

Popular Democratic Republic of Algeria  
Ministry of High Education and Scientific Research  
Abbes Laghrou University - Khenchela -  
Natural and Life Sciences Faculty  
Molecular and Cellular Biology Department



N° de série:.....

**MEMOIRE DE FIN**  
**D'ETUDE DE MASTER ACADÉMIQUE**

Domaine: Sciences de la nature et de la vie

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité: Génétique

Présenté par:

**NADASAFSAF**

Thème

***Cancer de la prostate***  
***Étude du profil épidémiologique dans la population***  
***de Khenchela entre 2020- 2024***

*Mémoire soutenu publiquement le 22 /06/2025* Devant le jury composé de:

**Professeur BENDJEMANAKATIA**

Pr, Abbes Laghrou University - Khenchela, Président

**Docteur DEROUICHEFAOUZIA**

MCA, Abbes Laghrou University - Khenchela, Encadreur

**Docteur SEBIHI FATIMAZOHRA**

MCA, Abbes Laghrou University - Khenchela, Examinateur

**Année Universitaire**

**2024 - 2025**



## *Dédicace*

**Merci Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve. Je dédie ce modeste travail**

**À celui qui a semé en moi l'amour du savoir, À celui qui a tout sacrifié pour moi, À la source de tendresse et au pilier de ma vie...**

**A celle qui m'a donnée la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée toujours pour mon bonheur et ma réussite.**

**Ma mère Zahira, mon cœur, ma lumière... Tes prières m'ont protégé, ton amour m'a nourri, et ton courage m'a inspiré. Rien de ce que je fais n'aurait de sens sans toi. Merci Maman.**

**Mon Cher papa ,.**

**À mon père Salah, qui a toujours cru en moi et a mis à ma disposition tous les moyens nécessaires pour que je réussisse dans mes études, toi qui as toujours été mon repère... Ton regard plein de fierté, ton silence rempli d'amour, et ta présence forte m'ont porté plus que tu ne peux l'imaginer. Merci pour tout, papa.**

**À mes frères Walid et Eliasse**

**Je vous remercie pour votre soutien précieux, votre amour sincère et votre présence rassurante. Vous êtes une partie de moi, une force silencieuse qui m'a portée dans les moments les plus durs. Votre existence dans ma vie est un cadeau inestimable.**

**À ma sœur Samira,**

**Ta gentillesse, tes paroles rassurantes et ta tendresse ont été pour moi un vrai refuge. Merci pour ta présence précieuse.**

**À tous ceux qui,une manière ou ;une autre,;ont tendu la main, écouté, soutenu ou simplement cru en moi...Grâce à Dieu, ce rêve est devenu réalité.**

**NADA**

# *Remerciement*

**Avant tout, je veux remercier Dieu qui m'a donné la force, la volonté et la capacité d'arriver là où je suis aujourd'hui, et qui m'a aidé tout au long de ce travail.**

**Je veux remercier ma professeure DR. Derouiche Fouzia pour son aide, ses conseils et son soutien pendant tout le travail de ce mémoire. Elle m'a fait confiance et elle était toujours là pour m'aider. Merci beaucoup pour tout ce qu'elle a fait pour moi.**

**Je tiens également à remercier les membres du jury. J'exprime toute ma gratitude à PR.BENJEMANA Katia et à DR. Sebihi Fatima Zahra pour avoir accepté de lire mon travail et pour leurs commentaires utiles.**

**Je remercie toutes les personnes qui m'ont aidé, de près ou de loin. Merci à vous tous pour votre soutien**

## **Cancer de la prostate**

### **Étude du profil épidémiologique dans la population de Khenchela entre 2020-2024.**

#### **Résumé**

Le cancer de la prostate constitue la forme de cancer la plus répandue chez l'homme. Il s'agit principalement d'un adénocarcinome. Le dépistage précoce joue un rôle essentiel dans le diagnostic de la maladie à un stade initial, permettant ainsi une prise en charge curative avant l'apparition des symptômes. Une anomalie détectée au toucher rectal, associée ou non à une élévation du taux de PSA (antigène spécifique de la prostate), constitue un signal d'alerte quant à la possible présence d'un cancer prostatique. L'examen anatomopathologique sur des prélèvements prostatiques permet de poser un diagnostic définitif. à travers des paramètres comme le score de Gleason, le volume tumoral et l'extension selon la classification TNM. Divers facteurs de risque tels que l'âge avancé, l'origine ethnique et les antécédents familiaux favorisent l'apparition et la progression de cette pathologie. À travers ce travail, nous avons mené une étude bibliographique sur ce cancer, ainsi qu'une étude expérimentale basée sur l'analyse, en explorant différentes facteurs.

**Mots clés :** Cancer de la prostate, Diagnostic, Traitement, PSA, Gleason, Génétique.

## **Prostate Cancer**

### **Study of the Epidemiological Profile in the Population of Khenchela between 2020 – 2024.**

#### **Abstract**

Prostate cancer is the most common form of cancer in men. It is mainly an adenocarcinoma. Early detection plays a vital role in diagnosing the disease at an early stage, thus allowing curative treatment before symptoms appear. An abnormality detected by digital rectal examination, whether or not associated with an elevated PSA (prostate-specific antigen) level, is a warning sign of the possible presence of prostate cancer. Pathological examination of prostate samples allows for a definitive diagnosis, based on parameters such as the Gleason score, tumor volume, and extension according to the TNM classification. Various risk factors such as advanced age, ethnic origin, and family history contribute to the onset and progression of this disease. In this work, we conducted a literature review of this cancer, as well as an epidemiological study based on analysis, exploring various factors.

**Keywords:** Prostate cancer, Diagnosis, Treatment, PSA, Gleason, Genetics

## سرطان البروستات

### دراسة الوضع الوبائي لسكان خنشلة بين عامي 2020 و2024.

#### ملخص

سرطان البروستات هو أكثر أنواع السرطان شيوعاً لدى الرجال، وهو غالباً ما يكون سرطاناً غدياً. يلعب الكشف المبكر دوراً حيوياً في تشخيص المرض في مرحلة مبكرة، مما يُمكن من العلاج الشافي قبل ظهور الأعراض. يُعدّ أي خلل يُكتشف بالفحص الشرجي الرقمي، سواءً كان مرتبطاً بارتفاع مستوى مستضد أم لا، إشارة تحذيرية لاحتمالية الإصابة بسرطان البروستات. يسمح الفحص PSA البروستات النوعي المرضى لعينات البروستاتا بالتشخيص الدقيق. يمكن إجراء ذلك من خلال معايير مثل درجة غليسون، وحجم الورم، وامتداده وفقاً لتصنيف TNM.

تُساهم عوامل خطر مُختلفة، مثل التقدم في السن، والأصل بارتفاع مستوى مستضد البروستات النوعي العرقي، والتاريخ العائلي، في ظهور هذا المرض وتطوره. من خلال هذا العمل، أجرينا دراسة ببلوغرافية حول هذا السرطان، بالإضافة إلى دراسة تجريبية قائمة على التحليل، لاستكشاف عوامل مُختلفة. في هذا العمل، أجرينا مراجعة للأدبيات المتعلقة بهذا السرطان، بالإضافة إلى دراسة وبائية قائمة على التحليل، لاستكشاف عوامل مختلفة.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان البروستات، التشخيص، العلاج، مستضد البروستات النوعي، جليسون، علم الوراثة

### Abréviations

- **ADN :** Acide désoxyribonucléique.
- **AEG :** Altération de l'état général.
- **AP :** Adénome Prostatique.
- **AR :** Récepteurs aux Androgènes.
- **BRCA1 :** Breast Cancer Gene1.
- **BRCA2 :** Breast Cancer Gene2.
- **CaP :** Cancer Prostate.
- **GS :** Gleason Score.
- **HBP :** Hypertrophie Bénigne de la Prostate.
- **HOXB13 :** Homeobox B13.
- **IRM :** Imagerie par Résonance Magnétique .
- **ISUP:** International Society of Uro-Pathology .
- **LH :** Hormone Lutéinisante.
- **NKx3.1 :** NK3 HOMEobox 1.
- **PAP :** Phosphatase Acide Prostatique .
- **PSA :** Prostate Specific Antigen .
- **P53 :** Protein P53.
- **RA :** Récepteur Androgène.
- **TAC :** Transit Amplifying Cells.
- **TNM :** Tumeur, Ganglion, Métastase.
- **TDM :** Tomodensitométrie.
- **TR :** Toucher Rectal.
- **ZC :** Zone Centrale.
- **ZP :** ZONE PRINCIPALE.
- **ZT :** Zone Transitionnelle.

Liste des figures

<b>Figure 01</b>	<b>Position de la prostate dans l'appareil urogénital masculin</b>	<b>03</b>
<b>Figure 02</b>	<b>Anatomie zonale de la prostate</b>	<b>04</b>
<b>Figure 03</b>	<b>Histologie de la prostate</b>	<b>05</b>
<b>Figure 04</b>	<b>schématique de l'histologie d'une glande prostatique humaine</b>	<b>06</b>
<b>Figure 05</b>	<b>Hypertrophie de la prostate</b>	<b>10</b>
<b>Figure 06</b>	<b>Cancer de la prostate</b>	<b>11</b>
<b>Figure 07</b>	<b>différents stades de cancer de la prostate</b>	<b>18</b>
<b>Figure 08</b>	<b>différents stades d'évolution du cancer de la prostate</b>	<b>19</b>
<b>Figure 09</b>	<b>Schéma représentant le score de Gleason</b>	<b>21</b>
<b>Figure 10</b>	<b>Histologie prostatique à cinq grades selon la classification de Gleason</b>	<b>23</b>
<b>Figure 11</b>	<b>Formation du gène de fusion TMPRSS2-ERG</b>	<b>28</b>
<b>Figure 12</b>	<b>Étapes nécessaires pour faire un toucher rectal</b>	<b>31</b>
<b>Figure 13</b>	<b>Toucher rectal de la prostate</b>	<b>31</b>
<b>Figure 14</b>	<b>Représentation schématique de la réalisation de biopsie écho-guidée</b>	<b>33</b>
<b>Figure 15</b>	<b>Nombre des cancéreux répartis selon les années</b>	<b>39</b>
<b>Figure 16</b>	<b>Nombre des cancéreux répartis selon l'âge</b>	<b>40</b>
<b>Figure 17</b>	<b>Nombre des cancéreux répartis selon la profession</b>	<b>41</b>
<b>Figure 18</b>	<b>Nombre des cancéreux répartis selon la région</b>	<b>42</b>
<b>Figure 19</b>	<b>Taux du PSA varié selon les patients</b>	<b>43</b>
<b>Figure 20</b>	<b>Consistance de la prostate au TR selon les patients</b>	<b>44</b>
<b>Figure 21</b>	<b>Cancéreux répartis selon le score de Gleason</b>	<b>44</b>
<b>Figure 22</b>	<b>Cancéreux répartis selon la classification TNM et stades M</b>	<b>45</b>
<b>Figure 23</b>	<b>Cancéreux répartis selon la scintigraphie osseuse</b>	<b>46</b>
<b>Figure 24</b>	<b>Cancéreux répartis selon les antécédents familiaux</b>	<b>47</b>
<b>Figure 25</b>	<b>Cancéreux répartis selon les antécédents personnels.</b>	<b>48</b>
<b>Figure 26</b>	<b>Cancéreux répartis selon les signes cliniques</b>	<b>49</b>
<b>Figure 27</b>	<b>Patients répartis selon le type de diagnostic</b>	<b>50</b>

**Liste des tableaux**

<b>Tableau 01</b>	<b>Groupes pronostiques de la classification ISUP 2016</b>	<b>12</b>
<b>Tableau 02</b>	<b>Classification TNM</b>	<b>24</b>
<b>Tableau 03.</b>	<b>Classification d'Amico du CAP</b>	<b>25</b>
<b>Tableau 04</b>	<b>Relation de l'âge du taux PSA et le risque du cancer de la prostate.</b>	<b>32</b>

**Table des matières**

<b>Résumé</b>	<b>I</b>
<b>Abstract</b>	<b>II</b>
<b>ملخص</b>	<b>III</b>
<b>Abréviations</b>	<b>IV</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>V</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>VI</b>
<b>Table des matières</b>	<b>VII</b>
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I. Généralités</b>	
<b>I.1 Définition du cancer de prostate</b>	<b>3</b>
<b>I.2. Anatomie de la prostate</b>	<b>3</b>
<b>I.2.1. Anatomie zonale</b>	<b>3</b>
<b>1.3. Histologie de la prostate</b>	<b>5</b>
<b>I.4. Composition tissulaire de prostate</b>	<b>6</b>
<b>I.4.1. Epithélium prostatique</b>	<b>7</b>
<b>I.4.2. Stroma prostatique</b>	<b>7</b>
<b>I.4.3. Capsule prostatique</b>	<b>8</b>
<b>I .5. Fonction de la prostate</b>	<b>8</b>
<b>I.6. Physiologie de la prostate</b>	<b>9</b>
<b>I.7. Pathologie de la prostate</b>	<b>9</b>
<b>I.7.1. Hyperplasie bénigne</b>	<b>9</b>
<b>I.7.2. Prostatite</b>	<b>10</b>
<b>I.7.3. Cancer de la prostate</b>	<b>11</b>
<b>Chapitre II. Cancer de la prostate</b>	
<b>II.1. Origine du cancer de la prostate</b>	<b>12</b>
<b>II.2. Épidémiologie du cancer de la prostate</b>	<b>12</b>
<b>II.2. 1. Dans le monde</b>	<b>12</b>
<b>II .2.2. En Algérie</b>	<b>13</b>
<b>III. 3. Symptômes du cancer de la prostate</b>	<b>13</b>
<b>II.4. Facteurs de risque</b>	<b>14</b>
<b>II.5. Origine ethnique et la région géographique</b>	<b>15</b>
<b>II.6. Facteur Génétique</b>	<b>16</b>
<b>II.7. Facteurs Hormonaux</b>	<b>16</b>
<b>II.8. Facteurs alimentaires</b>	<b>16</b>
<b>II.9.. Différents stades</b>	<b>17</b>
<b>II.9.1. Stade T</b>	<b>17</b>
<b>II.9.2. Stade N</b>	<b>18</b>

