

Remerciements

En préambule à ce mémoire nous remerciant ALLAH qui nous a donné la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Nous souhaitant adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Nous tenons à remercier sincèrement notre encadreur Monsieur Nemmiche Saïd et co-encadreur Dr Moulay Mohammed pour la confiance qu'il nous a accordé, leurs encouragements, et leurs précieux conseils et notre équipe de jury président prof Bekada Ahmed et Dr Guedouar Youcef.

Ainsi à toute l'équipe du Service d'Oncologie à l'hôpital du Jour Mazagran de Mostaganem et surtout grande merci pour le chef service ben rahmon habib.

Enfin, on remercie toutes les personnes et tout le département de biologie qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce travail.

Dédicace

J'ai l'honneur de dédier ce travail tous d'abord de mon pays.

*A mes très chers parents qui m'ont soutenus et encouragés
durant toute la période de mes études et à qui je souhaite
une longue et heureuse vie, que dieu les protège et me donne
la force pour que je puisse leurs rendre un petit peu de leurs
bien faits.*

*A mes très chers frères ben Ali ; Mohamed ; Hocine et
Ibrahim et surtout mon mari*

A toute la famille Yahya bey surtout mes grands-parents.

A ma très chère binôme Malika et sa famille.

*A toute ma promotion du master génétique fondamentale et
appliquée 2017-2018*

En fin, à tous ceux qui m'aime

Hafida

Dédicace

C'est avec une immense joie que je dédie ce modeste travail à : Ceux qui m'ont appris les belles choses de la vie : La confiance, l'amour, la vérité, la patience et le courage «vous mes très chers parents».

Mes très chers frères Mohamed, Abderrahmane et ma soeur Hakima.

A toute la famille Behih surtout mes grands-parents

A ma très chère binôme Hafida et sa famille.

A toute ma promotion du master génétique fondamentale et appliquée 2017-2018

En fin, a tous ceux qui m'aime

Malika

Résumé :

Le cancer est une maladie multifactorielle très redouté dont le nombre atteint par cette pathologie ne cesse d'augmenter. Le cancer le plus connu chez l'homme après le cancer des poumons est le cancer de prostate. Il constitue la deuxième cause de mortalité chez l'homme.

Ce type de cancer à plusieurs causes connus et d'autres non connus où l'âge et les facteurs génétiques sont les plus favorables. Le diagnostic du cancer de prostate repose sur le dosage de PSA (Prostate Specific Antigen) accompagné avec un bilan d'extension. La découverte de la maladie est accompagnée avec des troubles urinaires et altération de l'état générale (perte de poids).

Ce problème de santé publique devient de plus en plus important du fait de l'augmentation de l'espérance de vie.

Mots clés : Cancer ; prostate ; PSA ; Santé publique

Abstract :

Cancer is a highly feared multifactorial disease whose number reached by this pathology continues to increase. The most known cancer in humans after poumon cancer is prostate cancer. It is the second leading cause of death in humans.

This type of cancer has many known causes and other unknown ones where age and genetic factors are the most favorable. The diagnosis of prostate cancer is based on the PSA (Prostate Specific Antigen) assay, accompanied by an extension assessment. The discovery of the disease is accompanied with urinary disorders and alteration of the general condition (weight loss).

This public health problem is becoming more and more important because of the increase in life expectancy.

Key words: Cancer; prostate; PSA; Public health

ملخص

السرطان هو مرض متعدد العوامل يخشى كثيرا أن العدد الذي يصل إلى هذا المرض يستمر في الزيادة. السرطان الأكثر شهرة في الرجل بعد سرطان الرئة هو سرطان البروستاتا. هذا هو السبب الرئيسي الثاني للوفاة الرجال.

هذا النوع من السرطان له العديد من الأسباب المعروفة وغيرها من العوامل المجهولة حيث يكون العمر والعوامل الوراثية هي الأكثر ملائمة. ويستند تشخيص سرطان البروستاتا على اختبار (PSA مستضد محددة البروستاتا) ، يرافقه تقييم التمديد. ويرافق اكتشاف المرض مع اضطرابات في المسالك البولية وتغيير الحالة العامة (فقدان الوزن).

أصبحت مشكلة الصحة العامة هذه أكثر أهمية بسبب الزيادة في متوسط العمر المتوقع.

كلمات البحث: السرطان, البروستاتا , PSA , الصحة العامة

Table des matières

L'introduction	1
-----------------------------	---

Chapitre I : Généralités sur le cancer

1. Définition du cancer	3
2. Cancérogénèse	3
2.1. Au niveau moléculaire	3
2.2. Au niveau cellulaire	3
2.3. Au niveau histologique.....	4
3. Les types de cancers	4

Chapitre II : La prostate

1. Définition de la prostate	5
2. Anatomie	5
3. Histologie.....	7
3.1. Tissu épithélial glandulaire	7
3.2. Le stroma (non glandulaire)	8
4. Physiologie	8
5. Actions des androgènes sur la glande prostatique	9
6. Principales pathologies liées à la prostate	10
6.1. La prostatite.....	10
6.2. L'adénome ou Hypertrophie bénigne de la prostate	10
6.3. Cancer de la prostate	10

Chapitre III : Cancer de la prostate

1. Définition.....	11
2. Epidémiologie.....	11
3. Facteurs de risque	11
3.1. Age	11
3.2. Facteurs génétiques /familiaux.....	11

3.3.	Facteurs ethniques	12
3.4.	Autre facteurs suspectés	12
4.	Anatomopathologie	12
5.	Classification	13
5.1.	Le Score de Gleason.....	13
5.2.	Classification TNM de 2010	14
5.3.	Classification D'Amico.....	16
6.	Evolution	16
7.	Symptôme.....	17
8.	Diagnostic.....	17
8.1.	Examen clinique (le toucher rectal)	17
8.2.	Diagnostic biologique	18
8.2.1.	PSA total sérique (Prostate Specific Antigen).....	18
8.2.2.	Rapport PSA libre/PSA total	18
8.2.3.	Autre analyse de sang	19
8.2.4.	Le dépistage futur et ses nouveaux marqueurs (PCA3 urinaire)	19
8.3.	Les examens histologiques (Biopsies prostatique).....	19
9.	Bilan d'extension.....	20

Chapitre IV : Aspects génétiques du cancer de la prostate

1.	Prédisposition génétique au cancer de la prostate	22
1.1.	Hérédité de type mendélienne (monogénique).....	23
1.2.	Hérédité multifactorielle (polygéniques)	24
2.	Les nouveaux marqueurs biologiques	25
2.1.	L'EPCA-2.....	25
2.2.	La sarcosine.....	25
2.3.	Le PSCA.....	25
2.4.	L'AMACR	26
2.5.	L'hperméthylation des gènes suppresseur de tumeur	26

Chapitre V : Les traitements du cancer de la prostate

▪	Les traitements du cancer de la prostate	27
1.	Les traitements curatifs.....	27

1.1.	La chirurgie	27
1.2.	La radiothérapie externe.....	28
1.3.	La curiethérapie (la radio thérapie interne).....	28
2.	Les traitements palliatifs.....	28
2.1.	L'hormonothérapie.....	28
2.2.	La chimiothérapie.....	29
3.	Les nouveaux traitements	29
3.1.	HIFU (Ultrasons Focalisés de Haute Intensité).....	29
3.2.	La cryothérapie	29

Chapitre VI : Partie expérimentale

1.	Objectif de l'étude	30
2.	La description du lieu de stage	30
3.	Paramètres d'étude	30
4.	La population ciblée	30
5.	Gestion des données et analyse statistique	30
5.1.	Selon l'âge.....	31
5.2.	Selon le taux de PSA.....	31
5.3.	Selon le Score de Gleason.....	32
5.4.	Selon la classification TNM	33
6.	Discussion.....	34
6.1.	Répartition des patients par tranches d'âge.....	34
6.2.	Répartition des patients selon le taux de PSA.....	34
6.3.	Répartition des patients selon le score de Gleason	34

Conclusion	35
-------------------------	----

Références Bibliographiques

Liste des figures

Figure 1 : La prostate et les organes voisins .	5
Figure 2 : Anatomie zonale de la prostate (modèle de McNeal)	6
Figure 3 : Les différents types cellulaires de la prostate	8
Figure 4 : Hypertrophie bénigne de la prostate	10
Figure 5 : Représentation des grades histologiques du cancer de la prostate	13
Figure 6 : les principaux stades du cancer de la prostate	17
Figure 7 : Localisations chromosomiques des gènes de prédisposition au cancer de la prostate	22
Figure 8 : Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancers de la prostate	24
Figure 9 : la prostatectomie totale (ablation de la prostate et suture entre vessie et urètre)	27
Figure 10 : Répartition des patients par tranche d'âges.	31

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification TNM 2010 du cancer de la prostate.	15
Tableau 2 : Classification de D'Amico (évolution du risque de récurrence)	16
Tableau 3 : Bilan d'extension des examens d'imagerie.	20
Tableau 4 : Les gènes et les mutations responsable sur CAP	23
Tableau 5 : Répartition des patients par tranche d'âges.	31
Tableau 6 : Répartition des patients selon le taux de PSA.....	31
Tableau 7 : Répartition du Score de Gleason.	33
Tableau 8 : Répartition des patients selon la différenciation du Score de Gleason.	33
Tableau 9 : Répartition selon la classification TNM.....	33

Liste des abréviations

ALD : Affection de Longue Durée
AMACR : Alpha Méthyl Acyl Coa Recemase
APC : Anaphase-Promoting Complex
CAP : Cancer de la Prostate
DHT : Dihydro-Testostérone
FRM : Fondation Recherche Médicale
HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate
HIFU : Ultrasons Focalisés de Haute Intensité
HPC1 : Hereditary Prostate Cancer 1
INCa : Institut Nationale Du Cancer
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
L'EPCA-2 : Early Cancer Antigen 2
M : Métastases à distance
N : Ganglions régionaux
NFS : Numération de Formule Sanguine
PAP : Phosphatase Acide Spécifique de la Prostate
PCA3 : Prostate Cancer Antigène 3
PcaP : Predisposing for Prostate Cancer
PG1 : Prostate Cancer Susceptibility Gene 1
PSA : Prostate Specific Antigen
PSCA : Prostate Stem Cell Antigen
RA : Récepteur Androgène
RAR Beta2 : Retinoic Acid Receptor Beta 2
SHBP : Sex Hormon Binding Protien
T : Tumeur primitive
TDM : Therapeutic Drug Monitoring

L'introduction :

Le cancer touche la vie des gens de tous les horizons. Aucune communauté n'en est épargnée par le cancer. Chaque année, la maladie pèse sur la vie de dizaines de millions des personnes dans le monde entier. Un nouveau cas de cancer est diagnostiqué toutes les deux secondes, et toutes les quatre secondes quelqu'un perd la vie suite à cette maladie. Les données les plus récentes sur la mortalité et l'incidence font état de 14,1 millions de nouveaux cas, de 8,2 millions de morts et de 22,4 millions de personnes vivant avec le cancer en 2012 (**Moqaddem, 2016**). En Algérie, plus de 40 000 nouveaux cas par an sont déclarés par le ministère de la santé. Le cancer de la prostate est le cancer le plus courant chez l'homme à l'âge moyen de 66 ans, rare avant 50 ans, sa fréquence augmente avec l'âge. Il est responsable de 25 % de tous les nouveaux cancers diagnostiqués. Il constitue la deuxième cause de mortalité chez l'homme après le cancer du poumon.

