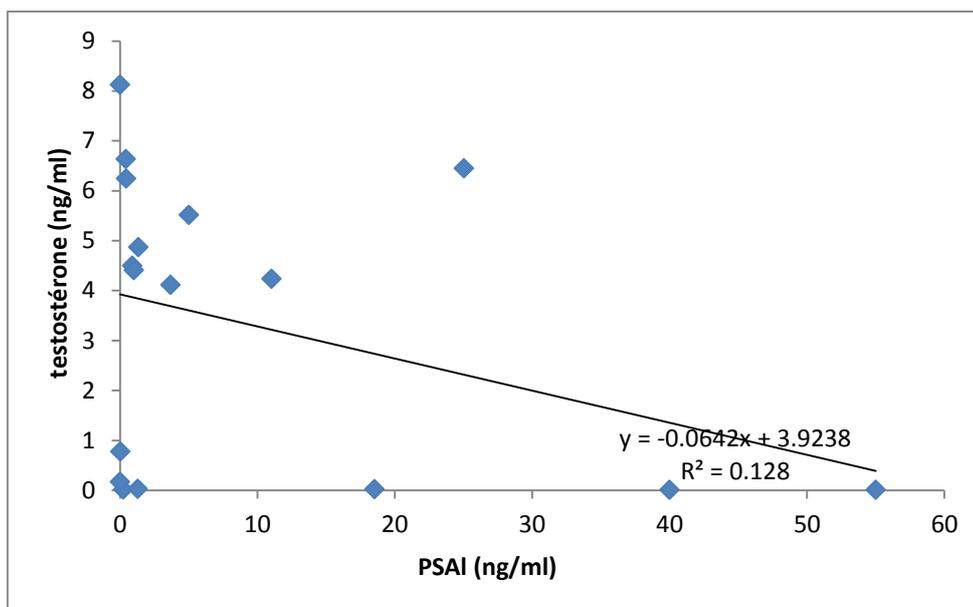


Figure 23 : La corrélation entre la testostérone et le PSAI chez les cancéreux.

II.4.3.3 La corrélation entre la testostérone et le ratio

Le graphe ci-dessous (**fig. 24**) représente la corrélation entre la testostérone et le ratio chez les cancéreux. On remarque que ce graphe et une droite linéaire avec une équation de corrélation $y = -3,1233x + 4,2339$. Avec $R^2 = 0,0859 \rightarrow R = -0,29$. Il existe une relation linéaire négative dans 29% des cas entre le taux de testostérone et le ratio avec une indépendance dans 71% des cas avec une DNS ($P=0.3$)

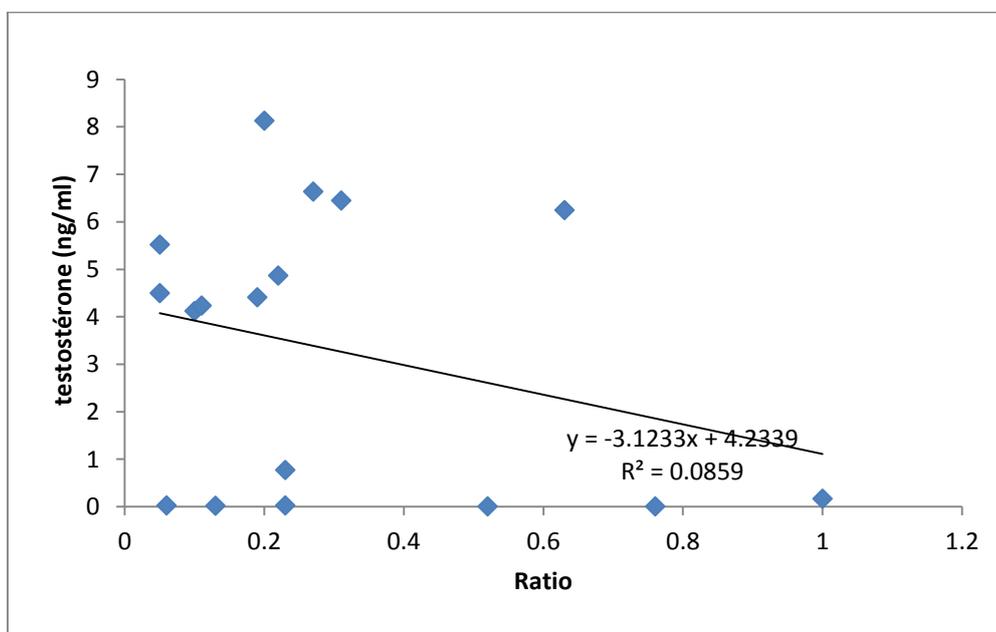


Figure 24: La corrélation entre la testostérone et le ratio chez les cancéreux.

II.5. La testostérone selon les taux de PSA (PSAI, PSA_t, ratio)

Le graphe ci-dessous (**fig.25**) représente les moyennes des quatre paramètres (PSA_t, PSAI, ratio, testostérone) pour les trois populations (suspect, HBP, CaP) (**Annexe VII**).

On remarque que les valeurs de PSA_t et PSAI sont minimales dans la population suspect, avec 4.47 ng/ml et 0,97 ng/ml respectivement. Elles sont moyennes dans la population HBP 5,18 ng/ml et 1,18 ng/ml respectivement. Par contre, elles sont maximales pour les cancéreux avec 31.76 ng/ml et 9.64 ng/ml. Les moyennes de PSA_t et PSAI pour les suspect ce rapproche a ceux des HBP. Le rapport PSAI/PSA_t (ratio) est maximal dans la population suspect et minimal pour les cancéreux et moyenne pour les HBP. Les moyennes de la testostérone sont dans les normes (2-8 ng/ml) pour les trois populations. La valeur minimale (3.30 ng/ml) se trouve dans la population cancéreux par contre la valeur maximale (4,79 ng/ml) se trouve dans population HBP. Elle est moyenne (4,24 ng/ml) dans la population suspect.

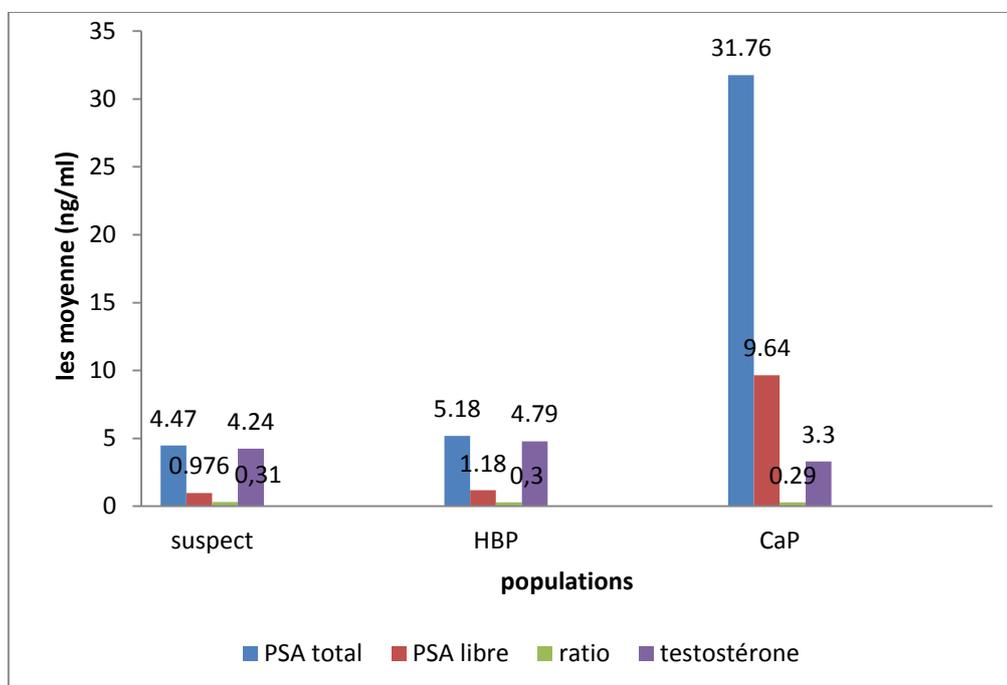


Figure 25 : Histogramme représentatif des quatre paramètres (PSA_t, PSAI, ratio et la testostérone) pour trois populations.