<b>II.9.3. Stade M</b>	<b>18</b>
<b>II.10.. Evolution</b>	<b>18</b>
<b>II.10.1. Phase d’initiation</b>	<b>19</b>
<b>II.10.2. Phase de promotion</b>	<b>19</b>
<b>II.10.3. Phase de progression</b>	<b>20</b>
<b>II.11. Classification du cancer de la prostate</b>	<b>20</b>
<b>II.12. Score de Gleason</b>	<b>20</b>
<b>II.13. Grade ISUP</b>	<b>22</b>
<b>II.14. Classification TNM</b>	<b>23</b>
<b>II.15. Classification d’Amico</b>	<b>24</b>
<b>II.16. Classification de Mostofi</b>	<b>25</b>
<b>II.17. Génétique de la carcinogenèse prostatique</b>	<b>25</b>
<b>II .17.1.Facteurs familiaux et hérédité</b>	<b>25</b>
<b>II .17.2. Nouveaux bio-marqueurs : gènes et protéines</b>	<b>26</b>
<b>Chapitre III. Diagnostic et traitement</b>	
<b>III.1 Diagnostic du cancer de la prostate</b>	<b>30</b>
<b>III.1.1. Toucher rectal « TR</b>	<b>30</b>
<b>III.1.2. Dosage sérique du PSA total (Prostatic Specific Antigen)</b>	<b>32</b>
<b>III.1.3. Biopsie</b>	<b>32</b>
<b>III.1.4. Imagerie</b>	<b>33</b>
<b>III.1.4.1 Echographie</b>	<b>33</b>
<b>III.1.4.2 Tomodensitométrie (TDM)</b>	<b>34</b>
<b>III.1.4.3 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)</b>	<b>34</b>
<b>III.1.5. Anatomopathologie</b>	<b>34</b>
<b>III.2 Traitement du cancer de la prostate</b>	<b>34</b>
<b>III.2.1.Surveillance active</b>	<b>34</b>
<b>III.2.2. Chirurgie</b>	<b>35</b>
<b>III.2.3. Radiothérapie</b>	<b>35</b>
<b>III.2.4. Hormonothérapie</b>	<b>36</b>
<b>III.2.5. Chimiothérapie</b>	<b>36</b>
<b>III.2.6. Curiethérapie</b>	<b>36</b>
<b>III.2.7. Cryothérapie</b>	<b>36</b>
<b>III.2.8. Immunothérapie</b>	<b>37</b>
<b>VI. Méthodologie expérimentale</b>	
<b>IV.1. Lieu et Population d’étude</b>	
<b>IV.2. Objectif de l’étude</b>	
<b>V. Résultats et discussion</b>	
<b>V .1. Répartition des patients selon les années</b>	<b>39</b>
<b>V.2. Répartition des patients selon les tranches d’âge</b>	<b>40</b>

<b>V.3. Répartition des patients selon la profession</b>	<b>41</b>
<b>V.4 Répartition des patients selon la région</b>	<b>42</b>
<b>V.5. Répartition des patients selon le taux du PSA</b>	<b>43</b>
<b>V.6. Répartition des patients selon la consistance de la prostate au TR</b>	<b>44</b>
<b>V.7. Répartition des patients selon le score de Gleason</b>	<b>44</b>
<b>V.8. Répartition selon classification TNM et stades M (Métastase)</b>	<b>45</b>
<b>V.9. Répartition des patients selon le résultat de la Scintigraphie osseuse</b>	<b>46</b>
<b>V.10. Répartition des patients selon les antécédents familiaux.</b>	<b>47</b>
<b>V.11. Répartition des patients selon les antécédents personnels</b>	<b>48</b>
<b>V.12. Répartition des patients selon les signes cliniques</b>	<b>49</b>
<b>V.13. Répartition des patients selon le type de diagnostic</b>	<b>50</b>
<b>Conclusion</b>	
<b>Conclusion</b>	<b>51</b>
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>52</b>



# INTRODUCTION

### Introduction

Le cancer de la prostate est une tumeur maligne qui se développe aux dépens du tissu prostatique. Il est le plus fréquent des cancers de l'homme de plus de 50 ans. Le type histologique fréquemment rencontré est l'adénocarcinome. L'amélioration des conditions de vie, l'augmentation de l'espérance de vie et l'amélioration des techniques de dépistage ont montré que l'incidence du cancer de la prostate est en évolution progressive [1].

Le cancer de la prostate est l'un des premières causes de décès dans le monde chez les hommes, et l'un des cancer que la prise en charge a le plus évolué ces dernières années. En effet, l'incidence du cancer de la prostate est en augmentation avec des diagnostics faits chez des patients de plus en plus jeunes [1].

La répartition de ce cancer est inégale dans le monde. Les taux les plus élevés ont été observés chez les noirs aux Etats-Unis d'Amérique avec 100 sur 100.000 habitants et les taux les plus bas chez les asiatiques avec 3-4 sur 100.000 habitants. Il représente la 2ème cause de décès par cancer chez l'homme âgé dans les pays développés [2].

En Algérie, 30000 nouveaux cas de cancer prostatique, dont après d'un millier sont décelés chaque année, constituant ainsi la deuxième cause de mortalité chez l'homme après le cancer du poumon, il survient chez l'homme de plus de 45 ans généralement. Sa fréquence augmente avec l'âge. Ce cancer fait partie du vieillissement normal de la prostate [3].

Cette pathologie est asymptomatique dans la majorité des cas et, elle est rarement responsable de troubles urinaires sauf à un stade avancé. Malheureusement, en Algérie, 80 à 85% des cas de cancer de la prostate sont diagnostiqués à un stade avancé [3]. Pourtant le dépistage du cancer de la prostate permet de détecter des cancers évoluant lentement et ainsi assurer une prise en charge précoce du patient conduisant à sa guérison [1].

Les mécanismes responsables de l'initiation et de la progression du cancer de la prostate sont connus partiellement. Son incidence est fortement liée avec l'âge et vieillissement cellulaire et avec les facteurs environnementaux dont le style de vie et l'alimentation riche en graisses animales, puisque ils sont corrélés avec une augmentation du stress.

Plusieurs facteurs ont été incriminés dans la genèse de ce cancer. L'âge, la race et la prédisposition familiale constituent des facteurs de risque. Seul le rôle de l'âge est unanimement retenu [3].

Le diagnostic de première intention devant une prostate augmentée de volume au toucher rectal [TR] en association avec le dosage du PSA total. Un TR suspect est une indication de biopsie prostatique [4, 5].

Toutefois, ce cancer ne peut être affirmé avec certitude qu'après la réalisation de biopsies prostatiques et l'évaluation dépend essentiellement du stade de la maladie au moment du diagnostic.

L'objectif de cette étude est d'évaluer le cancer de la prostate à Khenchela à partir des diagnostics réalisés portant sur différents critères épidémiologiques.

Le travail est réparti en une introduction générale, trois chapitres concernant des généralités sur ce cancer, sa génétique et enfin son diagnostic et traitement. Une partie expérimentale menée sur une population d'étude diagnostiquée entre 2020 à 2024 suivie d'une discussion et conclusion.



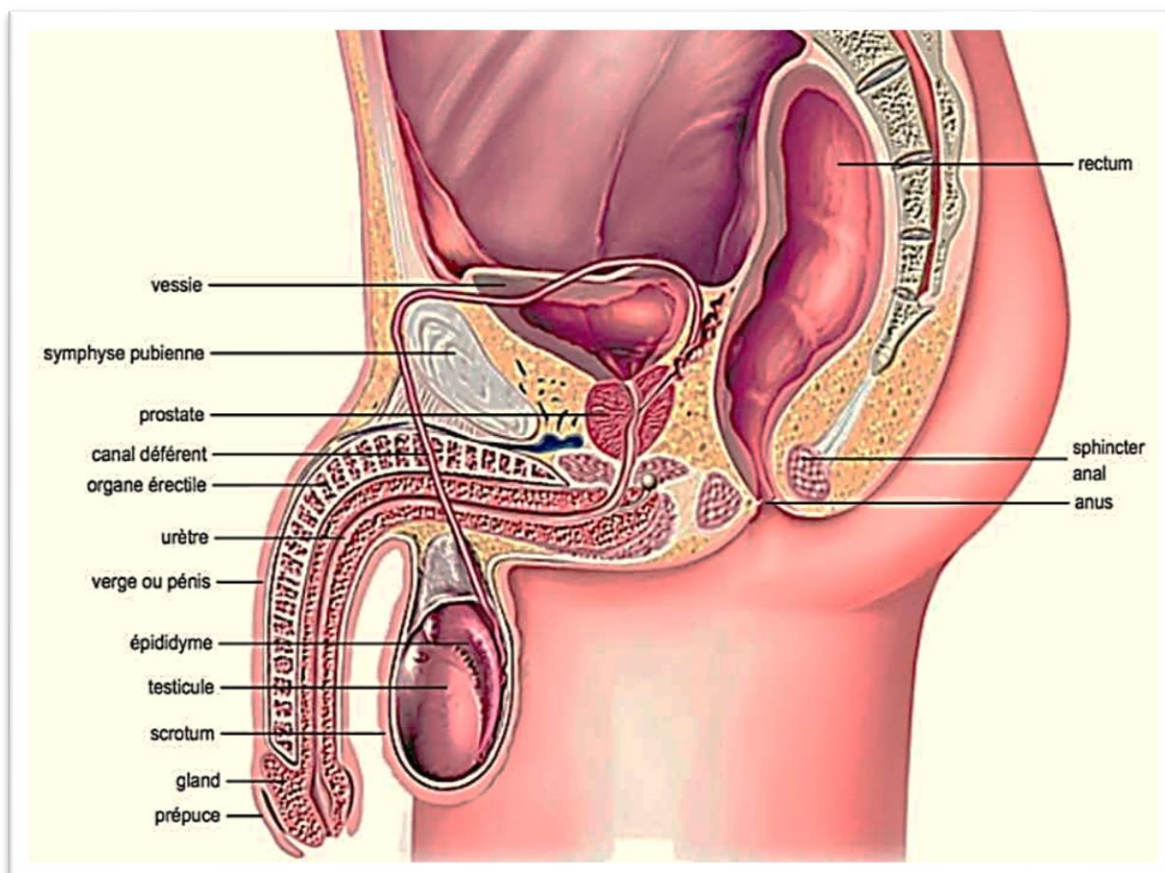
**CHAPITRE I**  
**GÉNÉRALITÉS**

## I. Généralités

### I.1 Définition du cancer de prostate

La prostate saine a la forme d'une châtaigne (3cm de haut, 2.5cm de profondeur, 4cm de largeur chez un adulte jeune). C'est au niveau de la prostate que se rejoignent l'urètre, le canal déférent et les vésicules séminales (**Figure 01**) [5,6].

La prostate est une glande qui fait partie des appareils reproducteur et urinaire de l'homme située sous la vessie entre la symphyse pubienne et le rectum, elle a une forme ovale avec un bout arrondi. Elle est formée de 2 lobes qui entourent la partie supérieure de l'urètre sur 3 à 4cm, lequel transporte l'urine de la vessie au pénis en passant par la prostate [7].



**Figure 01. Position de la prostate dans l'appareil urogénital masculin [6].**

### I.2. Anatomie de la prostate

#### I.2.1. Anatomie zonale

La prostate est divisée en 4 zones agencées autour de l'urètre prostatique et des canaux éjaculateurs (**Figure 02**) [6] :

### a. Une Zone De Transitionnelle (ZT)

Qui donne naissance à 25 % des adénocarcinomes, cette zone située dans le milieu de la prostate, entre la zone périphérique et la zone centrale [6].

### b. Une zone périphérique(ZP)

La région la plus proche du rectum. Le siège de prédilection de l'adénocarcinome parce que la majorité des tumeurs de la prostate (environ 75%) surviennent dans la zone périphérique. C'est pourquoi les tumeurs de la prostate situées dans cette zone peuvent être palpées lors d'un toucher rectal [6].

### c. Une Zone Centrale(ZC)

Siège de 8 % des cancers prostatiques, cette zone située devant la zone de transitionnelle et constitue la partie de la prostate qui est la plus éloignée du rectum..

Ces zones différentes ne sont pas des compartiments clos. Les variations histologiques subtiles (aussi bien dans l'architecture glandulaire que dans le tissu conjonctif) expliquent que le cancer puisse se retrouver, à des fréquences différentes, dans les divers lobes [6].

### d . Une zone fibro-musculaire antérieur

Dépourvue de tissu glandulaire [6].

La zone des glandes périurétrales (ZPU) (paroi musculaire lisse de l'urètre) : son développement prépondérant aboutit à la constitution du lobe médian.

La ZP et la ZC forment le compartiment externe ; la ZT et la ZPU forment le compartiment interne.

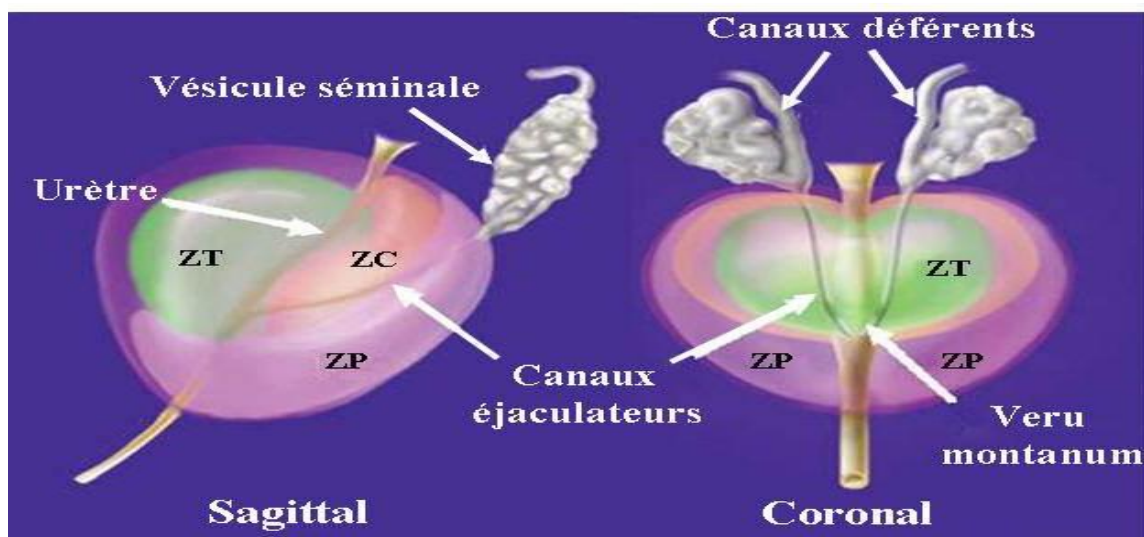


Figure 02. Anatomie zonale de la prostate (C : centrale ; P : périphérique ; T : transitoire) [8].