Les mécanismes responsables de l'initiation et de la progression du cancer de la prostate sont connus partiellement. Son incidence est fortement liée aux facteurs physiologiques, génétiques et environnementaux.

Le diagnostic du cancer de la prostate repose sur le toucher rectal et le dosage du PSA (Antigène Spécifique Prostatique) ; accompagner avec un bilan d'extension selon le stade de la maladie et le cas du patient.

Les nouvelles études suggèrent que les aspects génétiques du cancer de prostate comme la prédisposition génétique du bras long du chromosome 1 (1q42.2-43), l'hérédité de type monogénique et polygénique, et les nouveaux marqueurs biologiques améliorent le dépistage de cancer de prostate. Parmi ces marqueurs, on a le dosage du PCA3.

Les traitements proposés de ce cancer se subdivisent en deux types :

- Les traitements curatifs (chirurgie et radio thérapie externe et interne).
- Les traitements palliatifs comme l'hormonothérapie et la chimiothérapie.

L'objectif de cette étude est de décrire le profil épidémiologique et clinique de cette pathologie. Stage réalisé au niveau du service d'oncologie de l'hôpital de Mazagan.

Ce travail est subdivisé en deux parties :

- ✓ La première partie : une étude bibliographique dans laquelle nous présentons des notions générales sur le cancer de la prostate.
- ✓ La deuxième partie : étude épidémiologique pour déceler les facteurs de risque les plus courants chez les sujets présentant le cancer prostatique.

Chapitre I :
Généralités sur le cancer

1. Définition du cancer :

Un cancer est une maladie provoquée par une cellule initialement normale dont le programme se dérègle et la transforme. Elle se multiplie et produit des cellules anormales qui prolifèrent de façon anarchique et excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne, autrement dit cancéreuse.

Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et peuvent se détacher de la tumeur. Elles ont la capacité de migrer par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux qui transportent la lymphe, et former d'autres tumeurs à distance, les métastases (INCa, 2016).

2. Cancérogénèse :

Selon **Debry (2012)**, la cancérogénèse se déroule en plusieurs étapes :

2.1. Au niveau moléculaire : induction

- **Initiation** : mutation par carcinogène
- **Promotion** : transformation d'un gène :
 - **Proto-oncogène en oncogène** : mutation activatrice autosomique dominante
 - **Gène suppresseur de tumeurs** : mutation inactivatrice autosomique récessive.
- **Progression** : invasion locale et métastases

2.2. Au niveau cellulaire :

- **Modification fonctionnelles de la cellule** :
 - Cellule immortelle : résistance à l'apoptose et divisions illimitées.
 - Perte de l'inhibition de contact.
 - Capacité de croissance exagérée, avec résistance aux inhibiteurs des facteurs de croissance.
 - Capacité d'induire une néoangiogénèse.
 - Capacité de migration et de métastases.
- **Modification morphologiques de la cellule** :
 - Anisocytose
 - Augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique
 - Nucléole nombreux et volumineux : noyau hyperchromatique
 - Modification membranaires.

2.3. Au niveau histologique :

- Hyperplasie
- Dysplasie
- Cancer *in situ*
- Cancer micro-invasif : franchissement de la membrane basale
- Invasion par voie :
 - Loco-régionale
 - Hématogène
 - Lymphatique
 - Séreuse

3. Les types de cancers :

On distingue généralement 2 types de tumeurs : solides et liquides.

- **les tumeurs solides** : désigne un cancer formé d'une tumeur principale, représentant une masse individualisée avec un certain volume, et accompagnée ou non de métastases.

Parmi ces tumeurs solides, on retrouve :

- Les carcinomes ou adénocarcinomes sont des cancers qui se développent à partir d'un épithélium comme la peau, l'œsophage, les voies aérodigestives supérieures, le poumon, le sein, la prostate, le col utérin et le colon.
- Les sarcomes qui prennent naissance à partir des tissus conjonctifs tels les os ou des tissus mous comme les muscles. Il s'agit aussi de tumeurs touchant le système nerveux central.

Ces tumeurs solides représentent 90% des cancers déclarés.

-**Les tumeurs liquides** : désignent l'ensemble des cancers atteignant les cellules sanguines. La localisation de ces cellules est diffuse, on les retrouve donc principalement dans la moelle osseuse ou le sang. Parmi ces tumeurs liquides, se trouvent les leucémies, lymphomes et autres myélomes (**Rio-Schmidt, 2012**).

Chapitre II : La prostate

1. Définition de la prostate:

La prostate est un organe génital masculin situé à un carrefour stratégique entre la voie urinaire et la voie génitale (Al Nakouzi, 2011). Elle est de la forme et de la taille d'une châtaigne (INCa, 2016).

2. Anatomie:

La prostate est une glande exocrine située sous la vessie et en avant du rectum. Elle entoure le début de l'urètre, canal qui permet d'évacuer l'urine et le sperme. Tout autour de l'urètre, un ensemble de fibres musculaires sont regroupées au niveau du col vésical et sous la prostate et forment le sphincter urinaire, qui contrôle le passage de l'urine en se contractant ou se relâchant et permet ainsi de gérer la continence. La prostate est entourée d'une capsule, qui la sépare du reste des autres organes du pelvis (Figure 1) (INCa, 2016).

Elle pèse environ 15 g chez l'adulte de moins de 40 ans pour un volume de près 25 cc. Son poids et son volume vont augmenter avec l'âge et peuvent parfois atteindre 100 g et 60 cc (Rio-Schmidt, 2012).

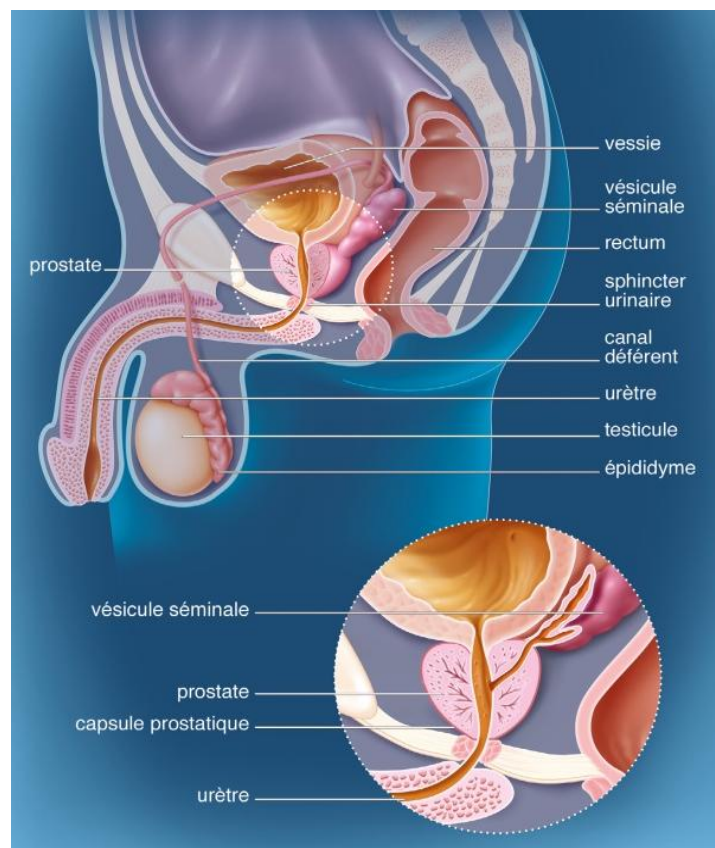


Figure 1 : La prostate et les organes voisins (INCa, 2016).

Selon le modèle anatomique proposé par Mac Neal en 1988 (**Figure 2**), la prostate est composée de quatre zones différentes (**Bastien et al ., 2011**) :

- **une zone de transition**, située au milieu de la prostate. Elle entoure l'urètre et représente environ 5 % de la prostate jusqu'à l'âge de 40 ans. Avec le vieillissement, cette zone grossit pour devenir la partie la plus importante de la prostate. C'est ce qu'on appelle un adénome prostatique (ou hypertrophie bénigne de la prostate) qui survient très fréquemment chez les hommes de plus de 70 ans.
- **une zone centrale**, située à la base et entourant les canaux éjaculateurs. Elle représente 20% de la prostate.
- **une zone périphérique**, proche du rectum. Cette proximité la rend facile à palper au cours d'un toucher rectal. Elle constitue la plus grande zone de la prostate environ 75 %. La majorité des tumeurs surviennent dans cette zone périphérique.
- **une zone antérieure** constituée de stroma fibromusculaire et dépourvue de glandes. Elle est en continuité avec le sphincter lisse de l'urètre. Elle ne subit aucun processus pathologique.