III. Discussion

III. 1. Discussion des résultats

Les résultats de notre étude révèlent que 57.14 % de la population est atteinte d'une HBP avec une moyenne d'âge de $70,28 \pm 8,12$ ans et 64.71% de cancéreux avec une moyenne d'âge de $69,52 \pm 5,58$ ans. Les patients âgés de plus de 60 ans ont une forte probabilité d'atteinte d'une HBP et CaP.

Ces résultats sont en accord à ceux de la littérature Andre (2015) qui montre que le CaP est une pathologie du sujet âgé. En effet, les travaux de Diatta (1998) ont montré que le risque des troubles prostatiques augmente avec l'âge sur une population de 70 sujets. Par ailleurs, les études de Biedermann s'appuyant sur de nombreuses études consacrées au CaP, notent que 75% des cas sont découverts entre 55 et 75 ans. Ces données sont superposables à nos résultats car nous trouvons, dans cette tranche d'âge, 70 % des cancers contre 57.14 % des HBP. Ceci est, par ailleurs, se rapproche des travaux de Perrin qui fait remarquer la grande fréquence de l'adénome dans les tranches d'âge intéressées par le cancer de la prostate. Par contre les travaux de Collins (1993) sur une population de 472 hommes ont montré une corrélation modeste entre le PSA et l'âge malgré que la taille d'échantillon soit très élevée.

Le 1^{er} groupe représente le taux normal de PSA_t, donc il possède le pourcentage le plus élevé (51.51%) de la population suspect. Sans oublier que le taux de PSA total augmente naturellement 0.5 ng/ml/an avant 50 ans et 0.75 ng/ml/an après 60 ans (c'est la vitesse du PSA).

La population cancéreuse dans le 1^{er} groupe est plus importante que le 3^{ème} groupe par ce qu'elle inclue des cancéreux qui ont subis une prostatectomie radicale ce qui va diminuer automatiquement le taux de PSA_t après certains jours. Les taux élevés de PSA_t sont observés aussi bien dans le CaP que dans l'HBP dans le 4^{ème} groupe. Ce dernier prouve que le risque de développer un CaP est augmenté quand le taux de PSA_t augmente.

La population suspecte dans le 4^{ème} groupe est plus importante que celle du 2^{ème} groupe, cette augmentation pourrait être expliquée par le fait que le prélèvement sanguin a été effectué à proximité de la zone d'un TR. L'infection prostatique, les biopsies prostatiques ou la chirurgie prostatique entraînent une élévation significative de la concentration sérique du PSA. Dans ces conditions.

Ceci s'accorde bien avec les différentes séries publiées par Torregrossa (2003), Beaudoux et Durand (2008) et Frich (2013) qui affirment que le risque des troubles prostatiques (HBP et CaP) augmente en fonction du PSA.

De tels taux de PSA chez les suspects peuvent être en rapport avec des pathologies non prostatiques à type de troubles métaboliques. A ce titre, Huber signale les hyperlipidémies ou l'hyperbilirubinémie comme pouvant perturber le taux de PSA.

Nos résultats se rapprochent à ceux d'Allain concluant sur des études menées par Stamey (1989) qui mentionne que le PSA ne s'élève guère au-dessus de 20 ng/ml dans les adénomes.

À l'heure actuelle, seuls trois facteurs de risque de l'HBP et du cancer de la prostate ont été fermement établis; ce sont tous non modifiables: l'âge, la race, et une histoire familiale positive du cancer de la prostate. Cependant, de nombreux facteurs modifiables ont également été impliqués dans le développement du cancer de la prostate. Dans notre étude, nous résumons les données épidémiologiques pour les facteurs comportementaux sélectionnés (tabac, alcool et obésité) par rapport à l'apparition de l'HBP et du cancer de la prostate.

Dans notre étude, la population suspect englobe 22.72 % d'alcooliques et 36.36 % de tabagiques. Alors que la population de l'HBP contient 23.80 % d'alcooliques ($p=0,78$, $OR=1,06$) et 28.57 % des tabagiques ($p=0,58$, $OR=0,70$) et la population cancéreuse contient juste 5.88 % d'alcooliques ($p=0,20$, $OR=0,2$) et 5.88 % de tabagiques ($p=0,06$, $OR=0,11$). L'alcool n'exerce probablement aucune influence importante sur le développement de l'HBP et du cancer de la prostate. Plusieurs facteurs, tels que le tabagisme et l'obésité, montrent une faible association avec l'incidence de l'HBP et du cancer de la prostate, mais une relation positive avec la mortalité par cancer de la prostate.

En outre, plusieurs gènes peuvent modifier les résultats de l'étude, mais les données concernant les interactions gènes-environnement spécifiques sont actuellement rares. Malgré des améliorations importantes dans notre compréhension des facteurs de risque de l'HBP et du CaP au cours des deux dernières décennies, les connaissances actuelles ne permettent pas de recommandations définitives pour les interventions comportementales préventives spécifiques.

En 2012, une enquête a été menée par Leitzmann et Rohrmann dans une clinique d'épidémiologie sur les facteurs de risque pour l'apparition du CaP: l'âge, le lieu et les corrélats comportementaux et a montré que le tabagisme est estimé à causer environ 30% de tous les cancers dans le monde entier, mais le tabagisme n'a généralement pas été considéré comme un facteur de risque pour le CaP. Cependant, une récente méta-analyse de 24 études de cohorte a rapporté une augmentation statistiquement significative du risque du CaP chez les gros fumeurs ($RR = 1,22$; $IC \text{ à } 95\% = 1,01 \text{ à } 1,46$, le plus élevé par rapport à la plus basse des cigarettes / jour).

Contrairement à l'incidence du CaP, le tabagisme est positivement associé à la mortalité par un CaP, les fumeurs ayant 14% plus de risques de mourir d'un CaP que les non-fumeurs ($95\% \text{ CI} = 1,06 \text{ à } 1,19$) 0,47. Fumer peut favoriser le développement de tumeurs hormono-sensibles plus agressives à travers de nombreux mécanismes, notamment des effets sur les taux d'hormones stéroïdes sexuels, des mutations dans des gènes suppresseurs de tumeur et l'exposition continue à des carcinogènes tels que des hydrocarbures aromatiques polycycliques contenus dans les cigarettes.

Le premier métabolite de l'alcool, l'acétaldéhyde, est un puissant cancérigène, et la consommation d'alcool est considérée comme un facteur de risque pour de nombreux cancers. Dans une méta-analyse de 50 cas-témoins et 22 cohortes (publié jusqu'en 2010), le risque relatif de toute consommation d'alcool par rapport à l'alcool non occasionnelle était de 1,06 (IC à 95% = 1,01 à 1,10). Dans l'étude prospective européenne sur le cancer et la nutrition cohorte, la consommation d'alcool n'a pas été associée à un risque du CaP, quel que soit le type de boisson et le stade et le grade de la maladie. Par comparaison, une étude du National Institutes of Health et l'association américaine des personnes retraitées alimentation et la santé a indiqué que la consommation de boissons alcoolisées 6+ / jour était liée à un risque accru du CaP non avancé (RR = 1,25; IC à 95% = 1,13 à 1,37) mais il n'y avait pas d'association avec le CaP avancé et une association inverse avec la prostate fatale. Dans les professionnels de la santé «Follow-up Study », la consommation d'alcool n'a pas été associée au CaP dans l'analyse globale, mais il y avait un risque accru du CaP chez les hommes avec une surconsommation de l'alcool. Comme le CaP se développe éventuellement sur plusieurs décennies, il peut être que les habitudes de consommation à long terme qui sont liés à un risque du CaP plutôt que le comportement proche de diagnostic potable.