### 1.3. Histologie de la prostate

La prostate est composée de glandes tubulo alvéolaires, ramifiées, au nombre de 30 à 50. Les glandes et les canaux sont entourés d'un stroma conjonctif constitué de fibroblastes, de fibres de collagène, de fibres élastiques, de nerfs, de vaisseaux sanguins et lymphatiques et de cellules musculaires lisses. Ces dernières ont pour fonction d'expulser le produit prostatique vers l'urètre. La prostate est entourée d'une épaisse couche de muscle lisse, qui émet des septa à l'intérieur de la glande pour soutenir la constitution glandulaire [9,10,11]. Trois groupes de glande prostatique sont organisés de l'intérieur vers l'extérieur (**Figure 3**) :

- ✓ **Glandes périurétrales internes (muqueuses)**, transvasent leurs produits de sécrétion directement dans l'urètre,
- ✓ **Glandes périurétrales externes (sous-muqueuses)**, plus abondantes et débouchent leurs sécrétions dans l'urètre via de courts canaux,

Ces deux groupes de glandes périurétrales internes et externes constituent la zone centrale

- ✓ **Glandes de la zone périphérique**, s'ouvrent dans l'urètre au travers de longs canaux le long de la crête urétrale

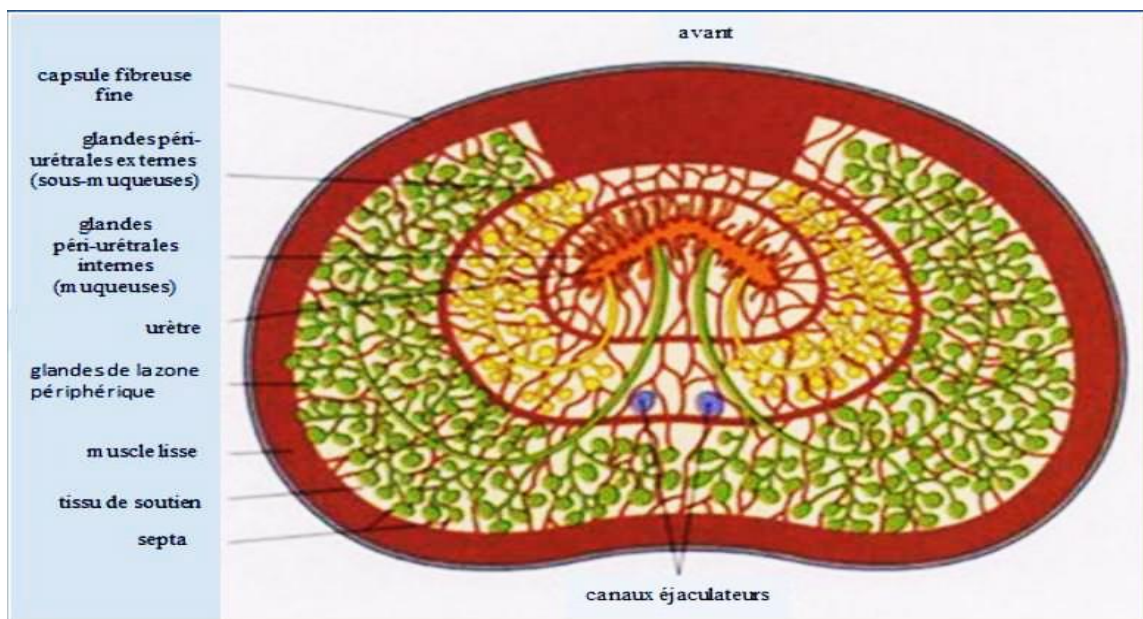
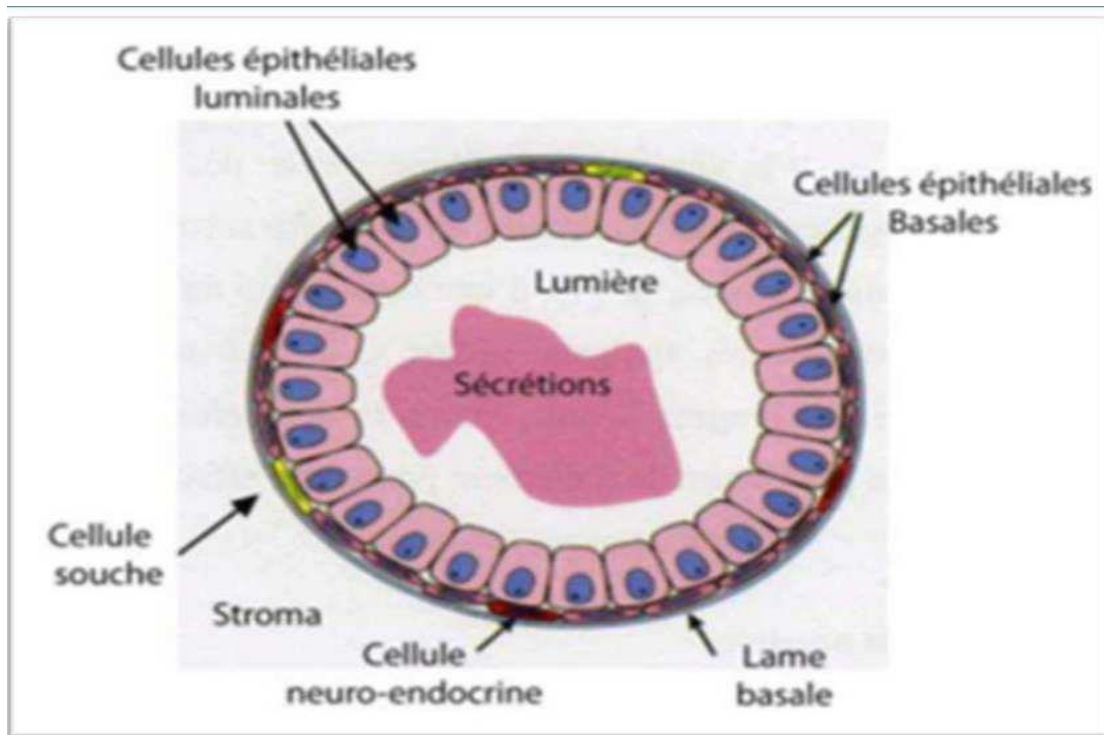


Figure 03. Histologie de la prostate [9].

Les glandes prostatiques sont formées de deux types cellulaires (**Figure 4**) :

- ✓ Cellules épithéliales sécrétoires (luminales), cylindriques, chargées de la fonction exocrine de la glande prostatique, responsables de la production de l'antigène spécifique prostatique (PSA) et de la phosphatase acide prostatique (PAP). Elles possèdent un réticulum endoplasmique abondant, un appareil de Golgi localisé entre le noyau basal et le pôle apical. Ces cellules sont riches en granules de sécrétion et des lysosomes.
- ✓ Cellules épithéliales basales, cubiques, chargées du renouvellement des cellules épithéliales sécrétoires [9, 10, 12].

Occasionnellement, la lumière des glandes prostatiques renferme des corps amyloïdes qui pourraient atteindre 2 mm ; ce sont des agrégats concentriques de composants sécrétoires ainsi que des cellules épithéliales [11]. Il est à noter que les cellules neuroendocrines rares ressemblent morphologiquement aux cellules basales [13, 14].



**Figure 04. Schématisation de l'histologie d'une glande prostatique humaine [4].**

#### I.4. Composition tissulaire de prostate

La prostate est formée de deux contingents cellulaires principaux, l'épithélium glandulaire et le stroma fibromusculaire.

### I.4.1. Epithélium prostatique

Les structures épithéliales apparaissent bi stratifiées :

- ✓ La première, la couche basale, qui renferme les cellules 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 se caractérisant par une forte expression de l'antigène spécifique de prostate (PSA) et de la phosphatase acide prostatique (PAP).
- ✓ Un troisième type cellulaire est également retrouvé, dispersé dans tous les compartiments glandulaires de la prostate, il est constitué des cellules neuroendocrine, qui sont intriquées avec les cellules glandulaires [15].

### I.4.2. Stroma prostatique

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 [16].

Le stroma prostatique est constitué, des cellules musculaires lisses, de fibroblastes, des cellules endothéliales, dendritique, nerveuses et de quelques cellules infiltrées de type lymphocytaire [17].

Les cellules stromales, la cellule musculaire lisse et les macrophages, expriment un récepteur des androgènes et sont ainsi androgéno-dépendentes alors que les fibroblastes, n'exprimant pas de récepteur des androgènes, sont androgène indépendant [17].

Le récepteur androgène des cellules stromale 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 stroma-épithélium sont d'une importance capitale dans la régulation de la croissance et de la réponse hormonale prostatique [17].

### I.4.3. Capsule prostatique

La prostate est séparée de structure adjacente par une bande de collagène dont l'individualisation est nette au niveau des faces latérales et postérieure. Au niveau de l'apex, l'identification des limites de la glande est beaucoup plus imprécise avec interaction des structures acineuses avec les fibres du sphincter musculaire strié. En avant, il n'existe pas de limite nette et les fibres prostatiques sont mêlées aux éléments conjonctivo-musculaires sphinctériens [18].

### I.5. Fonction de la prostate

La prostate sert principalement à produire la partie liquide du sperme. Les cellules glandulaires de la prostate sécrètent un liquide clair et riche en protéines et en minéraux, qui assure le maintien et la nutrition des spermatozoïdes. Ce liquide est sécrété de façon continue et l'excédent est éliminé de l'organisme par l'urine. Durant la stimulation sexuelle, la prostate produit une plus grande quantité de ce liquide qui se mêle ensuite aux spermatozoïdes pour être éjaculé sous forme de sperme. La prostate joue aussi un rôle dans le contrôle du jet d'urine. L'urètre s'étend de la vessie au pénis en passant par la prostate où il est enveloppé par les fibres musculaires de la glande. Ces fibres, contrôlées par le système nerveux autonome, se contractent afin de ralentir ou d'arrêter le jet d'urine [19].

La prostate sécrète plusieurs protéines [19].

- ✓ la PSA : une glycoprotéine composée de 237 acides aminés et pèse 34 KDa, elle est sécrétée par les cellules épithéliales prostatiques. La PSA est une enzyme protéolytique qui appartient à la famille des kallikréines humaines (=hk3), possédant plusieurs fonctions dont la plus importante est la liquéfaction du liquide séminal, qui consiste à libérer les spermatozoïdes du coagulum par l'hydrolyse des protéines sécrétées par les vésicules séminales.
- ✓ la PAP : sécrétée en grande quantité dans les lysosomes,
- ✓ la fibrinolyse,
- ✓ l'amylase,
- ✓ l'albumine,
- ✓ la spermine, qui caractérise le sperme par son odeur,
- ✓ des électrolytes ; magnésium et zinc, ce dernier a une double fonction :
- ✓ antibactérienne et liquéfaction du sperme.

## I.6. Physiologie de la prostate

La glande prostatique située au carrefour des voies urinaires et génitales joue un rôle double, elle participe à la constitution du sperme et joue à ce titre un rôle crucial dans la reproduction, et elle fait partie intégrante du métabolisme des hormones sexuelles chez l'homme (principalement la testostérone) [20].

Le fonctionnement normal de la prostate repose sur les interactions entre épithélium et stroma, sous l'influence des androgènes (et dans une moindre mesure des œstrogènes) qui guident la différenciation, l'activité cellulaire et l'apoptose, ainsi que l'action des facteurs de croissance et des vitamines [20].

Au-delà de l'effet des androgènes et des œstrogènes, les vitamines (Principalement A et D) sont impliquées dans le métabolisme prostatique [21].

La vitamine D participe à la différenciation de l'épithélium prostatique, régule négativement l'effet stimulant des androgènes, et elle est capable d'inhiber la prolifération de cellules tumorales provoquant l'arrêt du cycle cellulaire et la différenciation [22,23].

## I.7. Pathologie de la prostate

Les pathologies pouvant touché la prostate sont nombreuses :

- ❖ Hypertrophie bénigne de la prostate
- ❖ Inflammation de la prostate
- ❖ Cancer de la prostate

### I.7.1. Hyperplasie bénigne (HBP)

L'HBP est une maladie fréquente, dont l'incidence histologique est de 20% à 40 ans et de 70% à 60 ans .sur le plan histologique, l'HBP concerne la zone de transition. Elle est caractérisée par une hyperplasie globale de l'épithélium (dont les cellules basales) ainsi que des cellules stromales (cellules musculaires surtout), une augmentation de la quantité de matrice extracellulaire, une réduction des fibres élastiques, une infiltration lymphocytaire des calcifications prostatiques [24].

L'hypertrophie bénigne de la prostate est donc un obstacle sous-vésical dont le diagnostic est fait par le toucher rectal, bilan biologique et l'échographie endorectale (**Figure 05**) .Sur le plan anatomopathologique, il s'agit généralement d'une hyperplasie des différents éléments constitutifs de la prostate : glandulaires, conjonctifs et musculaires [25].

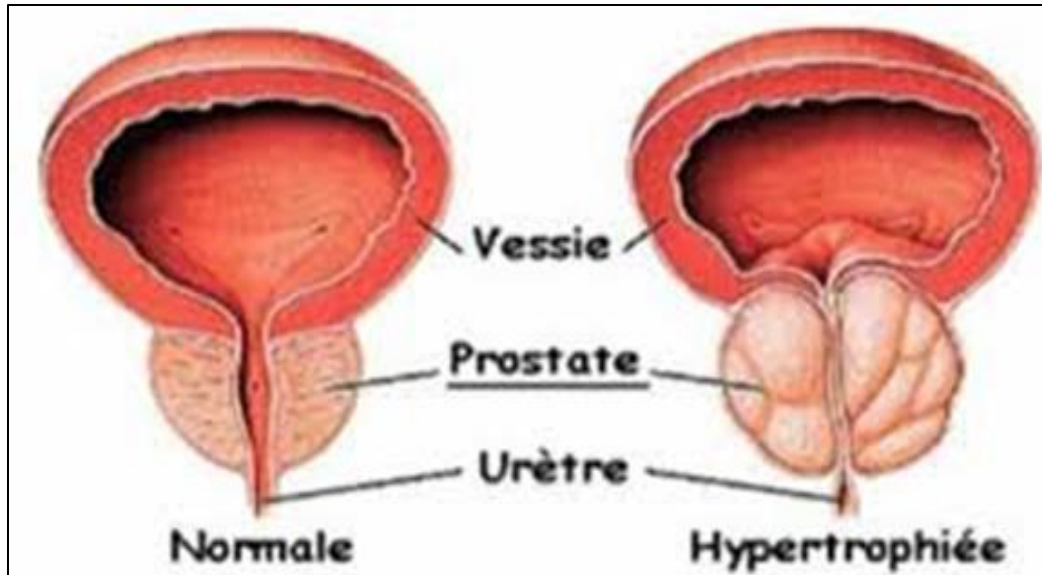


Figure 05. Hypertrophie de la prostate [25].

### I.7.2. Prostatite

La prostatite est un trouble génito-urinaire, correspond à l'inflammation de la glande prostatique, c'est une infection aiguë ou chronique, causée par des agents infectieux (bactéries, champignons) ou par une affection (rétrécissement de l'urètre ou HBP) [26].

L'organisme le plus souvent en cause est *Escherichia Coli*. Les micro-organismes proviennent généralement de l'urètre. La prostatite dite bactérienne ou non bactérienne selon ce que révèle le liquide prostatique [26].

La prostatite distingue quatre types :

- type 1 correspond à la prostatite aiguë bactérienne.
- type 2 à la prostatite chronique bactérienne.
- type 3 à la prostatite chronique non bactérienne ou syndrome douloureux pelvien chronique.
- type 4 à la prostatite asymptomatique [27].