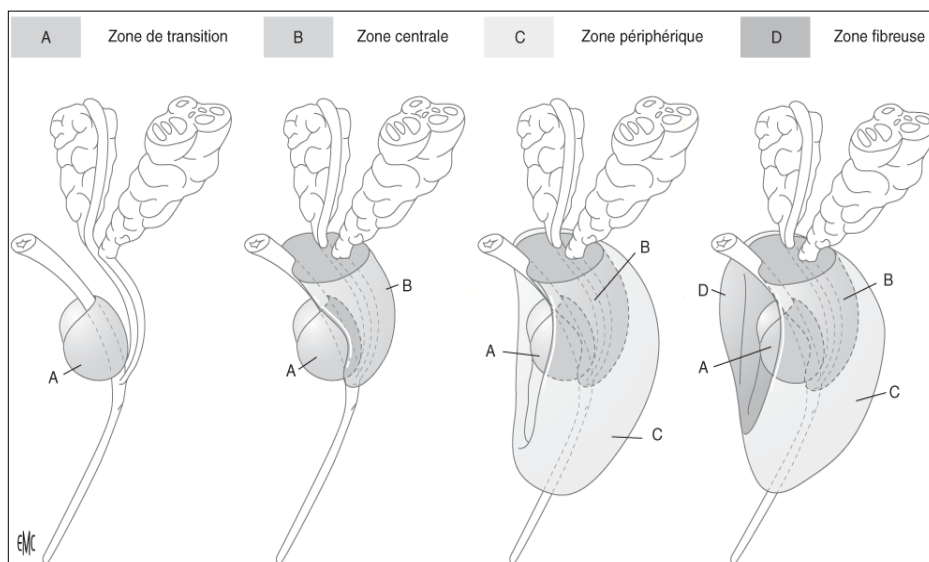


Figure 2 : Anatomie zonale de la prostate (modèle de McNeal).
(**Bastien et al ., 2011**)

3. Histologie :

Le tissu prostatique est composé de deux couches histologiques principales : le stroma fibromusculaire et le tissu épithélium glandulaire. Ces deux tissus sont séparés l'un de l'autre par une membrane basale (**Lallet-Daher, 2008**).

La prostate est séparée des structures adjacentes par une bande de collagène appelée capsule prostatique (**Figure 3**) (**Al Nakouzi, 2011**).

3.1. Tissu épithélial glandulaire :

Le tissu épithélial glandulaire de la prostate est constituée de glandes tubulo-alvéolaires ou acini entourés de stroma musculaire lisse. Trois types cellulaires sont présents dans les acini :

- **Les cellules épithéliales sécrétoires** organisées en monocouche continue sont responsables de l'activité exocrine de la prostate (**Berroukche, 2014**). Les cellules luminales sécrétrices synthétisent et sécrètent les composants du liquide séminal, notamment l'antigène spécifique de la prostate (PSA), la phosphatase acide spécifique de la prostate (PAP), des polyamines et des prostaglandines (**Delongchamps, 2013**). Ces cellules expriment le récepteur aux androgènes et sont dépendantes de son activation pour leur viabilité et leur capacité sécrétoire (**Flourakis, 2007**).
- **les cellules épithéliales basales** à l'origine du renouvellement de l'épithélium sécrétoire, forment une couche continue entre les cellules sécrétoire et la membrane basale (**Berroukche, 2014**).
Les cellules basales sont androgéno-indépendantes (elles ne nécessitent pas d'androgènes pour leur prolifération et leur survie) et peuvent se différencier en cellules sécrétrices androgéno-dépendantes (elles nécessitent des androgènes pour leur prolifération et leur survie).Elles est n'expriment pas le PSA (**Flourakis, 2007**).
- **Les cellules neuroendocrines** peu nombreuses et dispersées entre la couche basale et la couche luminale de la glande, ces cellules ne prolifèrent pas et n'expriment pas le Récepteur Androgène (RA). Elles expriment des marqueurs uniques (**Al Nakouzi, 2011**).

3.2. Le stroma (non glandulaire) :

Le stroma est la matrice extracellulaire et aussi produit de nombreux facteurs de croissance. Certains sont impliqués dans la différenciation prostatique, d'autres dans la prolifération ou dans l'inhibition de croissance cellulaire (**Belabed et Bouamama, 2015**).

Le stroma est constitué : de fibroblastes, de fibres de collagène et élastique, de cellules musculaires lisses, de nerfs et de vaisseaux sanguins et lymphatiques (**Berroukche, 2014**).

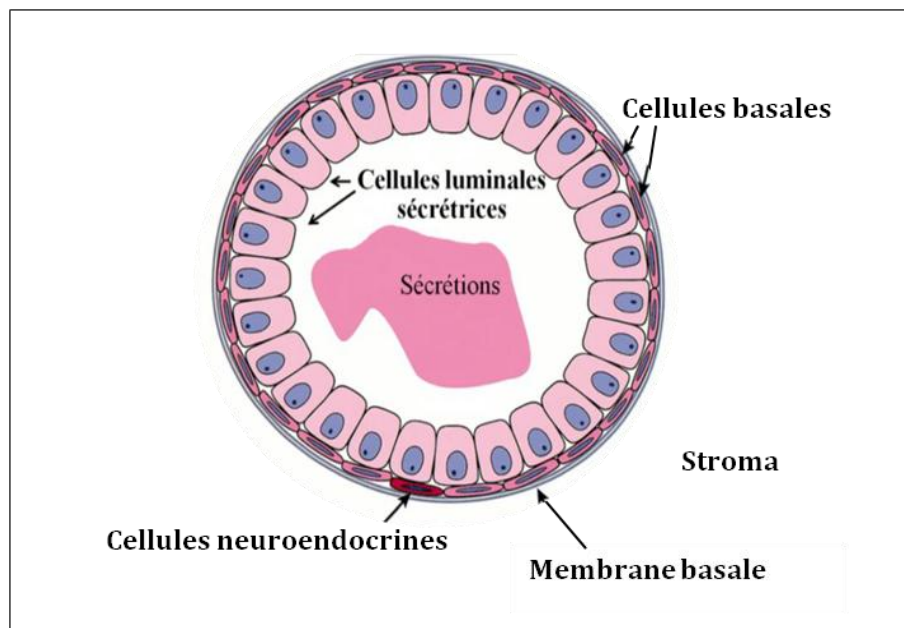


Figure 3 : Les différents types cellulaires de la prostate (**Al Nakouzi, 2011**).

4. Physiologie :

La prostate joue un rôle dans la production du sperme en produisant un liquide qu'on appelle liquide prostatique. Ce sont les vésicules séminales, situées en arrière de la vessie, au-dessus de la prostate, qui produisent la majeure partie du liquide séminal. Au moment de l'éjaculation, le liquide séminal se mélange avec les spermatozoïdes, qui proviennent des testicules et passent par les canaux déférents (**INCa, 2016**).

Les sécrétions prostatiques contiennent des protéines et des électrolytes. Les principales protéines prostatiques sont la phosphatase acide prostatique (PAP), la protéine de sécrétion prostatique et l'antigène spécifique prostatique (PSA) qui va liquéfier le sperme en hydrolysant les protéines sécrétées par les vésicules séminale et libère les spermatozoïdes du

coagulum du sperme. Parmi les électrolytes sécrétés, le zinc joue un rôle important, antibactérien et de liquéfaction du sperme. Le liquide prostatique n'est pas indispensable à la fécondité, mais il la favorise en facilitant la pénétration des spermatozoïdes à travers le col utérin (**Berroukche, 2014**).

La glande prostatique forme de 10 à 20% du liquide séminale, et donc du liquide spermatique. Pour un volume moyen d'éjaculat de 3.5 ml, les sécrétions prostatiques représentent 0.5 ml (**Rio-Schmidt, 2012**).

5. Actions des androgènes sur la glande prostatique :

Le développement, la maintenance et la fonction de la prostate sont androgène-dépendants et requièrent l'activité du récepteur aux androgènes (RA) (**Berroukche, 2014**).

La testostérone, principal androgène circulant, est produite à 95% par les cellules de Leydig du testicule et le reste étant produit par les glandes surrénales en faibles quantités et par le cerveau en quantité infinitésimales. Elle est essentielle au développement des organes génitaux masculins ainsi qu'à l'acquisition, à la puberté, des caractères sexuels secondaires (**Berroukche, 2014**). La testostérone plasmatique libre est la forme biologiquement active dont la diffusion dans les cellules prostatiques est passive.

Seules 2 % de testostérone plasmatique sont libres, le reste est lié principalement à deux protéines présentes dans le plasma : la SHBP « *Sex Hormon Binding Protien* » pour 57% et l'albumine pour 41 %.

Dans la cellule prostatique, la testostérone est métabolisée en DHT « *dihydro-testostérone* ». Ce métabolite est rendu actif sous l'action d'une enzyme appelée la 5 alpha-réductase. Le DHT est l'androgène intracellulaire le plus actif. Elle va se fixer sur son récepteur nucléaire aux androgènes « RA » et donc former le complexe « DHT-RA ». Le récepteur, une fois activé, peut se fixer sur des régions spécifiques du génome et ainsi déclencher des messages visant à la production d'une fonction biologique (**Rio-Schmidt, 2012**).

6. Principales pathologies liées à la prostate :

On distingue 3 grandes pathologies liées à la prostate :

6.1. La prostatite :

La prostatite est une inflammation souvent d'origine bactérienne comme *Escherichia coli*, *Chlamydia trachomatis*, et *Mycoplasma hominis*. Elle est généralement traitée par des antibiotiques (Lallet-Daher, 2008).

6.2. L'adénome ou Hypertrophie bénigne de la prostate :

L'adénome, ou Hypertrophie Bénigne de la Prostate (HBP) (Figure 4), est une tumeur bénigne touchant de nombreux hommes vers la cinquantaine. Cette pathologie touche principalement la zone transitionnelle et la zone périphérique de la glande. L'adénome est caractérisé par une augmentation de la taille des cellules glandulaires ce qui entraîne le grossissement de la prostate. Cette transformation de la glande prostatique provoque une irritation ainsi qu'une obstruction de l'urètre entraînant une gêne symptomatique lors de la miction (Flourakis, 2007).

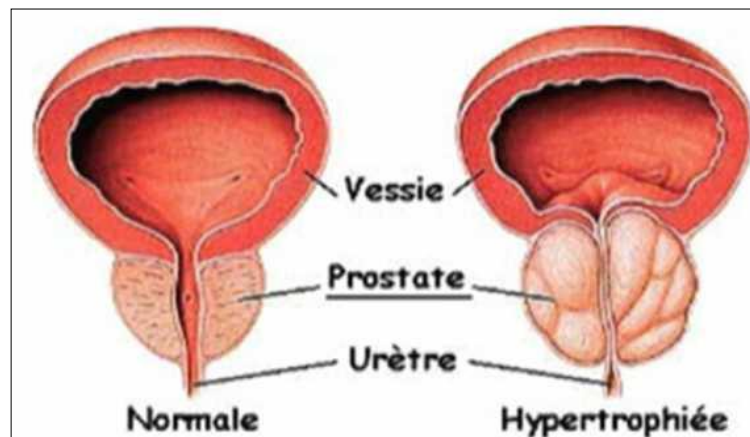


Figure 4 : Hypertrophie bénigne de la prostate (Boulfhrad et Bouatrous, 2017).