Ainsi que plusieurs associations comme la fondation du CaP qui a publiée sous le nom de : Comprendre le CaP, facteurs de risque qu'il n'y a pas de lien entre l'alcool et le risque d'un CaP.

Malgré la faible taille de notre échantillon, il existe une augmentation du taux du PSA_t avec l'âge. Une explication pourrait être l'existence d'une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ou d'une augmentation du volume de la prostate dont la fréquence augmente avec l'âge. À partir de 60 ans, chez un homme sans un CaP cliniquement évident, la concentration sérique du PSA augmenterait environ de 3,2 % par an.

Nos résultats concordent avec ceux l'étude de Ventura et ses collaborateurs publiée en 2003 sur 569 sujets est qui a montré que les niveaux élevé de PSA sont fréquents chez les sujets âgés sans signe de malignité de la prostate et qui a suggéré la possibilité de considérer des valeurs de PSA entre 4 et 10 ng/ml comme une indication de bénignité.

En effet, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre l'âge et le PSA total, le PSA libre, le ratio et la testostérone pour les deux populations (HBP et CaP). Les résultats de notre étude ne concordent pas avec les données théoriques. Ceci peut être dû au manque de puissance statistique.

Nous n'avons pas mis en évidence une corrélation entre le PSA_t et la testostérone dans les trois populations : suspect (p=0.5, r=-0.13), HBP (p=0.5, r=0.1) et CaP (p=0.5, r=-0.16) par ce que Beaucoup de patients très âgés présentant des carences en testostérone surtout les cancéreux.

On a détecté une corrélation entre le PSAI et la testostérone dans la population HBP ($p=0.04$, $r=-0.033$) mais pas dans les populations : suspect ($p=0.5$, $r=0.07$) et CaP, ($p=0.1$,

$r = -0.35$). Nous avons mis en évidence de corrélation entre le ratio et la testostérone dans la population HBP ($p=0.01$, $r=-0.28$) et dans la population CaP ($p=0.3$, $r=-0.29$) dont le ratio se diminue proportionnellement avec la testostérone. Par contre, aucune corrélation n'a été détectée dans la population suspect ($p=0.1$, $r=0.34$).

Nos résultats concordent avec les Séries de Dach (2007-2013) qui montrent l'idée que la testostérone est en quelque sorte responsable du CaP est un mythe médical et qu'ils existent des niveaux inférieurs de la testostérone qui sont associés à un CaP à un mauvais pronostic. En effet, la testostérone plus faible a été associée à la mortalité de toutes causes chez les hommes dans l'étude de European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Ceci est juste un dogme enraciné en face de l'urologie et il a été démontré par des études de biopsie de Morgentaler et Rhoden.

Les travaux de Morgentaler, Guay et Buvat en 2006 sous le titre : La testostérone et le CaP: une perspective historique sur un mythe moderne. Ils ont démontrés que cette perspective historique n'a aucune base maintenant.

Vaucher et ses collaborateurs en 2011 ont trouvés que la croyance traditionnelle, affirmant que la testostérone entraîne la croissance du cancer de la prostate, a été réexaminée au regard des résultats de récentes études. Ces résultats semblent indiquer que les androgènes, dans des valeurs physiologiques, ont une capacité limitée à stimuler la croissance des cellules cancéreuses au niveau prostatique. Le modèle de saturation permet en partie d'expliquer cette interaction.

Les travaux de Jin Mo Koo Et Bong Suk Shim en 2010 montrent que la testostérone sérique n'a présenté aucune corrélation avec le PSA ($P > 0.05$). Nos résultats montrent que le niveau de la testostérone sérique au moment du diagnostic était sans rapport avec le risque et l'agressivité du Cap et du PSA. Des études supplémentaires à long terme de suivi sont nécessaires pour expliquer le mécanisme possible et la relation entre la testostérone, le PSA, HBP et le CaP.

L'étude de Grober et ses collaborateurs publiée en 2008 montre qu'aucune corrélation significative n'a été identifiée entre le PSA et la testostérone.

Une étude de Mahmoud et ses collaborateurs publiée en 2011 a montrée qu'il n'y a aucune relation entre les niveaux du PSA et de la testostérone sérique dans deux régions géographiques différentes de la Turquie.

La moyenne de PSA total de la population suspect est supérieure à 4 ng/ml ; on a constaté 5 cas des 22 suspects. Donc la population suspect est constituée de 17 sujets sains et de 5 sujet atteinte d'une HBP eu d'un CaP. On a remarqué que les moyenne de PSA des suspect se rapprochent à celles des HBP donc on constate que les 5 sujets sont des HBP ce qui a été prouvé par des TR. Les implications cliniques de ces résultats sont discutées.

Dans la population HBP, la moyenne de PSA_t se situe entre 4 et 10 ng/ml. Par contre, elle est supérieure à 10 ou 20 ng/ml dans la population cancéreuse. La moyenne du ratio est supérieure à 0.25 dans les trois populations.

L'étude de Tolga Gulpinar et ses collaborateurs publiée en 2014 montre que l'utilisation du ratio chez les patients ayant des niveaux du PSA de 4-10 ng/ml devrait améliorer la spécificité du dépistage du PSA et de réduire le nombre de biopsies inutiles. Les changements liés à l'âge justifient une enquête plus approfondie dans une population importante, multicentrique et multinationale pour améliorer l'utilisation clinique des seuils du ratio.

Les travaux d'Alexandre de la taille et ses collaborateurs publiée en 1997 rapporte que la mesure du rapport PSA L/T permet d'augmenter la spécificité de la détection des CaP chez les patients ayant un PSAT entre 4 et 10 ng/ml avec un toucher rectal normal, conduisant ainsi à réduire le taux de biopsies inutiles et de poser plus précocement dans un suivi périodique l'indication pertinente de ces prélèvements. On a remarqué dans la population HBP que l'augmentation de PSA_t est proportionnelle à celle de la testostérone par rapport à la population suspecte avec un cas d'un sujet très âgé avec un taux de testostérone inférieure à 2 ng/ml et un cas avec un taux de testostérone supérieur à 8 ng/ml (11,11 ng/ml).

Pa contre, pour la population cancéreuse, l'augmentation du PSA_t est inversement proportionnelle à celle de la testostérone par rapport à la population suspect avec un seul cas présentant un taux de testostérone supérieure à 8 ng/ml (8,13 ng/ml) et 7 cas de sujets très âgés avec des taux de testostérone inférieure à 2 ng/ml. Précédemment, on n'a pas pu trouver une corrélation entre le PSA_t et la testostérone. Donc la diminution de la testostérone est liée à l'âge et non au PSA_t. La diminution de la testostérone est un facteur important chez les hommes soupçonnés de souffrir d'andropause. Toutefois, à mesure que les hommes vieillissent, non seulement leur organisme produit moins de testostérone, mais il y a une élévation du taux d'une autre hormone qui elle, retire de la circulation sanguine la testostérone utilisable; il s'agit de la globuline liée aux hormones sexuelles (SHBG). Les troubles sexuels causés par la diminution de la testostérone sont marqués non seulement par la réduction des fréquences des érections matinales, par l'impuissance et par les relations sexuelles insatisfaisantes mais aussi par des testicules mous de taille réduite et par une prostate gonflée.

D'autres études avec plus de patients sont nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires et étudier l'impact des régions géographiques sur les caractéristiques oncologiques du CaP et d'autres maladies urologiques.

III. 2. Limites de l'étude

Notre étude présente des limites considérables affectant à la fois la précision et la validité des résultats.