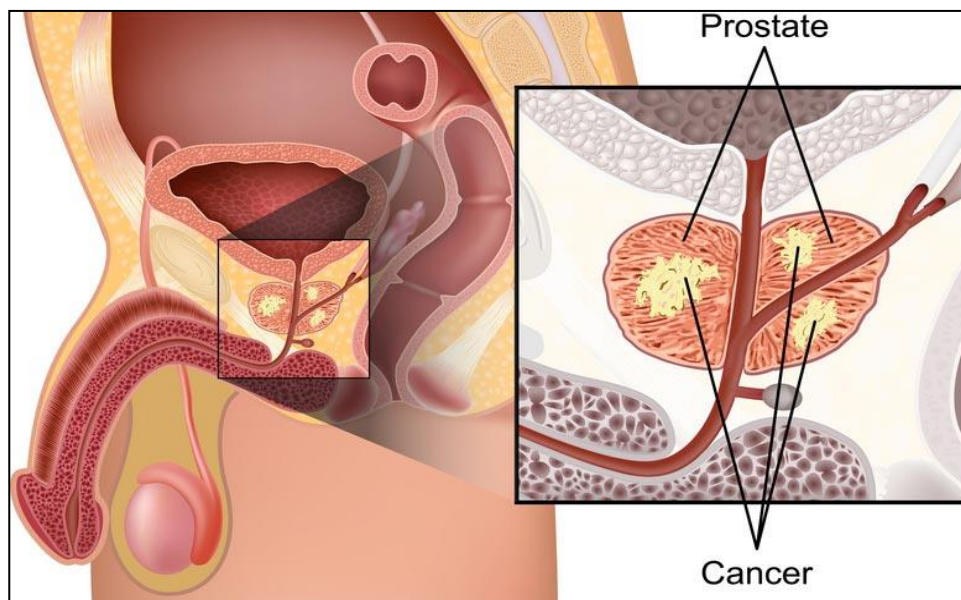
Les symptômes de la prostatite sont notamment des douleurs périnéales, sensation de brûlures, envie fréquente et impérieuses d'uriner, douleurs pendant ou après l'éjaculation [26].

C'est le toucher rectal qui confirme le diagnostic en révélant une prostate inflammatoire, chaude, douloureuse, et parfois augmentée de volume. Il existe aussi des examens et analyses complémentaires telle que l'examen cyto-bactériologique des urines (ECBU) [28].

### I.7.3. Cancer de la prostate

Le mot « cancer » est un terme générique qui désigne l'ensemble des tumeurs malignes. Une tumeur est une excroissance pathologique due à une prolifération de cellules. On distingue les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes (**Figure. 06**) [29].

Le cancer de la prostate ou l'adénocarcinome de la prostate est un cancer de l'homme vieillissant. Il se manifeste exceptionnellement avant 50 ans, 85% des cas sont diagnostiqués chez l'homme de plus de 60 ans. Il représente la deuxième cause de décès par cancer après le cancer broncho-pulmonaire [29].



**Figure. 06. Cancer de la prostate** [30].



***CHAPITRE II***  
***GÉNÉTIQUE DU CANCER DE LA***  
***PROSTATE***

**II. Cancer de la prostate****II.1. Origine du cancer de la prostate**

En pathologie, environ 75% des cancers prostatiques naissent dans la zone périphérique de la glande prostatique, n'entraînant des manifestations urologiques que très tardivement, 20% dans la zone de transition et 5% dans la zone centrale, conduisant à des complications urinaires imminentes. Les cancers prostatiques ne dépassant pas la capsule prostatique sont dits localisés (à la glande prostatique), et ceux dont les cellules cancéreuses ont dépassé cette capsule sont au moins localement avancés voir métastatiques. La zone de transition et la zone centrale sont au contact de l'urètre et des canaux éjaculateurs. C'est dans ces zones que se développe l'hyperplasie bénigne (HPB) ou adénome de la prostate [31].

**II.2. Épidémiologie du cancer de la prostate****II.2. 1. Dans le monde**

Le cancer de la prostate est le deuxième diagnostic de cancer le plus fréquent chez les hommes et la cinquième cause de décès dans le monde. Ce cancer est aujourd'hui un problème de santé publique majeur : il s'agit du deuxième cancer masculin le plus fréquent après le cancer du poumon dans le monde avec plus de 670000 nouveaux cas recensés en 2002 et 1.5 millions en 2007 [32].

Le cancer prostatique représente la seconde cause de mortalité chez l'homme de plus de 50 ans aux États-Unis où 70 nouveaux cas sont diagnostiqués tous les ans par 100000 habitants, il est en passe de devenir la première cause de décès par cancer, avec une augmentation de 80% dans les dernières années [32].

On détecte 10000 nouveaux cas par année en France, en 2011 le nombre est estimé à 71 000. Le cancer de la prostate est rare avant 40 ans et l'incidence de mortalité augmente d'une manière logarithmique avec l'âge, le risque pour un homme de développer un cancer de la prostate avant 75 ans augmente avec la cohorte de naissance [33].

Le cancer de la prostate est le troisième cancer le plus fréquent après le cancer du sein et du côlon. Chez l'homme, c'est le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité par cancer, il y a de grandes différences dans l'incidence d'un pays à l'autre

Le taux mondial de mortalité en 2007 par le cancer de la prostate est de 8.1 pour 100.000 (soit un peu moins de 500.000 décès chaque année). L'augmentation de ce taux au fil du temps et les différences pays étant nettement plus faible que pour l'incidence. L'incidence mondiale du

cancer de la prostate augmenté au cours des deux dernières décennies, fortement dans les pays industrialisés, c'est le cancer dont l'incidence a le plus augmenté

[34].

### **II .2.2. En Algérie**

En Algérie, le cancer de la prostate est de plus en plus fréquent en Algérie. En 2009 dans notre pays le registre des cancers place le cancer de prostate au 4ème rang, C'est le premier cancer urologique et pratiquement le 1er cancer chez le sujet après l'âge de 50 ans. Selon les chiffres de l'INSP, 300 nouveaux cas déclarés sont annuellement enregistrés. Le problème qui se pose en Algérie est le fait que 80% des cas enregistrés sont à un stade avancé de la maladie

[34].

### **II. 3. Symptômes du cancer de la prostate**

Les carcinomes prostatiques restent longtemps asymptomatiques du fait de leur localisation dans la zone périphérique de la prostate ou même à un stade avancé extra prostatique, et ce n'est que lorsque les tumeurs sont volumineuses qu'un certain nombre de symptômes du cancer de la prostate font leur apparition. Cependant, on peut parfois observer les signes « classiques » du cancer, tels qu'une perte de poids ou une fatigue importante et/ou une altération de l'état général. Dans ce cas, il reste le dosage de PSA augmenté et/ou le toucher rectal, les deux modes de découverte du cancer de la prostate asymptomatique [35].

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 [35].

Le cancer de la prostate peut provoquer les signes et les symptômes suivants :

- Besoin fréquent d'uriner, en particulier la nuit, avec ou sans fuites d'urine.
- Difficulté à commencer ou à cesser d'uriner.
- Jet d'urine faible ou réduit ou qui s'interrompt.
- Sensation de ne pas avoir complètement vidé sa vessie.
- Brûlure ou douleur lors de la miction.
- Présence de sang dans l'urine ou le sperme.
- Ejaculation douloureuse.
- Traces de sang dans l'urine.

Des maux de dos peuvent parfois être le premier signe d'un cancer de la prostate. Ils sont liés à la présence de métastases dans la colonne vertébrale. A ce stade, il s'agit malheureusement déjà d'un cancer avancé dont la guérison n'est plus possible [36].

Les signes et les symptômes tardifs du cancer de la prostate :

- Amaigrissement.
- Asthénie (fatigue).
- Rétention aigue d'urine.
- Impuissance sexuelle.
- Hématurie.

Des douleurs et/ou dysfonctionnement ou la défaillance d'autres organes liés à la présence de métastases [37].

#### **II.4. Facteurs de risque**

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

##### **II.4.1. Age**

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 [38].

##### **II.4.2. Obésité**

De nombreuses études ont permis de mettre en évidence le rôle de l'obésité comme facteur de risque dans la survenue du cancer prostatique, qui est plus agressif chez les hommes obèses et avec une mortalité accrue de l'ordre de 20 à 34%. L'obésité est considérée comme facteur aggravant l'évolution de ce cancer [39].

##### **II.4.3. Tabac et alcool**

Différentes constatations suggèrent que le tabagisme pourrait augmenter l'agressivité tumorale et la mortalité spécifique par le CaP. L'étude de Kenfield et ses collaborateurs en 2011 montre que la consommation du tabac par les hommes atteints du CaP est associée avec le risque de mortalité spécifique par ce cancer, et aussi à la mortalité par les maladies cardiovasculaires et à la récurrence. Ils ont également observé que les hommes qui avaient arrêté de fumer pour une

période d'au moins 10 ans ont un risque de récurrence et de mortalité spécifique similaire à ceux qui n'ont jamais fumé. Par ailleurs, des taux élevés de testostérone et d'androstérone ont été observés chez les fumeurs ce qui pourrait avoir un rôle dans la progression du cancer [40].

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 [41]. L'alcool n'a jamais fait preuve d'une influence dans un sens comme dans un autre [42].

#### **IV. 4.4. Antécédents familiaux**

Des preuves convaincantes permettent de témoigner la part des antécédents familiaux comme facteur de risque pour le CaP, grâce aux études cliniques et les analyses de ségrégation. Une forme familiale de cancer de prostate dans laquelle il y a au moins 2 cas chez des apparentés du premier degré a été observée dans 13% à 26% des cas, et quand un membre de la famille est atteint d'un CaP, il existe un risque relatif de 1,6 à 11 pour les parents du premier degré (père, fils ou frère). Ce risque varie avec le nombre d'apparentés atteints, le degré de parenté et l'âge au moment du diagnostic du CaP. La reconnaissance d'une forme héréditaire est établie avec les critères suivants : 3 cas chez des apparentés du premier ou du second degré, ou l'existence de 2 cas diagnostiqués avant l'âge de 55 ans [43].

Le CaP peut se transmettre selon le mode autosomique dominant, transmission par le père atteint ou bien par la mère, et aussi selon le mode lié au sexe où la transmission par la mère touche l'ensemble de ses fils, mais ces derniers, en revanche, ne transmettent pas la prédisposition à leurs fils. Par conséquent, il est éventuellement indispensable d'étaler les critères de reconnaissance des formes héréditaires aux seins des familles chez lesquelles il existe au moins 3 cas de cancer ou bien 2 cas diagnostiqués avant 55 ans qui sont survenus chez des apparentés du second degré de la branche familiale des mères et des filles d'hommes atteints par le CaP. Ce mode de transmission lié au sexe peut être sous-estimé, puisque le cancer saute régulièrement une génération [43].

#### **II.5. Origine ethnique et la région géographique**

Le taux d'incidence du CaP le plus haut est constaté chez les Afro-Américains, tandis que le plus bas est observé dans le sud-est de l'Asie [50]. Ainsi, le rôle combiné des polymorphismes avec des facteurs environnementaux, comme l'alimentation, peuvent expliquer les variations géographiques de ce cancer, comme le témoigne l'incidence au Japon qui a augmenté en raison de l'évolution de la population vers un mode de vie occidental [35]. Des études ont montré qu'il

existe un risque 5 fois plus élevé chez les immigrants Japonais aux États-Unis à cause des changements environnementaux [39].

### **II.6. Facteur Génétique**

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 [44].

### **II.7. Facteurs Hormonaux**

Le cancer de la prostate est hormono-dépendant dans 80% des cas [45]. Certaines études ont révélé qu'un taux de testostérone élevé expose un risque supérieur à la normale [45]. Les androgènes ont un rôle crucial dans le développement de la glande prostatique normale, la testostérone, la dihydro -testostérone et aussi les œstrogènes sont responsables de plusieurs effets métaboliques à l'intérieur de la prostate comme : la croissance, la différenciation, le rôle fonctionnel mais également dans la promotion des tumeurs [46].

### **II.8. Facteurs alimentaires**

Il semble que la nutrition ait un impact sur l'apparition du cancer de la prostate. Cette corrélation est observable chez les communautés asiatiques résidant aux États-Unis, qui montrent une prévalence supérieure comparée à celle de leurs pays d'origine. L'impact d'augmentation de la consommation d'aliments pourrait alors accroître le risque lié à ce cancer.

Malgré des preuves robustes qui corroborent l'impact d'une alimentation riche en graisses sur l'émergence et l'évolution du cancer de la prostate, les processus précis par lesquels une telle diète affecte le développement de ce cancer demeurent flous. On a proposé diverses hypothèses, y compris la consommation d'acides gras qui provoque une inflammation, l'apparition d'un stress oxydatif et une perturbation de la signalisation cellulaire [47].

De nombreuses recherches en épidémiologie ont signalé que la consommation régulière de produits laitiers riches en graisses est également liée à un risque plus élevé de contracter un cancer de la prostate ; néanmoins, cette affirmation fait toujours l'objet de controverses.

Toutefois, une consommation élevée de soja, poisson, fruits et légumes ainsi que de thé vert pourrait avoir un effet protecteur [47].

### II.9.. Différents stades

Le développement du cancer de la prostate est divisé en trois grands stades (TNM). Plus le stade augmente, plus la tumeur localisée à la prostate a tendance à augmenter de taille allant jusqu'à s'étendre vers les organes voisins ou d'autres parties du corps au cours du stade 4 (Société canadienne du cancer, 2008) Heureusement, il existe différentes méthodes de détection permettant un diagnostic à un stade précoce

Donc Le "stade" du cancer de la prostate indique le degré d'extension du cancer dans la prostate, aux tissus avoisinants et aux autres organes. Le stade détermine en grande partie le type de traitement utilisé et permet, associé à d'autres éléments, de prédire le pronostic de la maladie. Le stade de la maladie est habituellement défini par un système appelé "le système TNM" qui décrit l'extension de la tumeur primitive (T), l'absence ou la présence de métastases ganglionnaires (N), et l'absence ou la présence de métastases à distance (M) [39]. Le stade clinique est déterminé par le toucher rectal, les biopsies, l'échographie endorectale et l'IRM avec antenne endorectale. Le stade pathologique est basé sur l'examen au microscope de la prostate et des ganglions enlevés au cours de l'intervention chirurgicale. Le stade clinique est donc utilisé pour prendre les décisions thérapeutiques mais il peut sous-estimer le stade réel de la maladie car l'extension réelle, en particulier si elle est microscopique, peut échapper aux examens préopératoires. Le stade pathologique, déterminé par l'examen au microscope de la prostate enlevée chirurgicalement, est plus précis et permet de prédire en partie la survie. Le stade pathologique n'est donc pas déterminé chez les patients qui n'ont pas de prostatectomie totale [39].

#### II.9.1. Stade T

Il y a 4 catégories qui décrivent le stade T (**Figure 07**) [38].

**T1** correspond à une tumeur non perçue au toucher rectal. T1a et T1b correspondent à des cancers découverts incidemment lors de l'examen du tissu prostatique obtenu au cours d'une intervention pour adénome bénin de la prostate. Ces cancers sont donc découverts "par accident" et représentent moins de 5% (T1a) ou plus de 5% (T1b) du tissu prostatique enlevé. T1c correspond à des cancers découverts par biopsies faites en raison d'une élévation suspecte du taux de PSA.

**T2** correspond à un cancer palpable au toucher rectal et qui semble localisé à la glande, intéressant un seul (T2a) ou les 2 lobes (T2b) de la prostate.

**T3** correspond à un cancer qui s'étend en dehors de la prostate et/ou aux vésicules séminales (T3b).

**T4** se réfère à un cancer qui a atteint les organes voisins de la prostate, tels que la vessie, le rectum et le muscle.