6.3. Cancer de la prostate : Il fera l'objet du chapitre suivant.

Chapitre III:
Cancer de la prostate

1. Définition :

Un cancer de la prostate (CAP) est une maladie des cellules de la prostate, une glande de l'appareil génital masculin. Ce cancer se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique pour former une tumeur maligne. Avec le temps, la tumeur peut s'étendre localement. Des cellules cancéreuses peuvent s'en détacher et migrer vers d'autres tissus ou organes où elles forment de nouvelles tumeurs, appelées métastases. Cette maladie a souvent une évolution lente sur plusieurs années (HAS et INCa, 2010).

2. Epidémiologie :

- Il est devenu le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans.
- L'incidence actuelle est de 190000 nouveaux cas par an en Europe.
- le taux d'incidence spécifique est de 13.4 entre 45 et 49 ans, de 104.2 entre 50 et 54 ans et de 960 entre 70 et 74 ans (Renard-Penna, 2016).

3. Facteurs de risque :

L'âge, les antécédents familiaux et l'ethnie noire sont les principaux facteurs de risque.

3.1. Age :

- Diagnostic exceptionnel avant 50 ans (0.1% des patients).
- Plus les sujets sont âgés, plus les probabilités d'être diagnostiqué avec un cancer de la prostate sont élevées.

3.2. Facteurs génétiques /familiaux :

- 15% des cancers de la prostate ont une origine familiale ou héréditaire (40% des cas sont détectés avant 55 ans).
- On parle de la forme héréditaire probable lorsque 3 apparentés du 1^{er} degré sont atteints (frère, père ou fils) ou 2 seulement s'ils sont diagnostiqués avant 55 ans. Le risque pour les autres apparentés est alors multiplié par 5 (soit un risque de 35-45 % de développer un cancer).
- De nombreux gènes sont impliqués, avec des modes de transmission variables (autosomique dominant ou récessif ou encore lié à l'X).

3.3. Facteurs ethniques :

- L'incidence du cancer de la prostate est près de deux fois supérieure chez les Antillais et les Afro-Américains.
- Les raisons sont inconnues.

3.4. Autre facteurs suspectés :

- Environnement :

- o Alimentation :
 - Excès de graisses (les poly-insaturées augmentent le stress oxydatif et la production de dérivés carcinogéniques).
 - Excès de produits laitiers (la prise de calcium réduit le taux de vitamine D, qui est un facteur protecteur).
- o Ensoleillement (plus on habite au nord, plus on a de risque de cancer, possiblement lié à une diminution de la vitamine D).
- o Pesticides de culture de bananes aux Antilles.

- **Inflammation chronique** de la prostate (prostatite et infections sexuellement transmissibles).

- **Facteurs hormonaux** : excès de testostérone (ethnie noire, dopage) ou manque de testostérone (andropause, obésité) (**AFU et AFUF, 2015**).

4. Anatomopathologie :

Il se développe dans 70% des cas au niveau de la zone périphérique de la prostate et plus rarement dans la zone de transition ou la zone centrale (**Al Nakouzi, 2011**).

En majorité, les cancers de la prostate sont des adénocarcinomes (95%) qui se développent à partir des cellules luminales sécrétantes des glandes prostatiques (**Renard-Penna, 2016**), le plus souvent multifocaux (plusieurs petits îlots de cancer) (**Al Nakouzi, 2011**).

Le CaP peut envahir les organes de voisinage en commençant par la graisse périprostatique puis les vésicules séminales. L'évolution peut être marquée par une dissémination métastatique préférentiellement au niveau ganglionnaire et osseux.

L'examen histologique est fondamental pour poser le diagnostic et établir une classification de la tumeur à visée pronostique qui permet d'adapter sa prise en charge ultérieure.

L'évaluation anatomopathologique repose sur le score de Gleason (Al Nakouzi, 2011).

5. Classification :

La classification de ce cancer est une étape primordiale dans la prise en charge car c'est grâce à celle-ci qu'une décision thérapeutique pourra ou non être décidée. Pour cela, le praticien possède plusieurs outils qui sont le score de Gleason, la classification TNM et la classification D'Amico (Lainé, 2015).

5.1. Le Score de Gleason :

La classification de Gleason est une classification anatomopathologique utilisée pour exprimer les résultats obtenus sur les biopsies prostatiques, les copeaux de résection endoscopique ou les pièces de prostatectomies. Le grade de Gleason comporte cinq sous-groupes notés de 1 (bien différencié) à 5 (indifférencié) selon l'architecture glandulaire de la tumeur étant donné que les tumeurs prostatiques ont en général une structure hétérogène (Figure 5) (Belabed et Bouamama, 2015).

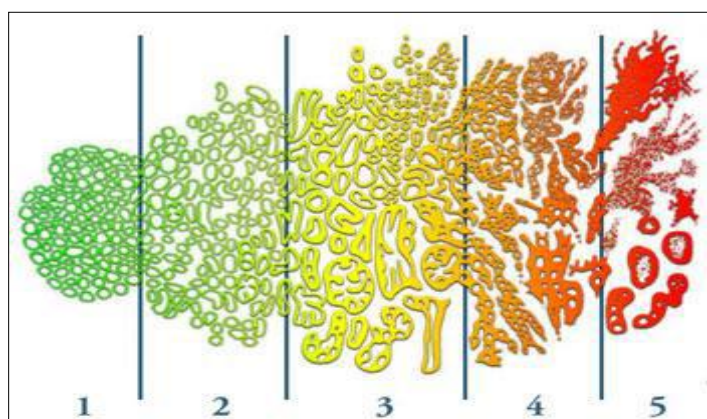


Figure 5 : Représentation des grades histologiques du cancer de la prostate (Al Nakouzi, 2011).

Sur les biopsies, le Score de Gleason représente la somme des deux grades les plus largement représentés. Le premier chiffre correspond au contingent majoritaire.

On distingue 3 groupes selon ce score (**Moqaddem, 2016**) :

- Score de 2 à 4: La tumeur est bien différenciée et donc moins agressive.
- Score de 5 à 7: Tumeur moyennement différenciée, l'agressivité est intermédiaire.
- Score de 8 à 10: Tumeur peu différenciée, donc agressive.

5.2. Classification TNM de 2010 :

La classification TNM (**Tableau 1**) est une classification internationale qui permet de classer les tumeurs selon leur extension locale (T), régionale (N) et à distance (M) en fonction des résultats de l'examen clinique et des examens radiologique et histologiques.

Développée dans les années 1940-1950 par le chirurgien français Pierre Denoix, la classification TNM permet au Cliniciens du monde entier de parler un langage commun en terme de starification tumorale cancéreuse, d'établir un pronostic et de proposer une prise en charge thérapeutique spécifique (**Belabed et Bouamama, 2015**).

Tableau 1 : Classification TNM 2010 du cancer de la prostate (**Rozet et al., 2016**).

Classification TNM 2010	
T Tumeur primitive	<ul style="list-style-type: none"> - T0 : tumeur primitive non retrouvée - T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie <ul style="list-style-type: none"> • T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5 • T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason \geq 7 ou présence de grade 4 ou 5 • T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA - T2 : tumeur limitée à la prostate <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 mais sans atteindre les deux lobes • T2c : tumeur atteignant les deux lobes - T3 : extension au-delà de la prostate <ul style="list-style-type: none"> • T3a : extension extra-prostatique uni ou bilatérale • T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale - T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)
N Ganglions régionaux	<ul style="list-style-type: none"> - Nx : ganglions régionaux non évalués - N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale - N1 : atteinte ganglionnaire régionale - N1 mi : métastase ganglionnaire \leq 0,2 cm (optionnel)
M Métastases à distance	<ul style="list-style-type: none"> - Mx : métastases à distance non évaluées - M0 : absence de métastase à distance - M1 : métastases à distance <ul style="list-style-type: none"> • M1a : atteinte des ganglions non régionaux • M1b : atteinte osseuse • M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

5.3. Classification D'Amico :

C'est actuellement la classification la plus utilisée en France. Elle a été élaborée par D'Amico et al. (1997) et permet de classer les tumeurs en fonction de leur risque de récurrence après un traitement radical de type radiothérapie ou chirurgie. Elle se base sur le stade clinique TNM, le Score de Gleason et le dosage du PSA initial.

Les cancers localisés sont classés en trois groupes : à faible de rechute, à risque intermédiaire et à risque élevé (**Rio-Schmidt, 2012**) (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Classification de D'Amico (évolution du risque de récurrence) (**HAS et INCa, 2012**).

	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Stade clinique	$\leq T2a$	T2b	T2c-T3a
Score de Gleason	et ≤ 6	ou 7	ou > 7
PSA sérique (ng/ml)	et < 10	ou >10 et < 20	ou > 20

6. Evolution :

Il existe principaux stades du cancer de la prostate (**Figure 6**) qui dépendent chacun de l'évolution et de la propagation des cellules cancéreuses dans l'organisme. Savoir à quel stade d'avancement en est le cancer est très important pour décider quel est le meilleur traitement du cancer de la prostate à adopter.

Les stades du cancer de la prostate dépendent de trois facteurs (**Belabed et Bouamama, 2015**):

- La taille de la tumeur.
- La localisation de la tumeur (dans la prostate ou en dehors de la prostate).
- La tumeur se propage hors de la prostate, quels sont les organes atteints (organes proches ou organes éloignés de la prostate).

