

LISTE DES ABREVIATIONS

ACP : anatomie et cytologie pathologiques

ADK : adénocarcinome

ADN : acide désoxyribonucléique

AFU : association française d'urologie

AMACR: a-méthylacyl-Co A racemae

ARNm : acide ribonucléique messager

ASAP : atypical small cancer proliferation

CaP: cancer de la prostate

CC1: Cell Conditioning Solution

ChromoA : chromogranine A

CK : cytokératine

DAG : diacylglycerol

DES : diplôme d'études spécialisées

ECBU: examen cytobactériologique des urines

EGF: epidermal growth factor

FGF7: fibroblast growth factor 7

GUPS: société de pathologie génito-urinaire

H2O2 : eau oxygénée

HAA : hyperplasie adénomateuse atypique

HALD : hôpital Aristide Le Dantec

HBP : hypertrophie bénigne de la prostate

HE: hématoxyline éosine

HES: hématoxyline éosine safran

HGF: hepatocyte growth factor

HIFU: high intensity focused ultrasound

HOXB13: homeobox protein 13

HPD : hôpital principal de Dakar

HRP : horseradish peroxidase

IRM : imagerie par résonance magnétique

ISUP: international society of urological pathology

L2 : vertèbre lombaire 2

Ng/ml : nanogramme par millilitre

OMS : organisation mondiale de la santé

P63: protein 63

PAP: prostatic-specific acid phosphatase

PBP: ponction biopsies de prostate

PCA3 : prostate cancer gene 3

Phi: prostate health index

PIN: prostatic intraepithelial neoplasia

PINBG : PIN de bas grade

PINHG : PIN de haut grade

PSA : prostate specific antigen

RA : récepteur aux androgènes

REUP ou RTUP : résection endoscopique urétrale de prostate

S2-S4 : vertèbre sacré 2 à 4

SBAU : symptômes urinaires du bas appareil

SFMA : stroma fibromusculaire antérieur

TDM TAP : tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvien

TGF: transforming growth factor

TR: toucher rectal

UCAD : université Cheikh Anta Diop de Dakar

ZC : zone centrale

ZP : zone périphérique

ZT : zone transitionnelle

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe frontale (A) et coupe sagittale (B) de la prostate (9)	5
Figure 2 : Les 5 zones de Mac Neal (13).....	7
Figure 3 : Vascularisation artérielle de la prostate. (9).....	8
Figure 4: Image histologique d'une prostate normale (HES x 4) (18)	9
Figure 5 : Image histologique d'un lobule prostatique normal (18).....	10
Figure 6 : Image histologique de glandes dilatées et atrophiques de la zone périphérique (18)	10
Figure 7: Image histologique de sympexions intra-luminal (18).....	11
Figure 8 : Image histologique de cellules neuroendocrines (18)	12
Figure 9: Image histologique du veru montanum (18)	12
Figure 10: Image histologique des glandes de Cooper (18)	13
Figure 11: Caractéristiques phénotypiques (18).....	14
Figure 12: PSA au niveau d'une glande sécrétoire prostatique à gauche et CK 5 au niveau des cellules basales au grossissement x 40 (18).....	14
Figure 13: Image histologique du stroma fibro-musculaire prostatique.....	15
Figure 14: Image d'une ponction biopsique	18
Figure 15: site des biopsies	18
Figure 16 : Prise en charge anatomopathologique des biopsies.....	18
Figure 17: Modification successive du grading de Gleason (31).....	27
Figure 18: Adénocarcinome Gleason 3 + 3 (18)	28
Figure 19 : A. Glande prostatique normale présentant une coloration p63 des cellules basales (flèche) et un manque de coloration des cellules luminales (tête de flèche; x 40). B. Adénocarcinome de la prostate ne présentant aucune coloration cytoplasmique ou nucléaire pour p63 (x 40).....	31
Figure 20: Adénocarcinome de la prostate présentant une coloration cytoplasmique granulaire pour la P504 (x 20).....	34
Figure 21 : Aspect phénotypique des glandes normales, des adénocarcinomes et des PINHG (x 20).....	35
Figure 22: Lames porte objet dans un bac d'alcool.....	46
Figure 23: Bain marie (A); Bain marie contenant deux bacs de CC1 avec des lames porte objet (B)	46
Figure 24: Zone humide (A); zone humide avec des lames (B).....	47
Figure 25: Kit- coffret (A); application de l'H2O2 sur les lames (B)	47
Figure 26: Zone humide recouverte (chambre noire).....	48
Figure 27: Répartition des patients selon la tranche d'âge	51
Figure 28: Répartition des patients selon le taux de PSA.....	53
Figure 29: Répartition selon les lesions initiales.....	53
Figure 30: Image histologique d'une hyperplasie adénomyomateuse, à l'HES (A et C) et après IHC p63 (B et D). On note un marquage des cellules basales, les cellules luminales ne sont pas marquées.....	55
Figure 31: Marquage négatif. On voit en A et B une zone suspecte à côté de glandes normales. En C on visualise un marquage des cellules basales en bas à droite ; avec absence de marquage des glandes en haut à gauche. En D on voit mieux l'absence de marquage	56
Figure 32 : Marquage non informatif : absence totale de marquage même dans les glandes normales.....	57
Figure 33: Pourcentage des marquages informatifs et non informatifs.....	57
Figure 34: Comparaison du diagnostic entre l'HES et l'IHC	59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Résumé des facteurs de risque du cancer de la prostate (28).	21
Tableau II : tableau récapitulant les critères histologiques nécessaires pour le diagnostic de cancer de la prostate.....	26
Tableau III: Tableau récapitulant les caractéristiques phénotypiques des lésions prostatiques	36
Tableau IV : Sensibilité et spécificité des anticorps dans les lésions prostatiques.	36
Tableau V : stade clinique du cancer de la prostate	37
Tableau VI: Répartition selon le stade clinique	52
Tableau VII: Répartition selon le volume prostatique.....	52
Tableau VIII: Comparaison entre la lecture initiale et la deuxième lecture	54
Tableau IX: Résultats détaillé de l'immunomarquage informative et non informative	58
Tableau X: Répartiton de la qualité de l' immunomarquage selon le diagnostic final	59
Tableau XI: Comparaison de l'âge moyen et de la tranche d'âge la plus représentée avec d'autres études.....	61
Tableau XII: Concordance entre la première et la deuxième lecture	62
Tableau XIII: Comparaison de la qualité de l'IHC p63 avec d'autres études	63
Tableau XIV: Comparaison de la sensibilité et la spécificité des anticorps	64

TABLE DES MATIERES

<i>INTRODUCTION</i>	1
<i>RAPPELS</i>	4
1. Rappels anatomiques	5
1.1. Anatomie descriptive.....	5
1.2. Anatomie zonale	6
1.3. Vascularisation.....	7
2. Rappels histologiques (16)(17)	9
2.1. Les glandes (Figure 5).....	9
2.2. Phénotypie (Figure 11 et 12)	13
2.3. Stroma fibromusculaire prostatique.....	14
3. Fonction de la prostate	15
4. Classification OMS des lésions de la prostate (OMS 2016, 4e édition) (22)16	
5. Les biopsies prostatiques.....	17
6. L'hypertrophie bénigne de la prostate (18).....	19
7. Cancer de la prostate	20
7.1. Épidémiologie	20
7.2. Facteurs de risque.....	20
7.3. Diagnostic	22
7.3.1. Histoire naturelle	22
7.3.2. Signes cliniques	22
7.3.3. Signes biologiques	23
7.3.4. Critères morphologiques de l'adénocarcinome de la prostate (24)...	25
7.3.5. Facteurs histopronostiques	26
7.3.6. Evolution	29
8. Les marqueurs immunohistochimiques du cancer de la prostate	29
8.1. Les marqueurs des cellules basales.....	30
8.1.1. La protéine p63 (32).....	30
8.1.2. Les autres marqueurs	31
8.2. Marqueurs des cellules tumorales prostatiques	32
9. Bilan d'extension dans les cancers prostatiques (36).....	37
10. Traitement (36).....	37
<i>CADRE ET METHODE D'ETUDE</i>	39
1. L'objectif du travail	40

1.1. Objectif général	40
1.2. Objectifs spécifiques	40
2. Cadre de l'étude	40
2.1. Les locaux	40
2.1.1. Service d'anatomie et cytologie pathologiques de l'hôpital Aristide le Dantec de Dakar (HALD)	40
2.1.2. Service d'anatomie et cytologie pathologiques de l'hôpital principal de Dakar (HPD)	41
2.2. Les activités	41
2.2.1. Les analyses anatomo-cyto-pathologiques.....	41
2.2.2. Les autopsies	41
2.2.3. La formation	41
3. Méthode et matériel d'étude	42
3.1. La nature et période de l'étude	42
3.2. Échantillonnage.....	42
3.3. Collecte des données	42
Les blocs ont été recoupés, coloré à l'HES pour relecture. Ils ont ensuite bénéficié d'une étude IHC avec l'anticorps anti-p63.	43
Les caractères histologiques des prélèvements ont été ainsi étudiés de même que leur phénotype p63.	43
3.4. Méthode d'étude standard en Anatomie pathologique	43
3.5. Technique immunohistochimique.....	45
3.6. Traitement des données	49
<i>RESULTATS</i>	50
1. Effectif de l'étude	51
2. Les données épidémiologiques.....	51
2.1. La fréquence.....	51
2.2. Age.....	51
3 Les données clinique et paraclinique	52
3.7. Stade clinique	52
3.8. Volume prostatique	52
3.9. Taux de PSA	53
4. Résultat histologique.....	53
4.1. Diagnostic initial	53
4.2. Diagnostic après relecture	54
5. Immunohistochimie	55
<i>DISCUSSION</i>	60
1. Age	61
2. Taux de PSA	61

3. Discordance entre la première et la deuxième lecture.....	62
4. Qualité de l'immunomarquage.....	62
5. Utilité de l'anticorps p63.....	64
<i>CONCLUSION</i>	65
<i>RECOMMANDATIONS</i>	68
<i>REFERENCES</i>	70



INTRODUCTION

Le cancer de la prostate constitue l'un des problèmes majeurs de santé publique de par sa prévalence sans cesse croissance. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a signalé qu'il représente le deuxième cancer le plus répandu chez les hommes dans le monde avec environ 1,1 million de cas et 0,3 million de décès survenus en 2012(1). Ce cancer est de plus en plus diagnostiqué dans les pays en développement en raison des programmes de dépistage plus étendus, notamment le dosage de la protéine spécifique de la prostate (PSA).

Le diagnostic de cancer de prostate repose sur l'analyse des biopsies prostatiques et sur des critères histologiques reconnaissables sur les colorations standard.

Le cancer de la prostate peut simuler de nombreuses lésions comme l'atrophie, l'hyperplasie adénomateuse atypique ou des foyers de néoplasie intra-épithéliale prostatique (PIN) et conduire au diagnostic de lésions bénignes. De même, sur une biopsie, un foyer minime de cancer peut passer inaperçu (foyer inférieur ou égal à 1 mm ou un foyer tumoral représentant moins de 5% du volume biopsique étudié).

Devant de telles lésions, le pathologiste peut avoir recours à une étude immunohistochimique. Autrefois il s'agissait de l'anticorps anti cytokératine de haut poids moléculaire CK903 (34bE12) ou de l'anticorps anti cytokératine CK5/6 qui en confirmant l'absence de cellules basales, permet de porter le diagnostic de cancer. L'anticorps anti cytokératine spécifique des cellules basales (34betaE12) était largement utilisé pour aider au diagnostic du cancer dans les biopsies à l'aiguille de la prostate et les résections transurétrales de la prostate (TURP). Cependant, une coloration faussement négative peut se produire en raison d'une coloration cytoplasmique inégale, ce qui rend difficile un diagnostic définitif.

Un marqueur de cellules basales p63 a été ensuite identifié dans les débuts des années 2000. La protéine p63 qui partage une homologie avec le gène suppresseur de tumeur p53, semble jouer un rôle critique comme régulateur de croissance et de développement des épithéliums cutanés, du col utérin, du sein et du tractus génito urinaire et en particulier au niveau prostatique(2), est un des nouveaux marqueurs des cellules basales prostatiques(3).

Signoretti a été le premier à individualiser l'isoforme dNp63 au niveau des cellules basales prostatiques (2) (3) et Yang (4) a rapporté le rôle crucial du gène p63 dans le développement de la prostate. Par la suite de nombreux auteurs ont montré que p63 n'était exprimé qu'au niveau des cellules basales normales

prostatiques, n'était pas exprimé par les cellules tumorales prostatiques (5)(6) et qu'il pouvait être utilisé en cas de lésion suspecte comme la CK 903 (2).

Plusieurs études ont soulignées que l'anticorps p63 était plus sensible que la CK 903. Sur une étude de 260 prélèvements prostatiques, Molinié et al. ont noté qu'il existait un marquage des cellules basales des glandes normales dans 100% des cas avec la p63, et qu'aucun cancer prostatique n'était marqué (7). Ils ont montré que cet anticorps était utile pour le diagnostic de cancer de prostate, sa sensibilité étant meilleure que celle de la CK 5/6 (86,3% contre 56,9%) avec une discrète diminution de la spécificité (81,4 contre 87,8%).

Toutefois, en cas de PINHG ou en cas de carcinome intra ductal la persistance de cellules basales peut faire errer le diagnostic. Il était donc nécessaire et souhaitable que les pathologistes puissent avoir à leur disposition un marqueur spécifique des cellules tumorales prostatiques, en l'occurrence la racémase.

Les objectifs de ce travail étaient de préciser le profil phénotypique p63 des lésions diagnostiquées bénignes, comportant des foyers minimes suspects, d'interprétation difficile, des PINHG et des PINBG et d'évaluer la technique manuelle de l'immunohistochimie P63.

Pour atteindre ces objectifs, nous avons fait, dans un premier temps, une revue de la littérature sur les cancers de la prostate. Dans un second temps, nous avons présenté et discuté nos résultats.

RAPPELS

L'appareil génital de l'homme est un ensemble de glandes et de canaux qui permettent d'aboutir à l'éjaculation du sperme (liquide qui contient les spermatozoïdes).

Il est composé de quatre grandes parties :

- Le testicule
- Le pénis
- Un système de canaux pairs (épididyme, canaux éjaculateurs, canaux déférents)
- Deux glandes exocrines (les vésicules séminales et la prostate) (8)

La prostate est une glande qui fait partie des appareils reproducteur et urinaire de l'homme, elle a une forme ovulaire avec un bout arrondi.

1. Rappels anatomiques

1.1. Anatomie descriptive

❖ Situation

Elle est située en-dessous de la vessie, au-dessus du plancher périnéal, en avant du rectum entre les muscles élévateurs de l'anus de chaque côté en arrière de la symphyse pubienne. (Figure 1) (9)

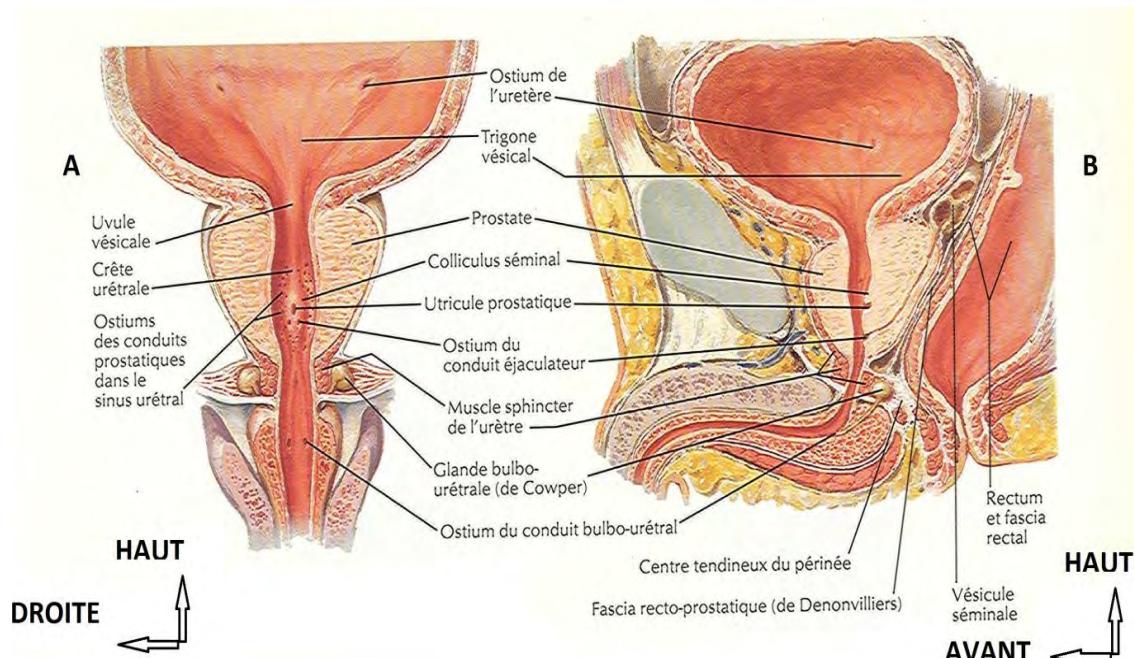


Figure 1 : Coupe frontale (A) et coupe sagittale (B) de la prostate (9)

❖ Forme et dimension (10)

La glande prostatique a la forme d'une châtaigne, c'est à dire d'un cône aplati d'avant en arrière, à grand axe oblique en bas et en avant, comportant une base supérieure et un sommet inférieur (=le bec ou apex). Elle mesure chez l'adulte

- 3 cm de haut,
- 4 cm de large à sa base et
- 4 cm d'épaisseur.

Son poids est normalement entre 15 et 25g

❖ Aspect macroscopique (10)

La prostate est de couleur blanchâtre ou gris blanchâtre ou rose pâle. Elle est de consistance ferme, plus indurée chez les sujets âgés, facile à apprécier par le toucher rectal.

On lui décrit 4 faces, une base, 1 sommet.

- On a la face :
- Antérieure : plane, verticale, musculaire principalement occupée par du tissu musculaire transversale
- Postérieure : plus oblique, plus convexe avec une dépression médiane la divisant en 2 lobes latéraux.
- 2 faces latérales : larges et arrondies en rapport avec les élévateurs de l'anus
- La base ou face supérieure
- Le sommet ou bec ou apex de la prostate, arrondi d'avant en arrière et répond à l'émergence de l'urètre.

1.2. Anatomie zonale

❖ Selon Gil Vernet : on distingue,

- une prostate caudale en entonnoir à grand axe oblique en bas et en avant,
- une prostate crâniale encastrée dans l'entonnoir (11).

❖ Selon Mac Neal : la prostate est formée par 25% de tissu fibromusculaire et 75% d'éléments glandulaires. On distingue 5 zones, formant l'anatomie zonale de la prostate (12) : (figure 2)

- 3 zones glandulaires :

- 2 à la partie externe de la glande :

- La zone centrale (ZC) est autour des 2 conduits éjaculateurs, en arrière de l'urètre sus-montanal (au-dessus de la jonction entre l'urètre et les canaux éjaculateurs). Conique à sommet inférieur, elle représente 35% de la glande chez le jeune et diminue avec l'âge.

- La zone périphérique (ZP) représente 70% du tissu glandulaire. Postéro-externe, elle est en périphérie de la zone centrale dans l'étage sous-montanal. C'est le siège électif du cancer.

- La zone transitionnelle (ZT) est formée de 2 olives para-urétrales sus montanales. Représentant 5% de la glande chez le jeune, c'est le siège de l'hyperplasie bénigne de prostate (« adénome »).

- La zone des glandes péri-urétrales : se situe dans la paroi musculaire lisse de l'urètre. Elle représente moins de 1 % du tissu prostatique.

- Le stroma (ou zone) fibromusculaire antérieur (SFMA) qui donne une coque formant la capsule prostatique, situé en avant de l'urètre prostatique.

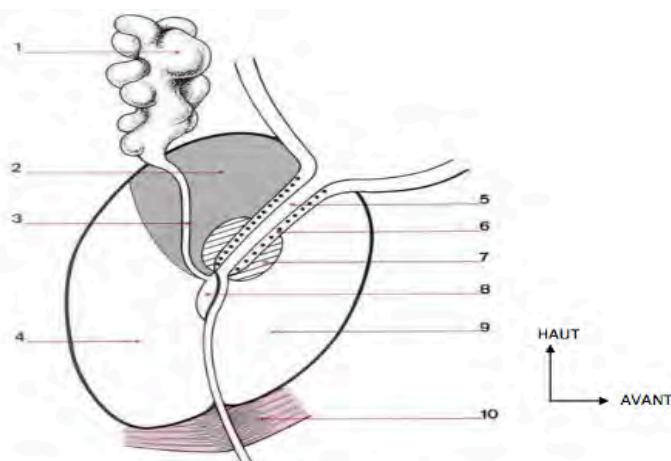


Figure 2 : Les 5 zones de Mac Neal (13)

1.3. Vascularisation

➤ Artères (14)

De chaque côté, l'artère iliaque interne donne dans son tronc antérieur l'artère uro-vésicale, qui se divise en deux : la branche vésico-prostatique et l'artère

vésiculo-déférentielle.