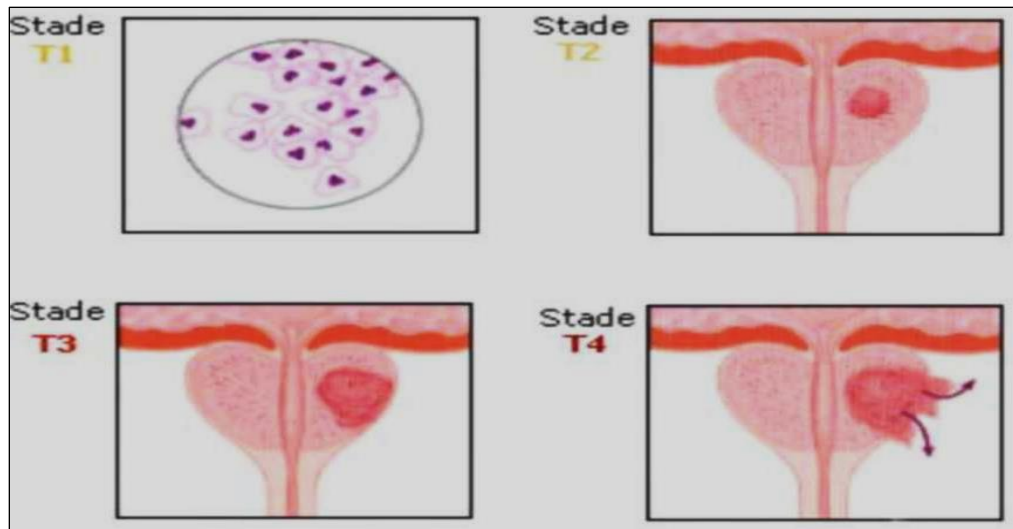


Figure 07. Différents stades de cancer de la prostate [38].

### II.9.2. Stade N

N0 correspond à l'absence d'envahissement lymphatique,

N1 à l'envahissement d'un ou de plusieurs ganglions du petit bassin.

### II.9.3. Stade M

M0 correspond à l'absence de métastases à distance et M1 à la présence de métastases endehors du petit bassin (os, poumons, foie ou cerveau) [48].

### II.10.. Evolution

Comme tout cancer le processus de la carcinogénèse prostatique se déroule en plusieurs étapes successives :

- une phase d'initiation, très courte
- une phase de promotion, qui pourrait durer d'une année à quelques dizaines d'années
- une phase de progression, d'une durée moyenne de 1 an (**Figure 08**)

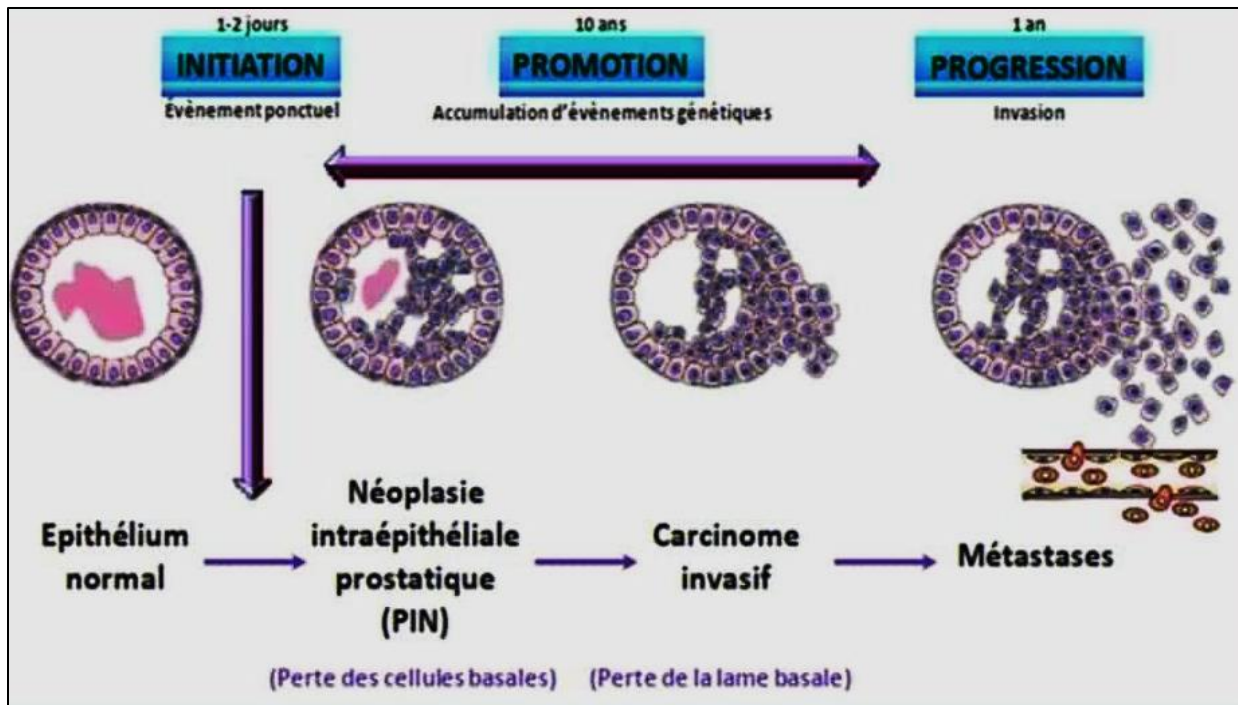


Figure 08. Différents stades d'évolution du cancer de la prostate. [49, 50].

### II.10.1. Phase d'initiation

Suite à la prolifération incontrôlée des cellules épithéliales à l'intérieur du compartiment luminal, les Néoplasies Intraépithéliales Prostatiques (PIN) apparaissent. Des études histopathologiques suggèrent que les néoplasies intra-épithéliales prostatiques représentent les précurseurs des adénocarcinomes, dont il existe des PIN de bas grade et des PIN de haut grade, qui sont identifiées par la désorganisation structurale des unités prostatiques et elles sont classées en fonction de leur architecture et leur cytologie [50].

### II.10.2. Phase de promotion

Les PIN de haut grade constituent un stade de transition entre les PIN de bas grade et les carcinomes invasifs prostatiques. Cette transition du PIN de haut grade vers le stade de carcinome est longue et pourrait s'étendre sur une période de 10 ans. Au stade du carcinome, la lame basale est perdue, et une prolifération anormale des cellules épithéliales envahissent le compartiment stromal et produisent en conséquence un taux de PSA important. Cette phase est caractérisée par l'accumulation d'événements génétiques successifs [50].

**II.10.3. Phase de progression**

Les cellules en prolifération évoluent vers un stade plus agressif et cette agressivité se traduit par un envahissement des tissus adjacents : les vésicules séminales, la vessie et le rectum. Les cellules cancéreuses passent à travers le système lymphatique ou sanguin pour aller envahir les tissus et les organes adjacents et distaux comme les ganglions lymphatiques, l'os, le foie, les poumons, et même le cerveau. Cette phase de métastase ou de progression est caractérisée par la perte de l'adhérence entre les cellules, et entre cellules et matrice extracellulaire [50].

Le cancer de la prostate se développe à partir de cellules de la prostate, il se développe souvent très lentement, et reste localisé au début (il ne dépasse pas la capsule qui entoure la prostate). Quand le cancer évolue, il peut s'étendre en dehors de la prostate, au-delà de la capsule de la prostate, par envahissement direct des tissus et des organes situés près de la prostate, et il peut essaimer dans d'autres organes à distance de la prostate (os, ganglions....) [51].

La plupart des vaisseaux lymphatiques de la prostate vont vers les ganglions du petit bassin. Si des cellules cancéreuses pénètrent dans les vaisseaux lymphatiques, elles sont transportées vers les ganglions où elles continuent à se développer en formant des métastases ganglionnaires (adénopathies). L'atteinte des ganglions prouve que le cancer a essaimé en dehors de la prostate.

Il est important de savoir que les cellules qui ont essaimé à distance (cellules métastatiques dans les os, par exemple) restent des cellules prostatiques et répondent donc au traitement du cancer de la prostate [51].

**II.11. Classification du cancer de la prostate**

Les tumeurs prostatiques sont classées en différents types et la classification se base sur deux critères principaux : l'origine, et l'aspect morphologique. La classification OMS (Organisation Mondiale de la Santé) des tumeurs de la prostate .

**II.12. Score de Gleason**

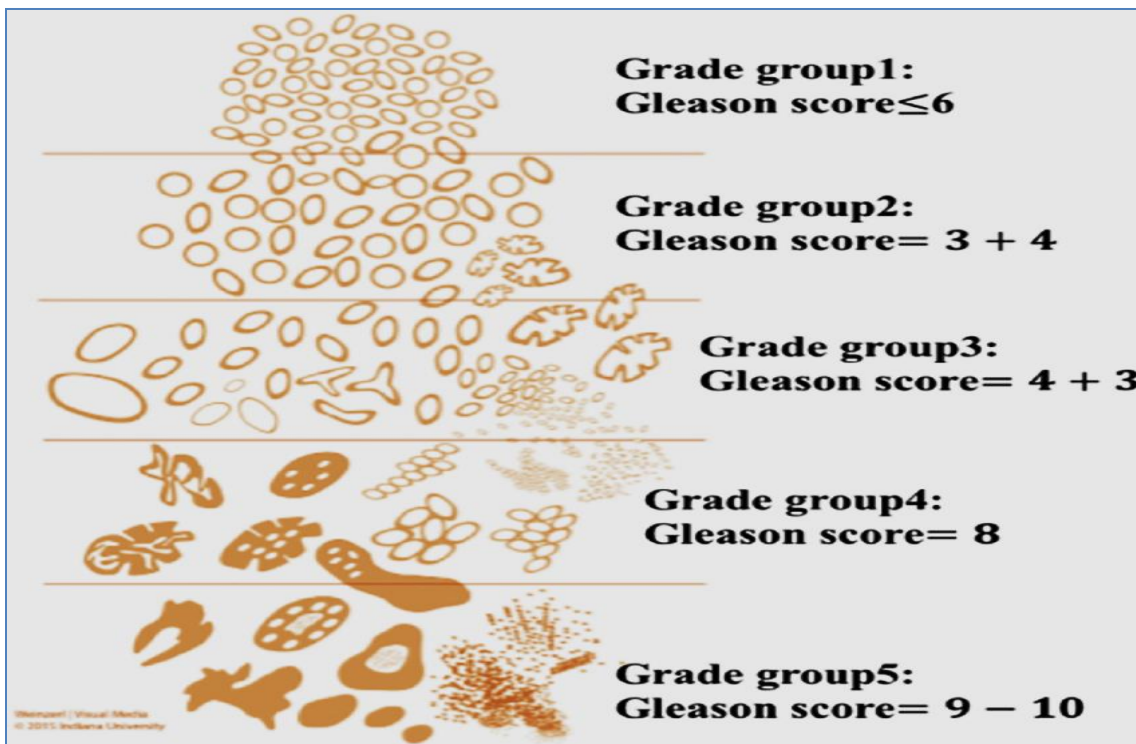
La classification de Gleason est une classification anatomopathologique utilisée pour exprimer les résultats obtenus sur les biopsies prostatiques, les copeaux de résection endoscopique ou les pièces de prostatectomies [52].

Lorsqu'un cancer est détecté, le pathologiste analyse des prélèvements histologiques du tissu prostatique dans le but d'établir le degré de malignité de la tumeur. Cette classification montre dans quelle mesure le tissu tumoral se distingue du tissu prostatique normal. Il permet

d'estimer la rapidité de croissance/de développement de la tumeur. Les tumeurs de haut grade ont généralement une tendance à croître et à évoluer plus rapidement que celles de bas grade. Le système de notation de Gleason attribue un classement aux tumeurs. Chaque zone du cancer se voit attribuer une note allant de 1 à 5 par le pathologiste (**Figure 09**). Le score de Gleason est obtenu en additionnant les deux grades les plus fréquents ou en additionnant le grade le plus fréquent et le grade le plus élevé. Les scores de Gleason vont de 2 à 10 [52].

- Les tumeurs de score 2 à 4 (bien différenciées) sont qualifiées de cancers de bas grade de malignité
- celles de 5 à 7 sont des cancers de grade intermédiaire (moyennement différenciées)
- les scores de 8 à 10 correspondent aux cancers de prostate de haut grade (peu ou pas différenciées), les plus agressifs et évolutifs.

Cette classification est très approximative, car fortement dépendante du praticien effectuant la lecture des lames, reste pourtant l'outil de diagnostic le plus fiable [53].



**Figure 09.** Schéma représentant le score de Gleason [54].

### II.13. Grade ISUP

L'ISUP (International Society of Urological Pathology) a présenté une nouvelle catégorisation, avec des groupes pronostiques démontrés sur **le tableau. 01** Des études multi-institutionnelles ont validé rétrospectivement la valeur pronostique de cette classification en cinq groupes. Il est conseillé d'adopter cette nouvelle catégorisation [55].

**Tableau 01.** Groupes pronostiques de la classification ISUP 2016 [55].

Score de Gleason	Grade ISUP
6(3+ 3)	Grade 1
7(3+4)	Grade 2
7(4+3)	Grade 3
8(4+4) et 8(5+3)	Grade 4
9 et 10	Grade 5

Le système de classification ISUP pour la prostate, basé sur le score de Gleason, a été élaboré afin de faciliter et d'améliorer la fiabilité de son interprétation pronostique. Étant donné qu'il y a souvent plusieurs grades distincts au sein d'une même tumeur, on procède à la somme des deux grades les plus couramment représentés en suivant l'ordre de fréquence. Par exemple, si une tumeur présente principalement un grade 3 et un grade 4, elle sera classée comme Gleason 3+4. Par conséquent, le groupe ISUP I fait référence aux cancers classifiés Gleason 6 (3+3) (**Figure 10**).

Grade ISUP 1 : excellent pronostic, pas de métastases.

Grade ISUP 2 : peu de risque métastatique.

Grade ISUP 3 et 4 : meilleure distinction entre les 2 groupes de score de Gleason 7. □ Grade

ISUP 4 : meilleure pronostique que le grade ISUP 5.

Grade ISUP 5 : pas besoin de distinguer les scores de Gleason 9 et 10.