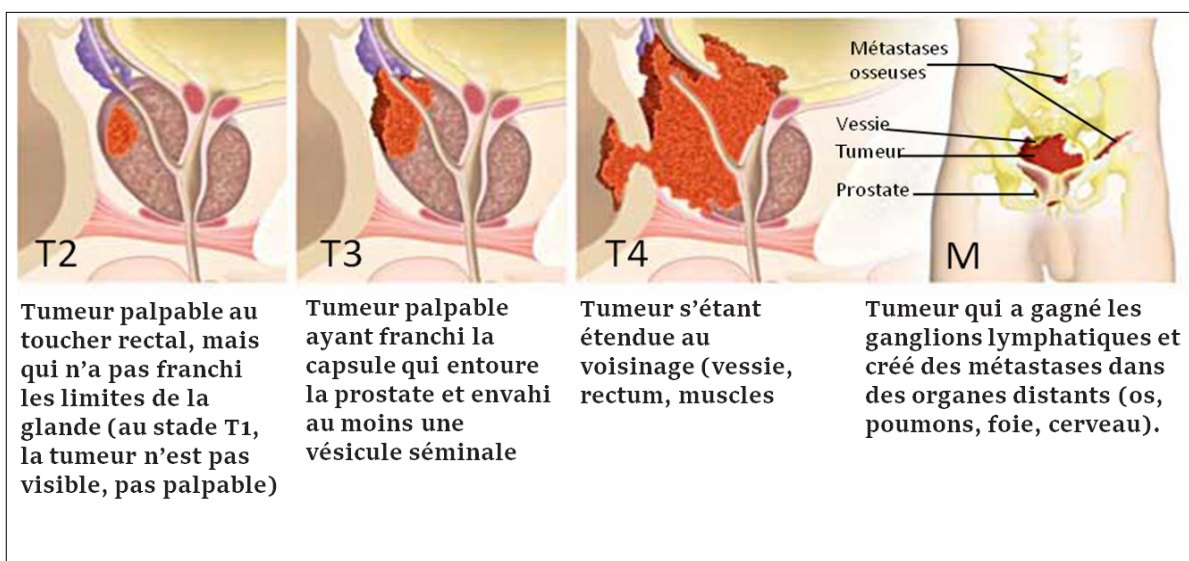


Figure 6 : les principaux stades du cancer de la prostate (FRM, 2007).

7. Symptôme :

- **Cancer de la prostate localisé** : patients asymptomatiques le plus souvent.
- **Cancer de la prostate localement avancé** : symptômes du bas appareil urinaire (troubles mictionnels irritatifs ou obstructifs) et hématurie macroscopique pouvant être le signe d'un envahissement urétral ou vésical (col ou trigone) par le cancer de la prostate ou bien les symptômes d'un adénome de la prostate associé au cancer.
- **Cancer de la prostate métastatique** :
 - Altération de l'état générale (anorexie, perte de poids)
 - Métastases osseuses le plus souvent : douleurs ou trouble neurologique évoquant une compression médullaire (métastase vertébrale ou épидурite métastatique) tels que des paresthésies, une diminution de la force musculaire des membres inférieurs, une incontinence urinaire ou fécale.
 - Symptomatologie en rapport avec un autre site métastatique : hépatique, pulmonaire, cérébral (Roupret et Seisen, 2016).

8. Diagnostic :

8.1. Examen clinique (le toucher rectal) :

Le toucher rectal (TR) est un examen cliniquement simple. Il donne des informations significatives dans l'évaluation du diagnostic (Lainé, 2015).

Le TR consiste à examiner la prostate en la palpant avec le doigt ganté à travers la paroi du rectum pour apprécier le volume, la consistance et la texture de la surface de la prostate. Cet examen est inconfortable mais indolore (**Bassaid, 2014**). Toute anomalie perçue au TR pose l'indication de la réalisation de biopsies de prostate. Tout nodule n'est pas forcément un cancer. Seule la biopsie pose le diagnostic (**CFU, 20014**).

8.2. Diagnostic biologique :

8.2.1. PSA total sérique (Prostate Specific Antigen) :

Le gène qui code le PSA se situe sur le chromosome 19 et sa transcription est régulée par un récepteur aux androgénies. Le PSA est une glycoprotéine à activité protéase de la famille des kallikréines, il est produit par l'épithélium glandulaire de la prostate. Son rôle est de liquéfier et de fluidifier le sperme (**Rio-Schmidt, 2012**).

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.

Dans la mesure où le PSA est lié au volume de la prostate et donc de l'âge il convient d'adapter le taux :

- avant 50 ans : < 2,5 ng/ml
- 50 et 60 ans : < 3,5 ng/ml
- 60 et 70 ans : < 4,5 ng/ml
- 70 et 80 ans : < 6,5 ng/ml

Une valeur du PSA supérieure à la normale doit faire discuter la réalisation de biopsies prostatiques écho-guidées (**CFU, 20014**).

8.2.2. Rapport PSA libre/PSA total :

PSA circule dans le sang sous deux formes : libre, ou liée à des protéines du sang.

Le PSA total représente le total des deux. La forme libre augmente en cas d'hyperplasie bénigne de la prostate, tandis que la forme liée augmente en cas de cancer de la prostate (**FRM, 2007**).

Il a été établi qu'un rapport PSA libre / PSA total :

- Rapport < 20% en faveur d'un cancer de la prostate.
- Rapport > 20% en faveur d'une HBP (**Roupret et Seisen, 2016**).

8.2.3. Autre analyse de sang : NFS, Ionogramme, Créatinine, Calcémie

- **Anémie** en rapport avec un envahissement médullaire
- **Insuffisante rénale obstructive** en rapport avec un obstacle bilatéral sur les urétéres par envahissement du trigone vésicale ou compression par une adénopathie rétropéritonéale.
- **Hypo/hypercalcémie** en rapport avec des métastases osseuses ostéocondensantes ou ostéolytiques (**Roupret et Seisen, 2016**).

8.2.4. Le dépistage futur et ses nouveaux marqueurs (PCA3 urinaire) :

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 (**CFU, 20015**).

Le PCA3 (*Prostate Cancer Antigène 3*) est un gène non codant surexprimé par les tissus prostatiques tumoraux dans 95% des cas. Il est ainsi 66 fois plus exprimé dans un tissu tumoral que dans un tissu sain. Sa recherche s'effectue sur les urines et après un massage prostatique. Même s'il n'est pas traduit, on le retrouve sous forme d'ARNm détectable via RT-PCR.

Le PCA3 présente une meilleure spécificité que le PSA. Il a en revanche, une faible sensibilité (**Rio-Schmidt, 2012**).

8.3. Les examens histologiques (Biopsies prostatique) :

Les biopsies sont le seul examen permettant d'affirmer en cas de positivité le cancer de la prostate. Elles sont donc indiquées en cas de suspicion de cancer sur le toucher rectal ou en cas de progression ou d'élévation du taux de PSA (**CFU, 20014**).

Les biopsies consistent à prélever plusieurs petits fragments de tissu sur les différentes parties de la prostate sous guidage échographique et de les faire examiner au microscope par un médecin anatomopathologiste (**LNCC, 2009**). Ces prélèvements sont faits à l'aide d'une aiguille spéciale, par voie rectale et sous anesthésie locale, en ambulatoire.

Le nombre moyen de biopsies est de 12 prélèvements. Il a pour objectifs de :

- préciser l'agressivité des cellules cancéreuses définie selon une échelle, appelée Score de Gleason (degré de différenciation de la tumeur, c'est-à-dire la tendance de la tumeur à ressembler à un tissu normal de la prostate).
- évaluer notamment le nombre de biopsies positives (présentant des cellules cancéreuses), les caractéristiques du tissu tumoral et le franchissement des cellules cancéreuses au-delà de la capsule de la prostate (**INCa, 2016**).

Lorsque les biopsies montrent la présence d'un cancer et en fonction de ses caractéristiques, un bilan d'extension pourra être réalisé (**INCa, 2016**).

9. Bilan d'extension :

Bilan d'extension comporte des examens d'imagerie qui permettent de vérifier si le cancer s'est développé en dehors de la prostate (**Tableau 3**) (**INCa, 2016**).

Tableau 3 : Bilan d'extension des examens d'imagerie.

Examen	Description
TDM (scanner) abdomino-pelvienne. Cet examen n'est pas systématique	Examen qui permet de réaliser des images en coupes de certaines zones du corps grâce à des rayons X. Avant l'examen, un produit de contraste à base d'iode est parfois injecté dans une veine du bras.
IRM pelvi-prostatique. Cet examen n'est pas systématique	L'imagerie par résonance magnétique utilise un puissant aimant et des ondes radioélectriques pour produire des images en coupes du pelvis et de la prostate. Un ordinateur assemble ces images en clichés en trois dimensions.
Scintigraphie osseuse. Cet examen n'est pas systématique	Examen indolore qui permet d'obtenir des images des os du corps. Cette technique d'imagerie utilise des produits faiblement radioactifs non toxiques, des traceurs, qui sont injectés, puis repérés sur un écran.

❖ Bilan d'extension selon la classification TNM :

- Le premier niveau d'évaluation de l'extension locale T. On va distinguer les tumeurs localisé de type T1-T2 et les tumeurs localement avancé T3-T4 ; L'IRM prostatique est plus performant pour les tumeurs intra prostatique. L'analyse de la capsule et pour les lésions extra capsulaire, le scanner est l'outil le plus performant. C'est d'ailleurs l'examen de référence avant un traitement par radiothérapie. La combinaison IRM et scanner pelvien pourrait de venir des examens de référence pour l'évolution de cette extension locale **(Rio-Schmidt, 2012)**.
- Le deuxième niveau d'évaluation, extension ganglionnaire N, s'intéresse aux chaînes pelvienne et aux chaînes lombo aortique et de rechercher des adénopathies éventuelles pour les patients à risque élevé ou ayant une imagerie positive des adénopathies. La méthode la plus sûr est lymphadénectomie pelvienne ou curage ganglionnaire pelvien **(Rio-Schmidt, 2012)**.
- Le dernier niveau d'évolution c'est l'extension métastatique au M pour détecter les métastases, les plus souvent osseuse. l'examen de référence est la scintigraphie osseuse aux phosphorâtes marqué. selon la classification de d'Amico seuls les patients a risque intermédiaires ou élevé sont indiqués pour ce type d'examen **(Rio-Schmidt, 2012)**.

Chapitre IV:
Aspects génétiques du cancer de
la prostate

1. Prédilection génétique au cancer de la prostate :

En 1996, une étude américaine a mise en évidence la région 1q24-25 du chromosome 1 qui contiendrait un gène de prédisposition au cancer de la prostate (HPC1, *Hereditary Prostate Cancer 1*) (Lacave et al., 2005).