Concernant la précision des résultats, nous n'avons pu inclure dans notre étude que 60 patients. Compte tenu du fait que la puissance statistique est directement liée la taille de l'échantillon, un tel effectif faible est susceptible de ne pas permettre de mettre en évidence certaines relations qui existent réellement.

Le choix du groupe étudié était porté sur des patients qui n'ont pas arrêtés leur suivi, il ne comprenait pas les malades dont le suivi a été interrompu (HBP et cancer).

Les données ont été récoltées directement à partir des fiches de renseignement des malades remplis par les médecins traitants après avoir interrogé leurs malades, ces dernières sont directement liées au degré de sincérité des réponses lors de l'interrogatoire.

L'échantillon étudié des patients atteints d'une HBP et d'un CaP n'est pas représentatif de la population de la wilaya de Tizi-Ouzou et les résultats observés, malgré leurs caractères purement descriptifs et qualitatifs, ne peuvent être extrapolés à l'ensemble de la populatio

Conclusion et perspectives

Le cancer de la prostate est devenu le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme de plus de 60 ans. Ce problème de santé publique devient de plus en plus important du fait de l'augmentation de la durée de vie.

Le dosage du PSA aide à détecter le CaP et l'HBP à un stade précoce et asymptomatique. Plus le diagnostic du cancer est fait à un stade précoce, plus les chances de guérison du patient sont élevées. Le PSA aide aussi à surveiller la réaction au traitement du cancer ou bien l'apparition d'une récurrence ou l'évolution de la maladie. Donc le vrai débat n'est pas de savoir s'il faut dépister ou non, mais de se demander face à chaque cas, s'il faut traiter ou pas (**Andriole et al ; 2009**).

Malgré son manque de spécificité, le PSA reste un marqueur tumoral de choix pour le diagnostic précoce ainsi que dans le suivi de la maladie et cela grâce à sa stabilité mais aussi à l'affinement de certains paramètres (tranche d'âge, ratio) qui augmente sa sensibilité.

Au terme de ce travail, nos résultats nous ont permis de révéler une corrélation entre le PSA et l'âge pour la population suspect par contre nous n'avons pas pu mettre en évidence une corrélation chez les HBP et les cancéreux à cause du manque de la puissance statistique.

Nous n'avons pas mis en évidence une corrélation entre le PSA et la testostérone dans les trois populations. La relation entre la testostéronémie et l'incidence d'une HBP ou d'un CaP reste floue. D'autre part, aucun lien n'était trouvé entre les facteurs de risque et l'HBP et CaP.

Sur le plan clinique, le TR reste le meilleur moyen de diagnostic de l'HBP. Certains disent que la biopsie reste le seul outil de diagnostic crédible d'un CaP sur le plan anatomopathologique mais en réalité une biopsie négative n'écarte pas totalement l'existence d'un CaP. Dans moins d'un cas sur cinq, il est possible qu'il y ait malgré tout un CaP et que les prélèvements aient manqué la zone tumorale (**Freedland et al ; 2009**).

Pour conclure, comme perspectives de notre travail, il existe d'autres marqueurs prostatiques tumoraux qui ne font pas partie des recommandations que ce soit de l'Anaes ou des différentes sociétés savantes : Phosphatases acides (PAC) ancien marqueur, Prostate specific membrane antigen, Human glandular kallikrein (hGK1,hk2), Prostate inhibitory peptide, Prostate mucin antigen, Ig binding factor, Early prostate cancer antigen, proPSA/PhiPSA, PCA3...etc. De nouveaux biomarqueurs plus spécifiques du CaP sont en cours d'étude pour améliorer la sensibilité et la spécificité du PSA vis-à-vis du CaP.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- BABLOK W & al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:783-790
- BELANGER A, VAN HALBEEK. H, Molecular mass and carbohydrate structure of prostate specific antigen: studies for establishment of an international PSA standard.
- BOCCON-GIBOD, L. STEG. A , La prostate. Editions Hermann, Paris, 1989, 94 pages.
- CATALONA WJ, SMITH DS, WOLFERT RL. Evaluation of Percentage of Free Serum Prostate-Specific Antigen to Improve Specificity of Prostate Cancer Screening. *JAMA* 1995;274: 1214–20.
- COOPER C.S, PERRY P.J, SPARKS A. & al, "Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men". *J.Urol.*, 1998 : 159, 441-443.
- CHRISTENSSON, A., LAURELL, C. B., et LILJA, H. (1990) Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *European Journal of Biochemistry*, 194(3), 755-63.
- CHRISTENSSON A, BJORK T, NILSSON O, & al, Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer, *J Urol* 1993 Jul;150(1):100-5.
- DIATTA, Lafi charles. « Dosage radioimmunometrique de PSA dans HBP et cancer de la prostate », Thèse de Doctorat en pharmacie : Université Chekh Anata Diop de Dakar. janvier 2005.
- DE LA TAILLE Alexandre, Pathologies de la prostate, Edition ESTEM, Paris. 1998, 111 pages.
- DEMICHELIS F, RUBIN M. TMPRSS2-ETS fusion prostate cancer : Biological and clinical implications. *J Clin Pathol* 2007;60:1185-6.
- GUINAN P.D, SADOUGHI W., ALSHEIK H., & al, "Impotence therapy and cancer of the prostate". *Am. J. Surg.*, 1976 : 131, 599-600.
- HAMMOUDA, D & al. Registre des tumeurs d'Alger. 2011.
- HUGGINGS C, HODGES CV. Studies on prostatic cancer. I. The effet of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1:293.
- JUHL UM, RIPPEGATHER G, WELLER J, ZAWTA B. Important Facts on Reproduction Medicine/Fertility Diagnosis, Questions and Answers. 1994; Boehringer Mannheim.
- KURIYAMAM, & al Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980 Dec;40(12):4658-62.

- KAUFMAN JM, VERMELEN A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;26:833-76.
- LUDERER A.A, CHEN Y-T, SORIANO TF, & al, Measurement of the Proportion of Free to Total Prostate-Specific Antigen Improves Diagnostic Performance of Prostate-Specific Antigen in the Diagnostic Gray Zone of Total Prostate-Specific Antigen. *Urology* 1995;46:187-94.
- LILJA H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein 1985 Nov;76(5):1899-903.
- LILJA H., CHRISTENSSON A., DAHLEN U. et al. Prostate specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1 antichymotrypsin. *Clin. Chem.*, 1991, 37, 1618-1625.
- LOUGHLIN K.R., RICHIE J.P, "Prostate cancer after exogenous testosterone treatment for impotence". *J.Urol.*, 1997 : 157, 1845.
- MEIKLE A.W., ARVER S., DOBS A.S, & al, "Prostate size in hypogonadal men treated with a nonscrotal permeation-enhanced testosterone transdermal system". *Urol.*, 1997 : 49, 191-196.
- MC COMMACK , R. T., & al (1995) Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology*, 45(5), 729-44.
- MONGE, Marie. *Cancérologie et biologie Marqueurs tumoraux organe par organe*. Ed. Elsevier Masson, 313 pages.
- MOKHTAR HC & al. Registre du cancer Sétif : Le cancer à Sétif 1986-2005 (Algérie) : incidences, tendances et survie, Vol 2, *Journal africain du cancer*, 2010. Pages 245-258.
- NIESCHLING E, BEHRE HM. *Testostéron Action, Deficiency, Substitution*. Springer Verlag 1990. ISBN 3-540-52763-x, ISBN 3-387-52760-x.
- NIESCHLAG E, SWEDERLOFF R, BEHRE H, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males : ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl* 2006;27:135-7.
- OESTERLING JE. Antigène spécifique de prostate : Une évaluation critique du marqueur de tumeur le plus utile pour l'adénocarcinome de la prostate. *J Urol* 1991 ; 145:907-23.
- PIIRONEN T, PETTERSSON K, SUONP M, *et al*. *In Vitro* Stability of Free Prostate-Specific Antigen (PSA) and Prostate-Specific Antigen (PSA) Complexed to α 1-Antichymotrypsin in Blood Samples. *Urology (Suppl. 6A)* 1996;48:81-6.
- PRIMUS FJ, KELLEY EA, HANSEN HJ, *et al*. "Sandwich"-Type Immunoassay of Carcinoembryonic Antigen in Patients Receiving Murine Monoclonal Antibodies for Diagnosis and Therapy. *Clin Chem* 1988;34:261-4.