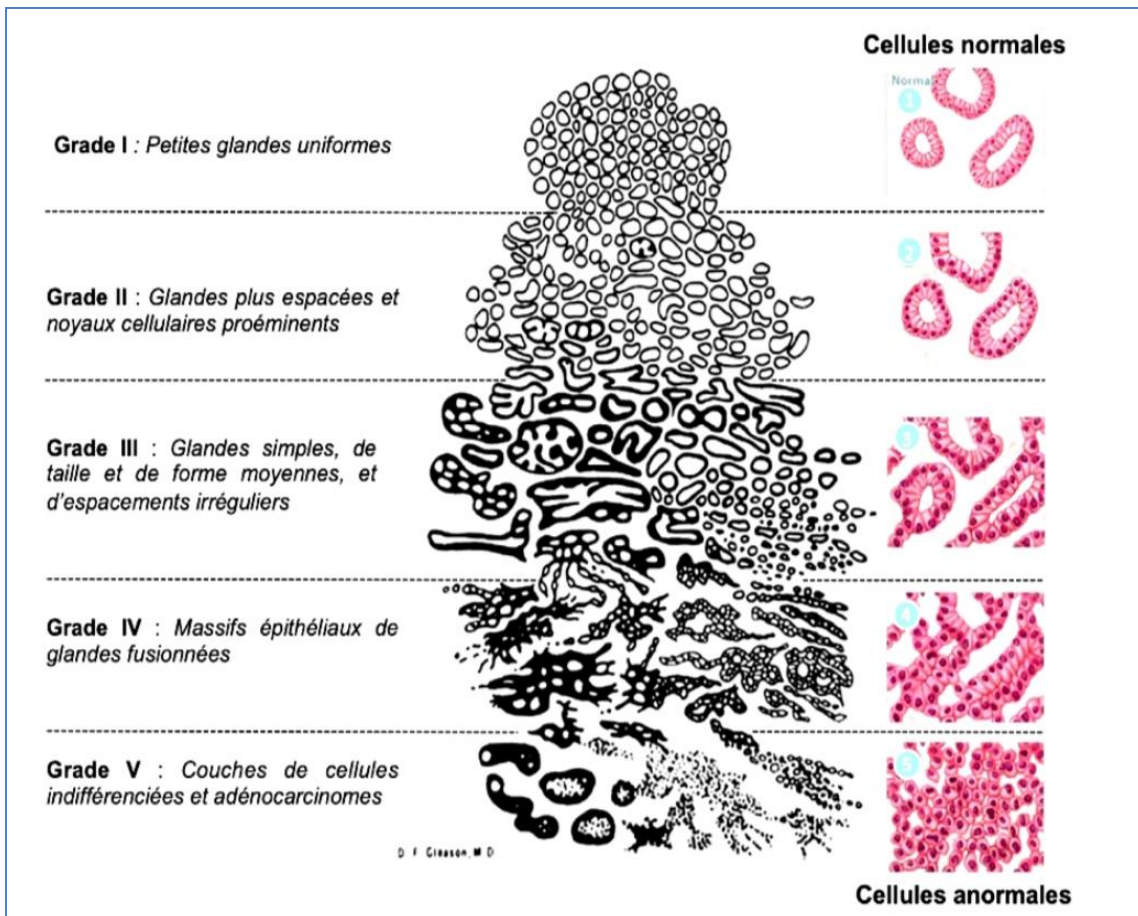


Figure 10. Histologie prostatique à cinq grades selon la classification de Gleason [56].

#### II.14. Classification TNM

La classification TNM est une classification internationale permettant l'évaluation du stade tumoral. Elle comprend trois critères qui sont (**Tableau 02**):

- la taille de la tumeur (T pour Tumor), la présence ou non de cellules cancéreuses ganglionnaires
- (N pour Nodes qui signifie ganglion en anglais et indique si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis.
- la lettre M est l'initiale de métastase et signale la présence ou l'absence de métastases.) (M pour Metastasis) [57].

Tableau 02 Classification TNM [58].

Tumeur primitive (T)	Tx	tumeur primitive non évaluée.
	T0	absence de tumeur
	T1	tumeur cliniquement inapparente, non palpable, ni visible en imagerie.
	T1a	tumeur de découverte fortuite dans 5% ou moins du tissu réséqué.
	T1b	tumeur de découverte fortuite dans plus de 5% du tissu réséqué.
	T1c	tumeur découverte sur ponction-biopsie à l'aiguille dans 1 ou les 2 lobes.
	T2	tumeur limitée à la prostate.
	T3	tumeur dépassant la prostate, envahissant le tissu péri-prostatique. (Il n'existe pas de capsule sur la prostate).
	T3a	extension dans l'espace extra-prostatique (éviter le terme de capsule franchie, qui est anatomiquement faux), unilatérale ou bilatérale (l'infiltration d'un filet nerveux dans la graisse péri-prostatique est un T3a) et/ou invasion du col vésicale.
	T3b	tumeur envahissant la (ou les) vésicule(s) séminale(s); en général il s'agit de la base des vésicules séminales. Tant que la base est encore intra-prostatique, ceci ne compte pas comme T3b.
	T4	tumeur fixée ou infiltrant les structures adjacentes autres que les vésicules séminales: le sphincter strié externe (dans sa portion extra-prostatique), le rectum, les muscles releveurs ou la paroi pelvienne.
Ganglions régionaux (N)	Nx	Ganglions pelviens non évalués
	N0	Absence d'atteinte ganglionnaire pelvienne
	N1	Métastase ganglionnaire régionale
M Métastases à distance	Mx	Métastases non évaluables
	M0	Pas de métastase à distance
	M1	Métastase à distance
	M1a	Métastases ganglionnaires extra pelviennes
	M1b	Métastases osseuses
	M1c	Métastases à d'autres sites .

### II.15. Classification d'Amico

Des groupes à risque ont été validés pour estimer le risque de progression (**Tableau 03**) après prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle [59] :

- ❖ **Risque faible** : PSA < à 10 ng/ml et score de Gleason < à 6 et stade clinique T1c ou T2a.
- ❖ **Risque intermédiaire** : PSA entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason de 7 ou stade clinique T2b.
- ❖ **Risque élevé (ou haut risque)**: PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10) ou stade clinique T2c.

Tableau 03. Classification d'Amico du CAP [60].

Faible risque	PSA $\leq$ 10 ng/mL, et score de Gleason $\leq$ 6, et stade clinique T1c ou T2a
Risque intermédiaire	PSA entre 10 et 20 ng/mL, ou score de Gleason 7, ou stade clinique T2b
Risque élevé	PSA $>$ 20 ng/mL, ou score de Gleason $>$ 7 (8, 9 ou 10), ou stade clinique T2c

### II.16. Classification de Mostofi [61 ; 62]

**Grade 1** : tumeur composée de glandes bien différenciées bordées par un épithélium présentant des signes d'anaplasie nucléaire discrète;

**Grade 2** : tumeur composée de glandes dont l'épithélium présente des signes d'anaplasie modérée;

**Grade 3** : tumeur composée de glandes dont l'épithélium présente des signes d'anaplasie sévère ou tumeur indifférenciée sans formation de glande.

### II.17. Génétique de la carcinogenèse prostatique

#### II .17.1.Facteurs familiaux et hérédité

##### a. Formes familiales

On recense environ 20 % des cas (entre 13 et 26%) comme étant des formes dites « familiales », c'est-à-dire comprenant au moins deux cas de cancer de la prostate chez les proches [63]. Certaines de ces structures familiales se rattachent à la fréquence de l'affection ou à l'exposition des membres de la famille à un agent cancérigène partagé, tandis que d'autres sont véritablement des formes héréditaires susceptibles d'être transmises à travers les générations successives.

##### b. formes héréditaires

La transmission héréditaire peut se faire non seulement sur un mode autosomique dominant, mais aussi sur un mode lié au sexe (chromosome X). Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires: Selon Cussenot, la détermination d'une forme familiale héréditaire repose sur des normes rigoureuses [64; 65] :

- au moins trois apparentés du 1er degré atteints (père, fils ou frères), ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel).
- au moins trois cas en tenant compte de la transmission liée à l'X.

- 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 (neveux, oncles du côté maternel ou paternel)

### **c. Gènes de prédisposition**

En 1996, une équipe du John-Hopkins Hospital à Baltimore a identifié la région 1q24-25 du chromosome 1, qui pourrait abriter un gène prédisposant au cancer de la prostate (HPC1) [66].

En 1998, un locus de prédisposition appelé PCaP (pour 'gene predisposing for cancer of the prostate' en anglais) a été localisé dans la zone télomérique du bras long du chromosome 1 (en 1q42.2-43) en Europe [67,68].

Plusieurs autres loci associés aux gènes de susceptibilité pour les formes héréditaires du cancer de la prostate ont été découverts depuis : HPCX (Xq27-28), HPC20 (20q13), HPC2 (17p11), PG1 (8p22-23).

Il y a donc deux formes de prédisposition génétique au CaP : La première, qui est également la plus courante, est multifactorielle. La deuxième, qui s'applique seulement à une petite partie des cas de cancer de la prostate. On soupçonnerait qu'il s'agit d'une maladie monogénique en raison de l'âge inhabituellement précoce du début de la maladie (avant 55 ans), ou du nombre élevé de cas (plus de 3) de cancer abdominal primaire ou d'autres cancers dans la famille [69].

## **II .17.2. Nouveaux bio-marqueurs : gènes et protéines**

### **II .17.2.1. Prostate Cancer Associated 3**

Le gène PCA3, auparavant connu sous le nom de Clone d'Affichage Différentiel 3 (DD3), se trouve sur le chromosome 9 à la localisation 9q21.22 et est spécifiquement exprimé dans la prostate. Le gène PCA3, qui est constitué de 4 exons, a souvent son exon 2 omis en raison de l'épissage alternatif. Il possède également trois sites de polyadénylation alternatifs situés à l'exon 4 (4a, 4b et 4c), ce qui entraîne la production de trois transcrits distincts. Sa séquence génomique regorge de codons stop, et son ARN messager ne code pour rien.

D'après Bussemakers et al. (1999), chez un homme souffrant d'un cancer de la prostate, le PCA3 est largement plus exprimé dans les tissus cancéreux de la prostate que dans les tissus sains de cette même glande [70].

En 2003, Hessels et ses collaborateurs ont introduit le test PCA3. Ce dernier implique la réalisation d'un massage de la prostate, suivi par une collecte des sédiments urinaires provenant du premier jet. Cette méthode permet l'extraction des cellules prostatiques à partir des urines, dont les ARN totaux peuvent être isolés. Les niveaux quantitatifs des transcrits PCA3 et PSA sont établis en recourant à un protocole spécifique pour chacun d'eux. Le score est par la suite calculé en fonction des taux d'ARNm de PCA3 et PSA en utilisant la formule suivante :

$$\text{ARNm PCA3} / \text{ARNm PSA} \times 1000.$$

Le score PCA3 est une analyse moléculaire diagnostique extrêmement utile qui aide à déterminer si une nouvelle biopsie est nécessaire ou non [71].

La valeur utilisée en pratique clinique est de 35, cependant la Food and Drug Administration (FDA) préconise un seuil de 25. Lorsque le score PCA3 est inférieur à 25, les chances d'une biopsie positive diminuent. L'emploi idéal du score PCA3 prend en compte divers facteurs cliniques et biologiques tels que : l'âge, l'examen rectal digital, les antécédents de biopsie et la taille de la prostate [72].

### **III.17.2.2. Fusion TMPRSS2-ETS (Transmembrane Protéase Serine 2/E26 Transformation-Specific)**

En 2005, Tomlin et ses collaborateurs ont examiné 29 échantillons de prostatectomie totale. Ils ont découvert que 23 d'entre eux présentaient la fusion génique TMPRSS2-ETS, indiquant que la majorité des cancers de la prostate analysés étaient porteurs de cette fusion, plus fréquemment la TMPRSS2-ERG (Transmembrane Protease Serine 2/ETS Related Gene). Cette dernière est le résultat de la fusion du promoteur situé dans la région 5' du gène TMPRSS2 avec la zone 3' du gène ERG (**voir Figure 13**). Cette fusion génique, stimulée par les androgènes, entraîne une expression excessive de la protéine TMPRSS2-ERG, ce qui conduit à la désorganisation des gènes cibles d'ERG. De plus, elle est largement produite par les cellules cancéreuses de la prostate sensibles aux hormones.

Le gène TMPRSS2, situé sur le chromosome 21, code pour une sérine protéase dont l'expression est contrôlée par les androgènes. Les gènes de la famille ETS (ERG, ETV1, ETV4) sont localisés sur le même chromosome et jouent un rôle dans les voies de signalisation qui régulent la croissance et la différenciation cellulaire [73] . Une association a été observée entre le nombre de transcriptions de la fusion TMPRSS2-ERG et l'augmentation des niveaux de PSA, le stade pathologique et le score de Gleason [72].

suite à une prostatectomie radicale et à l'invasion des vésicules séminales [73]. Suite au massage de la glande pr De plus, on a découvert que l'isoforme (TMPRSS2 exon 2-ERG exon 4) était exprimé par des cellules cancéreuses très agressives, tandis que l'isoforme (TMPRSS2 exon 2-ERG exon 3) a été lié à un pronostic défavorable ostatique chez des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé, les urines sont collectées et l'existence de transcrits de fusion peut être démontrée via la méthode PCR (Figure 11) [74].

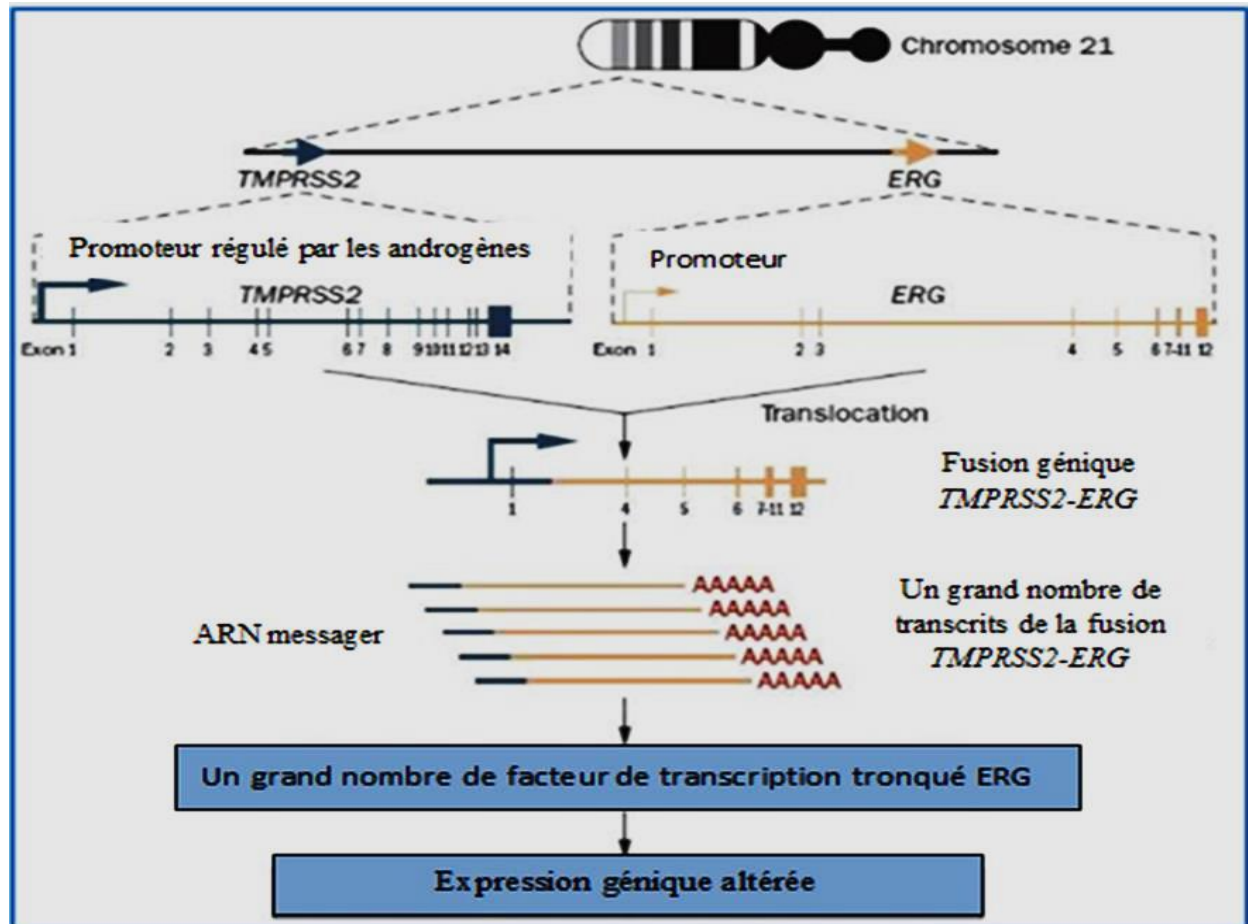


Figure 11 .Formation du gène de fusion TMPRSS2-ERG [74].