La branche vésico-prostataque donne l'artère vésicale inférieure, irrigant la vessie et une partie de la portion crâniale de la prostate, et une artère prostatique dont les rameaux se distribuent à toute la glande. L'artère vésiculo-déférentielle irrigue plutôt le plan séminal : vésicules séminales et conduit défèrent.

Enfin les artères pudendale (honteuse) interne et rectale moyenne peuvent aussi irriguer la glande. (Figure 3)

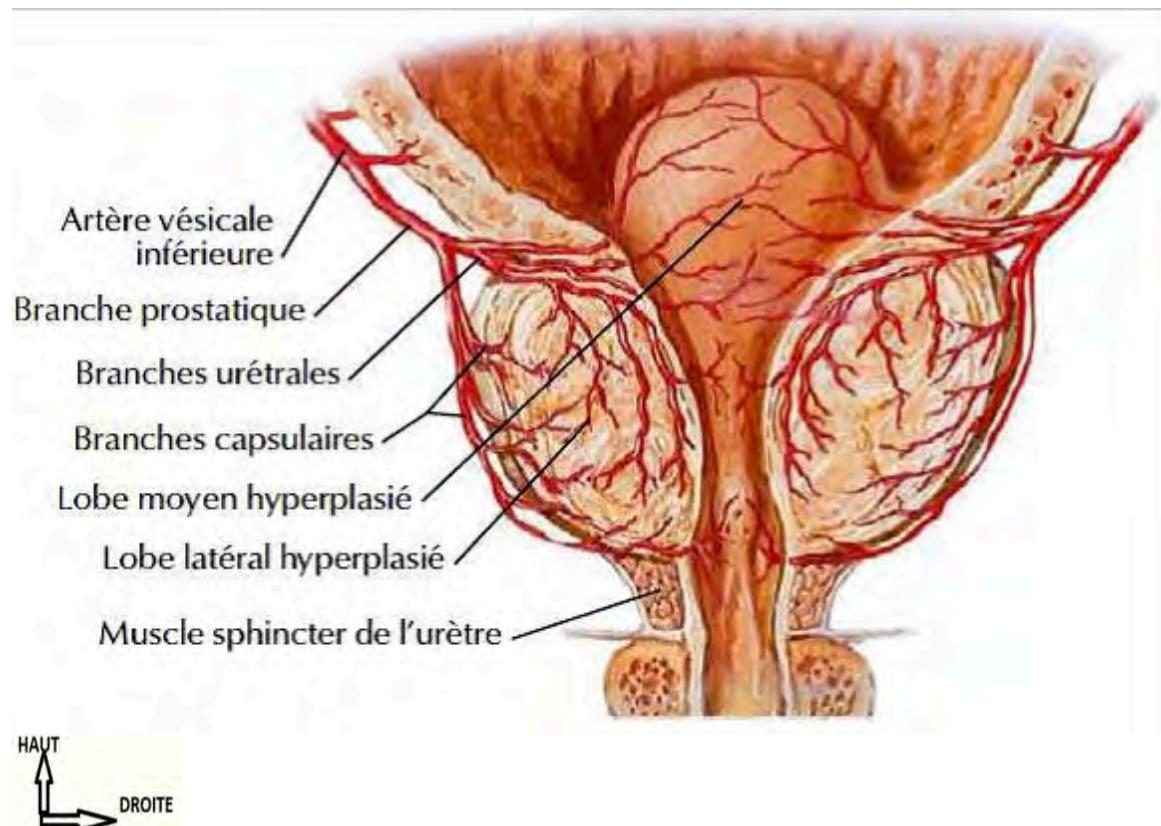


Figure 3 : Vascularisation artérielle de la prostate. (9)

➤ Veines (14)

Les veines forment un plexus qui entoure les faces antérieure et latérale de la capsule prostatique. Ces veines reçoivent des branches de la veine dorsale de la verge et communiquent avec le plexus honteux et vésical et se drainent dans la veine iliaque interne.

➤ Drainage Lymphatique (14)

Les lymphatiques provenant de la glande prostatique forment un réseau péri-prostataque et s'unissent en plusieurs pédicules principaux pour gagner les ganglions iliaques internes, externes, obturateurs et présacrés.

➤ Innervation (15)

L'innervation de la prostate est réalisée par des nerfs du système autonome : sympathiques et parasympathiques.

L'innervation sympathique de la prostate est assurée par les nerfs hypogastriques dont les centres médullaires se localisent entre L2 et L4.

L'innervation parasympathique est, quant à elle, assurée par les nerfs pelviens et honteux internes issus des centres médullaires S2-S3-S4

2. Rappels histologiques (16)(17)

Au faible grossissement (x 4), le tissu prostatique est formé d'une cinquantaine de lobules soutenus par un stroma constitué par un tissu fibro- élastique. Ce dernier constitue des septa irréguliers orientés vers la portion centrale de la glande, où il existe une densification contenant dans sa partie postérieure des sections des canaux éjaculateurs. (Figure 4)

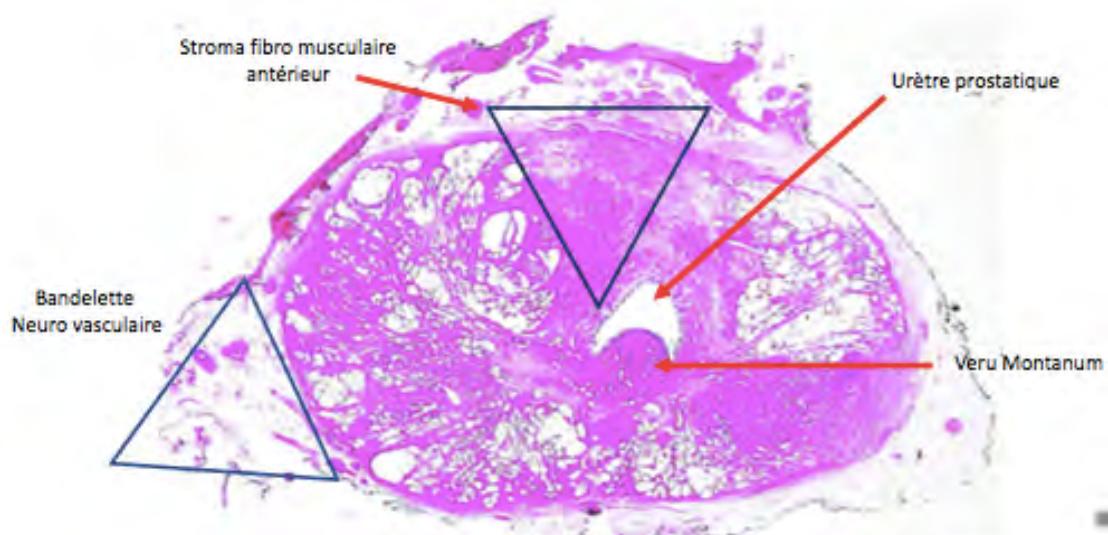


Figure 4: Image histologique d'une prostate normale (HES x 4) (18)

2.1. Les glandes (Figure 5)

En fonction du site, les glandes prostatiques présentent des aspects variables.

Les glandes des zones périphériques sont relativement de petite taille, parfois dilatées, atrophique (figure 6) et les glandes de la zone centrale sont plus grandes, cribiformes.

Au fort grossissement (x 40), les glandes prostatiques sont acineuses, bordées par un épithélium bi-stratifié :

- la première, la couche basale, renferme les cellules aplatis, souches ainsi que des cellules intermédiaires prolifératrices, sont impliquées dans la différenciation. Les cellules de cette couche sont situées entre la membrane basale et le pôle basale des cellules sécrétrices.
- La seconde couche présente dans l'épithélium est la couche liminale, arborant les cellules sécrétrices différenciées. Il s'agit de cellules cylindriques parfois cubiques.

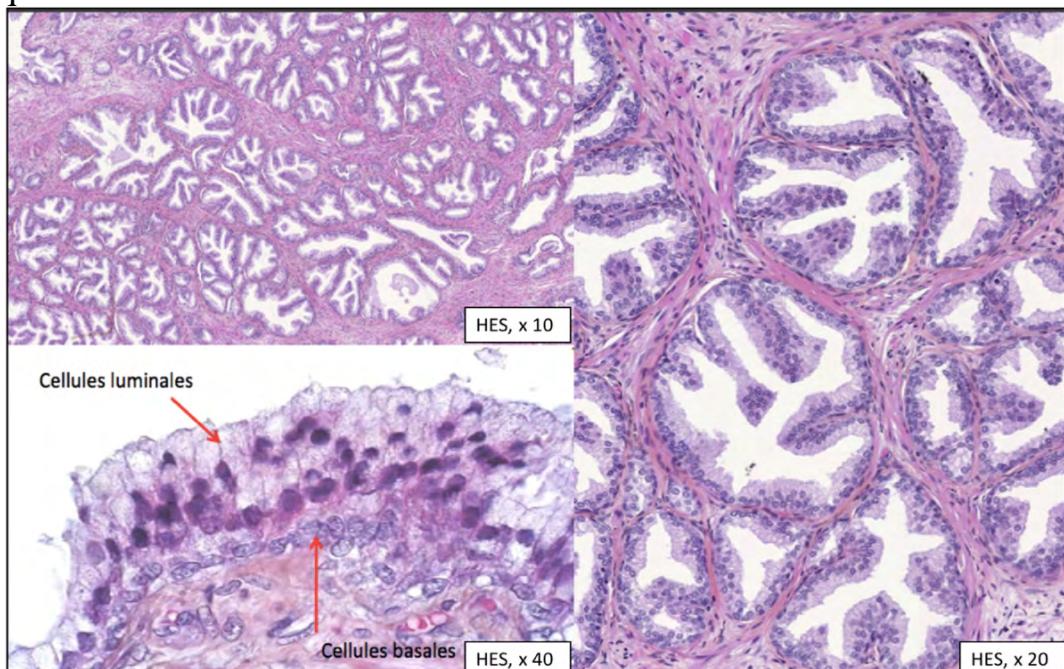


Figure 5 : Image histologique d'un lobule prostatique normal (18)

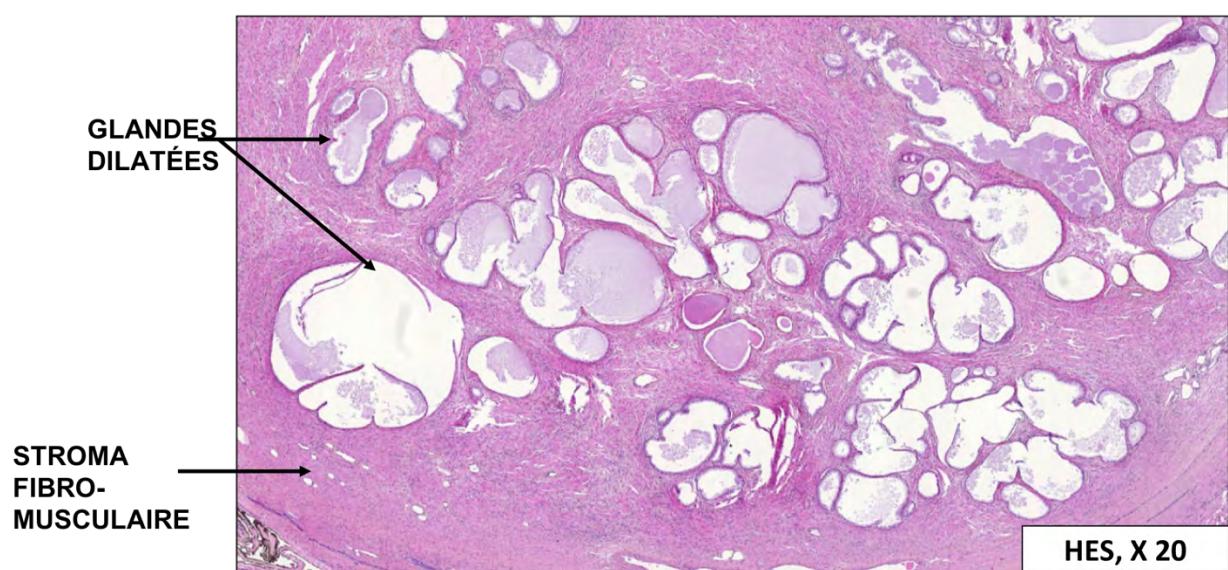


Figure 6 : Image histologique de glandes dilatées et atrophiques de la zone périphérique (18)

Dans la lumière des tubulo-acini, on observe la présence relativement fréquente de petits corps sphériques formés de lamelles concentriques de glycoprotéines, appelés corps de Robin ou symplexions (figure 7). Parfois des cristalloïdes peuvent être observés, il s'agit de concrétion rectangulaires ou carrés, éosinophile, intraluminales.



Figure 7: Image histologique de symplexion intra-luminal (18)

L'excrétion au niveau des glandes peut être mérocrine (par exocytose des grains de sécrétion au pôle apical de la cellule en respectant la membrane cellulaire) ou apocrine (les grains de sécrétions sont entourés de la membrane plasmique et entraînent avec eux le pôle apical de la cellule). Les cellules glandulaires ont des récepteurs aux androgènes et sont donc hormono-dépendantes.

- Un troisième type cellulaire est également retrouvé, dispersé dans tous les compartiments glandulaires de la prostate, il est constitué des cellules neuroendocrines, qui sont intriquées avec les cellules glandulaires. Elles sont situées au niveau de la zone centrale prostatique et du véru montanum. Elles ont un cytoplasme abondant éosinophile rappelant les cellules de Paneth (19). (Figure 8)

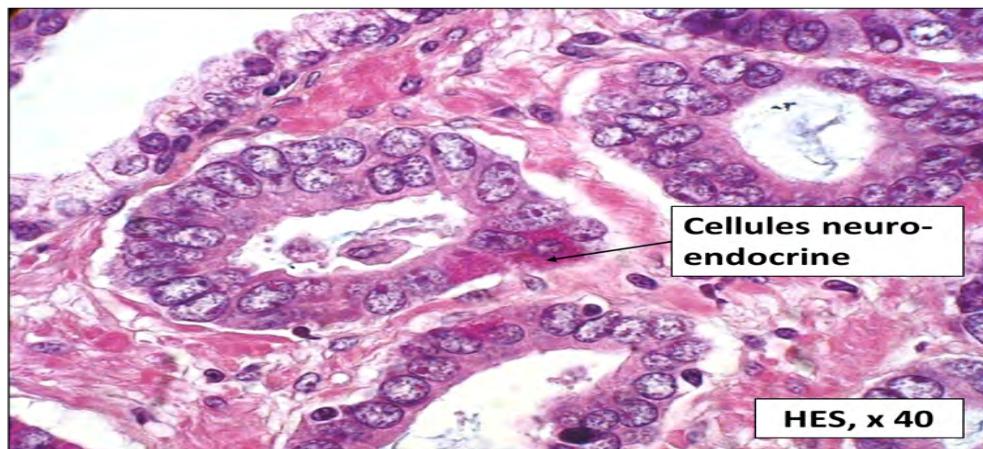


Figure 8 : Image histologique de cellules neuroendocrines (18)

Les canaux des glandes prostatiques situées proche de l'urètre prostatique sont bordés d'un épithélium souvent de type urothélial parfois en métaplasie malpighienne

Le véru montanum est le lieu d'abouchement urétral des canaux éjaculateurs. Au fort grossissement, il s'agit de formations glandulaires revêtues d'une seule assise de cellules épithéliales présentant dans leur cytoplasme des lipofusaines et renfermant dans leur lumière des symplexions ; elles peuvent être adossées. (Figure 9)

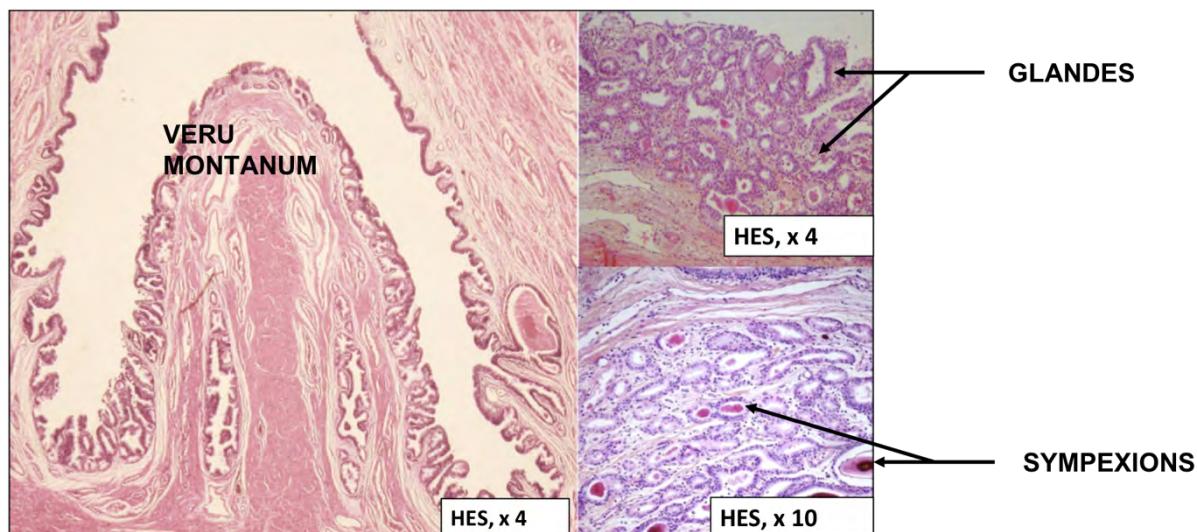


Figure 9: Image histologique du veru montanum (18)

Au niveau de l'apex prostatique on peut retrouver du tissu musculaire strié correspondant aux sphincters striés de l'urètre.

Au niveau du col et de la partie antérieure de la prostate, il existe du tissu musculaire qui correspond au détrusor.

Au niveau de l'apex, à la partie postérieure, on note des glandes de Cooper, des glandes présentant des acini, bordées d'une seule assise de cellules au cytoplasme clarifié. Il n'existe pas de cellules basales. (Figure 10)

Les vésicules séminales et les canaux éjaculateurs sont bordés de cellules présentant des noyaux irréguliers hyper chromatiques et volumineux.

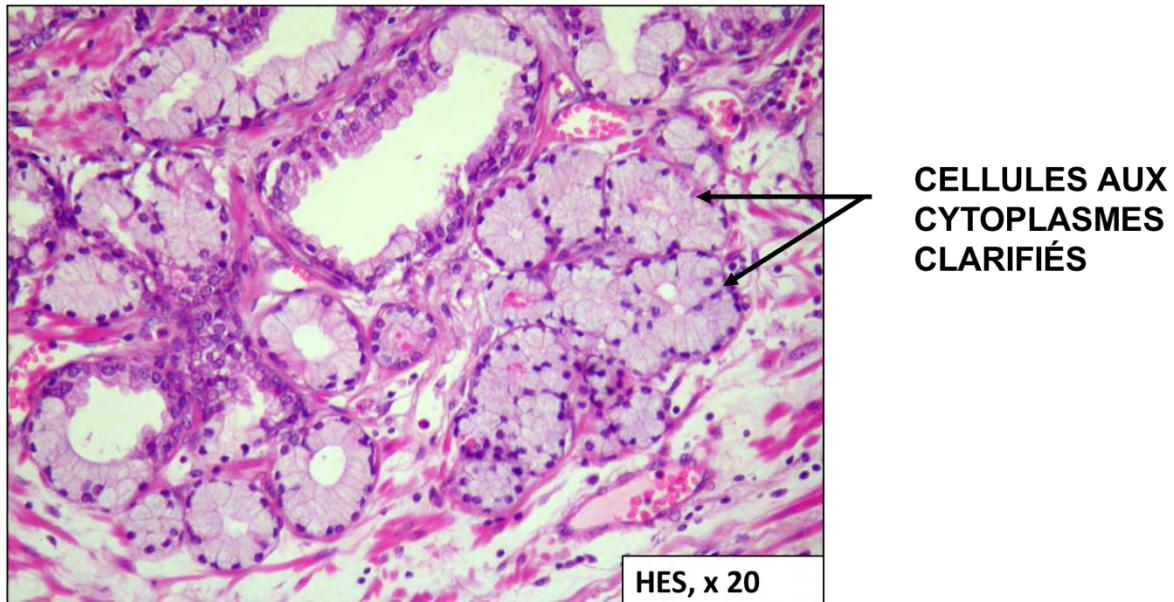


Figure 10: Image histologique des glandes de Cooper (18)

2.2. Phénotypie (Figure 11 et 12)

Les cellules sécrétoires se caractérisent par une forte expression de l'antigène spécifique de prostate (PSA) et de la phosphatase acide prostatique (PAP). Elles expriment les cytokératines 8 (CK8), 18 (CK18) et le récepteur aux androgènes (RA).

Les cellules basales n'expriment pas les récepteurs aux androgènes. Elles expriment l'anticorps anti-P63, la CK5, CK14.