En Europe, durant l'année 1998, il été identifié un locus de prédisposition, nommé PcaP (*Predisposing for Prostate Cancer*), dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (1q42.2-43) (Berroukche, 2014). Depuis, plusieurs autres locus pour des gènes de prédisposition aux formes héréditaires de cancer de la prostate ont été identifiés: HPCX (Xq27-28), HPC20 (20q13), HPC2 (17p11), PG1 (*Prostate Cancer Susceptibility Gene 1*) (8p22-23) (Lacave et al., 2005).

D'autres locus de prédisposition, dans les régions chromosomiques 5q31-33, 7q32 et 19q12, seraient associés à des formes familiales particulièrement agressives de la maladie (Cussenot et Cancel-Tassin, 2004).

Ces données ne font que confirmer l'hétérogénéité génétique de la prédisposition au cancer de la prostate dans sa forme héréditaire (Berroukche, 2014) (Figure 7 ; Tableau 4).

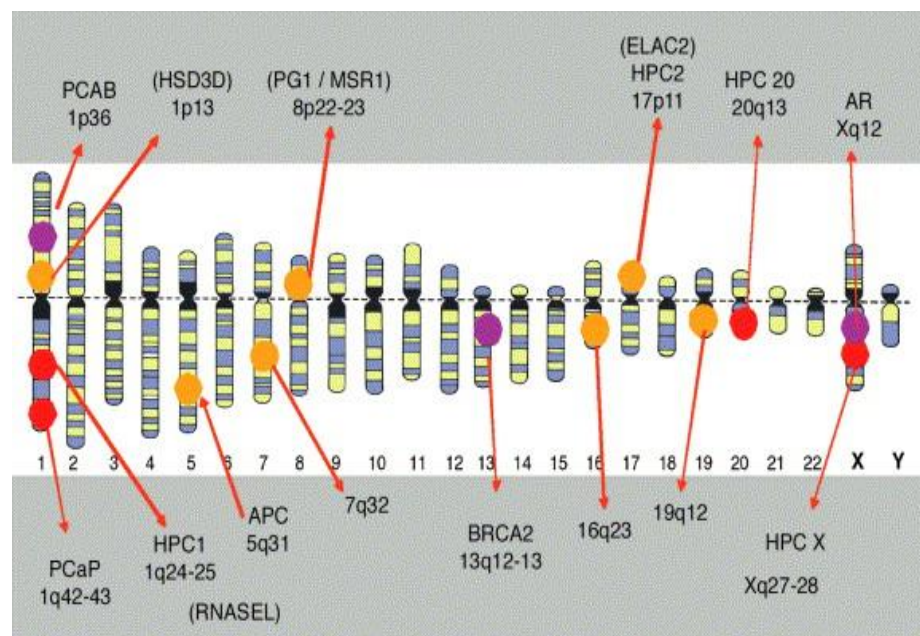


Figure 7 : Localisations chromosomiques des gènes de prédisposition au cancer de la prostate (Moqaddem, 2016).

Tableau 4: Les gènes et les mutations responsable sur CAP (Cussenot et Cancel-Tassin, 2004)

Maladie ou association morbide	Gène (locus)	Mutations/variants
Cancers héréditaires de la prostate	<i>HPC1/RNASEL</i> (1q24-25)	Mutations: E 265X, MetIle, 471delAAAG; Variants: Arg462Gln, Glu541Asp
	<i>PCaP</i> (1q42-43)	Non identifiés
	<i>HPCX</i> (Xq27-28)	Non identifiés
	<i>HPC20</i> (20q13)	Non identifiés
	<i>HPC2/ELAC2</i> (17p11)	Mutations: Arg781His, 1641insG, Glu216stop Variants: Glu622Val, Ser217Leu, Ala541Thr
	<i>PG1/MSR1</i> (8p22-23)	Mutations: Arg293X, Asp174Tyr, Pro36Ala, Ser41Tyr, Val113Ala, Gly369Ser, His441Arg Variants: Pro275Ala, PRO3, INDEL1, IVS5-59, INDEL7

La prédisposition génétique aux cancers de la prostate est peu fréquemment secondaire à un mode de transmission héréditaire de type mendélien à forte pénétrance. La majorité des cancers de prostate ont une part de prédisposition génétique polygénique impliquant une combinaison défavorable de variantes génétiques fréquentes issues du mélange du patrimoine génétique du père et de la mère (**Renard-Penna, 2016**).

1.1. Hérité de type mendélienne (monogénique) :

Cette forme rare (moins de 5 % des CaP) est suspectée par un âge inhabituellement précoce du début de la maladie (avant 55 ans) ou d'autres cancers chez des parents proches (parents, frères, sœurs, enfants, oncles ou tantes) (**Moqaddem, 2016**).

➤ Critères évoquant une forme héréditaire de prédisposition au cancer de prostate (**Figure 8**) (**Moqaddem, 2016**):

A. Trois cas de cancer de la prostate chez des apparentés du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel). Cette transmission héréditaire peut se faire non seulement sur un mode autosomique dominant (transmission par le père atteint ou par la mère), mais aussi sur un mode lié au sexe.

- B. La transmission par la mère touche alors l'ensemble de ses fils, qui en revanche ne transmettent pas la prédisposition à leur(s) propre(s) fils).
- C. Deux cas de cancer de la prostate, diagnostiqués avant l'âge de 55 ans, chez des apparentés du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel).

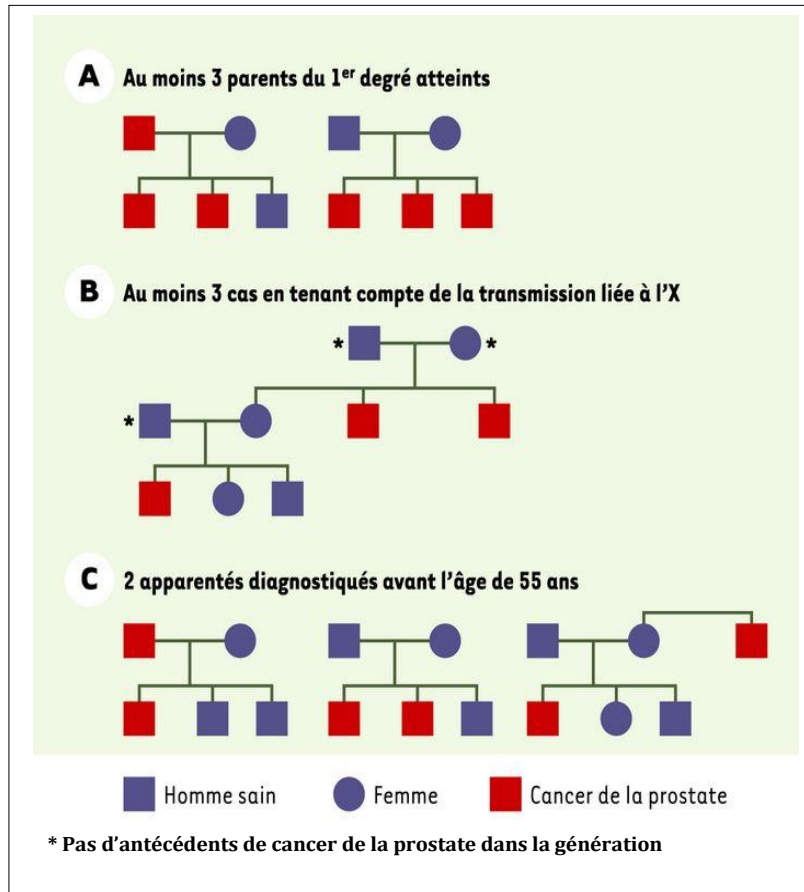


Figure 8 : Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancers de la prostate (Cussenot et Cancel-Tassin, 2004).

1.2. Hérité multifactorielle (polygéniques) :

Cette forme « multifactorielle », correspondant à la majorité des CAP (95 %), où les facteurs génétiques dits à risque sont une combinaison défavorable issue du mélange du patrimoine génétique du père et de la mère. cette combinaison de facteurs génétiques interfère avec des facteurs de l'environnement, qu'ils soient aggravants ou protecteur.

Une dizaine de locus /gènes polymorphes ont été identifiés comme associés à une augmentation de risque. Ces marqueurs ont un rôle dans la prédiction individuelle, mais peuvent également être associés aux formes évolutives ou impliqués dans la résistance aux traitements. **(Renard-Penna, 2016).**

Ce type fait intervenir très probablement des gènes impliqués dans les voies métaboliques notamment des androgènes ou encore dans le métabolisme des carcinogènes **(Rio-Schmidt, 2012).**

2. Les nouveaux marqueurs biologiques :

Ces marqueurs biologiques peuvent améliorer le dépistage du cancer de la prostate. On peut aussi identifier et bien différencier les stades du cancer par les analyses génétiques de ces marqueurs biologiques. Deux marqueurs très utilisés dans le diagnostic, à savoir le PCA3 et le PSA.

2.1. L'EPCA-2 :

L'EPCA-2 (*Early cancer antigen 2*) est une protéine de structure nucléaire des cellules de prostate. Elle serait un marqueur tumoral plus sensible et plus spécifique que le PSA. Cette protéine serait donc un meilleur marqueur pour localiser les tumeurs agressives et les cancers extra-capsulaires **(Rio-Schmidt, 2012).**

2.2. La sarcosine :

C'est une glycoprotéine résultant de la méthylation de la glycine. On retrouverait des taux de sarcosine dans les tissus tumoraux prostatiques et métastatique. Elle représente 42 % chez les patients qui ont un cancer localisé et 80 % chez les patients métastatique, alors on peut définir par la sarcosine les cancers localement avancés **(Rio-Schmidt, 2012).**

2.3. Le PSCA :

Le PSCA (*Prostate Stem Cell Antigen*) est une glycoprotéine ancrée à la surface des cellules prostatique ; sa détection dans le sang et dans les urines est possible. Il est aussi un marqueur d'échappement des tumeurs au traitement hormonal **(Rio-Schmidt, 2012).**

2.4. L'AMACR :

AMACR (*Alpha Methyl Acyl Coa Recemase*) est une enzyme impliqué dans le métabolisme oxydatif et la synthèse des acides gras ; elle est surexprimée dans les lésions précancéreuses de type HGPIN et dans adénocarcinome prostatique (**Rio-Schmidt, 2012**).