### II .17. 2.3. Index PHI (Prostate Health Index)

La prostate produit le PSA, qui est libéré sous sa forme active dans le fluide séminal pour garantir la liquéfaction du sperme. À la suite d'une action protéolytique, le PSA sera inactivé et se retrouvera dans le flux sanguin sous une forme libre. La portion résiduelle de PSA actif qui n'a pas subi de protéolyse est également transférée dans le flux sanguin sous forme complexée, notamment à l'alpha I anti-chymotrypsine.

Dans le sang, on retrouve trois types de PSA libres : le PSA inactif, le PSA bénin et le pro PSA. Dans une prostate saine, le pro PSA se mature au sein des lumières glandulaires et devient un PSA actif. Cependant, dans le cas d'une prostate tumoral, cette maturation est diminuée en raison de la dégradation de la membrane basale, facilitant ainsi la transition du pro PSA vers le sang. Il y a également un clivage du pro PSA par la trypsine et la kallikréine humaine 2 (hK2), entraînant la formation de l'isoforme (-2) pro PSA qui est présente dans le sérum à une concentration extrêmement élevée [72]. On a noté que les niveaux de pro PSA et de (-2) pro PSA sont plus élevés dans le tissu prostatique tumoral comparativement à un tissu prostatique normal.

L'index PHI =  $([-2] \text{ proPSA} / \text{f PSA}) / \sqrt{(\text{PSA})}$



***CHAPITRE III***  
***DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT***

### III. Diagnostic et traitements

#### III.1 Diagnostic du cancer de la prostate

Le dépistage d'un cancer est utile dans la mesure où il permet de détecter très rapidement un cancer, avant même l'apparition des symptômes. Or, plus un cancer prostatique pris en charge tôt, plus les résultats thérapeutiques et le pronostic final sont bons [27].

Dans le cadre du dépistage du cancer de la prostate, il s'agit essentiellement de pratiquer deux examens médicaux :

- un toucher rectal, qui permet à lui seul de détecter 10 % des cancers de la prostate.
- une prise de sang visant à doser le taux de PSA (antigène prostatique spécifique).

Si ces examens ne révèlent aucune anomalie, il y a de grandes chances pour qu'aucun cancer de la prostate ne soit présent. À l'inverse, si ces examens sont anormaux, il faudra procéder à une biopsie pour confirmer le diagnostic [22].

##### III.1.1. Toucher rectal « TR

La réalisation d'un toucher rectal a pour but d'établir la présence d'une anomalie dans la forme et la consistance du gland. Puisque la prostate est située immédiatement à l'avant du rectum, le médecin peut la palper à travers la paroi rectal (**Figure 12, 13**) [29].

La prostate normale a une consistance souple, régulière et bilobée. En cas d'hyperplasie bénigne de la prostate, elle augmente de volume, mais elle conserve un aspect régulier et homogène. En cas de cancer, la prostate est irrégulière et pierreuse. Cet examen est inconfortable mais indolore

Le toucher rectal permet de détecter des cancers de la zone périphérique (60% des localisations) mais il ne permet pas à lui seul de dépister tous les cancers de la prostate et il doit être associé à une mesure du taux de PSA. Le toucher rectal reste nécessaire car environ 10% des cancers de prostate sont révélés par cet examen clinique [54].

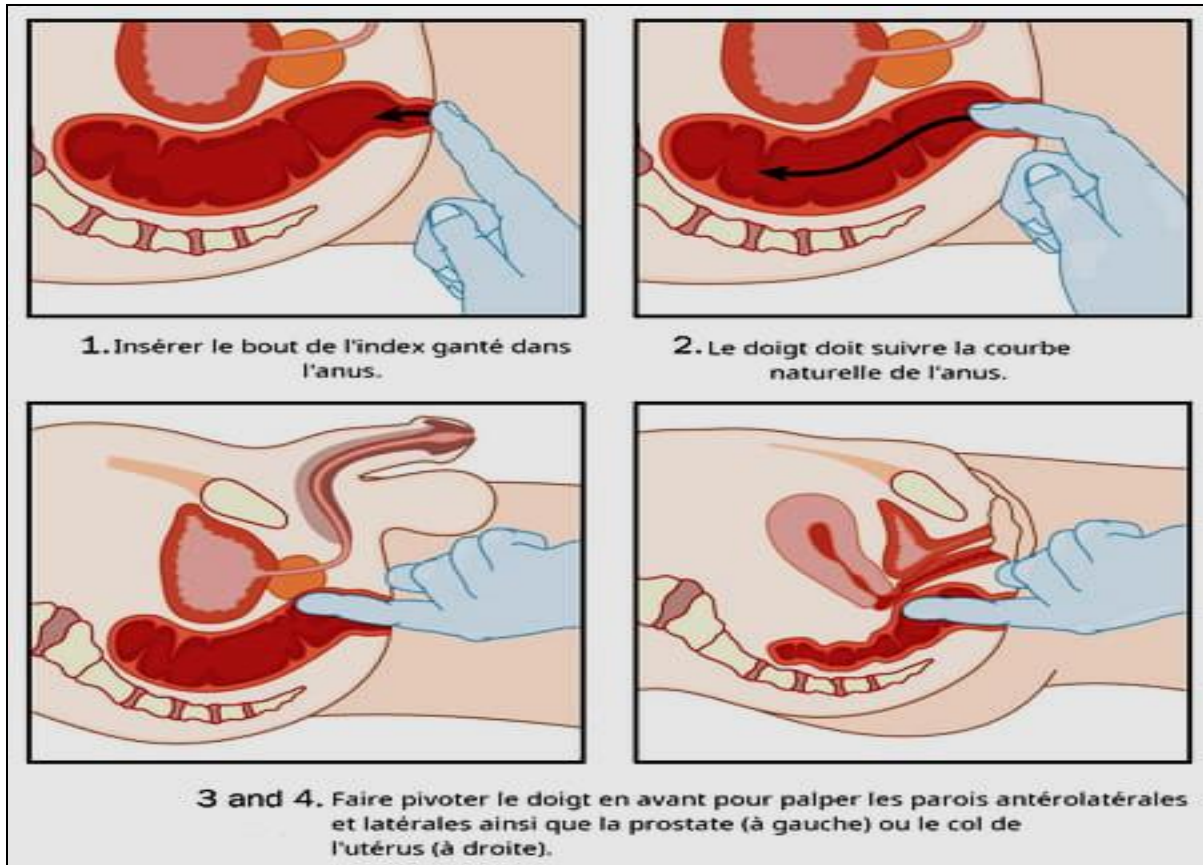


Figure 12. Étapes nécessaires pour faire un toucher rectal [54].

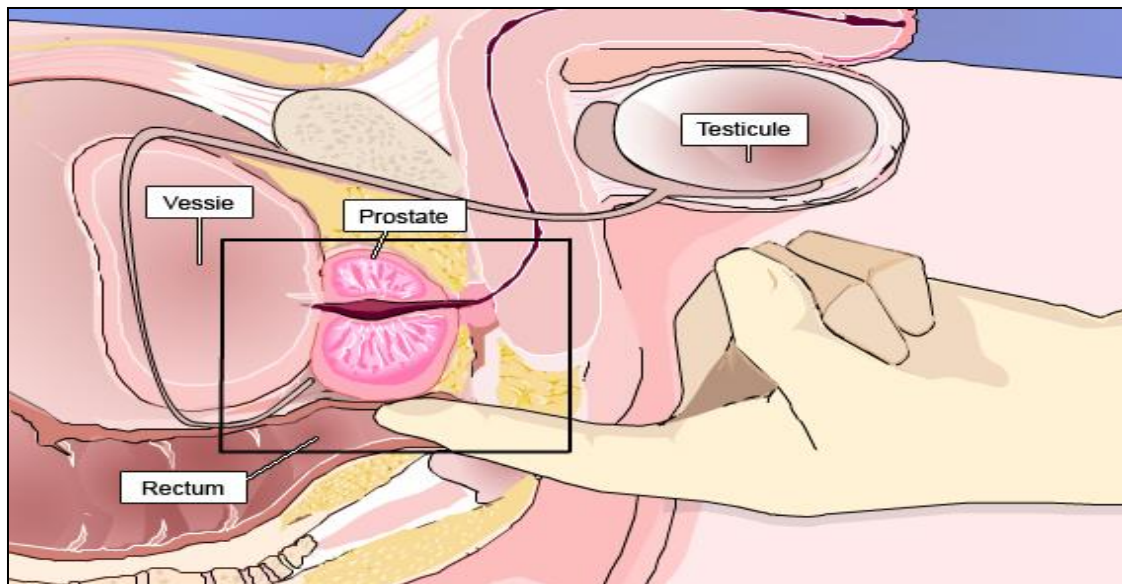


Figure 13. Toucher rectal de la prostate [54].

### III.1.2. Dosage sérique du PSA total (Prostatic Specific Antigen)

Le dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA a pour objectif la détection d'un cancer prostatique à un stade précoce et asymptomatique. Plus le diagnostic du cancer est fait à un stade précoce, plus les chances de guérison du patient sont élevées [29].

Le risque d'avoir un cancer de la prostate dépend de l'âge et est corrélé à la valeur du PSA [29].

Le PSA (Antigène Spécifique de la Prostate) est une molécule sécrétée exclusivement par la prostate. Elle existe dans le sperme où elle a un rôle dans la liquéfaction du coagulum séminal. Elle est présente dans le sang à la concentration de l'ordre du ng/mL. Le PSA est couramment utilisé comme marqueur biologique dans le dépistage, le diagnostic et le suivi des maladies de la prostate, en particulier le cancer de la prostate (**Tableau. 04**). Des niveaux élevés de PSA dans le sang peuvent indiquer la présence de conditions anormales de la prostate, telles que l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ou le cancer de la prostate

**Tableau. 04. Relation de l'âge du taux PSA et le risque du cancer de la prostate [18].**

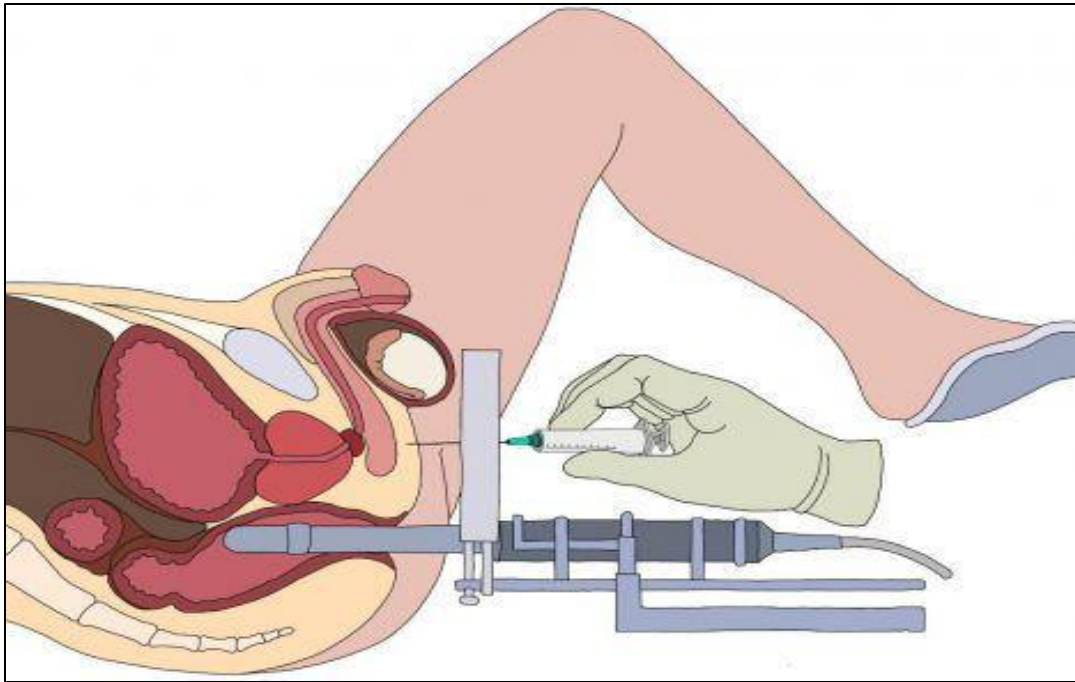
Age	Taux de PSA	Risque de cancer prostatique
<50 ans	PSA<0,5	<7,5%
	0,5<PSA<1	
	2<PSA<3	
50 ans	PSA<1,5	Pas d'augmentation
60 ans	PSA<1	<2%

### III.1.3. Biopsie

La biopsie prostatique est l'examen par lequel on affirme le diagnostic de cancer de la prostate. Il s'agit d'un examen qui s'effectue par voie transrectale écho guidée idéalement sous anesthésie locale. L'analyse des biopsies permet de classer la tumeur selon la classification de

Gleason. Celle-ci distingue cinq degrés ou grades (côtés de 1 à 5) depuis une architecture très différenciée (grade 1) jusqu'à une architecture indifférenciée (grade 5) [17].

La biopsie prostatique écho-guidée est un examen invasif réalisé à travers la paroi rectale. Cette technique permet de récupérer des échantillons de tissu prostatique afin d'établir une classification (**Figure 14**) [20].



**Figure 14. Représentation schématique de la réalisation de biopsie écho-guidée [20].**

### III.1.4. Imagerie

#### III.1.4.1 Echographie

L'échographie est peu sensible et peu spécifique pour la détection du cancer de la prostate. Elle n'a aucune place pour la détection et le bilan d'extension [66].

Elle est utilisée pour l'évaluation du volume prostatique, l'évaluation du résidu post-mictionnel et pour le guidage des biopsies. L'échographie de contraste avec injection de microbulles et l'élastographie permettraient de sensibiliser les prélèvements et d'augmenter la rentabilité de l'échographie mais ces techniques sont en cours d'évaluation et ne sont pas recommandées [40].

**III.1.4.2 Tomodensitométrie (TDM)**

En cas de maladie localisée, le scanner est actuellement supplanté par l'IRM dont les performances sont identiques pour l'extension ganglionnaire, mais reste indiqué en cas de contre-indication à l'IRM. En cas de maladie localement avancée ou de métastases ganglionnaires ou osseuses, le scanner reste utile pour détecter des métastases viscérales [60].

**III.1.4.3 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)**

L'IRM multiparamétrique (IRM mp) prostatique comporte des séquences anatomiques et fonctionnelles, permettant d'évaluer le volume prostatique, le nombre et la localisation des lésions prostatiques. Celles-ci sont associées à un score de suspicion tumorale [56].

L'IRM mp a deux indications reconnues :

1. Dans le bilan d'extension des cancers prostatiques de risque intermédiaire ou élevé ;
2. Après une première série de biopsies prostatiques négatives et en cas de forte suspicion clinique ou biologique de cancer de la prostate, en vue de réaliser des biopsies ciblées [73].