Les cellules neuroendocrines de la prostate expriment les marqueurs classiques des cellules neuroendocrines comme la synaptophysine, la chromogranine A ; elles n'expriment pas les récepteurs aux androgènes.

Les glandes de Cooper n'expriment pas l'anticorps anti-PSA

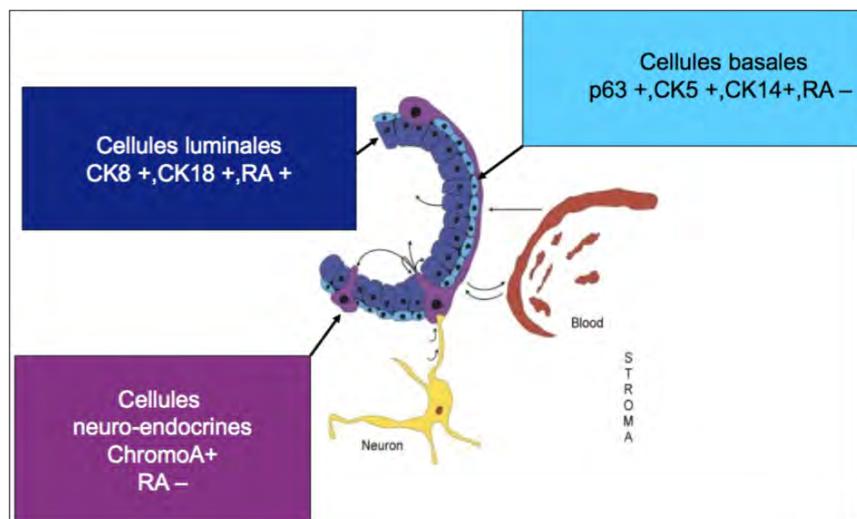


Figure 11: Caractéristiques phénotypiques (18)

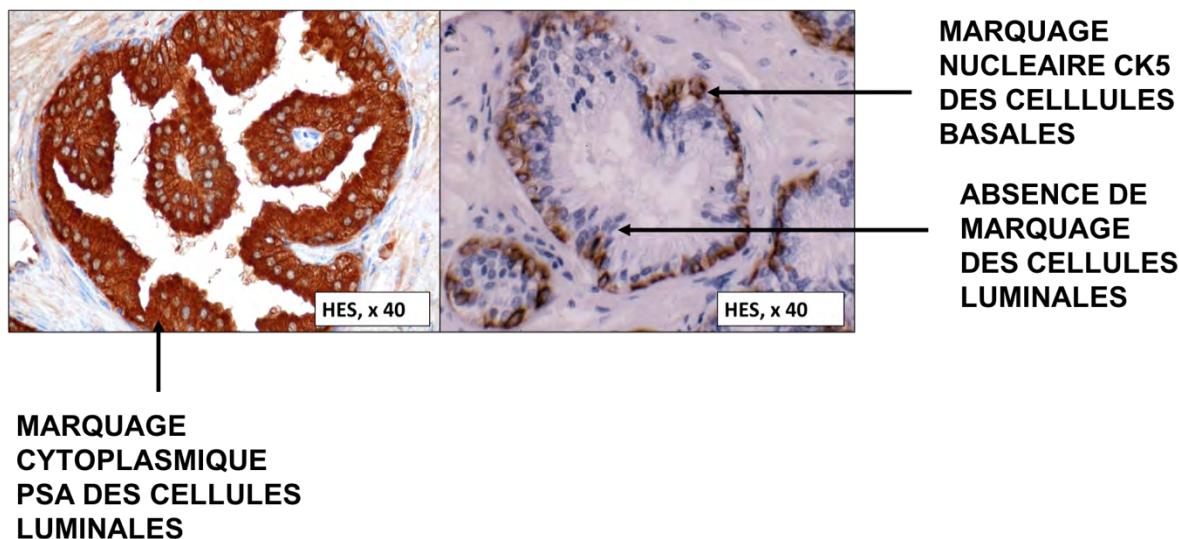


Figure 12: PSA au niveau d'une glande sécrétoire prostatique à gauche et CK 5 au niveau des cellules basales au grossissement x 40 (18)

2.3. Stroma fibromusculaire prostatique

Le stroma fibro-musculaire prostatique est dense, constitué des cellules musculaires lisses, de fibroblastes, des cellules endothéliales, dendritique, nerveuses et de quelques cellules infiltrées de type lymphocytaire. (Figure 13) Les cellules stromales, la cellule musculaire lisse et les macrophages, expriment un récepteur des androgènes et sont ainsi androgéno-dépendantes alors que les fibroblastes, n'exprimant pas de récepteur des androgènes, sont androgéno-indépendant.

Le récepteur androgène des cellules stromales conduit à la sécrétion de facteurs de croissance qui vont agir directement sur les cellules épithéliales, parmi ces

facteurs de croissance, 5 familles sont connues pour agir sur la prolifération et la différenciation de l'épithélium : TGF, EGF et HGF. Le stroma produit notamment les facteurs FGF7 et 10 qui stimulent directement la prolifération des cellules épithéliales.

Le récepteur androgène des cellules épithéliales permet d'activer la production des sécrétions prostatique (PSA, PAP). Les interactions chorion-épithélium sont d'une importance capitale dans la régulation de la croissance et de la réponse hormonale prostatique (20).



Figure 13: Image histologique du stroma fibro-musculaire prostatique

3. Fonction de la prostate

La prostate assure deux fonctions essentielles (21):

➤ La miction : La prostate entoure l'urètre dans son trajet de la vessie au pénis. Les changements au niveau de la prostate peuvent avoir des répercussions sur l'écoulement de l'urine. En effet, l'augmentation de la taille de la prostate ou de son tonus musculaire peut entraver l'écoulement de l'urine, de par l'intime relation anatomique qui existe entre l'urètre et la prostate.

➤ La fonction sexuelle : la prostate est une glande sexuelle qui participe par ses sécrétions à la constitution du liquide séminal. Elle n'a pas de fonction hormonale propre. Son développement dépend de la stimulation hormonale produite par la testostérone secrétée par les testicules.

Le produit de sécrétion des cellules prostatiques se condense parfois dans les glandes en masses amorphes, les corps amylacés. Cette sécrétion représente 75

% du liquide séminal, riche en acide citrique, et enzymes hydrolytiques qui liquéfient le sperme coagulé déposé dans le tractus génital féminin

4. Classification OMS des lésions de la prostate (OMS 2016, 4e édition) (22)

- Hyperplasie bénigne : hyperplasie adénomyomatose
- Tumeurs bénignes :
 - nodule stromal
 - léiomyome
 - tumeur phyllode
- Lésion pré néoplasique
 - PIN (prostatic intra-épithéial neoplasia de haut grade)
- Tumeur épithéliale maligne
 - Adénocarcinome acinaire
 - o forme commune
 - o formes particulières : atrophie, pseudo-hyperplasique, microkystique, à cellules spumeuse, mucineux (colloïde), à cellules en bague à chaton, à cellules géantes pléomorphe, sarcomatoïde
 - Carcinome intraductal
 - Adénocarcinome ductal : cribiforme papillaire, solide
 - Carcinome urothelial
 - Carcinome épidermoïde
 - Carcinome adénosquameux
 - Carcinome à cellules basales
- Tumeurs neuroendocrines
 - Adénocarcinome avec différenciation neuroendocrine
 - Tumeur neuroendocrine bien différenciée
 - Carcinome neuroendocrine à petites cellules
 - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
- Tumeurs mésenchymateuses malignes
 - Sarcome
 - o stromal
 - o rhabdomyosarcome
 - o léiomyosarcome
 - o sarcome indifférencié
- Lymphomes primitifs
- Métastase

5. Les biopsies prostatiques

❖ Indication (23)

Elles sont donc indiquées en cas de suspicion de cancer au toucher rectal ou en cas de progression ou d'élévation du taux de PSA ($> 4\text{ng/ml}$).

Elles permettent de faire le diagnostic de cancer mais aussi de préciser son agressivité par plusieurs paramètres :

- le score de Gleason (degré de différenciation du cancer) ;
- le nombre de biopsies positives sur la totalité des biopsies réalisées ;
- la longueur d'envahissement du cancer sur les biopsies ;
- l'infiltration ou l'envahissement de la capsule et des espaces périprostatisques.

❖ Modalité de réalisation

Les biopsies sont réalisées par échoguidage, par voie transrectale, sous anesthésie locale (ou rarement générale), après antibioprophylaxie et après lavement rectal. (Figure 14) (23)

Actuellement l'Association Française d'Urologie (AFU) recommande au moins 12 biopsies dont deux par sextant : à droite et à gauche : apex latéral et postérieur, corps moyen latéral et postérieur, base latérale et postérieure (Figure 15). Il est aussi fréquemment réalisé des biopsies supplémentaires ciblées sur les anomalies observées en imagerie (échographie, IRM). Pour chaque site biopsié, une ou plusieurs biopsies parviennent au laboratoire dans un flacon avec le fixateur, ou mieux déjà en cassette d'inclusion et aplatie(s) entre deux mousses imbibées de fixateur (formol tamponné au mieux).

Chaque flacon ou cassette doit être dûment étiqueté et le siège des biopsies précisé par le préleveur. Chaque biopsie doit être incluse le plus à plat possible, sans dépasser 3 biopsies par cassette (Figure 16).

Les niveaux de coupes à réaliser varient selon les laboratoires. Il doit être réalisé au minimum deux niveaux de coupe (24)

Lors d'une biopsie prostatique, il faut indiquer : l'âge le taux de PSA, le résultat du TR, le résultat de l'échographie/IRM, le résultat des biopsies précédentes

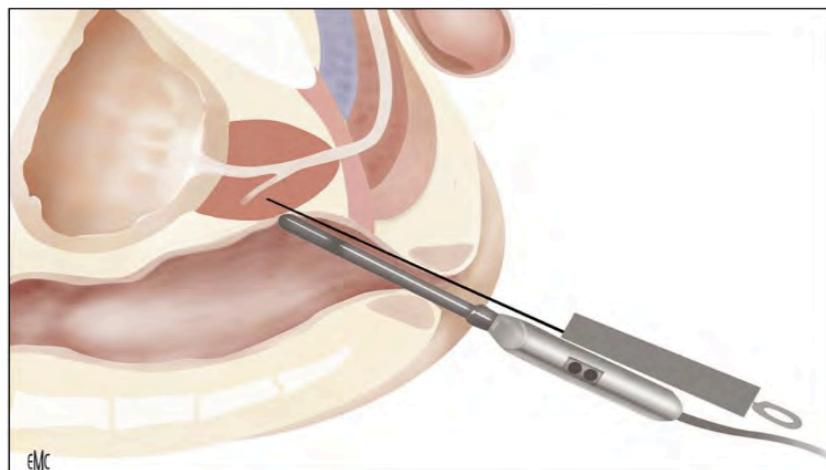


Figure 14: Image d'une ponction biopsique

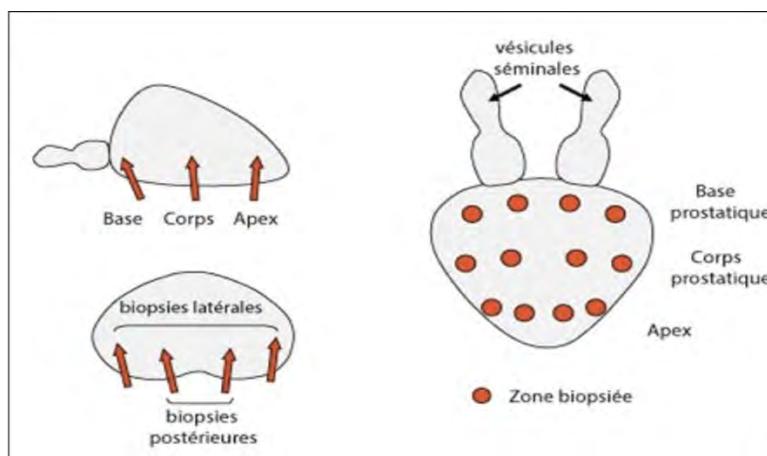


Figure 15: site des biopsies

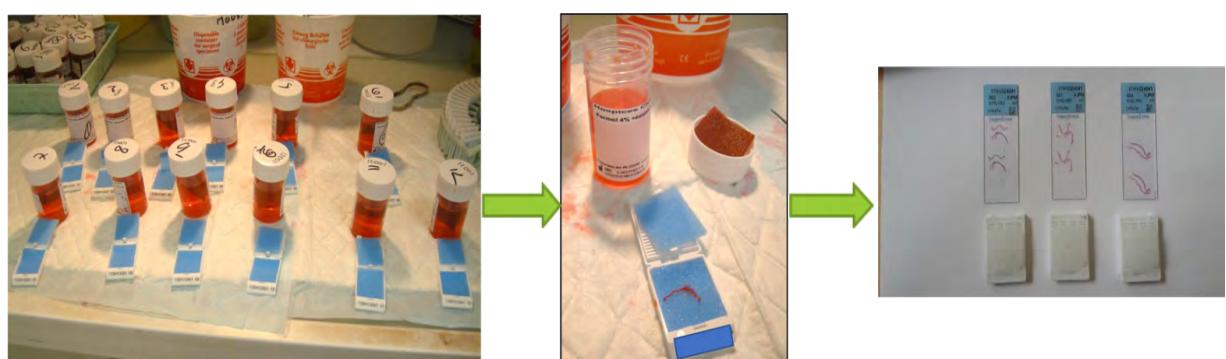


Figure 16 : Prise en charge anatomopathologique des biopsies

❖ Complication (23)

Le patient doit être informé des risques liés à la réalisation de biopsies :

- rétention d'urine ;

- complications hémorragiques (urétrorragie, rectorragie, hémospermie, hématurie) en particulier chez les patients sous anticoagulant ou sous antiagrégant plaquettaire ;
- douleurs périnéales ;
- malaise vagal, hypotension ;
- prostatite aiguë (2 % des biopsies), septicémie, décès par choc septique.

6. L'hypertrophie bénigne de la prostate (18)

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) est une pathologie fréquente favorisée par le vieillissement et liée au développement d'un adénome prostatique responsable d'un obstacle à la vidange vésicale. L'évolution de l'HBP peut entraîner un retentissement sur :

- le bas appareil urinaire : vessie de lutte ;
- le haut appareil urinaire : urétérohydronéphrose.

Le diagnostic clinique repose sur l'interrogatoire et la recherche des symptômes urinaires du bas appareil (SBAU) qui sont des signes fonctionnels urinaires. L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) constitue un obstacle sous- vésical à l'écoulement des urines (signes obstructifs : retard du démarrage, dysurie, jet faible, gouttes retardataires) et peut entraîner une réaction de la paroi vésicale (hyperactivité vésicale : pollakiurie, impériosité mictionnelle, brûlures mictionnelles). Cependant, il n'existe pas de parallélisme entre le volume d'une HBP et la gravité des SBAU.

Le toucher rectal (TR) retrouve une prostate volumineuse (> 20 g), ferme, indolore, lisse, régulière, avec disparition du sillon médian. Un TR évocateur d'un cancer de la prostate est une indication à réaliser des biopsies prostatiques avec examen anatomo-pathologique quel que soit le PSA.

Les complications aigües sont la rétention complète d'urine, les infections urogénitales, l'hématurie. Les complications chroniques sont la rétention vésicale incomplète, la lithiase vésicale.

Les examens complémentaires de première intention à demander pour le bilan d'une HBP sont : PSA, créatinine, ECBU, débitmétrie, échographie réno-vésico-prostatique. Malgré l'augmentation du PSA avec le volume prostatique, un taux de PSA > 4 ng/mL est une indication à réaliser des biopsies prostatiques avec examen anatomo-pathologique.

Sur le plan histologique on note une prolifération à double contingent, fibromusculaire et glandulaire.

7. Cancer de la prostate

7.1. Épidémiologie

Le cancer de la prostate est l'un des cancers le plus fréquent chez les hommes, survenant essentiellement après 50 ans, voire 40 ou 45 ans dans les formes familiales (moins de 10% des cas) (22). Son incidence a fortement augmenté lors de ces dernières décennies (vieillissement de la population, amélioration des moyens diagnostiques et dépistage individuel par dosage du PSA).

Le cancer de la prostate est le quatrième cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde (après celui du poumon, du sein et du colorectal) avec 1,3 millions de nouveaux cas diagnostiqués en 2018 ce qui représentent environ 7,1% du fardeau total de l'incidence du cancer (contre 6,9% en 2015). C'est le deuxième cancer chez l'homme (13,5%) après celui du poumon aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement (25).

En France, il représente le 2^e cancer le plus diagnostiqué (53 900 cas en 2017) après le cancer du sein. Il est le premier cancer le plus fréquent chez l'homme (26). Aux Etats-Unis, le cancer de la prostate est le premier cancer non cutané de l'homme avec une incidence de 180 890 nouveaux cas et 26 120 décès en 2016. Ce cancer a une incidence plus élevée et un pronostic moins favorable chez les Noirs américains. Ce facteur ethnique est retrouvé dans les populations des Caraïbes. En Afrique francophone, l'incidence et la mortalité du cancer de la prostate sont actuellement sous-estimées. Le nombre de nouveaux cas en 2012 et le taux d'incidence pour 100.000 habitants sont respectivement :

- Au Maghreb : 6345 cas et 10,5
- En Afrique francophone : 11 539 et 24,1
- Océan indien francophone : 1773 et 31,5

Il représente le 9^e cancer le plus fréquent au Maghreb et le 4^e en Afrique francophone.

Au Sénégal, entre 2010 et 2015, chez l'homme, le cancer de la prostate occupait la première place avec 19,89 % de l'ensemble des cancers masculins. (27)

7.2. Facteurs de risque

Il n'y a pas de cause unique du cancer de la prostate. La plupart des cancers résultent de multiples facteurs de risque. Des hommes qui ne présentent aucun facteur de risque peuvent développer un cancer de la prostate (28).

➤ L'âge (29)

L'âge est le plus grand facteur de risque du cancer de la prostate. En effet, plus les sujets sont âgés, plus les probabilités d'être diagnostiqué avec un cancer de la prostate sont élevées: 65% des cancers de la prostate sont diagnostiqués chez des hommes âgés de plus de 65 ans.

➤ Facteur Génétique (29)

Regroupe deux formes :

- La forme héréditaire (5 à 10% des cancers prostatiques) : au moins trois cas de cancer de la prostate chez des parents du premier ou du deuxième degré, ou encore deux cas précoces avant 55 ans.
- La forme familiale (10 à 20% des cancers prostatiques) : un antécédent familial de cancer de la prostate au premier degré multiplie par deux le risque de cancer du patient. S'il existe deux cas de cancer de la prostate dans la famille du patient, quel que soit l'âge au moment du diagnostic, le risque est alors multiplié par rapport à la population générale.

➤ Le Tabac et l'alcool (29)

Le tabac augmente le risque de développer un cancer de la prostate de l'ordre de 30% et l'agressivité du cancer au nombre d'années de tabagisme. L'alcool n'a jamais fait preuve d'une influence dans un sens comme dans un autre.

➤ Facteurs Hormonaux

Le cancer de la prostate est hormono-dépendant dans 80% des cas (29). Certaines études ont révélé qu'un taux de testostérone élevé expose un risque supérieur à la normale (30). (Tableau I)

Tableau I : Résumé des facteurs de risque du cancer de la prostate (28).

Facteurs de risque établis	Facteurs de risque possibles	Facteurs de risque à l'étude	Facteurs de risque non associés
Âge Antécédents familiaux Génétique Race, population et milieu de vie	Graisses animales et viande rouge Surplus de calcium et déficience vitamine D Inflammations et infections chroniques Hormones mâles	Infections transmissibles en sexuellement Obésité Manque d'activité physique Vasectomie	Hypertrophie bénigne de la prostate Fréquence de l'activité sexuelle Alcool

7.3. Diagnostic

7.3.1. *Histoire naturelle*

L'adénocarcinome de prostate ne provient pas de la dégénérescence de l'hyperplasie bénigne. L'histoire naturelle de l'adénocarcinome est longue. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un cancer qui évolue très lentement.

L'adénocarcinome prostatique :

- est développé le plus souvent dans la zone périphérique (90 %), et plus rarement dans la zone de transition ;
- donne des métastases ganglionnaires d'abord pelviennes puis à distance, après plusieurs années d'évolution en l'absence de traitement ;
- puis des métastases osseuses multiples (le plus souvent ostéocondensantes) ;
- et plus rarement des métastases hépatiques ou pulmonaires.
- est le plus souvent androgéno-dépendante (la croissance dépend de la présence d'androgènes) ;
- synthétise notamment, sous l'effet des androgènes, du PSA dont la mesure dans le sang permet de suivre l'évolution de la maladie. On distingue deux phases évolutives :

- la phase initiale d'hormono-dépendance, qui justifie dans les formes métastatiques le traitement par suppression androgénique ;
- la phase de résistance qui survient au bout de deux ans de traitement hormonal par un phénomène d'adaptation-sélection des cellules tumorales. À ce stade, les cellules peuvent ne plus élaborer de PSA, et ce marqueur est alors pris en défaut. C'est à cette phase que la tumeur peut prendre une différenciation neuroendocrine, à type de carcinome à petites cellules.