- PRESTIGIACOMO AF, LILJA H, PETTERSSON K, et al, A comparison of the Free Fraction of Serum Prostate Specific Antigen in Men With Benign and Cancerous Prostates. The Best Case Scenario U Urol, 1996 ; 156-350-4.
- PARTIN AW, OESTERLING JE, The Clinical Usefulness of Percent Free Prostate-Specific Antigen. *Urology (Suppl. No. 6A)* 1996; 48:1-87.
- PARTIN AW, OESTERLING JE. L'utilité clinique de l'antigène spécifique de prostate, Urol 1994 ; 152:1358-68.
- PERLEMUTER, L ; OBRASKA, P ; QUEVAUVILLIERS, J. Dictionnaire pratique de Thérapeutique médicale, 6^e édition. Elsevier Masson, Paris 1989, 1795 pages.
- ROBEL P., JARDIN A., Androgènes et prostate. *Progr.Urol.*, 1991 : 1, 476-483.
- RAHIM, M. « Dosage de certain marqueur de cancer de la prostate. 32. Obtention de diplôme supérieure en biologie : biochimie : université des science et de technologie : 2004-2005.
- RUNNEBAUM B, RABE T. Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin Springer Verlag 1994; Band 1:36-38,70,116 Band 1:39-40, 520-521, 593-594, 422-423. ISBN 3-540-57345-3, ISBN 3-540-57347-x.
- STAMEY TA, YANG N & al, Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate, *N Engl J Med*, 1987 Oct 8;317(15):909-16.
- STENMAN U.H., LEINONEN J., ALFTHAN H. et al. A complex between prostate specific antigen and alpha 1 antichymotrypsin is the major form of prostate specific antigen in serum of patients with prostatic cancer : assay of the complex improves clinical sensibility for cancer. *Cancer Res.*, 1991, 51, 222-226.
- SCHROFF RW, FOON KA, BEATTY SM, et al. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Res* 1985;45:879-85.
- TENOVER JS, MATSUMOTO AM, PLYMATE SR, et al. The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion : Response to clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65: 1118-26.
- TOUDEFT F, & al. registre des tumeurs de la Wilaya Tizi-Ouzou, 2004-2005. Centre Hospitalo-Universitaire de Tizi-Ouzou, Direction de la santé de la population de Tizi-Ouzou
- TIETZ NW. Clinical Guide To Laboratory Tests. 3e édition. Philadelphie, Pa: WB Saunders Co 1995:578.
- THIENPON L, VERHSEGHE PG, VAN BRUSSEL KA, & al, Estradiol-17- β Quantified in Serum by Isotope Dilution-Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *ClinChem* 1988(34);10:2066-2069.

- VASHI AR, WOJNO KJ, HENRICKS W, *et al.* Determination of the “Reflex Range” and Appropriate Cutpoints for Percent Free Prostate- Specific Antigen in 413 Men Referred for Prostatic Evaluation Using the AxSYM System. *Urology* 1997;49:19–27.
- Watt KWK, Lee PJ, M’Timkulu T, Chan WP, Loo R. Human prostate-specific antigen: Structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83:3166–3170.
- WOODRUM D, FRENCH C, SHAMEL LB. Stability of Free Prostate- Specific Antigen in Serum Samples Under a Variety of Sample Collection and Sample Storage Conditions. *Urology (Suppl. 6A)* 1996;48:33–9.
- WHEELER MJ. The determination of bio-available testosterone. *Ann Clin Biochem* 1995;32:345-357.
- WEMYSS-HOLDEN S.A, HAMDY F.C, & al, "Steroid abuse in athletes, prostatic enlargement and bladder outflow obstruction - is there a relationship ?".*Br.J.Urol.*, 1994 : 74, 476-478.
- WU CT, ALTUWAIJIRI S, RICKE WA, *et al.* Increased prostate cell proliferation and loss of cell differentiation in mice lacking prostate epithelial androgen receptor. *Proc Nat Acad Sci*. 2007; 104: 12679-12684.
- WU FC, TAJAR A, PYE SR, *et al.* Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors : The European male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2737-45.
- WANG X, KEUITHOF de Julio M, ECONOMIDES K, *et al.* A luminal epithelial stem cell that is a cell of origin for prostate cancer. *Nature* 2009;461:495-500.

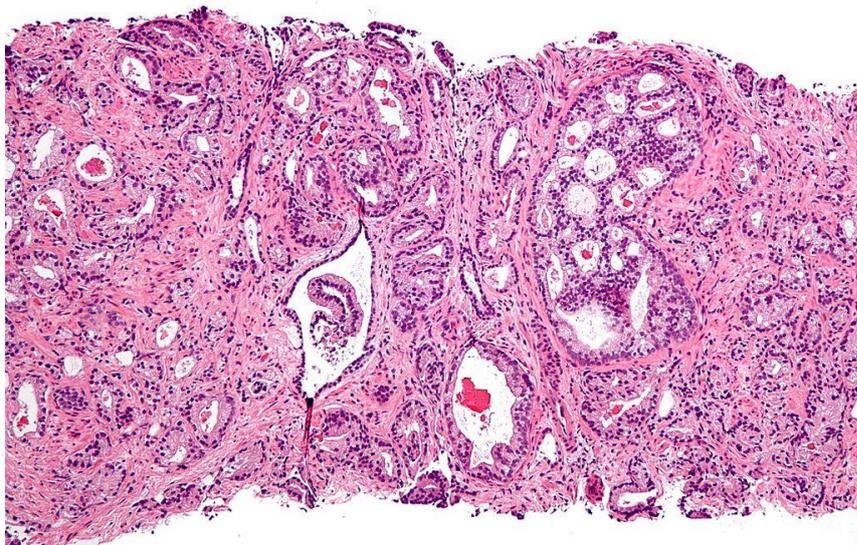
Annexes

Annexe I

CLASSIFICATION TNM-GRADE HISTOPRONOSTIQUE

1. Histologie du cancer de la prostate : score de Gleason

Score de 6	cancer de la prostate bien différencié et de bon pronostic (exceptionnellement il est rapporté un score de 5)
Score de 7	cancer de la prostate moyennement différencié pouvant se reclasser en 2 formes les 3 +4 et les 4 + 3 ayant une agressivité différente.
Score de 8 à 10	cancer de la prostate peu différencié, de mauvais pronostic. Ce score est donc basé sur l'aspect des glandes au sein de la tu.



Cancer de la prostate avec modèle de Gleason.

CLASSIFICATION TNM 2009

1. Classification clinique

T : Tumeur primitive

T0 : Absence de tumeur

T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie

T1a < 5 % du tissu résèque et score de Gleason 6
T1b > 5 % du tissu résèque et/ou score de Gleason 7
T1c : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies
T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
T2c : Atteinte des deux lobes
T3 : Extension au-delà de la capsule
T3a : Extension extra-capsulaire
T3b : Extension aux vésicules séminales
T4 : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée
N : Ganglions régionaux
NX : ganglions régionaux non évalués
N0 : Absence de métastase ganglionnaire
N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)
N1mi : Métastase ganglionnaire < 0,2 cm
M : Métastases à distance
M0 : Absence de métastases à distance
M1 : Métastases à distance
M1a : Ganglions non régionaux
M1b : Os
M1c : Autres sites

2. Classification anatomopathologique (pTNM)

pT0 : Absence de tumeur identifiée après prostatectomie
pT2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
pT2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
pT2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
pT2c : Atteinte des deux lobes
pT3 : Extension au-delà de la capsule
T3a : Extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale incluant le col vésical
T3b : Extension aux vésicules séminales (uni- ou bilatérale)
T4 : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral externe, rectum, muscles releveurs de l'anus, paroi pelvienne) (**Saloman et al., 2013**).