2.5. L'hperméthylation des gènes supprimeur de tumeur :

Les gènes supprimeurs de tumeur les plus fréquemment hyper-méthyles sont GSTP1, RASSF1, RAR Beta2 et APC. Ils sont des signes d'agressivité tumorale. L'utilisation de ces quatre gènes hyper-méthyles comme un marqueur est un test performant afin de détecter le cancer de prostate (**Rio-Schmidt, 2012**).

Chapitre V :
Les traitements du cancer de la
prostate

▪ Les traitements du cancer de la prostate :

Le cancer de la prostate implique plusieurs anomalies moléculaires et génétiques qui évoluent et s'accumulent au cours de la progression de la maladie. De ce fait, le traitement est différent selon le stade du cancer, son statut d'androgéno-dépendance et son évolution potentielle. Les traitements proposés peuvent être de type curatif (radical) quand le cancer est encore localisé ou palliatif dans le cas d'un cancer évolué ou métastatique (Al Nakouzi, 2011).

1. Les traitements curatifs :

1.1. La chirurgie :

La chirurgie est un traitement locorégional des cancers. L'intervention proposée est une prostatectomie totale, dite aussi prostatectomie radicale (Figure 9). Elle vise à retirer toute la prostate ainsi que les vésicules séminales (INCa, 2016).

- dans quels cas la chirurgie est-elle indiquée ?

La chirurgie est l'un des traitements de référence des cancers de la prostate localisés. Pour les tumeurs localisées à faible risque, elle peut être associée à un curage ganglionnaire.

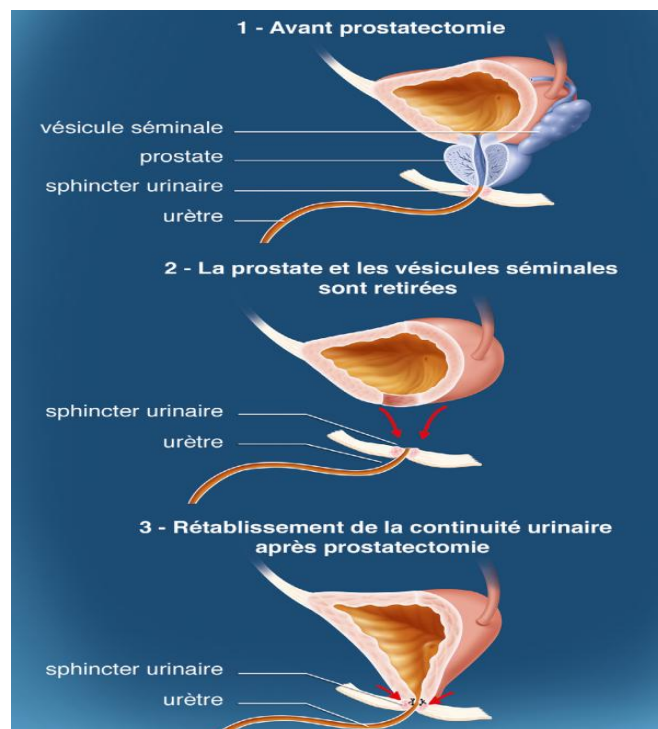


Figure 9 : la prostatectomie totale (ablation de la prostate et suture entre vessie et urètre) (INCa, 2016).

1.2. La radiothérapie externe :

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers. Elle utilise des rayonnements ionisants qui détruisent les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier. Elle consiste à diriger précisément ces rayonnements (appelés aussi rayons ou radiations) sur la zone à traiter, tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants, dits organes à risque (notamment la vessie et le dernier segment de l'appareil digestif : rectum et canal anal). Ces rayonnements sont produits par un appareil appelé accélérateur de particules. Ils sont dirigés en faisceaux vers la prostate pour atteindre, à travers la peau, la tumeur ainsi que les ganglions voisins.

- Dans quels cas la radiothérapie externe est-elle indiquée ?

La radiothérapie externe, utilisée seule, est un des traitements de référence des cancers de la prostate localisés à risque faible.

Pour les formes localisées à risque intermédiaire, la radiothérapie externe peut être associée, dans certains cas, à une hormonothérapie courte (jusqu'à 6 mois) (**INCa, 2016**).

1.3. La curiethérapie (la radio thérapie interne) :

La curiethérapie est un traitement local des cancers. Une curiethérapie de la prostate consiste à placer des sources radioactives à l'intérieur de la prostate. Ces éléments radioactifs émettent des rayonnements qui détruisent les cellules cancéreuses.

- Dans quels cas une curiethérapie est-elle indiquée ?

La curiethérapie a une action très localisée au niveau de la prostate. C'est l'un des traitements possibles de certains cancers de la prostate localisés. Dans certaines situations spécifiques, la curiethérapie peut être associée à un traitement par radiothérapie externe (**INCa, 2016**).

2. Les traitements palliatifs :

2.1. L'hormonothérapie :

Le cancer de la prostate est un cancer dit hormono-sensible, c'est à-dire que son développement est stimulé par des hormones masculines : les androgènes et plus particulièrement la testostérone, responsable des caractères masculins. L'hormonothérapie consiste à empêcher l'action stimulante de la testostérone sur les cellules cancéreuses pour stopper le développement du cancer.

- Dans quels cas une hormonothérapie est-elle indiquée ?

Une hormonothérapie, associée à une radiothérapie externe, est le traitement de référence des cancers de la prostate localement avancés et un des traitements possibles des formes localisées à haut risque. L'hormonothérapie est habituellement débutée avant la radiothérapie puis poursuivie après la radiothérapie jusqu'à 3 ans (**INCa, 2016**).

2.2. La chimiothérapie :

La chimiothérapie est un traitement dont l'action est dirigée notamment sur les mécanismes de la division cellulaire. C'est un traitement général, dit aussi traitement systémique, qui agit dans l'ensemble du corps. Cela permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation.

- Dans quels cas une chimiothérapie est-elle indiquée ?

Une chimiothérapie peut être indiquée pour traiter certains cancers métastatiques ; dans certaines situations cliniques, elle peut parfois être associée à une hormonothérapie (**INCa, 2016**).

3. Les nouveaux traitements :

3.1. HIFU (Ultrasons Focalisés de Haute Intensité) :

Il s'agit d'un traitement effectué sous anesthésie générale utilisant des ultrasons focalisés de haute fréquence (HIFU) délivrés au niveau de la prostate grâce à une sonde introduite dans le rectum sous échographie. L'énergie ainsi transmise aux tissus provoque une nécrose de coagulation à 85°. Cette technique est utilisée chez les patients de plus de 75 ans avec un pronostic de vie évalué à plus de 8 ans et ayant un cancer localisé et peu agressif. On obtient dans 50 % des cas, de bons résultats thérapeutiques sans effet indésirable (**Rio-Schmidt, 2012**).

3.2. La cryothérapie :

Elle consiste en la destruction des tissus par l'application de température très basse de l'ordre de moins 40 °C. Le mécanisme de destruction résulte de plusieurs phénomènes : l'apoptose induite par le froid, la dénaturation des protéines par déshydratation, la rupture des membranes cellulaires par cristallisation et des phénomènes de thrombose vasculaire (**Rio-Schmidt, 2012**).

Chapitre VI:
Partie expérimentale

1. Objectif de l'étude :

L'objectif de cette étude est de mener une analyse caractéristique et statistique sur la population atteinte du cancer de prostate de la Wilaya de Mostaganem. L'étude épidémiologique descriptive est réalisée sur 20 cas via une collection de données à partir du registre des cancers de wilaya de Mostaganem dans une période de stage de deux mois (mars-avril 2018) au sein du Service d'Oncologie à l'hôpital du Jour Mazagan.

Le recrutement des individus est basé sur un formulaire d'informations comprenant : l'âge au diagnostic, le dosage du PSA et le Score de Gleason.

2. Description du lieu de stage :

Le Service d'Oncologie du Mazagan, créé le 01/01/2012, est une structure spécialisée qui emploie des médecins généralistes et des médecins spécialistes en oncologie. Cette infrastructure comporte 40 lits (20 lits pour hommes et 20 lits pour femmes), doté d'un laboratoire d'analyse et d'une pharmacie.

3. Paramètres d'étude :

- Age - Symptomatologie
- PSA avant la biopsie
- Score de gleason
- Classification TNM

4. La population ciblée :

La population d'étude concerne des patients masculins qui souffrent d'un cancer de prostate. Cette pathologie concerne les hommes âgés de 50 ans et plus.

5. Gestion des données et analyse statistique :

Une analyse rétrospective a été effectuée pour caractériser les sujets. Afin de déterminer les différences inter-individus, inter-Wilayas, ... Les différentes caractéristiques ont été comparées par des histogrammes et des analyses de corrélation par le logiciel Excel 2007.

5.1. Selon l'âge :

Tableau 5 : Répartition des patients par tranche d'âges.

Tranche d'âges	Effectifs
[50-60]	3
[60-70]	4
[70-80]	10
[80-90]	3
Totale	20

Pour l'âge des malades 20 patients sont retenus dans cette étude avec des extrêmes allant de [50-90].

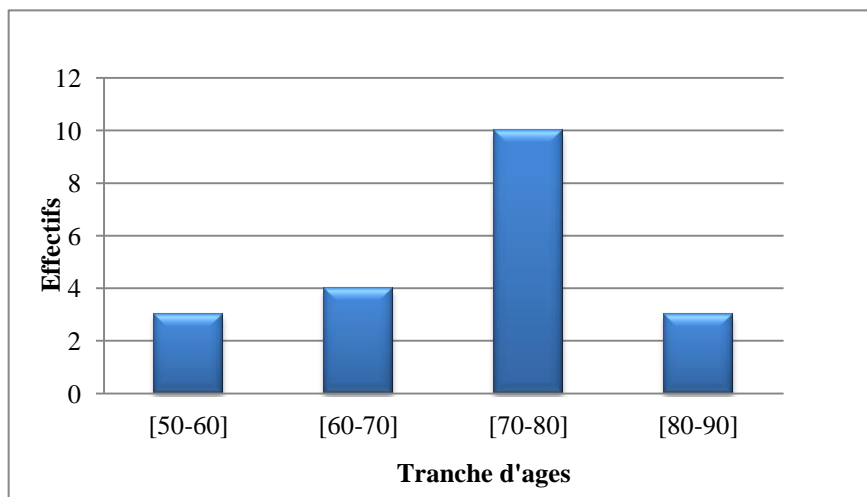


Figure 10 : Répartition des patients par tranche d'âges.