Il est clairement établi qu'un dépistage de masse n'est pas nécessaire pour le cancer de la prostate, mais la question d'un diagnostic précoce individuel reste d'actualité. Il peut être proposé après discussion avec le patient, la réalisation du PSA et du toucher rectal à partir de 45 ans pour les patients à risque et à partir de 50 ans pour les autres (23).

7.3.2. *Signes cliniques*

❖ **Signes fonctionnels (23)**

La présence de certains symptômes doit faire évoquer un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique :

- des troubles urinaires irritatifs ou obstructifs, signe d'un envahissement trigonal par le cancer de la prostate ;
- une hématurie ;
- une altération de l'état général ;
- des douleurs osseuses, révélatrices de métastases osseuses ;
- des signes neurologiques (parestésie, déficit musculaire des jambes, un syndrome de la queue-de-cheval) faisant évoquer une compression médullaire par des métastases rachidiennes (attention urgence thérapeutique).

Ces symptômes sont non spécifiques et similaires à d'autres conditions bénignes telles qu'une infection ou l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Il est possible que le cancer de la prostate ne cause aucun signe ni symptôme aux tous premiers stades, car, il se développe lentement.

❖ Examen clinique (23)

L'examen clinique est le plus souvent pauvre en dehors du toucher rectal (TR). Il s'attachera à rechercher d'autres signes évocateurs du cancer de la prostate ou d'une complication :

- œdème d'un des membres inférieurs (compression veineuse par des adénopathies métastatiques) ;
- examen neurologique.

Le toucher rectal doit être systématiquement réalisé, mais ce dernier peut être normal.

Un cancer de la prostate est évoqué devant :

- un nodule dur, irrégulier, non douloureux ;
- un envahissement de la capsule, des vésicules séminales ou des organes de voisinage.

Toute anomalie perçue au toucher rectal pose l'indication de la réalisation de biopsies de prostate. Tout nodule n'est pas forcément un cancer. Seule la biopsie pose le diagnostic.

- Le TR peut être normal

7.3.3. *Signes biologiques*

❖ Dosage du PSA total sérique (Prostate Specific Antigen) (23)

Le PSA est une protéine de la famille des kallikréines jouant un rôle dans la liquéfaction du sperme. Dans certaines circonstances, son passage sérique est possible. Cette protéine est spécifique de la prostate mais pas du cancer de la prostate puisque d'autres pathologies comme l'hyperplasie bénigne de la prostate, l'inflammation ou l'infection vont modifier le taux sérique. La valeur normale du

taux sérique du PSA est inférieure à 4 ng/mL pour l'ensemble de la population tout âge confondu. Avec cette valeur seuil, la sensibilité du PSA total pour détecter un cancer est d'environ 70 %, et sa spécificité de 90 %.

Une valeur du PSA supérieure à la normale doit faire discuter la réalisation de biopsies prostatiques échoguidées.

L'évolution du PSA (cinétique, temps de doublement) est un élément qui rentre en ligne dans le diagnostic, même si son utilisation est mal standardisée. On peut schématiquement retenir qu'une élévation rapidement progressive du PSA doit inciter à demander une nouvelle consultation en urologie.

❖ **Rapport PSA libre/PSA total (23)**

Le PSA peut dans le sang soit rester libre soit se fixer à des macromolécules. Il est possible de doser les différentes fractions. Dans le cancer de la prostate, la fraction de PSA libre est moins élevée que dans l'hyperplasie de prostate. Il a été établi qu'un rapport PSA libre sur PSA total supérieur à 20 % est plus en faveur d'une hyperplasie bénigne de la prostate, alors qu'un **rapport de moins de 10 %** est en faveur d'un cancer ou d'une prostatite.

Ce test n'a pas d'intérêt en première intention. Il est réservé aux patients avec un PSA entre 4 et 10 ng/mL, chez qui une première série de biopsies était normale et pour lesquels la poursuite de l'élévation du PSA fait se poser la question de l'indication d'une nouvelle série de biopsies.

❖ **Autres marqueurs : PROPSA/PHIPSA, PCA3 (23)**

La recherche fondamentale en clinique apporte régulièrement des pistes pour de nouveaux marqueurs du cancer de la prostate afin d'améliorer les sensibilités et spécificités du taux de PSA.

Le PCA3 est un gène non codant surexprimé par le cancer de la prostate. Il est possible de doser les ARNm du PCA3 et du PSA dans les urines après massage prostatique. Le rapport ARNm PCA3/PSA urinaire donne une probabilité de risque de cancer de la prostate. Cela reste un examen coûteux en pratique courante. Le dosage a été reconnu comme pouvant aider le praticien à guider son indication de biopsies de la prostate.

Un autre test évaluant des fractions du PSA dans le sang, dont le proPSA, permet aussi d'évaluer le risque de cancer. Le score PhiPSA est associé à une probabilité de risque de cancer.

L'avenir est probablement représenté par les analyses génétiques de l'ADN constitutionnel et/ ou de l'ADN tumoral permettant d'associer un risque de cancer et un risque de cancer agressif.

7.3.4. Critères morphologiques de l'adénocarcinome de la prostate (24)

Les critères histologiques (tableau II) nécessaires pour le diagnostic de cancer sont :

- Les critères majeurs :

* **Architecturaux** : la désorganisation architecturale : aspect anarchique, infiltrant à faible grossissement,

* **Cytologiques** :

- Modification nucléaire : augmentation du volume nucléaire et nucléole hyperchromatique proéminent. La taille des nucléoles constitue un critère fondamental du diagnostic. Ils doivent être de taille supérieure à 1 micron. Les images de mitose sont rares et les cellules carcinomateuses monstrueuses sont exceptionnelles.
- Disparition de l'assise basale souvent suffisamment objectivée à l'HES, l'aide immuno-histochimique s'avère éventuellement nécessaire.

- Les critères mineurs :

Il s'agit :

- du contenu des lumières glandulaires : mucus, sécrétion éosinophile surtout, et cristalloïde en forme de structures géométriques diverses.
- de la rétraction artéfactuelle en périphérie des glandes carcinomateuses
- « rigidité » des glandes carcinomateuses

- Les critères pathognomoniques :

Ces critères même si retrouvés isolément, sont suffisants au diagnostic de malignité. Il s'agit de :

***Engainement péri-nerveux** : aspect circonférentiel d'engainement péri-nerveux par des glandes malignes. (Figure 8)

***Micronodule collagénique** : formé par du tissu fibreux s'organisant parfois en intra-luminal.

***Aspect gloméruloïde** : structure glandulaire ressemblant au glomérule, résultant d'une prolifération cribriforme intéressant une partie de la glande.

Tableau II : tableau récapitulant les critères histologiques nécessaires pour le diagnostic de cancer de la prostate

Critères majeurs	Critères mineurs
<i>Architecture</i>	<i>Contenu</i>
Contours irréguliers	Dépots luminaux mucineux
Infiltrations entre les glandes normales	Cristalloïdes
Travées ou massifs cribriformes	Mitoses
<i>Cytologie</i>	
Noyaux irréguliers et hyperchromatiques	
Nucléoles volumineux	
<i>Glandes</i>	
Disparition de l'assise basale	Rétraction périumorale
Micro-nodules collagéniques	Stroma fibreux
Architecture gloméruloïde	
Invasion périnerveuse	PINHG au contact
Infiltration de la graisse péri prostatique	

❖ Difficultés diagnostiques sur biopsies

- Lésions de diagnostic non formel : foyer suspect (24)

- Foyer d'acini suspects mais ne présentant pas tous les critères du carcinome prostatique pour pouvoir en faire le diagnostic formel
- Utiliser la dénomination de « foyer de prolifération microglandulaire atypique suspect de malignité sans pouvoir l'affirmer dans les limites de la biopsie » (ne pas utiliser le terme « ASAP »)
- PINHG: intra-epithelial neoplasia of high grade
- Modifications post-thérapeutiques (Hormonothérapie, Radiothérapie)

7.3.5. Facteurs histopronostiques

Les facteurs histopronostiques qui doivent être recherchés sont (24) :

- le type histologique,
- le grade de Gleason et le score de Gleason,

- le stade pathologique (pTNM 2017) pour les pièces
- le grade histopathologique
- le statut des limites d'exérèse chirurgicale
- la longueur de la tumeur.

□ Grade histologique de Gleason (31) :

Système internationalement reconnu, considéré comme un standard et adopté par l'OMS, il existe depuis 1966. Il est basé uniquement sur les anomalies architecturales observées à faible grossissement sur une coloration standard et comporte 5 grades (1 à 5). Il ne tient pas compte des anomalies nucléaires ni de mitoses. (Figure 17)

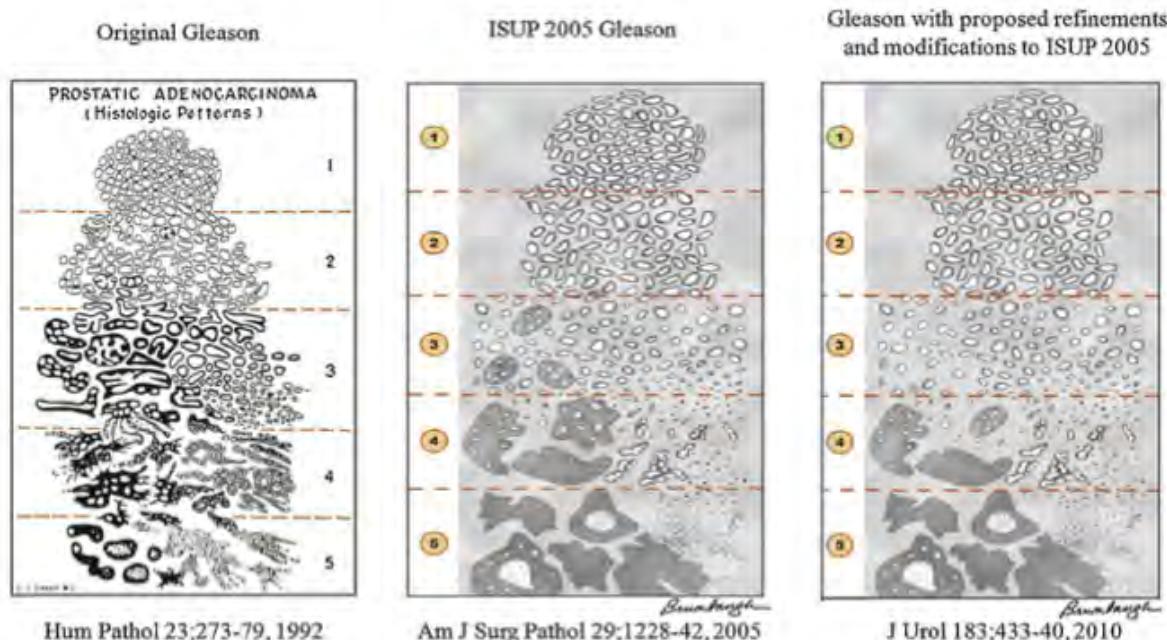


Figure 17: Modification successive du grading de Gleason (31)

Score de Gleason :

Il est établi par la somme des deux grades les plus représentés au sein de la tumeur :

- Prostatectomie: somme deux contingents plus représentés
- Biopsie: somme contingent plus représenté et plus agressif.

Les scores 2 à 5 ne sont plus utilisés

S'il existe deux grades, le premier chiffre de la somme correspond au grade le plus représenté au sein de la tumeur.

S'il existe plus de deux grades, on additionne le grade le plus représenté et le grade le plus élevé.

- **Grade 1**: Foyer bien limité de glandes simples arrondies, étroitement regroupées.
- **Grade 2** : Foyer +/- bien limité de glandes simples arrondies plus dispersées avec perte de la régularité des limites périphériques.
- **Grade 3** : Foyer mal limité, de glandes séparées, de taille variable, irrégulièrement distribuées dans un stroma fibreux souvent abondant. (figure 18)
- **Grade 4** : Foyer infiltrant de massifs cribiformes, des glandes fusionnées ou des cordons dans un stroma fibreux.
- **Grade 5** : Foyer infiltrant de nappes de cellules indépendantes ou de massifs centrés de nécrose (comédocarcinome) situés dans un stroma fibreux. Glandes absentes ou rares.

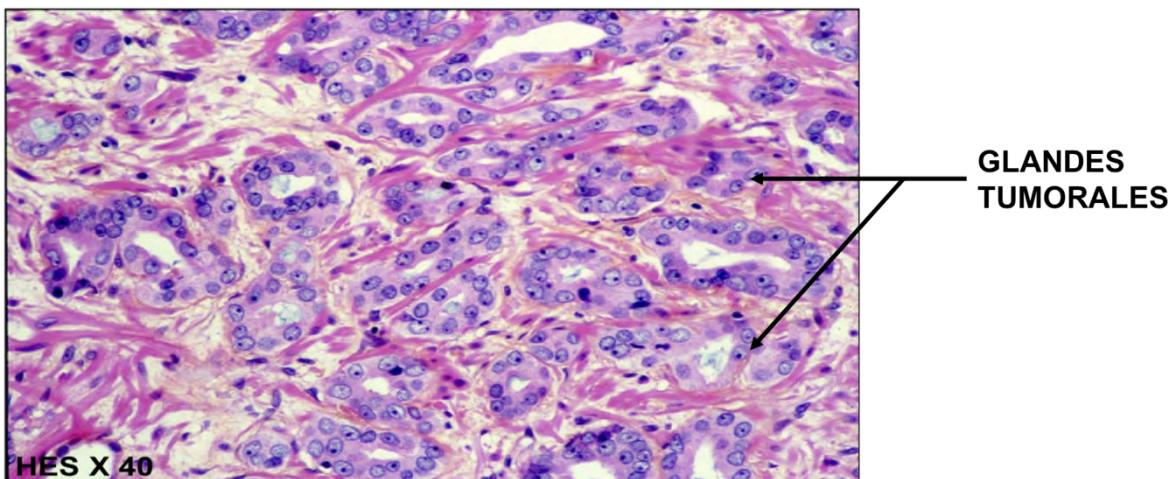


Figure 18: Adénocarcinome Gleason 3 + 3 (18)

□ **Modifications ISUP (International Society of Urological Pathology) 2014 Approuvées par l'OMS 2016**

(Validé pour les biopsies mais pas pour les prostatectomies)

- Grade group 1: Gleason score ≤ 6
- Grade group 2: Gleason score $3 + 4 = 7$
- Grade group 3: Gleason score $4 + 3 = 7$
- Grade group 4: Gleason score $4 + 4 = 8$; $3 + 5 = 8$; $5 + 3 = 8$
- Grade group 5: Gleason scores 9–10

□ **Les recommandations de la société de pathologie génito-urinaire (GUPS)**

La société de pathologie génito-urinaire (GUPS) est une organisation mondiale créée en 2018 dont l'objectif est de faire progresser les soins aux patients atteints

de maladies urologiques. Cette société a notamment proposé des recommandations pour la classification des cancers de la prostate

1^{ère} recommandation

Pour les grades group 2 et 3 de l'ISUP, la GUPS recommande de rapporter le pourcentage de Gleason 4 dans les biopsies.

De même, en cas de biopsie ou de pièce opératoire avec un score de Gleason 7, préciser le pourcentage de Gleason 4 même si une ou plusieurs partie(s) du cas montrent un score de Gleason 8 (4+4). En effet le pourcentage de Gleason 4 peut avoir une répercussion importante sur le traitement et sur la surveillance.

2^e recommandation

Un nombre important de cancers de la prostate sont composés de plus de deux grades de Gleason, et il arrive souvent que le grade le plus élevé soit le moins représenté. Ce grade est appelé le grade tertiaire, en l'occurrence sur les pièces de prostatectomie.

Lorsqu'un grade de Gleason 5 est le 3^e grade le plus représenté sur une biopsie ou un RTUP, il doit être combiné avec le grade le plus représenté pour obtenir le score de Gleason

Remplacer le terme « grade tertiaire » dans les prostatectomies par le terme « grade tertiaire mineur 5 » et l'utiliser uniquement dans les grades group 2 ou 3. Utiliser le 5% comme seuil. Si on a plus de 5% de grade de Gleason 5, ce grade doit être considéré comme le deuxième grade le plus représenté pour obtenir le score Gleason.

7.3.6. Evolution

L'évolution se fait de façon inexorable vers la progression. Le cancer étant intra prostatique, il se produit une évolution locorégionale à l'urètre prostatique, au col vésical, au trigone ; elle peut atteindre les vésicules séminales, les uretères, la verge, les tissus pelviens et le périnée. Le temps moyen estimé pour qu'un cancer de 0.5cm³ atteigne 4cm³ est de 12ans. A partir de ce volume, le risque de métastases apparaît. Les organes les plus fréquemment atteints par les métastases sont les os et les ganglions de l'abdomen et du petit bassin. Les autres localisations (foie, poumons, cerveau, reins, surrénales, pancréas, rate, estomac, intestins, testicules) sont beaucoup plus exceptionnelles. Les métastases cutanées peuvent aussi se voir. (24)

8. Les marqueurs immunohistochimiques du cancer de la prostate

Le dépistage du cancer de prostate par la réalisation du dosage des PSA a entraîné une augmentation significative du nombre de biopsies prostatiques. Le diagnostic

de cancer de prostate reste pour le pathologiste parfois de diagnostic difficile. De nombreuses lésions bénignes comme l'atrophie, l'hyperplasie adénomateuse atypique ou des foyers de PIN peuvent simuler un cancer, et être source d'incertitude diagnostique, et aboutir au diagnostic de foyer suspect (ASAP), incitant à effectuer de nouvelles biopsies (32). Devant de telles lésions, le pathologiste peut avoir recours à une étude immunohistochimique avec les marqueurs des cellules basales dirigés contre les cytokératines de haut poids moléculaire CK903 (34bE12), CK 5/6 ou avec l'anticorps anti p63 qui en confirmant l'absence de cellules basales permet de porter le diagnostic de cancer (32).

8.1. Les marqueurs des cellules basales

8.1.1. *La protéine p63 (32)*

La p63 (codé par TP63) est un membre de la famille p53 des facteurs de transcription et est un marqueur des cellules basales de la prostate (3). TP63 code pour deux variants amino-terminaux (TA et Δ N) et trois variants carboxy-terminaux (α , β et γ), pour une combinaison de six produits protéiques p63 différents (4); l'isoforme Δ N est exprimée à des niveaux élevés dans le noyau des cellules basales de la prostate (3).

La protéine p63 semble jouer un rôle critique comme régulateur de croissance et de développement des épithéliums cutanés, du col utérin, du sein et du tractus génito urinaire et en particulier au niveau prostatique, est un des nouveaux marqueurs des cellules basales prostatiques.

Les souris sans Tp63 meurent à la naissance et présentent de graves défauts de développement tels que des malformations craniofaciales et l'absence d'épiderme (33) (4). Ils ne parviennent pas à développer des tissus prostate (3), un phénotype largement récapitulé par la délétion spécifique du Δ Np63, mais pas l'isoforme TAp63; ce phénotype conduit à l'hypothèse que les cellules exprimant Δ Np63 sont en fait des cellules souches prostatiques, nécessaires à la génération de cellules luminales prostatiques Δ Np63-négatives.

Comme l'adénocarcinome de la prostate manque de cellules basales, le marqueur p63 peut être utilisée en clinique pour distinguer, avec une sensibilité et une spécificité élevées, le cancer de la prostate des lésions bénignes (2). Bien qu'un faible marqueur cytoplasmique de la p63 soit observée dans un sous-ensemble rare de cellules tumorales, une expression aberrante est associée à une augmentation de la mortalité spécifique au cancer de la prostate (34). Ce résultat peut être attribué au fait que les tumeurs exprimant p63 représentent une sous-classe moléculaire distincte, qui est caractérisée par une expression préservée de

protéines de type luminal de prostate typiques telles que NKX3-1 et AR, mais qui maintient un phénotype de type basal (35).