3. R : reliquat tumoral postopératoire

L'absence ou la présence d'un reliquat tumoral après une prostatectomie totale (marges chirurgicales) est décrite dans la classification UICC (Union internationale contre le cancer) à l'aide du symbole R. Les marges après la prostatectomie sont codées comme suit :

- Rx : non évalué
- R0 : Absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique

- R1 : Reliquat microscopique (focal ou étendu à préciser). Il est alors précisé sur le compte rendu anatomopathologique la longueur de la marge, ce qui est un critère pronostique reconnu
- R2 : reliquat macroscopique

4. Classification de d'AMICO

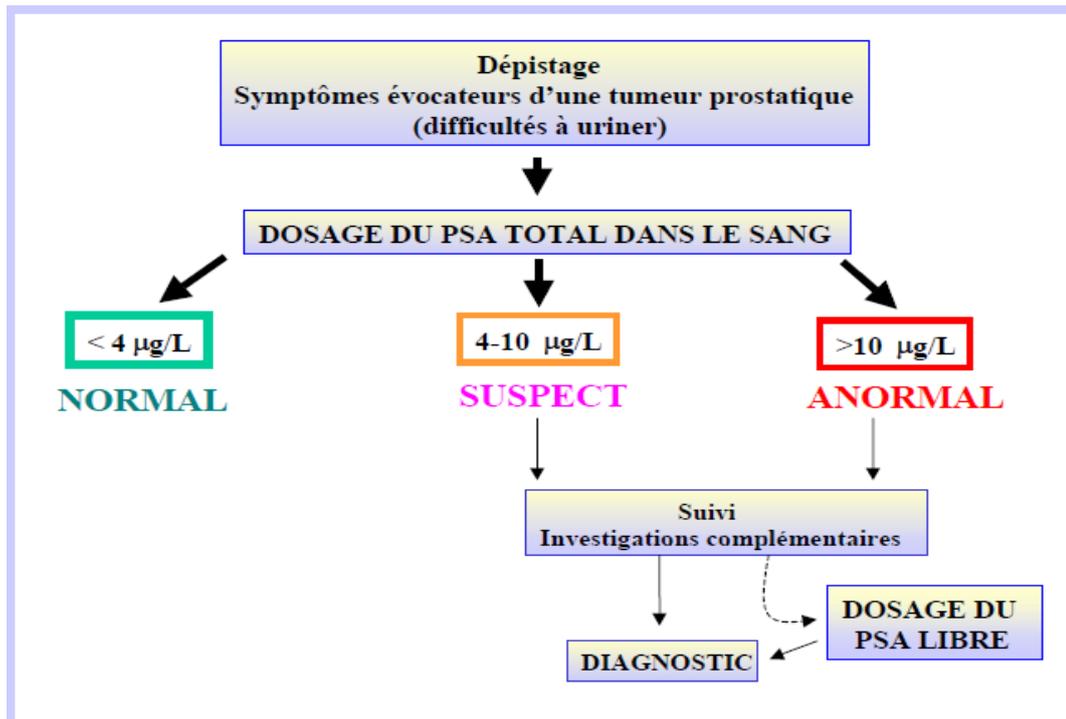
Afin de mieux guider la prise en charge, D'Amico a proposé de classer les cancers en trois groupes en fonction de leur risque de progression (Salomon et al., 2013).

Groupe à faible risque	PSA < 10 ng/mL ET score de Gleason ≤ 6 ET stade clinique T1c ou T2a
Groupe à risque intermédiaire	PSA compris entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade T2b.
Groupe à haut risque	PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason ≥ 8 ou stade clinique T2c

Classification anathomopathologique des tumeurs de la prostate (OMS 2002)	
Hyperplasie bénigne	Nodule stromal, léiomyome, tumeur phyllade
Tumeurs malignes	Adénocarcinomes, Carcinomes non glandulaires, Tumeurs non épithéliales: sarcomes, lymphomes primitifs.
Tumeurs secondaires	par contiguïté, secondaires d'une hémopathie ou métastatiques.

Annexe II

Tableau des incidences pronostiques de la valeur du PSA au diagnostic (Boissier, 2011).		
Valeur du PSA (ng/ml)	Risquedecancer	Stade du cancer
3 à 10	30 %	Très précoce et curable dans + de 8 cas sur 10
10 à 30	75 %	Précoce et curable dans 5 cas sur 10
30 à 100	90 %	Avancé noncurable, présence de métastases ganglionnaires
100 à 1000	100 %	Tardif noncurable avec présence de métastases osseuses.



Démarche de dépistage d'une tumeur prostatique.

Les symptômes de l'HBP et du CaP

- Des envies d'uriner fréquentes.
- Une miction plus longue (troubles de la miction).
- Des infections urinaires : une vessie qui ne se vide pas complètement favorise la prolifération de bactéries.
- La rétention aiguë d'urine dans la vessie : lorsque l'urètre est complètement comprimé, il devient impossible d'uriner ; ce qui cause des douleurs aiguës
- Des calculs dans la vessie : des dépôts de minéraux peuvent se produire.
- Une distension des parois de la vessie : l'hypertrophie bénigne de la prostate peut accélérer le vieillissement de la paroi de la vessie.
- Des dommages aux reins: la rétention chronique d'une certaine quantité d'urine dans la vessie et les infections urinaires à répétition peuvent compromettre des insuffisances rénales.

Annexe III

Les tests courants du dépistage du HBP et du cancer.	
Toucher rectal (TR)	Le médecin insère son doigt dans le rectum pour palper la prostate et vérifier l'existence d'irrégularité ; ce moyen est le plus ancien et le plus simple sur le plan technique. Malgré sa simplicité, la technique comporte toutes fois des limites importantes puisque seules les parties postérieure et latérale de la prostate sont accessibles à la palpation son efficacité semble liée à l'expérience du praticien (Mettlin et al., 1991 ; Ghouadni et al., 2003).
Dépistage radiologique (échographie transrectale)	Grâce aux échos produits par un faisceau d'ultrasons et interprétés par un ordinateur, le médecin peut obtenir une représentation (image échographique) de la prostate ; elle permet, au moment de la biopsie la mesure du volume prostatique et par fois une appréciation des zones tumorales et de préprostatique. Il existe d'autres modes d'imagerie tels que l'IRM (imagerie par résonance magnétique).
Biopsie	est un prélèvement, le plus souvent à l'aiguille, d'un fragment de tissu qui sera analysé au microscope. On parle d'examen histologique réalisé par un médecin anatomopathologiste. (Ghouadni et al., 2003; Crawford et al., 2004).
Un dosage du PSA sérique	Le dosage du taux de PSA permet essentiellement de suspecter un cancer de la prostate associé à l'HBP
La créatinine	Le dosage de la créatinine permet d'évaluer le haut appareil urinaire et de dépister une insuffisance rénale chronique
ECBU(examen cyto-bactériologique des urines)	examen qui recherche des éléments anormaux (cellules, cristaux) et la présence de bactéries dans les urines.
Débitmètre	Permet d'objectiver et quantifier la dysurie. Pour pouvoir interpréter un débitmètre, un volume uriné supérieur à 150 mL est nécessaire. Les paramètres étudiés au cours du débitmètre sont : le volume uriné, le débit maximal, le débit moyen, et le temps mictionnel (Beaudeau et Durand, 2008).