Nos résultats montrent que c'est à partir de 50 ans, que les hommes sont atteints de l'adénocarcinome prostatique et la tranche d'âge la plus touchée se situe entre [70- 80] ans.

5.2. Selon le taux de PSA :

Le tableau 6 regroupe les données du dosage du PSA pour l'ensemble des 20 patients de la présente étude.

Tableau 6 : Répartition des patients selon le taux de PSA.

Numéro du patient	Age (ans)	Taux de PSA (ng /ml)
1	75	0.13
2	80	128.99
3	74	15.62
4	78	100
5	77	100
6	56	86.84
7	73	100
8	59	13.82
9	72	100
10	62	12.63
11	80	120
12	89	50.9
13	76	26.87
14	59	34.33
15	67	100
16	63	100
17	73	100
18	85	241
19	67	122.45
20	81	0.20

Nos résultats indiquent que le taux de PSA est supérieur à la normale (4 ng/ml) chez la majorité des patients sauf deux patients (patients N°1 et 20) ont un taux de PSA inférieure à 4 ng/ml. Ce taux est plus élevé chez le patient 18 avec un taux de 241 ng/ml.

5.3. Selon le Score de Gleason :

Le calcul des Scores de Gleason (**Tableau 7**) effectué par le laboratoire permet de préciser le grade du cancer. Il existe 3 grades de Score de Gleason mais c'est l'hypertrophie Bénigne qui pose la question de déclenchement de CAP et/ou bien simple maladie infectieuse qui touche la prostate. A partir du tableau des scores, on établira un autre tableau de Score de Gleason selon la différenciation (**Tableau 8**).

Tableau 7 : Répartition du Score de Gleason.

Numéro du patient	Score de Gleason
1	6(3+3)
2	7(5+2)
3	7(3+4)
4	7(4+3)
5	8(5+3)
6	6(5+1)
7	7(5+2)
8	7(4+3)
9	7(4+3)
10	8(4+4)
11	8(5+3)
12	7(3+4)
13	6(3+3)
14	9(4+5)
15	HBP
16	7(5+2)
17	7(4+3)
18	8(4+4)
19	HBP
20	4(2+2)

Tableau 8 : Répartition des patients selon la différenciation du Score de Gleason.

Score de Gleason	Effectifs
Bien différencie (2-4)	1
Moyennement différencie (5-7)	12
Peu différencie (8-10)	5

Ainsi, il existe 3 grades de Score de Gleason, le premier situé entre (2-4) ; le deuxième entre (5-7) et le troisième entre (8-10). Les données obtenus montrent que 60 % des patients ont un score moyennement différencie.

5.4. Selon la classification TNM :

La classification mondiale TNM (**Tableau 9**) permet de déterminer la localisation de tumeur, si elle est locale c'est-à-dire que le cancer il est dans la prostate, ou régionale (le cancer touche les organes voisins), ou à distance.

L'IRM, le scanner et la scintigraphie osseuse donnera la localisation du cancer.

Tableau 9 : Répartition selon la classification TNM.

	Locale	Régionale	A distance (Métastase)	Totale
Effectifs	3	12	5	20
Pourcentage %	15	60	25	100

6. Discussion :

6.1. Répartition des patients par tranches d'âge :

Les résultats obtenus confirment que le cancer de la prostate est un cancer des sujets âgés, avec 70% des cas âgés de 65-85 ans. Nos résultats concordent avec les travaux de EUROCAST III (Sant *et al.*, 2003), qui ont révélé 76.7% des cas sont âgés de 65-85 ans.

6.2. Répartition des patients selon le taux de PSA :

Nos résultats montrent que la majorité des cas ont un taux de PSA très élevé mais il ya d'autres patients qui ont un taux moins que la norme. Dans ce cas de doute, d'autres examens vont être effectués entre autre la biopsie.

6.3. Répartition des patients selon le score de Gleason :

C'est un examen de confirmation du cancer de prostate effectué dans le laboratoire sur analyse des coupes prélevé de la prostate. Avec cet examen, on différencie trois grades de cancer de prostate : entre (2-4) bien différencier, entre (5-7) moyennement différencier et entre (8-10) peu différencier. Ces trois classifications montrent l'évolution du cancer de prostate et dans un autre cas, on peut y avoir un HBP (Hypertrophie Bénigne de la prostate) c'est-a-dire pas de cancer de prostate.

Conclusion :

Le cancer de la prostate pose un véritable problème de santé publique car l'étiologie et l'évolution de la maladie sont encore mal comprises. Ce travail a permis d'apporter les premières données statistique du cancer de la prostate dans la Wilaya de Mostaganem, et donne une idée sur les particularités de cette Wilaya pour ce type de cancers.

L'exploitation de l'archive des dossiers des malades, nous à permis de suivre les paramètres suivants : l'âge des patients, le taux de PSA et la biopsie (score de Gleason), et la classification TNM.

Le cancer est encore une maladie terrible, mais une maladie qu'on apprend de plus en plus à connaître. La médecine évolue à toute vitesse et les traitements deviennent de plus en plus efficaces. De plus, on comprend mieux comment cette maladie est liée aux habitudes et aux conditions de vie. Ainsi, on peut mettre de l'avant un certain nombre de mesures de prévention comme arrêter de fumer, varier son alimentation et faire de l'exercice. De plus, on peut travailler à améliorer les conditions de vie et de travail des populations les moins favorisées ainsi que leur état de santé. Grâce à toutes ces mesures, il n'est peut-être pas si loin le jour où le cancer redeviendra une maladie rare.

Références Bibliographiques

- AFU d'Urologie), AFUF Urologues en Formation) ., 2015, Tumeur de la prostate in urologie- Cahier des ECN , 4eme édition, Elsevier-Masson, 326p. ISBN 13 : 978-2-294-74308-5
- Al Nakouzi N., 2011, Etablissement d'un nouveau modèle préclinique de cancer de la prostate et identification de biomarqueurs de résistance au docetaxel, Thèse de Doctorat, Université Paris Sud-Paris XI. 245p.
- Bassaid I., 2014, Cancer de la prostate localement avancé, mémoire de master, Université Abou Bakr Belkaid-Tlemcen ,38p.
- Bastien L., Fourcade R-O., Makhoul B., Meria P., et al, 2011, Hyperplasie bénigne de la prostate, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris).Urologie, 22 :14-29.
- Belabed Z., Bouamama A., 2015. Cancer de la prostate (Etude Epidémiologique), mémoire de master, Université des Frères Mentouri Constantine, 50p.
- Berroukche A., 2014, Facteur de risque du cancer de prostate et biologie du PSA, ed. Universitaires européennes, 292p. ISBN : 978-3-8417-4013-7
- Boulfhrad A., Bouatrous M., 20 17, Cancer de la prostate, mémoire de master, Université des Frères Mentouri Constantine, 50p.
- CFU (Collège Français des Urologues)., 2014, Item 307 (Item 156) – Cancer de la Prostate, ed. UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone, 19p.
- CFU (Collège français des Urologues)., 2015, Tumeur de la prostate in Urologie , Elsevier-Masson, 400p. ISBN 13 : 9782294746505
- Cussenot O., Cancel-Tassin G., 2004, Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. médecine/sciences, vol. 20, n° 5, p. 562-568.
- Debry J-B., 2013, Cancérologie module 10, 2^{eme} édition, Vernazobres Grego(VG), paris, 238p. ISBN : 978-2-8183-1011-3

- Delongchamps N-B., 2013, Mécanismes de progression des carcinomes de la prostate et recherche de nouveaux facteurs pronostiques, Thèse de Doctorat, Université Paris Sud-Paris XI, 174p
- Flourakis M., 2007, Nouveaux mécanismes de régulation de la concentration calcique réticulaire: implication dans la physiopathologie de la prostate humaine, Thèse de Doctorat, Université des Sciences et Technologie de Lille, 249p
- FRM (Fondation Recherche Médicale)., 2007, Soutenir la Fondation pour la Recherche Médicale, recherche & santé , N° 8117. ISSN 0241-0338
- HAS (Haute Autorité De Santé), INCa (Institut Nationale Du Cancer)., 2010, La prise en charge du cancer de la prostate, Guide-ALD,1-8.
- HAS (Haute Autorité De Santé), INCa (Institut Nationale Du Cancer) ., 2012, Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Cancer de la prostate, Guide-ALD, n° 30, 1-51.
- INCa (Institut Nationale Du Cancer) ., 2016, Les traitements des cancers de la prostate prostate, Guides patients Cancer INFO,1-120. ISBN : 978-2-37219-228-6
- Lacave R., Larsen C-J., Robert J., 2005, Cancérologie fondamentale, ed. John Libbey Eurotext, paris, 600p, ISBN : 2-7420-0564-1
- Lainé P., 2015, Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles Thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration, Thèse de Doctorat, Université de Lorraine, 100p.
- Lallet-Daher H., 2008, Implication du canal potassique calcium dépendant à conductance intermédiaire IKca1 dans la cancérogenèse humaine, Thèse de Doctorat, Université des Science et Technologie de Lilli, 194p.
- LNCC (Ligue Nationale Contre Le Cancer)., 2009, Le cancer de la prostate, Grand Public, 1-16.
- Moqaddem Z., 2016, Caractérisation épidémio-génétique de la population de Tlemcen par le cancer de la prostate, mémoire de master, Université de Tlemcen ,59p.

- Renard-Penna R., 2016, Cartographie moléculaire et imagerie fonctionnelle des cancers de prostate localisés, Thèse de Doctorat, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, 115p.
- Rio-Schmidt F- X., 2012, Cancer de la prostate: revue d'informations pour le pharmacien d'officine, Thèse de Doctorat, Université de Nantes, 110p.
- Roupret M., Seisen T., 2016, tumeur de la prostate in IKB Urologie - Edition 2017, Vernazobres Grego(VG), paris, 240p. ISBN13 : 978-2-8183-1363-3
- Rozet F., Hennequin C., Beauval J-B., Beuzeboc P., et al, 2016, recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU: Cancer de la prostate. Progrès en Urologie, 27, S95-S143