Le marqueur p63 peut être interprété comme positif ou négatif. Un marquage positif est définie comme un marqueur positif des noyaux des cellules basales (figure 19)

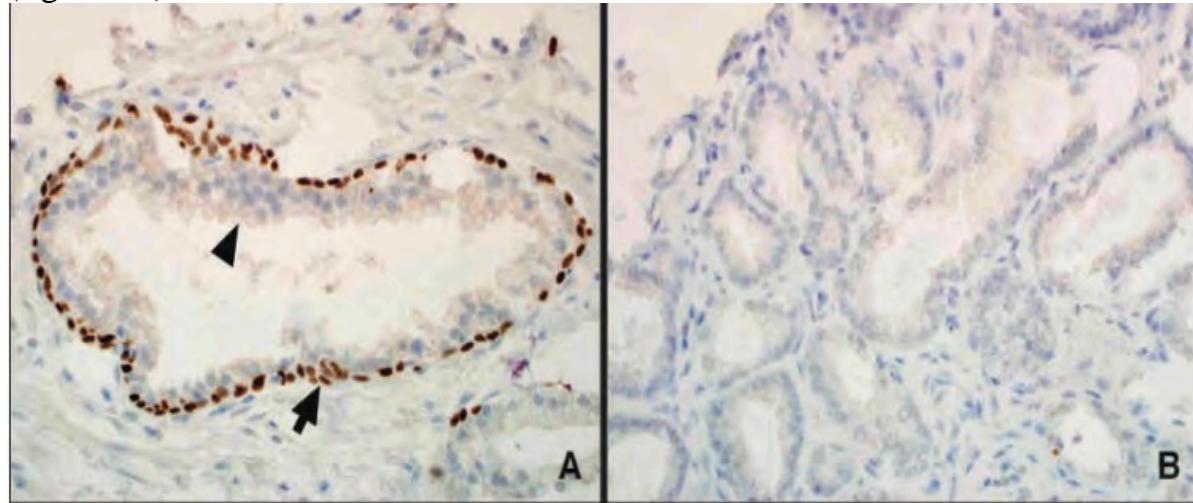


Figure 19 : A. Glande prostatique normale présentant une coloration p63 des cellules basales (flèche) et un manque de coloration des cellules luminales (tête de flèche; x 40). B. Adénocarcinome de la prostate ne présentant aucune coloration cytoplasmique ou nucléaire pour p63 (x 40).

8.1.2. *Les autres marqueurs*

➤ CK 903 (32)

La cytokératine 903 ou 34bE12 est un anticorps qui permet devant un micro foyer de carcinome prostatique (<1mm) une confirmation diagnostique en montrant une absence de cellules basales. Parmi les cytokératines, la CK 903 (34bE12) est la plus couramment utilisée. En 1984 Gown et Vogel ont été les premiers à rapporter les résultats de la 34bE12 comme marqueur des cellules basales prostatiques. Depuis de nombreuses études ont montré que l'application systématique de l'anticorps anti CK 903 permettait une confirmation diagnostique dans 58% des cas, de rétablir correctement le diagnostic dans 18% des cas douteux, de changer le diagnostic dans 2% des cas. Le recours systématique à cet anticorps est par ailleurs inutile dans 8% des cas, car dans un certain nombre de lésions bénignes on peut observer une disparition de la couche des cellules basales : 11% des cas d'atrophie, 12% des cas d'hyperplasie à cellules basales, et 10 à 90% des cas d'HAA (hyperplasie adénomateuse atypique). Cet anticorps reste d'emploi délicat et malgré les nouvelles méthodes appliquées à la technique immunohistochimique : standardisation par les automates (Ventana),

automatisation de la restauration antigénique par la chaleur (Bain marie) son utilisation est délicate notamment pour les prélèvements fixés en Bouin ou il faut souvent recourir à des artifices techniques de restauration antigénique : digestion par la protéase, récupération antigénique par la chaleur, utilisation de système d'amplification ou les trois.

➤ CK5/6 (32)

La cytokératine 5/6, normalement exprimée par les épithéliums complexes, est un marqueur des cellules mésothéliales utile dans le diagnostic de mésothéliome, des carcinomes pancréatiques ou des voies biliaires, ou des cancers du sein. Au niveau des glandes prostatiques cet anticorps n'est exprimé que par les cellules basales prostatiques, il n'est pas exprimé par les cellules tumorales ni par les cellules prostatiques des glandes présentant des lésions de PIN. Cet anticorps qui est en fait un des composants de la CK 903 est d'une utilisation plus aisée, car son expression est indépendante du délai et du type de fixation (formol vs Bouin), et ne nécessite pas de restauration antigénique poussée. Il présente une sensibilité de 97% nettement supérieure à celle de 40% observée avec la CK 903.

8.2. Marqueurs des cellules tumorales prostatiques

Jusqu'à maintenant l'intérêt de l'utilisation de marqueur des cellules basales prostatiques, comme la CK 903 ou la CK 5/6, reposait sur le fait que la disparition des cellules basales, en cas de foyer suspect, permettait en accord avec l'histologie d'évoquer un foyer de cancer. Pour être valable cette approche diagnostique devait se faire en présence d'une franche positivité des cellules basales des glandes morphologiquement normales observées au contact du foyer suspect (contrôle positif interne). Mais dans un certain nombre de lésions mimant un cancer comme l'adénose, l'hyperplasie adénomateuse atypique (HAA), l'atrophie ou l'hyperplasie post atrophique, il pouvait exister une discontinuité des cellules basales, rendant l'interprétation parfois délicate. De plus un certain nombre d'artéfacts techniques comme une fixation formolée prolongée, ou une fixation en Bouin pouvait aboutir à un échec de la technique et faire porter à tort un diagnostic de cancer. Enfin en cas de PIN HG ou en cas de carcinome intra ductal la persistance de cellules basales pouvait faire errer le diagnostic. Il était donc nécessaire et souhaitable que les pathologistes puissent avoir à leur disposition un marqueur spécifique des cellules tumorales prostatiques. La commercialisation du nouveau marqueur p504s dirigé contre l'a-méthylacyl-Co A racemae (AMACR) semble répondre à ce besoin (32).

➤ Découverte de l'AMACR/P504S (32)

Xu en étudiant l'expression des gènes du parenchyme prostatique normal et des cancers de prostate et du pancréas par technique des micro array a mis en évidence une hyperexpression des gènes P503S et P504S dans le tissu prostatique normal et tumoral. Puis il a montré que P503S était retrouvé à la fois dans le tissu prostatique normal et tumoral et que P504S n'était observé que dans le tissu tumoral et qu'il était indétectable dans le tissu normal et dans l'hyperplasie prostatique. Après avoir analysé et cloné la séquence des 1 621 paires de bases du gène P504S il a été découvert que ce gène codait pour une enzyme, l'a-méthylacyl CoA racémase.

En même temps d'autres équipes sont arrivées au même résultat confirmant la présence d'une hyper expression du gène p504s et d'AMACR dans des cancers de prostate par utilisation de la technique des micro arrays.

Le gène p504s localisé sur le chromosome 5 en 5p13 code pour une protéine cytoplasmique, de 382 acides aminés, correspondant à une enzyme peroxyxisomiale et mitochondriale intervenant dans la bêta-oxydation des acides gras, et le métabolisme des acides biliaires (acide dihydroxycholestane et trihydroxycholestane). Cette enzyme catalyse la conversion du (2R) a-méthyl acyl CoA en (S) stéréoisomer, et seule cette forme avec le group 2-méthyl en (S) position peut être métabolisé par les oxidases peroxyxisomales, enzymes initiales de la b oxidation des acides biliaires. Cette enzyme est observée dans les mitochondries et les peroxisomes hépatocytaires. La mutation du gène AMACR, entraînant un déficit en a-méthylacyl CoA racemase est responsable d'une neuropathie sensitive de l'adulte comparable à la maladie de Pierre Marie et Foix secondaire à une accumulation d'acide pristanique.

Ce gène n'est pas spécifique du cancer de prostate et ne peut être utilisé comme marqueur diagnostique en cas de métastase d'origine inconnue. La présence d'une expression de P504S a été retrouvé dans les cellules musculaires striées, les hépatocytes, au niveau des tubes rénaux proximaux, des glomérules, des acini et des canaux des glandes salivaires. Une forte expression de P504S a également été retrouvée au niveau des cancers colo-rectaux, de l'ovaire, du sein, poumons, mélanomes, certains LMNH, et plus récemment l'AMACR a été rapporté comme un excellent marqueur des carcinomes papillaires du rein.

➤ Intérêt AMACR/P504S dans le cancer de prostate

L'intérêt d'un anticorps monoclonal dirigé contre l'AMACR, couplé ou non à l'utilisation de marqueur des cellules basales, comme marqueur potentiel des cellules tumorales prostatiques, à visée diagnostique a rapidement été souligné, avec une sensibilité de 94,5 à 97% et une spécificité de 94,5% à 100% tant sur des biopsies standard que sur des tissus array, des pièces de prostatectomies radicales ou des copeaux des RTUP. Le marquage est généralement intense, intra cytoplasmique granulaire, facilement détectable dès le faible grossissement. Il est le plus souvent apical, parfois circonférentiel, sub luminal ou diffus. Il n'existe pas de marquage des éléments du stroma prostatique bien qu'une positivité au niveau du tissu musculaire strié du sphincter puisse être observé au niveau de l'apex prostatique. Dans la littérature certains auteurs font état d'une faible positivité toujours focale des cellules prostatiques au niveau de glandes paraissant de morphologie normale, dans des foyers d'atrophie, d'hyperplasie post atrophique. Nos travaux avec le couplage de p504s avec la p63 nous ont montré que ces glandes correspondaient en fait à des foyers de PIN de bas grade. Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'expression de P504S dans les foyers de cancer minime (< 1mm), avec une sensibilité variant de 82 à 100% et une spécificité de 79 à 100% nettement supérieure à celles des anticorps dirigés contre les CK (CK 903 ou CK5/6) et contre p(63). (32) (Figure 20)

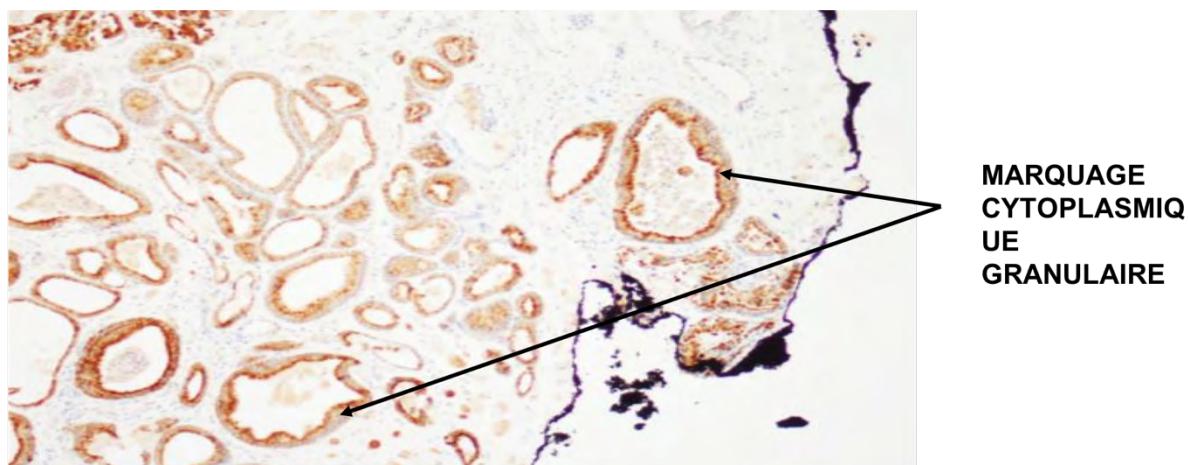


Figure 20: Adénocarcinome de la prostate présentant un marquage cytoplasmique granulaire pour la P504S (x 20).

➤ Intérêt du couplage P63/P504S

Plusieurs auteurs ont souligné l'intérêt d'associer la recherche d'expression de p504s à une étude avec l'anticorps CK 903. Rubin et col. ont montré que la réalisation d'une deuxième lame d'immunohistochimie avec CK903 permettant d'augmenter la sensibilité et la spécificité diagnostique de P504S. De rare étude ont montré l'intérêt de coupler les deux anticorps dans un même temps technique en routine sur un automate d'immunohistochimie (32). Cette technique permet de diminuer le nombre de lames utilisées, d'augmenter la sensibilité diagnostique et de réduire le temps et le coût de la technique. L'utilisation conjointe des deux anticorps, l'un (p504s) comme marqueur positif et l'autre (CK 903) comme marqueur négatif permet de réduire le risque de faux négatif (32), et de classer correctement 95% des foyers considérés initialement comme des ASAP et d'éviter de rebiopsier le patient. (Figure 21) (tableaux III et IV)

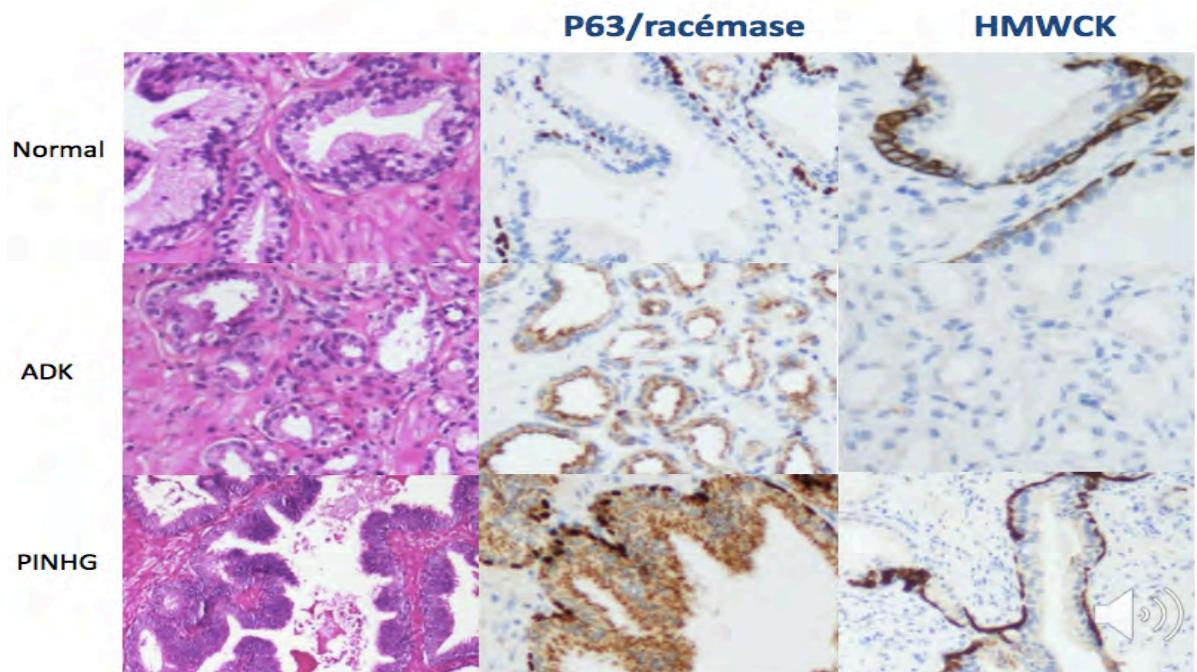


Figure 21 : Aspect phénotypique des glandes normales, des adénocarcinomes et des PINHG (x 20)

Tableau III: Tableau récapitulant les caractéristiques phénotypiques des lésions prostatiques

Lésion / marqueur	P63, P40, CK903, CK5/6	Racémase (P504s, AMACR)
Glande normale	+	-
Atrophie	+	-
Atrophie partielle	+/-	+/-
Hyperplasie post-atrophie	+/-	+/-
Adénose	+	+/-
Hypertrophie	+	-
Hyperplasie de cellules basales	++	-
Hyperplasie cribiforme à cellules claires	+	-
PIN HG	+	+
ADK acinaire	-	+
Carcinome ductal	-	+
Carcinome intraductal	+	+

Tableau IV : Sensibilité et spécificité des anticorps dans les lésions prostatiques.

anticorps	Sensibilité	spécificité	commentaire
PSA	97%	++	focal si GS =9 ou 10, ↓ après HT, - dans les NE, + sein, glandes salivaires, vessie et mélanome peuvent être PSA+
PSAP	99%	- Spé que le PSA	↓ après HT, peut être + dans les NE
RA	90%	Non spécifique	vessie, glandes salivaire, négatif dans les NE
PSMA	88-100%	Non spécifique	Vessie, côlon , rein
P501s	59-99%	++	Marquage périnucléaire, renforcement golgien , stable après HT. Le marquage faible et focal n'est pas spécifique
NKX3.1	98-100%	++	Testicule, sein
HOXB13	60%	+	Endomètre, pancréas et CHC
Racémase	81-93%	Non spécifique	Vessie, côlon...
ERG	40-50% des cas (Fusion TMPRSS2-ERG)	Non spécifique	PINHG+, et dans les tumeurs vasculaires, sarcomes, leucémie, tumeurs de la vessie, testicule et digestives

9. Bilan d'extension dans les cancers prostatiques (36)

Ce bilan se fera en fonction du groupe à risque d'AMICO, ce dernier dépend du stade clinique de la maladie (tableau V), du groupe ISUP et du taux de PSA

Tableau V : stade clinique du cancer de la prostate

T	<p>T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué ET groupe ISUP 1. • T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué OU présence de grade 4 ou 5 • T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA. <p>T2 : tumeur limitée à la prostate</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins • T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe sans atteindre les deux lobes • T2c : tumeur atteignant les deux lobes <p>T3 : extension au-delà de la prostate</p> <ul style="list-style-type: none"> • T3a : extension extra-prostatique uni- ou bilatérale • T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale <p>T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)</p>
---	--

Groupe à risque d'AMICO

- Faible risque : PSA \leq à 10 ng/ml ET groupe ISUP 1 ET stade clinique T1c ou T2a
- Risque intermédiaire : PSA entre 10 et 20 ng/ml OU groupe ISUP 2-3 OU stade clinique T2b
- Risque élevé : PSA $>$ 20 ng/ml OU groupe ISUP 4-5 OU stade clinique T2c

Ainsi le bilan d'extension se fera comme suit :

- Faible risque : IRM prostatique optionnelle*
- Risque intermédiaire : Tomoscintigraphie osseuse (si grade 4 majoritaire) IRM prostatique et ganglionnaire
- Risque élevé : Tomoscintigraphie osseuse IRM prostatique et ganglionnaire-
- Patient M1 : Tomoscintigraphie osseuse TDM TAP

10. Traitement (36)

Les recommandations dépendent du groupe d'AMICO du patient :

- Recommandations : traitement des CaP à faible risque

- Surveillance active : Optionnel chez les patients ayant une probabilité de survie > 10 ans
- Prostatectomie totale : Patients ayant une probabilité de survie > 10 ans
- Radiothérapie
- Curiethérapie
- Cryothérapie et HIFU : pour les patients ne pouvant relever d'une chirurgie ou radiothérapie ou curiethérapie. Ou hommes de plus de 70 ans dans le cadre de l'étude AFU
- Traitement hormonal : Non recommandé

➤ Recommandations : traitement des CaP à risque intermédiaire :

- Prostatectomie totale±curage : patients ayant une espérance de vie > 10 ans
- Radiothérapie 74 à 78 Gy seule ou associée à une suppression androgénique courte (4-6 mois)
- Curiethérapie (ISUP 2)
- Cryothérapie et HIFU pour les patients ne pouvant relever d'une chirurgie ou radiothérapie ou hommes de plus de 70 ans dans le cadre de l'étude AFU
- Traitement hormonal : Non recommandé

➤ Recommandations : traitement des CaP à haut risque

- L'hormono-radiothérapie est supérieure à la radiothérapie exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie globale à 10 ans
- L'hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récidive biochimique, la survie sans récidive clinique, la survie sans métastase et la survie globale
- L'hormonothérapie seule est inférieure à la radio- hormonothérapie sur le contrôle biologique, la survie sans métastase et la survie globale chez des patients sans poly- pathologie sévère associée
- La prostatectomie totale peut être proposée dans le cadre d'une approche multimodale

➤ CaP métastatiques

- Hormonothérapie (standard)
 - symptomatique : pour éviter les complications graves
 - asymptomatique : pour retarder les symptômes et retarder les complications
- Hormonothérapie et acétate d'abiratérone (standard)
 - Métastatique d'emblée, en particulier en cas de population à haut risque
- Hormono-chimiothérapie (standard)
 - Métastatique d'emblée, en particulier en cas de forte masse tumorale.
 - état général compatible avec une chimiothérapie



CADRE ET METHODE D'ETUDE

1. L'objectif du travail

1.1. Objectif général

L'objectif de notre travail était de déterminer l'intérêt de l'utilisation de l'anticorps anti-p63 dans les lésions supposées bénignes sur les biopsies prostatiques.

1.2. Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques avaient consisté à

- Préciser le profil phénotypique P63 des lésions diagnostiquées bénins, d'interprétation difficile, des PINHG et des PINBG
- Évaluer la technique manuelle de l'immunohistochimie P63
- Comparer nos données avec les données d'autres études

2. Cadre de l'étude

Les cas ont été colligés dans le service d'anatomie et cytologie pathologiques de l'hôpital Aristide le Dantec de Dakar (HALD). La technique d'immunohistochimie a été réalisée à l'hôpital principal de Dakar (HPD).