Annexe IV

Tableau récapitulatif des différents réactifs utilisés en fonction des dosages effectués

Dosage	Réactifs	Ph	Concentration	Volume	Firme
PSA (total+libre)	<p>R1 : microparticules recouvertes d'anticorps anti-PSA (sourismonoclonal) dans du tampon de TRIS. conservateur :agentsantimicrobiens</p> <p>R2 : Diluant de dosage, tampon TRIS contenant des stabilisateurs de protéinesbovines.</p> <p>R3 : conjugué d'anti-PSA(sourismonoclonal) marqué par acridinium. -solution salinetamponnée aux phosphates de TRIS contenant des stabilisants des protéines bovines. -le peroxyde d'hydrogène. -l'hydroxyde de sodium. conservateur:agentsantimicrobiens.</p>	5.0	<p>10ng/mL.</p> <p>1,32%</p> <p>0.35N</p>	<p>6.6 ml pour une bouteille de 100 essais</p> <p>5.9 ml pour une bouteille de 100 essais</p>	ARCHITECT Plus I 2000 SR Abbott
Testostérone	<p>R1: microparticules tapissées de streptavidine. -conservateur : agentsantimicrobiens</p> <p>R2 : Acantitestostérone~biotine. anticorps monoclonaux de souris anti-testostérone marqués à la biotine -tampon phosphate. -conservateur : agentsantimicrobiens</p> <p>R2 : Peptide testostérone~Ru(bpy)2+3. -dérivé de testostérone marqué au ruthénium. - ANS/Norgestrel</p> <p>R3 : solution salinetamponnée aux phosphates de TRIS contenant des stabilisants des protéines bovines. R4 : tampon de lavage contenant du détergent.</p>	7,0	<p>0,72 mg/mL</p> <p>55 ng/mL</p> <p>40 mmol/L</p> <p>3 ng/mL</p> <p>40 mmol/L</p>	<p>6,5 mL</p> <p>8 mL</p> <p>8 mL</p>	HITACHI (Roche) Cobas e 411

UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA BOUMERDES

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Laboratoire de biochimie C.H.U Tizi-Ouzou

Service urologie/oncologie.

Annexe V

Fiche de renseignements des manifestations clinique de la prostate

I. Identification du patient (1^{er} volet)

Numéro :.....

Nom :Prénom :Age : Profession :

Adresse :Wilaya :

La race : Noir Blanc

L'environnement : Ville Campagne

Situation matrimoniale : Marié Célibataire

Hospitalisé : Oui Non

Nom de médecin traitant :

II. Données anamnestiques et cliniques des patientes (2^{eme} volet)

-Population : 1^{er} consultation HBP les patients Cancéreux

- Les patients cancéreux : Etat localisé Etat localement avancé Etat métastatique

- Les facteurs de risque:

Tabac Oui Non

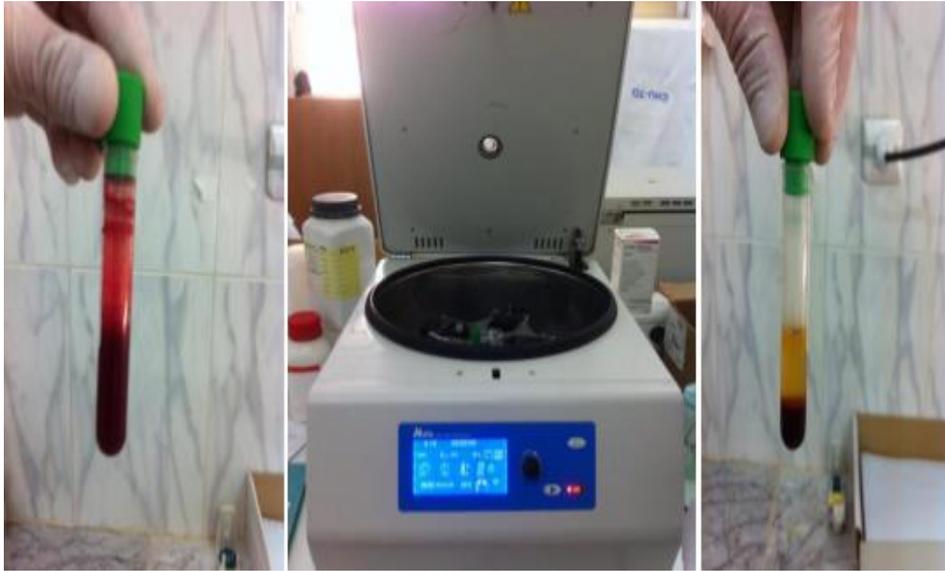
Alcool Oui Non

Obésité Oui Non

III. Examens biologiques (3^{eme} volet)

Paramètres	Valeur	Normes
PSA total		
PSA libre		
Testostérone		
Ratio		

Annexe VI



Avant la centrifugation

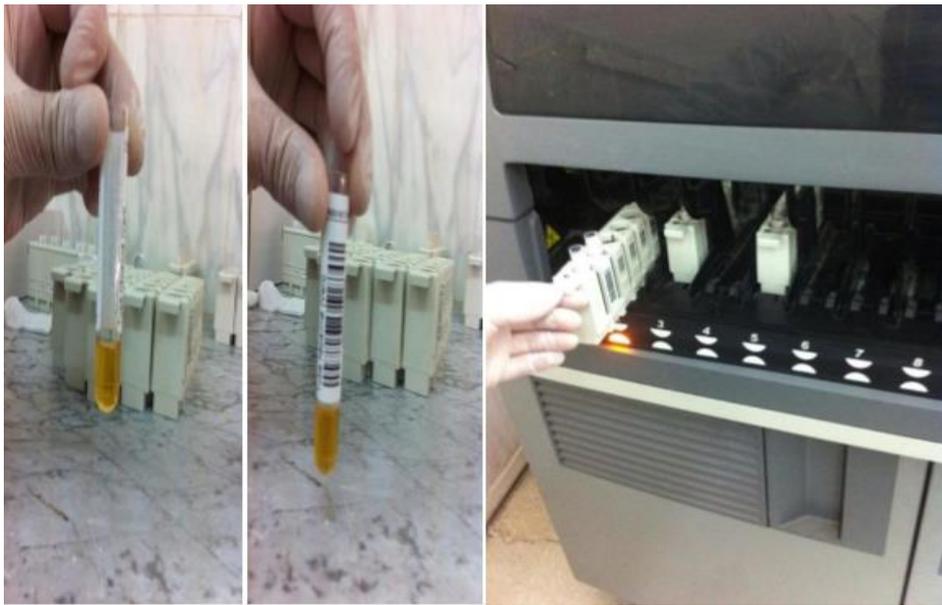


Après la centrifugation

La procédure de centrifugation



Appareil CMAA Architect i 2000 sr utilisé dans le laboratoire de biochimie de CHU de Tizi-Ouzou



Dosage de PSA (PSAt, PSAI) par l'Architect i 2000 sr.



Appareil Cobase411 utilisé au laboratoire de biochimie du CHU de Tizi-Ouzou.