2.1. Les locaux

2.1.1. Service d'anatomie et cytologie pathologiques de l'hôpital Aristide le Dantec de Dakar (HALD)

Ce service tient sur un seul bâtiment à deux niveaux :

Le niveau supérieur est constitué

- du laboratoire d'Analyses
- d'une salle de macroscopie
- de deux salles de prélèvement et de plusieurs bureaux

Le niveau inférieur comprend la morgue avec une salle d'autopsie (dont 3 paillasses de dissection) et plusieurs chambres froides

Le personnel se compose :

- d'un maître de conférence agrégé (Chef de service)
- 1 assistant
- Plusieurs médecins-DES (de nationalités différentes)
- 4 techniciens de laboratoire (dont le surveillant de service), 1 aide technicien
- 2 aides laboratoires dont 1 affecté à la morgue
- 2 secrétaires

2.1.2. Service d'anatomie et cytologie pathologiques de l'hôpital principal de Dakar (HPD)

Le laboratoire d'ACP est intégré dans le service central des laboratoires, au sein de cet hôpital d'Instruction des Armées. Il occupe l'aile droit du bâtiment, au rez-de-chaussée. Il comprend :

- un laboratoire d'Analyses
- une salle de macroscopie
- plusieurs bureaux

Le personnel se compose de

- 3 médecins spécialistes dont le chef de service
- 1médecin-DES
- 3 techniciennes de laboratoire dont la surveillante de service
- Une secrétaire

2.2. Les activités

Le laboratoire d'Anatomie et de Cytologie pathologiques (ACP) est un département fondamental dans la pratique médicale. Il assure diverses fonctions.

2.2.1. Les analyses anatomo-cyto-pathologiques

Il s'agit de l'étude histo-pathologique des pièces opératoires et des biopsies, associée à l'étude cytologique de prélèvements divers (liquide d'ascite, liquide urinaire, liquide pleural, lavage broncho-alvéolaire, nodules, ganglions, apposition...). Ces prélèvements peuvent provenir de divers endroits (les autres services hospitaliers de Dakar ou des régions du pays).

2.2.2. Les autopsies

Elles constituent une activité phare du service en l'absence d'un institut de Médecine légale. Il peut s'agir :

- d'autopsies médico-légales sur réquisition de l'autorité judiciaire ou
- d'autopsies médicales à la demande de services cliniques d'un hôpital (de Dakar ou hors de Dakar) pour poser le diagnostic en post-mortem.

La finalité est de déterminer les causes de décès suspect, brutal, accidentel ou inexpliqué.

2.2.3. La formation

Le service universitaire d'Anatomie et de Cytologie pathologiques (ACP) de l'UCAD a mis en place, depuis quelques années, un DES ouvert à tous les étudiants post-doctoraux du Sénégal et d'Afrique. Cette formation comprend : un volet théorique et un volet pratique.

3. Méthode et matériel d'étude

3.1. La nature et période de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive complétée par une étude immunohistochimique manuelle des blocs enrolés.

Notre étude concernait les biopsies enregistrées du 1er janvier 2018 au 31 Décembre 2018.

L'étude immunohistochimique manuelle s'est déroulée du 19 Novembre au 4 Décembre 2020.

3.2. Échantillonnage

➤ Les critères d'inclusion :

Avaient été inclus dans notre étude :

- Les biopsies prostatiques répondues « bénins » et
- Les prélèvements biopsiques rapportés avec le taux de PSA et/ou le stade clinique

➤ Critères de non inclusion :

Étaient exclus de notre étude :

- les biopsies sans taux de PSA, ou stade clinique,
- les blocs dont le prélèvement est épuisé ou insuffisant.

3.3. Collecte des données

❖ Outils de collecte

- le registre du laboratoire d'anatomie pathologique de l'HALD ;
- les comptes rendus des résultats anatomopathologiques ;
- les blocs de paraffine

❖ Variables étudiées

✓ Variable épidémiologique : l'âge

✓ Variable clinique et paraclinique :

- Le stade clinique de la maladie

- Le volume prostatique
- Le taux de PSA

✓ Variables anatomo-pathologiques :

Les blocs ont été recoupés, coloré à l'HES pour relecture. Ils ont ensuite bénéficié d'une étude IHC avec l'anticorps anti-p63.

Les caractères histologiques des prélèvements ont été ainsi étudiés de même que leur phénotype p63.

3.4. Méthode d'étude standard en Anatomie pathologique

La prise en charge des prélèvements est faite selon les différentes phases classiques, en anatomie pathologique. Elle débute, dès leur réception, par l'attribution d'un numéro d'enregistrement mentionné dans le registre de service. En même temps, il est vérifié : le remplissage correct de la demande d'examen anatomo-pathologique, le type d'organe prélevé, la date du prélèvement et la présence ou non de fixateur (formol).

➤ La fixation

Tout prélèvement (biopsie ou pièce opératoire), placé dans un récipient, doit normalement contenir un fixateur avec pour objectif de préserver au maximum l'intégrité des tissus. Ce fixateur est le plus souvent le formol dilué à 10%.

Trois précautions doivent être prises pour une bonne fixation :

- le volume du fixateur doit représenter environ 10 fois le volume de la pièce ;
- le récipient doit être de taille suffisamment grande pour prévenir les déformations des pièces opératoires volumineuses ;
- avant fixation, les organes creux comme le tube digestif, doivent être ouverts et si nécessaire lavés de leur contenu afin de prévenir l'autolyse des muqueuses.

La durée de la fixation dépend de la taille du prélèvement : au minimum 2 à 5 heures pour une biopsie et 48 heures pour une pièce opératoire.

Nature du fixateur : le fixateur le plus habituellement utilisé est le formol à 10 % tamponné. Pour les biopsies de petites tailles, des fixateurs à base d'alcool peuvent être utilisés (fixation encore plus rapide, mais effet délétère sur certains antigènes, ce qui peut nuire à des techniques particulières d'immunohistochimie).

➤ L'examen macroscopique

Il consistait à décrire, à l'œil nu, le type de prélèvement reçu, à le mesurer et à le disséquer. Cette description est transcrise sur le protocole. La dissection permet de faire un bon échantillonnage. Les fragments tissulaires sélectionnés sont placés dans des cassettes pré-identifiées.

La face du futur plan de coupe est déposée au fond de la cassette. Les fragments biopsiques sont totalement inclus dans les cassettes.

L'ensemble des cassettes obtenues sont plongées dans un seau contenant du formol à 10% pour une durée de 24 heures pour les pièces opératoires et 6 heures pour les biopsies.

➤ **La déshydratation et l'éclaircissement**

La déshydratation des tissus est obtenue par 3 bains successifs d'alcool de concentration croissante (80°, 95° et 100° ou alcool absolu). Le dernier bain est exempt de toute trace d'eau. Quant à l'éclaircissement, il est obtenu par 3 bains successifs de xylène (ou toluène). Le dernier bain est exempt de toute trace d'alcool. Cette phase dure 12 heures.

➤ **L'imprégnation en paraffine**

La paraffine est un composé chimique solide non miscible à l'eau. Elle devient liquide par un séjour dans une étuve (température réglée entre 56° et 58°C). L'imprégnation nécessite 2 bains de paraffine. Le dernier bain de paraffine est indemne de toute trace de xylène. Cette étape dure en moyenne 6 heures.

➤ **La confection des blocs ou enrobage**

Elle nécessite le repérage du futur plan de coupe. Une fois les pièces opératoires imprégnées de paraffine, il faut les inclure en bloc de paraffine pour permettre leur coupe au microtome. Pour ce faire, des moules métalliques sont utilisées. Cet enrobage peut être manuel ou automatique.

3.1.6. La coupe au microtome et l'élaboration des lames blanches

La coupe se fait grâce à un microtome rotatif muni d'un portoir pour lame de rasoir. D'abord, il faut dégrossir le bloc à 20µ. Dès qu'apparaît le prélèvement, le microtome est réglé pour des coupes à 5µ puis à 3µ. Les rubans obtenus sont plongés dans un bain-marie contenant une solution d'eau albumineuse. La température du bain-marie est de 40°C.

Ces lames sont ensuite déposées sur une plaque chauffante (entre 45° et 56°C) pendant 30 minutes (si coloration à l'Hématoxylle Eosine ou HE) afin d'amorcer le déparaffinage.

➤ **La coloration (à l'HE) et montage des lames colorées**

Après séchage, les lames blanches sont placées dans un chariot introduit dans l'automate de coloration (la coloration manuelle étant possible). Cette coloration utilise deux (2) types de colorants :

- l'Hématoxylle (H) : c'est un colorant nucléaire. Elle teinte le noyau de la cellule et la chromatine en violet noir, le mucus en violacé.

- l'Eosine (E) (acide éosinique) : c'est un colorant cytoplasmique. Elle teinte le cytoplasme et le collagène en rose.

Le montage des lames colorées consiste à déposer une lamelle sur la face de la lame comportant le ruban de coupe en utilisant l'Eukitt.

➤ La lecture au microscope optique

Elle se fait par un microscope optique binoculaire muni : d'une source lumineuse, de 4 objectifs (x40, x100, x400, x1000), d'une platine, de deux (2) pinces et de deux (2) vis (micrométrique et macrométrique).

Toute la préparation devra être explorée intégralement afin de trouver la (les) zone(s) la (les) plus favorable (s). Il faut débuter par le faible grossissement (pour une vue architecturale) puis passer à un objectif plus fort (pour l'étude à l'échelle cellulaire).

3.5. Technique immunohistochimique

Les étapes sont similaires à celles de la technique standard jusqu'à la confection des blocs

➤ La coupe au microtome

La coupe se fait grâce à un microtome rotatif muni d'un portoir pour lame de rasoir. D'abord, il faut dégrossir le bloc à 20 μ . Dès qu'apparaît le prélèvement, le microtome est réglé pour des coupes à 5 μ ou 4 μ . Les rubans obtenus sont plongés dans un bain-marie sans eau albumineuse. La température du bain-marie est de 40°C. Ces lames sont ensuite déposées sur une plaque chauffante (entre 45° et 56°C) pendant au moins 2h, puis laisser sur la plaque éteinte jusqu'au lendemain. Les lames sont après conservé au frais entre 2 et 8 degrés pendant au moins 24h.

➤ Déparaffinage

Il consiste à enlever la paraffine contenue dans les fragments en les plaçant dans trois bains successifs, de 5 minutes, de Xylène ou Toluène. Cette étape dure au total 15 minutes.

➤ Hydratation (figure 22)

Elle consiste à hydrater les fragments en les mettant dans deux bains d'alcool à 100 degrés pendant 5 minutes chacune et un dernier bain d'alcool de 95 degrés pendant 5 minutes. Cette étape dure au total 15 minutes.



Figure 22: Lames porte objet dans un bac d'alcool

- Rinçage à l'eau courante pendant 30 à 60 secondes
- Plonger ensuite les lames dans de l'eau distillée pendant 5 minutes.
- Restauration des sites antigéniques (figure 23)

Allumer le bain marie contenant de l'eau de robinet dès le début des manipulations, puis le réglé à 98 degrés.

Placer les lames dans un bain de solution CC1 (Cell Conditioning Solution) et plonger l'ensemble dans le bain marie pendant 30 à 40 min.



Figure 23: Bain marie (A); Bain marie contenant deux bacs de CC1 avec des lames porte objet (B)

- Refroidissement : laisser refroidir pendant 25 min environ à l'air libre
- Plonger ensuite les lames dans de l'eau distillée pendant 1 minutes

- Cadrage : délimiter les fragments avec un marqueur, du genre Dakopen, afin de bien visualiser la zone et éviter la fuite des réactifs vers l'ensemble de la lame.
- Créer une zone humide (figure 24). Nous avons dans notre cas mis deux longs portoirs dans un plateau contenant de l'eau du robinet. Les lames ont été poser sur les portoirs pendant le reste de la manipulation.

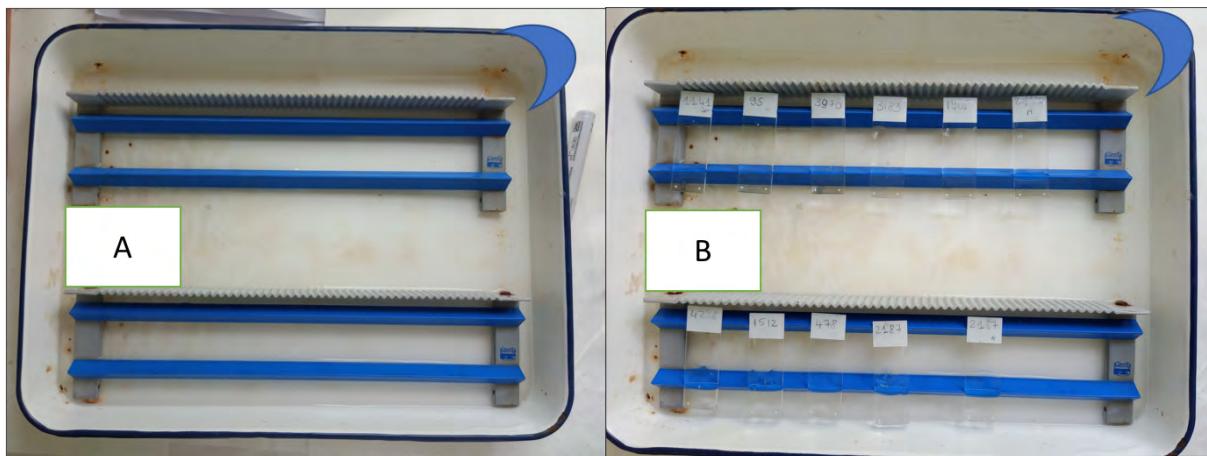


Figure 24: Zone humide (A); zone humide avec des lames (B)

- Eau oxygénée (figure 25) : mettre une goutte sur chaque lame puis recouvrir le plateau avec une moule pendant 10 minutes. L' H_2O_2 joue un rôle de peroxydase endogène.



Figure 25: Kit- coffret (A); application de l' H_2O_2 sur les lames (B)

- Rincer avec du tampon Buffer pendant 5 min ; le Buffer est préalablement recueilli dans une pissette

- UV Inhibitor : permet de neutraliser les protéines non spécifiques. Verser une goutte sur chaque lame, créer une chambre noire (figure 26) en recouvrir et attendre 5 min



Figure 26: Zone humide recouverte (chambre noire)

- Rincer 5 min avec le Buffer
- Mettre une goutte d'anticorps sur les prélèvements, puis recouvrir jusqu'au lendemain
- Rincer avec du buffer pendant 5 minutes à trois reprises
- Mettre de la bioline (anticorps secondaire) et recouvrir pendant 30 minutes
- Rincer avec du buffer pendant 5 minutes à trois reprises
- HRP multiner : une goutte sur chaque prélèvement et recouvrir pendant 30 minutes
- Rincer avec du buffer pendant 5 minutes à trois reprises
- Préparation de l'UVDAG – H₂O₂ + Chromogène : dans un tube sec mettre autant de goutte que UVDAG – H₂O₂ et de chromogène. La quantité dépend du nombre de lame. Recouvrir les lames pendant 10 minutes
- Mettre les lames dans l'eau distillé pendant une minute
- Hématoxyline : une goutte sur les prélèvements pendant 2 minutes
- Mettre les lames dans de l'eau distillé pendant 5 minutes
- Puis de l'alcool à 95 degrés pendant 5 minutes et deux bains d'alcool à 100 degrés pendant 5 minutes
- Mettre dans trois bains successifs de xylène pendant 5 minutes chacun
- Monter les lames. Le montage des lames colorées consiste à déposer une lamelle sur la face de la lame comportant le ruban de coupe en utilisant l'Eukitt.

3.6. Traitement des données

Les données collectées ont été saisies à l'aide d'un logiciel Epi data et analysées avec le logiciel Epi info.

Les tableaux et figures ont été effectués à l'aide du logiciel Excel et Word. La description des variables a été faite par le calcul des fréquences et des moyennes.

Le test statistique Kappa de Cohen permet d'estimer, en prenant en compte la concordance aléatoire, l'accord entre des jugements catégoriels appliqués aux mêmes objets, fournis par deux ou plusieurs observateurs ou techniques dans le but de déceler et de quantifier les désaccords pour les corriger. Ce test est un instrument précieux pour le contrôle de la qualité des techniques et des soins mais son interprétation exige une bonne connaissance de ces limites tout particulièrement sa dépendance vis- à-vis de la prévalence du signe recherché. Le domaine d'application du coefficient Kappa dans les disciplines médicales est large, et des études d'accord, aussi bien entre des observateurs ou des examens, devraient être spontanément ou régulièrement réalisées dans le cadre de l'assurance qualité des soins et des techniques. (43)

Interprétation du résultat

- < 0 Désaccord
- 0.00 — 0.20 : Accord très faible
- 0.21 — 0.40 : Accord faible
- 0.41 — 0.60 : Accord modéré
- 0.61 — 0.80 : Accord fort
- 0.81 — 1.00 : Accord presque parfait

RESULTATS

1. Effectif de l'étude

Durant la période d'étude nous avons enrôlé 60 biopsies prostatiques.

2. Les données épidémiologiques

2.1. La fréquence

Durant la même période d'étude nous avons retrouvé 308 biopsies prostatiques dont :

- 199 hyperplasies adénomyomateuses, soit 64,6%
- 4 PINHG, soit 1,3%
- 1 PINBG, soit 0,3%
- 104 adénocarcinomes soit 33,8%

2.2. Age

L'âge de nos patients variait entre 45 et 77 ans, avec une moyenne de 64,2 ans et un écart type de 6,2 (figure 27).

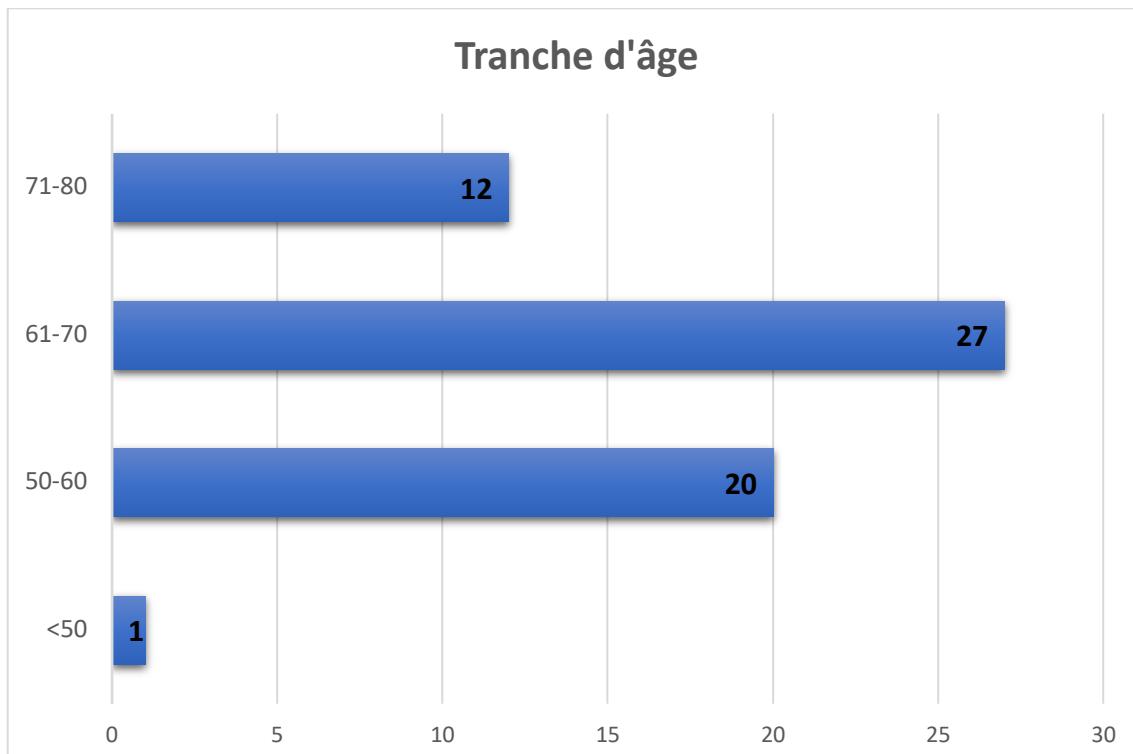


Figure 27: Répartition des patients selon la tranche d'âge

3 Les données clinique et paraclinique

3.7. Stade clinique

Le stade clinique était renseigné dans 12 cas soit 20% (tableau VI).

Tableau VI: Répartition selon le stade clinique

Stade clinique	Effectifs	Pourcentage
cT0	3	25
cT2a	2	16,7
cT2b	4	33,3
cT2c	3	25
Total	12	100

3.8. Volume prostatique

Le volume prostatique est noté chez 17 patients (28,33%). Il variait entre 33,15 et 169,4 cc (tableau VII).

Tableau VII: Répartition selon le volume prostatique

Volume prostatique	Effectifs	Pourcentage
30-59	6	35,3
60-79	4	23,5
80-99	2	11,8
> ou = à 100 g	5	29,4
Total	17	100

3.9. Taux de PSA

Le taux de PSA était rapporté chez tous nos patients. La valeur minimale du PSA dans notre série est de 5 ng/ml, la maximale étant de 100 ng/ml et un taux moyen de 24,1 ng/ml et un écart type de 21,2 (figure 28).

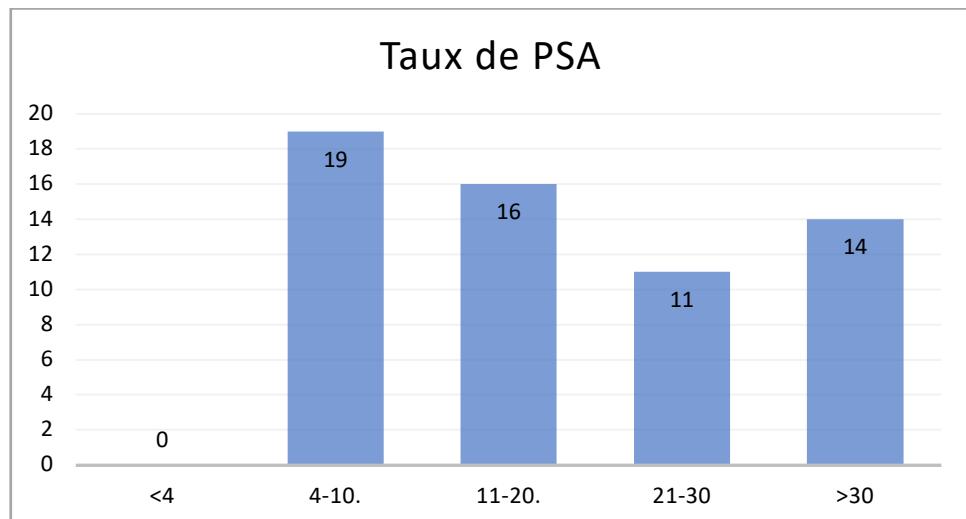


Figure 28: Répartition des patients selon le taux de PSA

4. Résultat histologique

4.1. Diagnostic initial

Notre série comportait 50 hyperplasies adénomyomateuse, 7 hyperplasies adénomyomateuse associé à une prostatite chronique, 2 PINHG et 1 PINBG (figure 29)

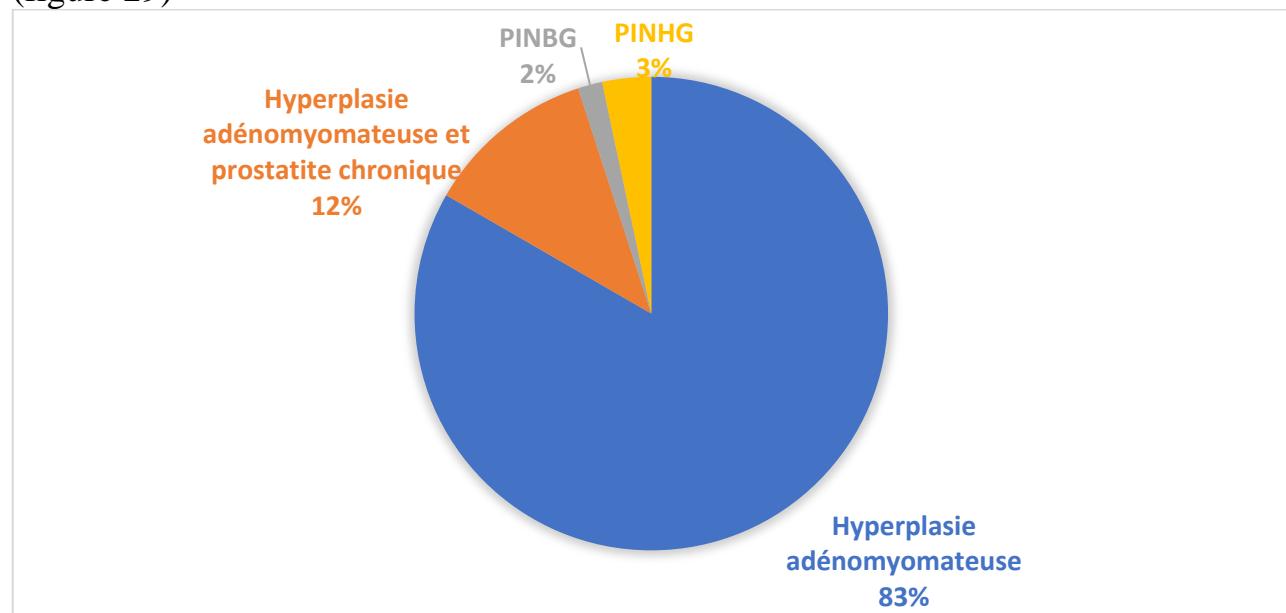


Figure 29: Répartition selon les lesions initiales

4.2. Diagnostic après relecture

Tous les blocs ont été coupé et coloré à l'HES. Après lecture nous avons retrouvé 4 lames sièges de foyers suspects de malignité sur les 50 hyperplasies adénomyomateuse (tableau VIII)

Le test kappa dans notre étude était de 0,509.

Tableau VIII: Comparaison entre la lecture initiale et la deuxième lecture

Diagnostic	Première lecture		Deuxième lecture	
	Effectifs	Pourcentage	Effectifs	Pourcentage
HBP	50	83,3	46	76,6
HBP et prostatite chronique	7	11,7	7	11,7
Foyer minime suspect de malignité + HBP	0	0	5	8,3
PINBG	1	1,7	1	1,7
PINHG	2	3,3	1	1,7
Total	60	100,0	60	100,0

5. Immunohistochimie

➤ Définition de la coloration informative p63

Tous les blocs ont bénéficié d'une étude immunohistochimique p63 manuelle.

❖ La coloration est dite informative :

- Positive : lorsque seuls les noyaux des cellules basales de la tumeur et des cellules normales sont marqués (figure 30).

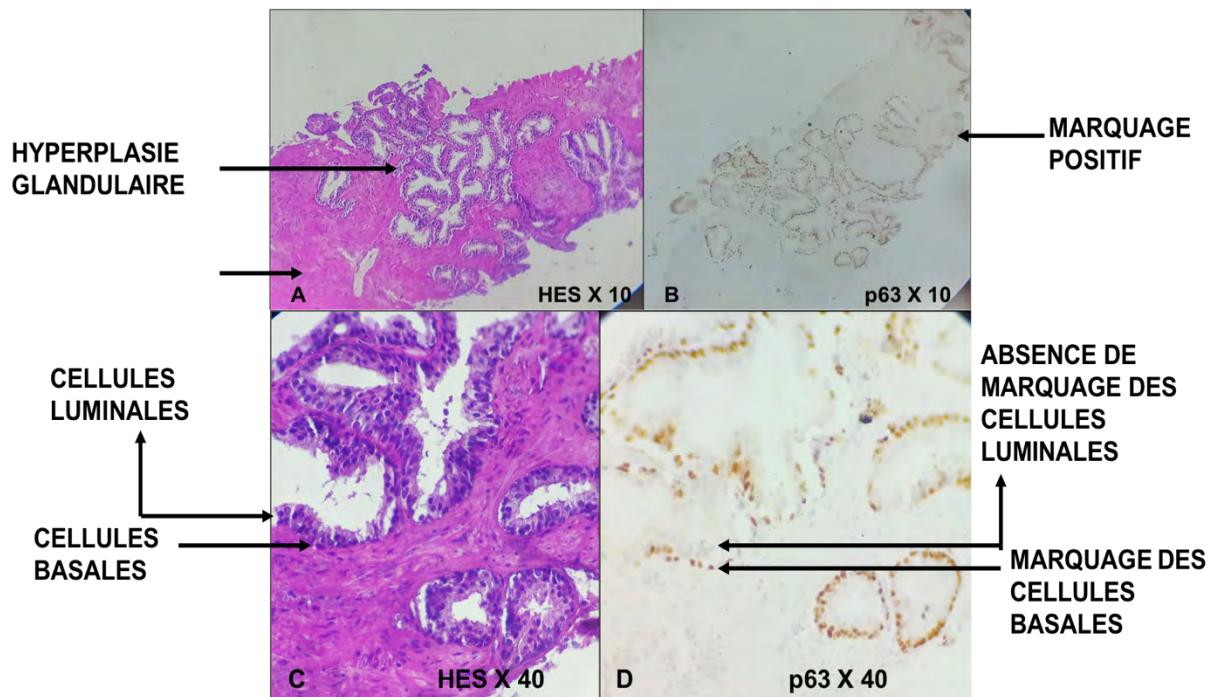


Figure 30: Image histologique d'une hyperplasie adénomyomateuse, à l'HES (A et C) et après IHC p63 (B et D). On note un marquage des cellules basales, les cellules luminales ne sont pas marquées

- Négative : lorsque les noyaux des cellules basales de la tumeur ne sont pas marqués avec un témoin positif marqué (marquage dans les cellules normales) (figure 31)

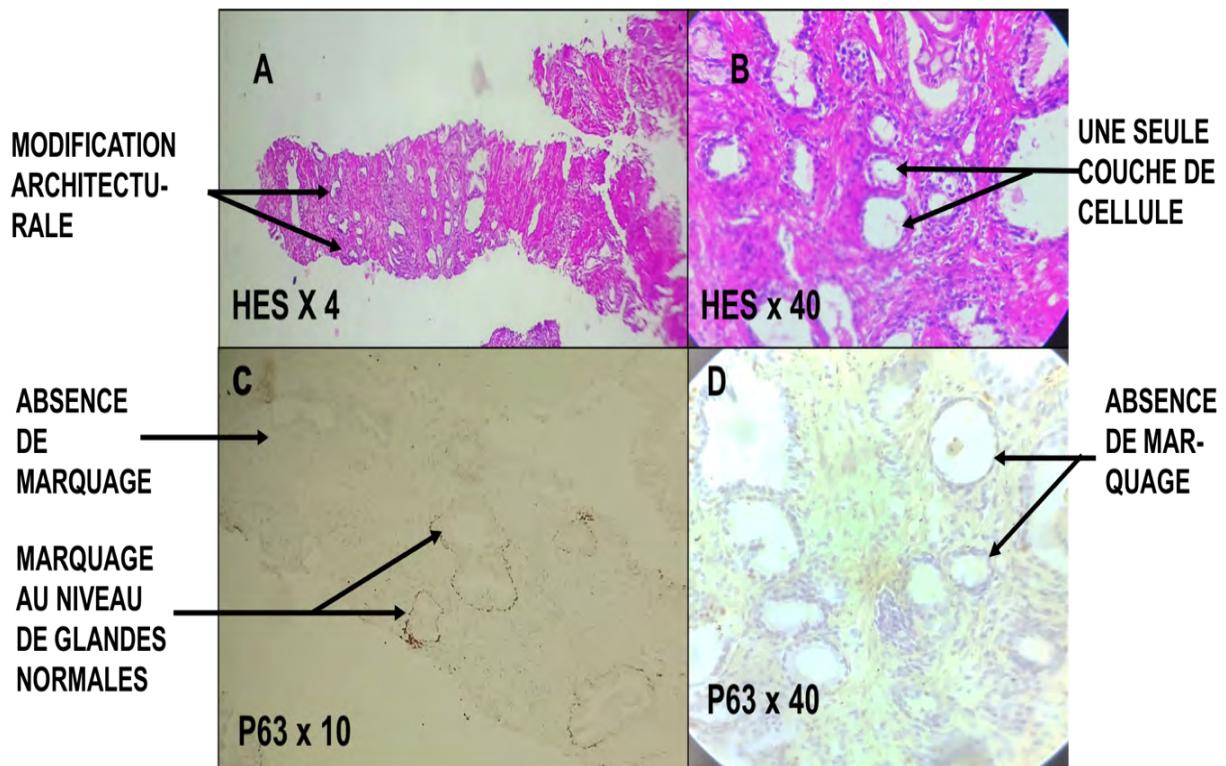


Figure 31: Marquage négatif. On voit en A et B une zone suspecte à côté de glandes normales. En C on visualise un marquage des cellules basales en bas à droite ; avec absence de marquage des glandes en haut à gauche. En D on voit mieux l'absence de marquage

- ❖ La coloration est dite non informative lorsque a tout autre marquage que celui des noyaux des cellules basales, ou lorsqu'aucun marquage n'est observé même dans le témoin positif (figure 32)

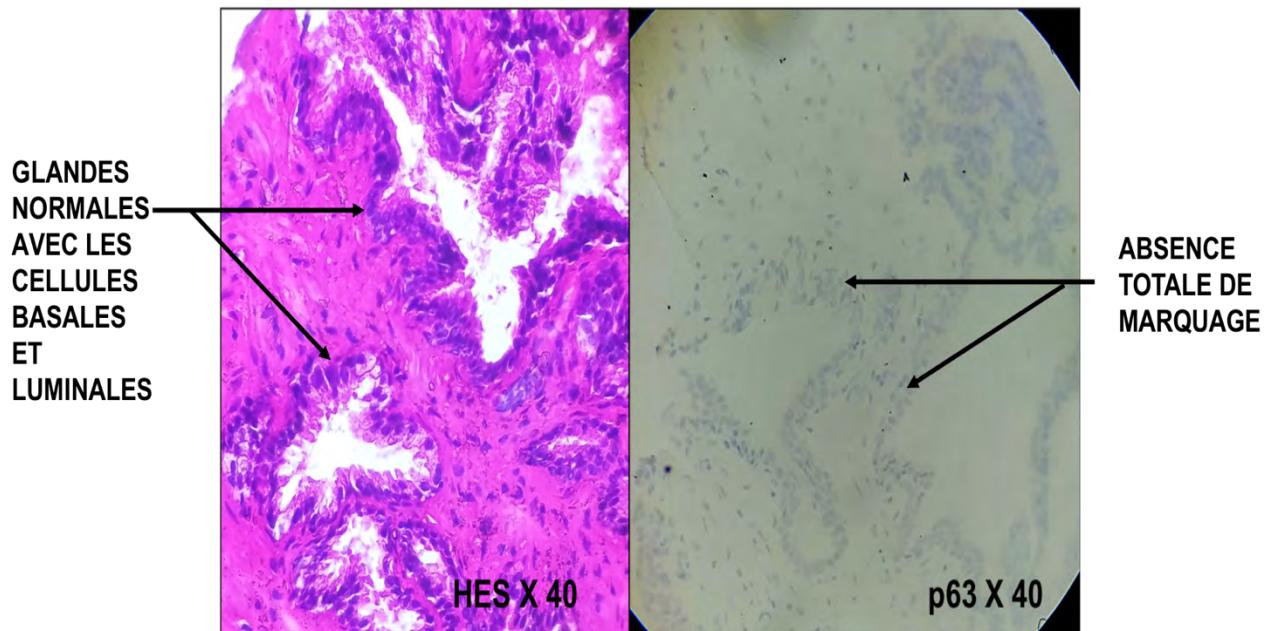


Figure 32 : Marquage non informatif : absence totale de marquage même dans les glandes normales

La coloration est informative dans 53 cas soit 88% et non informative dans 7 cas soit 12%. (Figure 33)

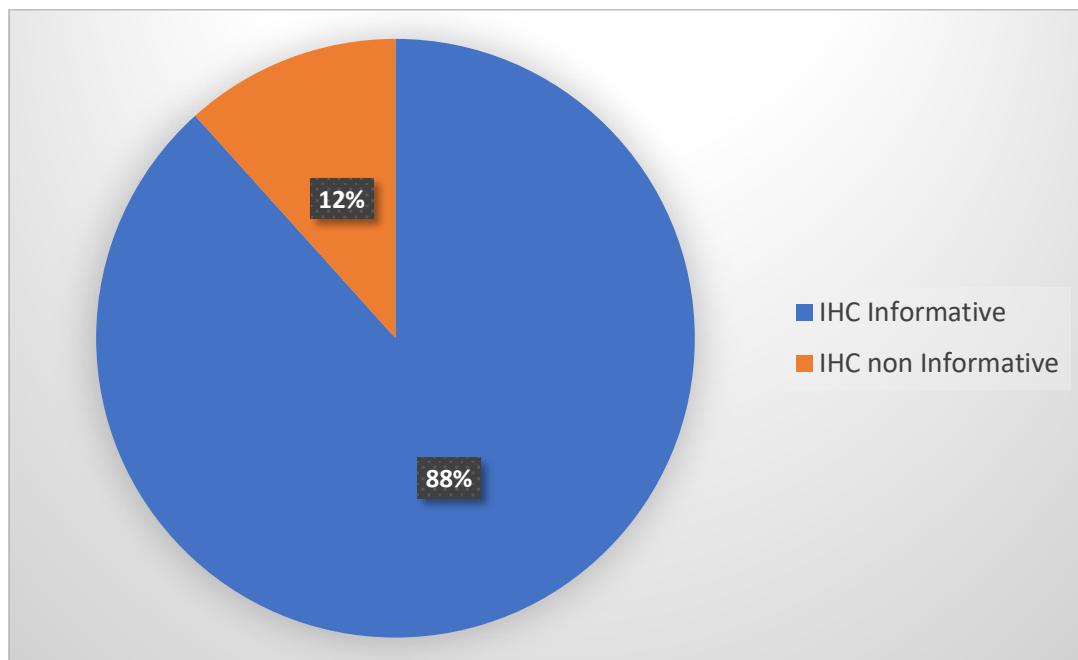


Figure 33: Pourcentage des marquages informatifs et non informatifs.

- Parmi les marquages non informatifs, 2 étaient dus à l'absence d'adhésion du tissu sur les lames. Parmi les marquages informatifs 10 étaient négatifs (tableau IX)

Tableau IX: Résultats détaillé de l'immunomarquage informative et non informative

Phénotypie	Effectifs	Pourcentage
Absence d'adhésion du tissu	2	3,3%
Absence totale de marquage dans les témoins internes	5	8,3%
Marquage négatif	10	16,6%
Marquage positif	41	68,4%
Total	60	100%

- Dans les 46 HBP, 6 immunomarquages n'étaient pas informatifs. L' immunomarquages était utile dans tous les foyers suspects (tableau X).

Tableau X: Répartition de la qualité de l'immunomarquage selon le diagnostic final

Diagnostic final	Marquage p63		Total
	Informatif	Non informatif	
HBP	40	6	46
HBP et prostatite chronique	6	1	7
Foyer minime suspect de malignité	5	0	5
PINBG	1	0	1
PINHG	1	0	1
Total	53	7	60

- Toutes les 5 lésions suspectes découvertes à l'HES ont été confirmé comme effectivement malignes à l'IHC. 5 autres foyers minimes d'adénocarcinome ont été découvertes à l'IHC parmi les 46 HBP (figure 34). Ces lésions correspondaient à un Gleason 6 (3+3).

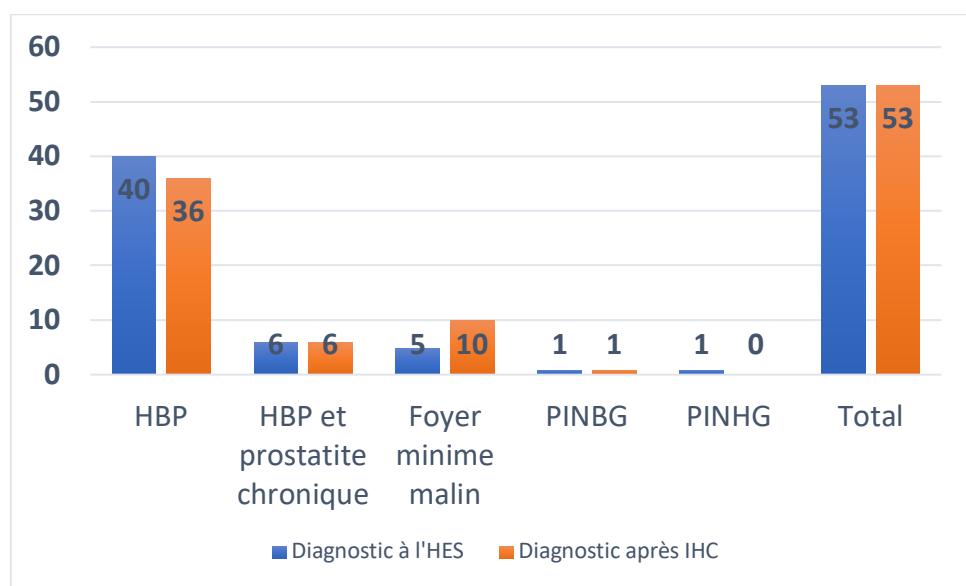


Figure 34: Comparaison du diagnostic entre l'HES et l'IHC

DISCUSSION

1. Age

L'âge moyen de nos patients était 64,2 ans la tranche d'âge la plus représentée est (61-70) avec une fréquence de 45% ; Kansaye (14) avait trouvé une moyenne d'âge à 70 ans avec une fréquence plus élevée de la tranche d'âge 61-70 ans, comme dans notre étude.

Malki (37) et Botcho (38) avaient trouvés un âge moyen respectivement de 65,15 ans, et 69,3 ans et leur tranche d'âge la plus représentée était (60-69). De même, Costa (39) avait trouvé 63,1 ans.

Ces différentes études concordent avec la nôtre (tableau XI)

Tableau XI: Comparaison de l'âge moyen et de la tranche d'âge la plus représentée avec d'autres études

Études	Age moyen	Tranche d'âge la plus représentée
Kansaye (Mali) (14)	70	61-70
Malki (Maroc) (37)	65,15	60-69
Botcho (Togo) (38)	69,3	60-69
Costa (France) (39)	63,1	-
Notre étude	64,2	61-70

2. Taux de PSA

Le taux de PSA moyen dans notre étude est de 24,13 ng/ml avec une fréquence élevée des taux compris entre 4 et 10 ng/ml. Ces valeurs sont inférieures à celles retrouvées par Noutacdie dont la majorité des patients avait un taux de PSA supérieur à 36 ng/ml(40).