Annexe VII

Tableau représentatif de la population selon le statut clinique			
Population	Suspect	HBP	Cancéreux
Effectif	22	21	17
Pourcentage (%)	36.36	35	28.33

Tableau représentatif des trois populations selon les tranches d'âge.						
Tranche d'âge (ans) (N=60).	Suspect		HBP		Cancer	
	Effectif	Pourcentage(%)	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
40-49	03	13.63	01	4.76	00	00.00
50-59	08	36.36	01	4.76	00	00.00
60-69	08	36.36	06	28.57	11	64.71
70-79	02	9.09	12	57.14	05	29.41
≥80	01	4.54	01	4.76	01	5.88

Tableau représentatif des pathologies prostatique par les groupes de PSA.						
Groupes de PSAt (ng/ml)	Suspect		HBP		Cancer	
	Effectif	Pourcentage(%)	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
PSA t < 4	17	51,51	10	30,03	06	18,18
4 <PSAt< 10	01	9,09	07	63,63	03	27,27
10 <PSAt<20	03	37,5	04	50	01	12,5
PSAt> 20	01	12,5	00	0	07	87,5

Tableau représentatif des moyennes quatre paramètres (PSAt, PSAL, ratio, testostérone) pour les trois populations (suspect, HBP, CaP).				
	PSAt	PSAL	Ratio	Testostérone
Suspect	4,47±8,77	0,97±2,18	0,31±0,15	4,24 ± 1,47
HBP	5,18±4,14	1,18±1,03	0,3±0,18	4,79±2,01
CaP	31,76±28,40	9,64±7,48	0,29±0,25	3,30±2,70

Résumé

La prostate peut être le siège de trois affections principales : Le cancer de la prostate (CaP), l'adénome de la prostate (HBP) et la prostatite. L'élévation sérique du PSA est révélatrice des pathologies prostatiques. L'objectif de cette étude est d'évaluer les relations entre l'âge et les paramètres biologiques et entre la testostérone sérique totale et le PSA en cas d'une HBP ou d'un CaP dans la région de Tizi-Ouzou. Notre étude a porté sur 60 sujets parmi ces sujets en a 22 sujets comme suspect avec un âge moyen de $59,81 \pm 10,08$ ans, 21 sujets qui présentent une HBP avec un âge moyen de $70,28 \pm 8,12$ ans et 17 cancéreux avec un âge moyen de $69,52 \pm 5,58$ ans prisent en charge au niveau du centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou (avril-juillet 2016). Nous avons effectué des dosages du PSA, PSAI et la testostérone par la méthode CMIA et ECLIA. Nos résultats montrent que l'âge moyen des patients était de $65,76 \pm 9,94$ ans. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre le PSA et la testostérone dans les trois populations : suspect ($p=0,5$, $r=-0,13$), HBP ($p=0,5$, $r=0,1$) et CaP ($p=0,5$, $r=-0,16$). On a détecté une corrélation entre le PSA et l'âge ($p < 0,01$, $R = 0,63$), le PSAI et la testostérone dans la population HBP ($p=0,04$, $r=-0,033$) sauf que dans les populations : suspect ($p=0,5$, $r=0,07$) et CaP ($p=0,1$, $r=-0,35$). Nous avons mis en évidence de corrélation entre le ratio et la testostérone dans la population HBP ($p=0,01$, $r=-0,28$) et dans la population CaP ($p=0,3$, $r=-0,29$). Par contre, aucune corrélation n'a été détectée dans la population suspect ($p=0,1$, $r=0,34$). La relation entre la testostéronémie et l'incidence d'une HBP ou d'un CaP reste floue. D'autre part, aucun lien n'était trouvé entre les facteurs de risque et l'HBP et CaP. **Mots clés:** prostate, HBP, CaP, PSA, PSAI, ratio, testostérone.

Abstract

The prostate can be home to three major diseases: PCa, BPH and prostatitis. The elevation of PSA is indicative of prostatic diseases. The objective of this study is to assess the relationship between age and biological parameters and between the total serum testosterone and total PSA in the case of an BPH or PCa in the Tizi-Ouzou region. Our study made on 60 subjects from this trial in 22 subjects as a suspect with an average age of 59.81 ± 10.08 years, 21 subjects who present a BPH with a mean age of 70.28 ± 8.12 years and 17 cancer patients with an average age of 69.52 ± 5.58 years supported at the Tizi-Ouzou university hospital from April to July 2016. We performed assays of total PSA, free PSA by CMIA and testosterone by ECLIA. Our results show that the average age of patients was 65.76 ± 9.94 years. We did not reveal any correlation between the tPSA and testosterone in the three populations: suspect ($p = 0.5$, $r = -0.13$), BPH ($p = 0.5$, $r = 0.1$) and PCa ($p = 0.5$, $r = -0.16$). We detected a correlation between the tPSA and age ($p < 0.01$, $R = 0.63$), the fPSA and testosterone in the BPH population ($p = 0.04$, $r = -0.033$) except in populations: suspect ($p = 0.5$, $r = 0.07$) and PCa ($p = 0.1$, $r = -0.35$). We have demonstrated a correlation between the ratio and testosterone in the BPH population ($p = 0.01$, $r = -0.28$) and in the PCa population ($p = 0.3$, $r = -0.29$). On the contrary, no correlation was found in the suspect population ($p = 0.1$, $r = 0.34$). The relationship between testosterone levels and the incidence of BPH or PCa remains unclear. Furthermore, no relationship was found between the risk factors and BPH and PCa. **Keywords:** prostate, BPH, PCa, tPSA, fPSA, ratio, testosterone.

ملخص

البروستاتا يمكن ان تكون موطناً لثلاثة امراض رئيسية هي : سرطان البروستاتا، تضخم البروستاتا الحميد والتهاب البروستاتا يمكن للسن ان يسبب تقلبات في تركيز مستضد البروستاتا النوعي عند الرجل. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم العلاقة بين العوامل البيولوجية و بين هرمون التستسترون في حالة وجود تضخم البروستاتا الحميد أو سرطان البروستاتا في منطقة تيزي وزو. دراستنا شملت 60 مريض من بينهم 22 مريض كمشتبه بهم مع متوسط العمر 59.81 ± 10.08 سنة ، 21 مريض يعاونون من تضخم البروستاتا الحميد مع متوسط العمر 70.28 ± 8.12 سنة و 17 مريض مصاب بسرطان البروستاتا مع متوسط العمر 69.52 ± 5.58 سنة يتابعون علاجهم في المستشفى الجامعي في تيزي وزو (افريل- جويلية 2016). قمنا بمعايرة مستضد البروستاتا النوعي الاجمالي والحر بواسطة و هرمون التستسترون بواسطة تقنية ال CMIA و ECLIA.

نتائجنا أظهرت أن متوسط عمر المرضى كان 65.76 ± 9.94 سنة. لم نكتشف أي علاقة بين المستضد البروستاتي النوعي الاجمالي و هرمون التستسترون في المجموعات الثلاثة: بهم ($p=0,5$, $r=-0,13$)، تضخم البروستاتا ($p=0,5$, $r=0,1$) و السرطان ($p=0,5$, $r=-0,16$). لقد اكتشفنا وجود علاقة بين المستضد البروستاتي النوعي الاجمالي و السن ($p < 0,01$, $R = 0,63$) و المستضد البروستاتي النوعي الحر و التستسترون في مجموعة تضخم البروستاتا ($p = 0,04$, $r = -0,033$) باستثناء مجموعتي المشتبه بهم ($p=0,5$, $r=0,07$) و السرطان ($p=0,1$, $r=-0,35$). لقد أثبتنا وجود علاقة بين نسبة المستضد البروستاتي النوعي الحر/الاجمالي و التستسترون في مجموعتي تضخم البروستاتا ($p = 0,01$, $r = -0,28$) و السرطان ($p = 0,3$, $r = -0,29$). في حين لم يتم العثور على علاقة في مجموعة المشتبه بهم ($p = 0,1$, $r = 0,34$). لا تزال العلاقة بين مستويات التستسترون و تضخم البروستاتا الحميد و السرطان غير واضحة و علاوة على ذلك، لم يتم العثور على علاقة بين هذين الأخيرين و عوامل الخطر. **كلمات البحث:** البروستاتا، تضخم البروستاتا الحميد، سرطان البروستاتا، المستضد البروستاتي النوعي الاجمالي، المستضد البروستاتي النوعي الحر، نسبة المستضد البروستاتي النوعي الحر/الاجمالي، هرمون التستسترون.