Dans notre étude, les foyers minimes d'adénocarcinome étaient retrouvés chez des patients avec des taux de PSA variant entre 7 et 100 ng/ml. Ce qui témoigne que le taux de PSA est un marqueur spécifique de la glande de la prostate mais certainement pas du cancer de la prostate. Il est donc possible d'observer une

augmentation du PSA au-delà de 4 ng/mL en cas d'HBP associée. Schématiquement on peut retenir que 10 mL de volume prostatique peuvent augmenter le PSA de 1 ng/mL. Plusieurs facteurs autres que le CP peuvent conduire à une augmentation du PSA, comme l'inflammation, l'adénome de prostate, l'éjaculation, une intervention sur la prostate sont également des causes d'élévation de PSA, temporaires pour la plupart (41).

3. Discordance entre la première et la deuxième lecture

Dans notre étude, 5/60 cas (8,3%) étaient discordants entre la première et la deuxième lecture. Tous les cas discordants étaient des microfoyers inférieurs à 2 mm. Ces résultats sont en accord avec une étude réalisée par l'AFU, qui retrouvait 10/141 cas (7,1%) discordants (42). Tous ces cas discordants étaient également des microfoyers inférieurs à 2 mm. (Tableau XII)

Ainsi la concordance entre la première et la deuxième lecture est modérée et dans l'étude de selon les données de l'AFU (42) leur concordance entre lecteurs était excellente ($\kappa = 0,865$).

La concordance modérée dans notre étude peut être dû au fait que ces certains blocs n'étaient pas bien débités, ce qui ne permettait pas de bien voir les microfoyers.

Tableau XII: Concordance entre la première et la deuxième lecture

IHC	Cas similaires		Cas discordants		Total
	Effectifs	Pourcentage	Effectifs	Pourcentage	
AFU (France) Kappa = 0,865	131	92,9	10	7,1	141
Notre étude Kappa = 0,509	55	91,7	5	8,3	60

4. Qualité de l'immunomarquage

Le marquage dans notre cas était informatif dans 88% et non informatif dans 12%. Selon une étude réalisée par Michael H. et al, (44) la coloration était informatif dans 79% et non informative dans 21%. La différence pourrait être due

au fait que dans leur étude, un marquage avec la cytokératine de haut poids moléculaire a été réalisée pour confirmer l'absence ou la présence de marquage. Ceci rend les critères plus stricts dans leur étude.

De même 93% des cas non informatifs étaient dus à l'absence d'adhésion des tissus sur la lame. Dans notre cas 3,3% des cas non informatifs étaient dus à l'absence d'adhésion du tissu.

Rajal et al(2) dans leur étude ont exclus 4 cas sur 67 en raison de la perte de tissu sur les coupes étagées.

La technique d'immunohistochimie comporte plusieurs étapes de rinçage de la lame ce qui augmente le risque de non adhésion du prélèvement à la fin des manipulations surtout lorsqu'il s'agit d'un prélèvement de petite taille.

Dans notre étude, 8,3% des cas ne montrait aucun marquage dans toutes les glandes bénignes. Ce taux est inférieur à celui de l'étude de WU HH., 17%, (45). Dans cette étude, aucune coloration faussement positive n'a été observée. Ce qui témoigne de la spécificité de la p63. (tableaux XIII)

Tableau XIII: Comparaison de la qualité de l'IHC p63 avec d'autres études

IHC	Informative		Non informative		Total
	Effectifs	Pourcentage	Effectifs	Pourcentage	
Michael H. , (44)(Michigan, USA)	55	79	15	21	70
[Rajal (2) (Boston, USA)	63	94	4	6	67
Wu HH (45)(Indiana, USA)	83	83	17	17	100
Notre étude	53	88	7	12	60

5. Utilité de l'anticorps p63

Le marquage p63 a permis dans tous nos cas suspects de confirmer la malignité. Ce qui est compatible avec la plupart des données de la littérature.

Toutefois, les nouvelles recommandations de la Société internationale de pathologie urologique (ISUP) pour l'utilisation de l'immunohistochimie (IHC) dans les échantillons de prostate sont soit la cytokératine de haut poids moléculaire (34 β E12 ou CK5 / 6 ou autres), soit la p63 ou une combinaison des 2 avec AMACR en double ou triple cocktail est recommandée pour le bilan de petits foyers de glandes atypiques suspectes d'adénocarcinome de la prostate (PCa).(46).

En effet, l'étude des différents anticorps montre un gain en terme de sensibilité CK5/6 (80 %), p63 (90 %), p504s (95 %), p63/p504s (100 %) et de spécificité : CK5/6 (87,5 %), p63 (90,5 %), p504s (90,9 %) p63/p504s (90 %). (5) (Tableau XIV)

De même, l'analyse immunohistochimique avec la sensibilité la plus élevée possible et la variabilité la plus faible possible est essentielle pour s'assurer qu'une réaction négative est vraie. Le cocktail fournit une amélioration simple et rentable de l'analyse immunohistochimique basocellulaire des lésions prostatiques difficiles (47). Notre étude devra être donc complétée par une p504s

Tableau XIV: Comparaison de la sensibilité et la spécificité des anticorps

Anticorps	Spécificité	Sensibilité
CK5/6	87,5	80
p63	90,5	90
p504S	90,9	95
p63/p504s	90	100

CONCLUSION

L'utilisation du dépistage des antigènes sériques spécifiques de la prostate pour faciliter la détection précoce du cancer de la prostate a entraîné une augmentation spectaculaire du nombre de biopsies à l'aiguille de la prostate que les pathologistes doivent examiner.

Ceci s'est accompagné d'une forte augmentation du nombre de biopsies avec des lésions ambiguës, et un diagnostic sans équivoque de malignité est difficile à rendre, en particulier en cas de foyers limités ou de petites lésions acineuses atypiques

Le diagnostic de malignité repose souvent sur l'absence de cellules basales. L'expression sélective de p63, un homologue de p53, a été démontrée dans les cellules basales prostatiques. Contrairement au tissu prostatique normal et prénéoplasique, la grande majorité des adénocarcinomes de la prostate n'expriment pas p63. Par conséquent, l'immunomarquage p63 représente une nouvelle méthode adjuvante potentielle pour faciliter le diagnostic pathologique du cancer de la prostate dans les biopsies à l'aiguille de la prostate. (5)

Nous avons étudié l'utilité diagnostique de l'anticorps p63 dans le diagnostic des tumeurs prostatiques.

Nous avons effectué une étude rétrospective, descriptive, concernant les biopsies prostatiques enregistrées dans le service d'ACP de l'HALD du 1er janvier 2018 au 31 Décembre 2018. Elle a été complétée par une étude immunohistochimique manuelle des blocs enrôlés du 19 Novembre au 4 Décembre 2020 dans le service d'ACP de l'HPD. Les paramètres étudiés étaient: le numéro sur le registre, l'âge, le stade clinique, le volume prostatique, le taux de PSA, les aspects microscopiques et le profil immuno-histochimique p63.

Notre étude comportait 60 biopsies prostatique.

L'âge de nos patients variait entre 45 et 77 ans, avec une moyenne de 64,2 ans et un écart type de 6,2.

La majorité des patients était à un stade clinique cT2b (33%) avec un volume prostatique qui variait entre 33,15 et 169,4 cc.

La valeur minimale du PSA dans notre série est de 5 ng/ml, la maximale étant de 100 ng/ml avec un taux moyen de 24,1 ng/ml et un écart type de 21,2.

Notre série comportait 50 hyperplasies adénomyomateuses, 7 hyperplasies adénomyomateuses associées à une prostatite chronique, 2 PINHG et 1 PINBG

Après relecture nous avons retrouvé 4 lames sièges de foyers suspects de malignité sur les 50 hyperplasies adénomyo-mateuses et un foyer sur l'une des lames correspondant au PINHG

Le marquage p63 était informatif dans 53 cas soit 88% et non informatif dans 7 cas soit 12%. Parmi les marquages non informatifs, 2 étaient dus à l'absence d'adhésion du tissu sur les lames. Parmi les marquages informatifs 10 étaient négatifs

L'immunomarquage p63 était utile dans tous les foyers suspects et a permis de détecter 5 autres foyers minimes d'adénocarcinome.

RECOMMANDATIONS

Au terme de nos travaux, il nous est apparu nécessaire de formuler quelques recommandations s'adressant :

➤ **Aux autorités sanitaires et politiques**

- Équiper les principales structures hospitalières d'un service d'anatomie pathologique.
- Encourager et accompagner encore plus la formation des médecins aux spécialités d'anatomie pathologique, d'urologie et d'oncologie.

➤ **Au corps médical**

Aux pathologistes :

- Faire plusieurs niveaux de coupes systématiquement sur les biopsies prostatiques
- Devant un cas suspect, il faut débiter la biopsie en coupes sériées en gardant des lames blanches, et effectuer une étude immunohistochimique sur les niveaux de coupes intermédiaires avec les anticorps dirigés contre les cytokératines de haut poids moléculaire, ou l'anticorps anti p63 ou le cocktail p63/p504s. Dans les cas où les images ne progressent pas ou ne disparaissent pas, les trois questions que doit se poser le pathologue sont : en-ai-je assez, est-ce suffisant, les autres sont-ils d'accord ? Il ne faudra jamais forcer son talent.
- Si le diagnostic de carcinome prostatique est retenu, le diagnostic de carcinome avec foyer minime sera évoqué.

REFERENCES

RÉFÉRENCES

1. Bellamri M, Turesky R.

Dietary carcinogens and DNA adducts in prostate cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1210:29-55.

2. Shah R.B., Zhou M., LeBlanc M., Snyder M., Rubin M.A.

Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2002 ; 26 : 1161-1168.

3. Signoretti S., Waltregny D., Dilks J., Isaac B., Lin D., Garraway L., et al.

p63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. *Am. J. Pathol.*, 2000 ; 157 : 1769-1775.

4. Yang A., McKeon F.

P63 and P73: P53 mimics, menaces and more. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2000 ; 1 : 199-207.

5. Parsons J.K., Gage W.R., Nelson W.G., De Marzo A.M.

p63 protein expression is rare in prostate adenocarcinoma: implications for cancer diagnosis and carcinogenesis. *Urology*, 2001 ; 58 : 619-624.

6. Rubin M.A., Zhou M., Dhanasekaran S.M., Varambally S., Barette T.R., Sanda M.G., et al.

alpha-méthylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. *Jama*, 2002 ; 287 : 1662-1670.

7. Molinie V.H.J., Lebret T., Lugagne-Delpon P.M., Saporta F., Yonneau L., Botto H., Baglin A.C.

Apport d'un cocktail d'anticorps (p63 + p504s) dans le diagnostic de cancer de prostate. *Ann. Pathol.* 2004.

8. Boulfhrad A. Manel B.

Cancer de la prostate [Master Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie]. Université des Frères Mentouri Constantine; 2017.

9. Hansen JT, Netter FH.

Netter's clinical anatomy. 2nd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010. 470 p.

10. Chevallier JM., Vitte E.

Anatomie Tome 1: Tronc [Internet]. Lavoisier; [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/anatomie-tome-1-tronc-2-ed/chevallier/descriptif-9782257204783>

11. Gil Vernet S.

Patología urogenital. II/ 1, II/ 1,. Madrid: Editorial Paz Montalvo; 1953.

12. McNeal JE. Regional Morphology and Pathology of The Prostate. *Am J Clin Pathol.* 1 mars 1968;49(3):347-57.

13. Masson E.

Physiologie de la prostate [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/22746/physiologie-de-la-prostate>

14. Traoré F.

Prise en charge de l'adenome de la prostate sur terrain d'hypertension artérielle [doctorat de médecine]. Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako; 2013.

15. T. Seisen, M. Rouprêt, A. Faix, S. Droupy.

La prostate : une glande au carrefour uro-génital. Prog Urol 2012;22:S2 Suppl S1.

16. Wolfgang Kühnel. Atlas de poche d'histologie Cytologie, histologie et anatomie microscopique - broché. 5e édition. Lavoisier;

17. O'Dowd G., Woodford P., Young B.

Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater - broché. de boeck. Vol. 3e édition.

18. Sibony M, Ratour J, Just P-A, Larousserie F.

La prostate. Sauramps Médical; 2018. 240 p.

19. A. Berroukchea, M. Bendahmane, B.A. Kandouci.

Performance du dosage de PSA dans le dépistage précoce du cancer de la prostate (étude cas-témoins dans un hôpital de l'Ouest algérien). Immuno-Anal Biol Spéc. 2012;17:54-60.

20. R. Boissier.

L'antigène spécifique de la prostate ou PSA. Prog Urol. 2011;11(21):798-800.

21. Yiou R.

Prostate. Anatomie genito-urinaire [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <http://urologie-fonctionnelle.com/documents/Cours%20anatomie/PROSTATE.pdf>

22. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE.

WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2016.

23. EL Fellah Y.

Les facteurs prédictifs de la résistance à la castration du cancer de la prostate chez l'homme marocain [doctorat de médecine]. Sidi Mohammed Ben Abdellah;

24. Adem C. , Petit T. ;

Mémento de pathologie - 4ème édition - Librairie Eyrolles.

25. OMS.

Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018. 2018;3.

26. InfoCancer

- ARCAGY - GINECO - En Savoir Plus – Le cancer – Les chiffres – Épidémiologie du cancer [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/le-cancer/chiffres-du-cancer/epidemiologie-du-cancer.html/>

27. Bouri N-V, Ba O, Dieme J-L, Mbengue M, Boye A, Fall T, et al.

État des lieux du registre des tumeurs au Sénégal : bilan à 6ans d'enregistrement en ligne. Rev Mal Respir. 1 janv 2017;34:A75.

28. Saad F., McCormack M.

Le cancer de la prostate, 4e édition [Internet]. 4e édition. Annika Parance éditeur; [cité 2 déc 2020]. 223 p. Disponible sur: https://www.procure.ca/wp-content/uploads/Cancer_prostate_FR_Livre_Fred_Saad.pdf

29. Belabed Z., Bouamama A.

Cancer de la prostate (étude épidémiologique) [Master en science de la nature et de la vie]. Université des frères Mentouri Constantine;

30. Shaneyfelt T., Husein R., Bubley G., Mantzoros C., Shaneyfelt T., et al.

Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 18: 847-853. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2000;18:847-53.

31. Brimo F., Montironi R., Egevad L., Erbersdobler A., Lin DW., Nelson JB., et al.

Contemporary grading for prostate cancer: implications for patient care. *Eur Urol*. 2013 May;63(5):892-901. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.015. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23092544. Copy.

32. Molinié V.

Intérêt des nouveaux marqueurs histologiques du cancer de prostate : Alpha Méthylacyl CoA Racemase (P504S) et p63 [Internet]. 2018 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/interet-des-nouveaux-marqueurs-histologiques-du-cancer-de-prostate-alpha>

33. Mills AA.

p63 is a p53 homologue required for limb and epidermal morphogenesis. *Nature*. 1999; 398: 708-713.

34. Dhillon PK.

Aberrant cytoplasmic expression of p63 and prostate cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Feb;18(2):595-600. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0785. Epub 2009 Jan 20. PMID: 19155438; PMCID: PMC2692093.

35. Tan MH.

Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin*. 2015 Jan;36(1):3-23. doi: 10.1038/aps.2014.18. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24909511; PMCID: PMC4571323.

36. Rezk M.

ETS-related gene (ERG) expression as a predictor of oncological outcomes in patients with high-grade prostate cancer treated with primary androgen deprivation therapy: a cohort study, *BMJ Open* 2019;9:e025161. doi:10.1136/bmjopen-2018-025161.

37. Malki M.

Adénomectomie prostatique selon la technique Millin (à propos de 10 cas) [Thèse de doctorat en médecine]. [Maroc]: Université Sidi Mohamed Ben Abdellah; 2018.

38. Botcho G, Kpatcha TM, Tengue K, Dossouvi T, Sewa EV, Simlawo K, et al.

Morbidité et mortalité après adénomectomies prostatiques par voie transvésicale au CHU Kara (Togo). Afr J Urol. 1 déc 2018;24(4):353-8.

39. Costa P., Ben Naoum K., Boukaram M., Wagner L., Louis J.F.

Hyperplasie Bénigne de la Prostate (HBP) : prévalence en médecine générale et attitude pratique des médecins généralistes français. Résultats d'une étude réalisée auprès de 17.953 patients [Internet]. 2018 [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/hyperplasie-benigne-de-la-prostate-hbp-prevalence-en-medecinegenerale-et>

40. Noutacdie K R.

Evaluation de l'adénomectomie prostatique dans le service d'urologie du CHU GT Thèse méd. Bamako : 2000.n°4 p.128.

41. Nkuigoua Tchakounte A.

Les traitements des cancers de la prostate métastatiques résistants à la castration et la place du dichlorure de radium-223 [thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Faculté de Pharmacie de Lille; 2018.

42. Relecture centralisée des biopsies prostatiques de « l'European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) »: les discordances ne portent que sur des microfoyers [Internet]. 2016 [cité 12 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-des-congres/relecture-centralisee-des-biopsies-prostatiques-de-european-randomised-screening>

43. Branger B.

Accord entre observateurs : indice kappa de Cohen. :9.

44. Weinstein MH.

Diagnostic utility of immunohistochemical staining for p63, a sensitive marker of prostatic basal cells. Mod Pathol. 2002 Dec;15(12):1302-8. doi: 10.1097/01.MP.0000038460.95912.6E. PMID: 12481011.

45. Wu HH.

Comparison of 34betaE12 and P63 in 100 consecutive prostate carcinoma diagnosed by needle biopsies. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2004 Dec;12(4):285-9. doi: 10.1097/00129039-200412000-00001. PMID: 15536326.

46. Epstein JI.

Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. Am J Surg Pathol. 2014 Aug;38(8):e6-e19. doi: 10.1097/PAS.0000000000000238. PMID: 25029122.

47. Shah RB.

Usefulness of basal cell cocktail (34betaE12 + p63) in the diagnosis of atypical prostate glandular proliferations. Am J Clin Pathol. 2004 Oct;122(4):517-23. doi: 10.1309/WRM5-1C70-P1NB-FE4K. PMID: 15487448.

APPORT DE L'ANTICORPS ANTI- P63 DANS LE DIAGNOSTIC DES CANCERS PROSTATIQUES DANS LE SERVICE D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES DE L'HOPITAL ARISTIDE LE DANTEC

RESUME

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate représente le deuxième cancer le plus répandu chez les hommes. Le diagnostic repose le plus souvent sur l'analyse des biopsies prostatiques et sur des critères histologiques reconnaissables sur les colorations standards. On peut être amené dans certains cas à avoir recours à l'immunohistochimie.

OBJECTIFS

Préciser le profil phénotypique p63 des lésions diagnostiquées bénignes, comportant des foyers minimes suspects, d'interprétation difficile, des PINHG et des PINBG et d'évaluer la technique manuelle de l'immunohistochimie P63.

PATIENTS ET METHODE

Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive, concernant les biopsies prostatiques enregistrées dans le service d'ACP de l'HALD du 1er janvier 2018 au 31 Décembre 2018. Elle a été complétée par une étude immunohistochimique manuelle des blocs enrôlés du 19 Novembre au 4 Décembre 2020 dans le service d'ACP de l'HPD. Les paramètres étudiés étaient: le numéro sur le registre, l'âge, le stade clinique, le volume prostatique, le taux de PSA, les aspects microscopiques et le profil immuno-histochimique p63.

RESULTATS

Notre étude comportait 60 biopsies prostatiques. L'âge de nos patients variait entre 45 et 77 ans, avec une moyenne de 64,2 ans et un écart type de 6,2. La majorité des patients était à un stade clinique cT2b (33%) avec un volume prostatique qui variait entre 33,15 et 169,4 cc. La valeur minimale du PSA dans notre série est de 5 ng/ml, la maximale étant de 100 ng/ml avec un taux moyen de 24,1 ng/ml et un écart type de 21,2. Notre série comportait 50 hyperplasies adénomyomateuses, 7 hyperplasies adénomyomateuses associé à une prostatite chronique, 2 PINHG et 1 PINBG. Après relecture nous avons retrouvé 5 cas discordants et qui correspondaient à des foyers minimes suspects ($\kappa=0,5098$). Le marquage p63 était informatif dans 53 cas soit 88% et non informatif dans 7 cas soit 12%. Parmi les marquages non informatifs, 2 étaient dus à l'absence d'adhésion du tissu sur les lames. Parmi les marquages informatifs 10 étaient négatifs. L'immunohistochimie p63 était utile dans tous les foyers suspects et a permis de détecter 5 autres foyers minimes d'adénocarcinome.

CONCLUSION

L'expression sélective de p63, un homologue de p53, a été démontrée dans les cellules basales prostatiques. L'anticorps anti-p63 était utile dans notre étude dans le diagnostic des cancers de la prostate en l'occurrence dans les foyers minimes.

MOTS CLÉS

Prostate, cancer, diagnostic, anticorps anti-p63.