**III.1.5. Anatomopathologie**

Elle occupe une place essentielle pour le diagnostic de cancer de la prostate, la stratification, l'évaluation pronostique et la détermination des indications thérapeutiques. L'adénocarcinome prostatique est la forme habituelle de cancer de la prostate (rarement sarcomes, lymphomes ou les carcinomes transitionnels) [11].

**III.2 Traitement du cancer de la prostate**

Les cancers de la prostate peuvent être localisés, de petite taille, très ou peu différenciés, avec une valeur du PSA plus ou moins importante. Ces données suggèrent donc une multitude de prises en charge et de possibilités thérapeutiques différentes [33].

Les cancers de la prostate peuvent être traités de différentes manières selon leurs caractéristiques. Plusieurs modalités peuvent être proposées, seules ou en association

**III.2.1. Surveillance active**

La surveillance permet de déplacer dans le temps le traitement du CaP. Elle est basée sur l'hypothèse de formes latentes du CaP, à très faible risque de progression et qui pourraient rester asymptomatiques durant plusieurs années voire la vie entière du patient. Cette surveillance permet ainsi d'éviter le sur-traitement du CaP et d'améliorer la qualité de vie du patient en lui évitant les désagréments de la prise en charge thérapeutique classique. Elle repose sur la

réalisation régulière d'examens de contrôle incluant le dosage du PSA, le toucher rectal et la réalisation de biopsies. Dès lors qu'apparaît un signe de progression tumorale, un traitement actif est instauré [60, 56].

### **III.2.2. Chirurgie**

La prise en charge chirurgicale du CaP se fait par prostatectomie totale et exérèse des vésicules séminales et représente le traitement de référence des tumeurs localisées de la prostate chez l'homme de moins de 70 ans présentant une espérance de vie de plus de 10 ans. Un curage ganglionnaire peut également être réalisé pour les groupes à risque intermédiaire ou élevé de rechute [61].

L'incontinence urinaire et l'impuissance sont les deux complications post-opératoires majeures de la prostatectomie. Ainsi, l'enjeu majeur, outre la résection de la tumeur, est de conserver les structures responsables de la continence et de l'érection. Dans cette optique, la préservation des faisceaux neuro-vasculaires peut être envisagée pour les CaP à risque faible [60, 56].

### **III.2.3. Radiothérapie**

La radiothérapie constitue un traitement adjuvant à la prostatectomie mais peut également être un traitement alternatif. Il en existe deux types : la curiethérapie et la radiothérapie externe. La curiethérapie, proposée aux patients présentant un CaP peu avancé, consiste à implanter des grains radioactifs d'iode<sup>125</sup> dans la prostate par voie périnéale de manière échoguidée. Cette technique permet de délivrer de plus grandes quantités de radioactivité à un endroit précis, ce qui diminue l'effet sur les organes voisins [60].

La radiothérapie externe consiste en l'irradiation de la loge prostatique et des vésicules séminales. La dose minimale délivrée est de 70 grays en 35 séances. L'utilisation d'une technique conformationnelle tridimensionnelle notamment par tomодensitométrie permet de mieux définir le volume cible et de diminuer les effets sur les organes adjacents. De plus, la modulation de l'intensité d'irradiation a également permis de décroître la toxicité de cette technique [60].

### III.2.4. Hormonothérapie

L'hormonothérapie consiste à empêcher l'action stimulante de la testostérone sur les cellules cancéreuses pour stopper le développement du cancer. Et elle peut établir par deux méthodes [25].

- ✓ Soit par la chirurgie : Le chirurgien procède à l'ablation des testicules donc la production de testostérone est définitivement arrêtée.
- ✓ Soit par des médicaments pour inhiber l'action de la testostérone. On utilise comme des analogues ou des antagonistes de la LH-RH, qui bloquent la production de la testostérone par des testicules. Des anti-androgènes peuvent être prescrits en complément des analogues de la LH-RH. Ils agissent comme des anti-hormones en prenant la place de la testostérone au niveau des récepteurs hormonaux des cellules

### III.2.5. Chimiothérapie

La chimiothérapie repose sur l'emploi de médicaments qui détruisent les cellules cancéreuses ou en inhibent la croissance : les cytostatiques (du grec zyto = cellules et statikon = arrêt). Ils empêchent la multiplication rapide des cellules cancéreuses et freinent leur prolifération [36].

En cas de cancer métastatiques résistant à la castration un traitement par chimiothérapie peut être envisagé, son indication est indiscutable dans des formes symptomatiques et chez des patients asymptomatiques. Il n'existe pas de preuve pour justifier de la débiter précocement, elle doit être discuter individuellement en fonction des signes d'évolutivité de la maladie. Le Docétaxel est la chimiothérapie de première ligne actuellement recommande et en cas de reprise évolutive après Decétaxel de nouveaux traitements sont disponible (hormonothérapie par Abiratérone ou chimiothérapie [39].

### III.2.6. Curiethérapie

Par Iode 125 des grains radioactifs (60 à 100) sont déposés dans la prostate sous anesthésie générale (ou rachianesthésie) par des aiguilles par voie transpérinéale et en visualisant la prostate par échographie endo-rectale [66].

### III.2.7. Cryothérapie

La cryothérapie, appelée aussi cryochirurgie, détruit la tumeur grâce au froid intense délivré par une sonde appelée cryosonde. Cette technique, peu invasive, utilise de la neige carbonique ou de l'azote liquide pour congeler la zone traitée [65].

Elle peut être proposée à certains patients pour qui la radiothérapie ou la curiethérapie n'ont pas donné de résultats. Elle peut également être utilisée chez des hommes âgés de plus de 70 ans atteints de cancers localisés. Les effets secondaires possibles :

- des troubles de l'érection.
- une incontinence urinaire.

### **III.2.8. Immunothérapie**

Le Sipuleucel-T est une immunothérapie cellulaire active. Le patient subit tout d'abord 3 prélèvements de cellules sanguines circulantes de manière à récupérer les cellules immunitaires présentatrices de l'antigène. Ces cellules sont cultivées et activées in vitro par la protéine de fusion PA2024, un antigène issu de la phosphatase acide prostatique, avant d'être réadministrées par perfusion au patient. L'étude de phase III IMPACT a montré en 2010 un bénéfice de cette thérapie sur la survie globale par rapport au placebo. Cependant, le gain est limité et estimé à 4,1 mois pour les malades traités préalablement ou non par chimiothérapie [60].

Ainsi, cette thérapie n'est pour l'instant pas disponible en Europe. D'autres immunothérapies sont actuellement en cours de développement. Elles reposent sur l'utilisation d'anticorps anti-CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) ou antiPD1 (Programmed cell death 1) [60].



***MÉTHODOLOGIE  
EXPÉRIMENTALE***

### IV. Méthodologie expérimentale

#### IV.1. Lieu et Population d'étude

L'étude est réalisée à l'hôpital Ahmed Ben Bella (service d'oncologie) à Khenchela, et a inclus 45 patients atteints de cancer de la prostate de plusieurs régions de Khenchela durant les années 2020; 2021 ; 2022 ; 2023 et 2024 pour les tranches d'âge entre 50 et 90 ans à partir des comptes rendus enregistrées dans les archives du service oncologie et des rapports du cabinet du docteur Riche.

#### IV.2. Objectif de l'étude

L'étude s'est intéressée à quelques paramètres tel que : l'âge, la profession, la région, le taux du PSA, la consistance, le score de Gleason, la classification TNM et stades M, la scintigraphie osseuse, les antécédents familiaux, les antécédents personnels, les signes cliniques, le type de diagnostic,

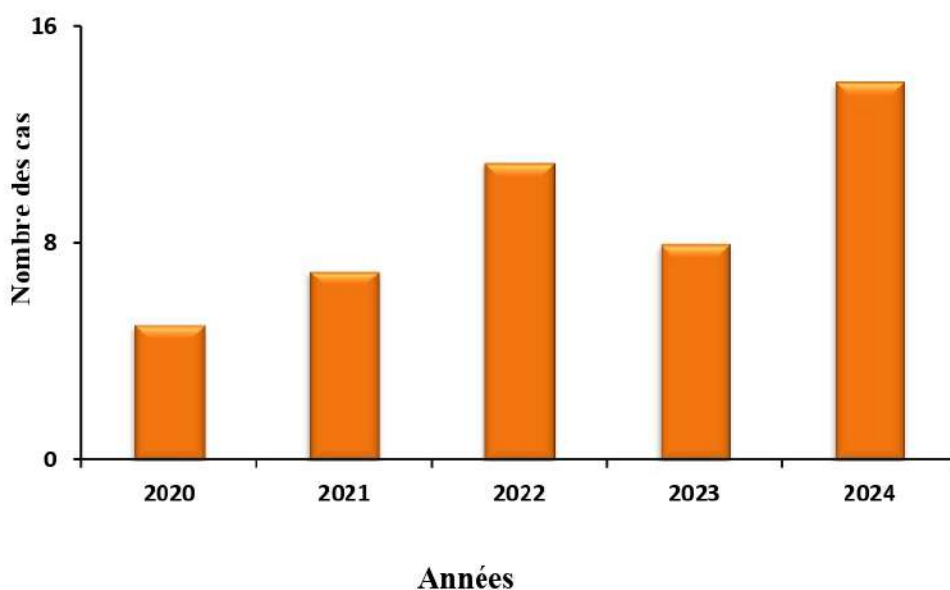


***RÉSULTAS ET DISCUSSION***

### V. Résultats et discussion

#### V.1. Répartition des patients selon les années

Le nombre total des malades ayant le cancer de la prostate dans notre population d'étude durant les années 2020; 2021 ; 2022 ; 2023 et 2024 recensées selon l'année est représenté sur la figure 15.

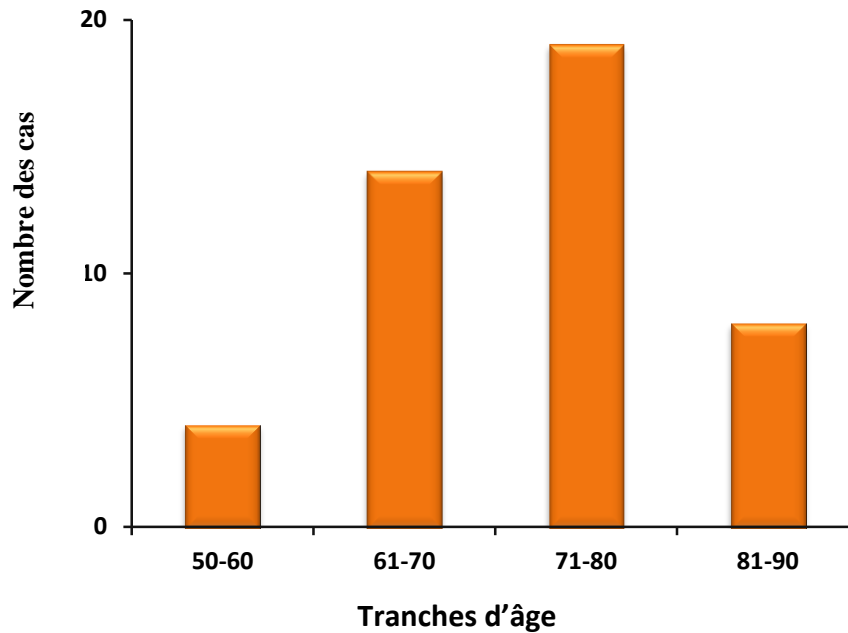


**Figure 15. Nombre des cancéreux répartis selon les années.**

Les résultats montrent que le nombre total (45) cancéreux par notre population d'étude varie d'une année à l'autre ; il est plus élevée en 2024 (31%), suivi de 2022 (16%), 2023 (18%), 2021 (16%) et enfin moins élevé en 2020 (11%). Le nombre des cas est en augmentation chaque année sauf une baisse en 2023, cela peut être expliqué par la fréquence de ce cancer chez l'homme [29,32] d'une part et d'autre la prise de conscience à se consulter .

**V.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge**

La Répartition des patientes selon les tranches d'âge est démontrée sur la Figure 16.

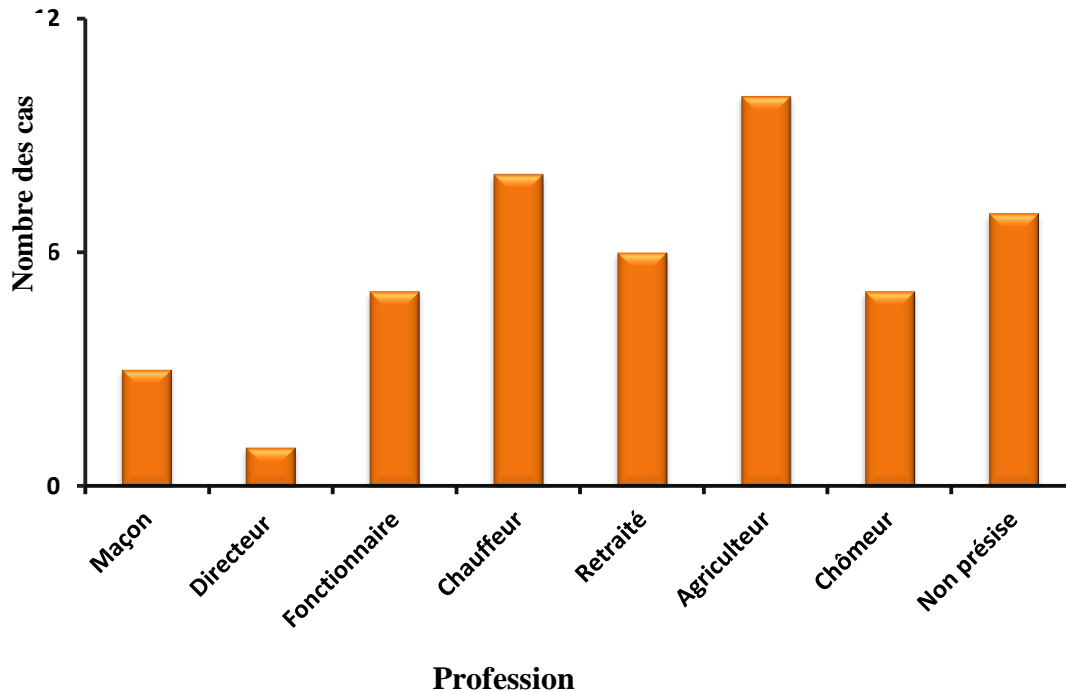


**Figure 16. Nombre des cancéreux répartis selon l'âge**

L'âge moyen des patients était de 70 ans avec des extrêmes de 50 et 90 ans. Une différence selon l'âge sur un nombre de 45 patients est observée : la tranche d'âge entre (71-80 ans) est la plus touchée (42%) suivie de ( 61-70 ans) (31%) puis( 81-90 ans) (18%) et en dernier (50-60 ans) (09%), la moins touchée. La fréquence qui augmente avec l'avancement de l'âge et devient significative au-delà de 60ans. Cette différence peut être expliquée par le diagnostic retardé jusqu'à un âge avancé vu son évolutions lente à apparaitre. Ces données sont comparables avec d'autres recherches qui a constaté que la classe d'âge la plus représentée était celle de 61 à 70 ans, et un extrême allant de 50 à 90 ans [33].

### V.3. Répartition des patients selon la profession

La figure 17 illustre le nombre des patients repartis selon leur profession.

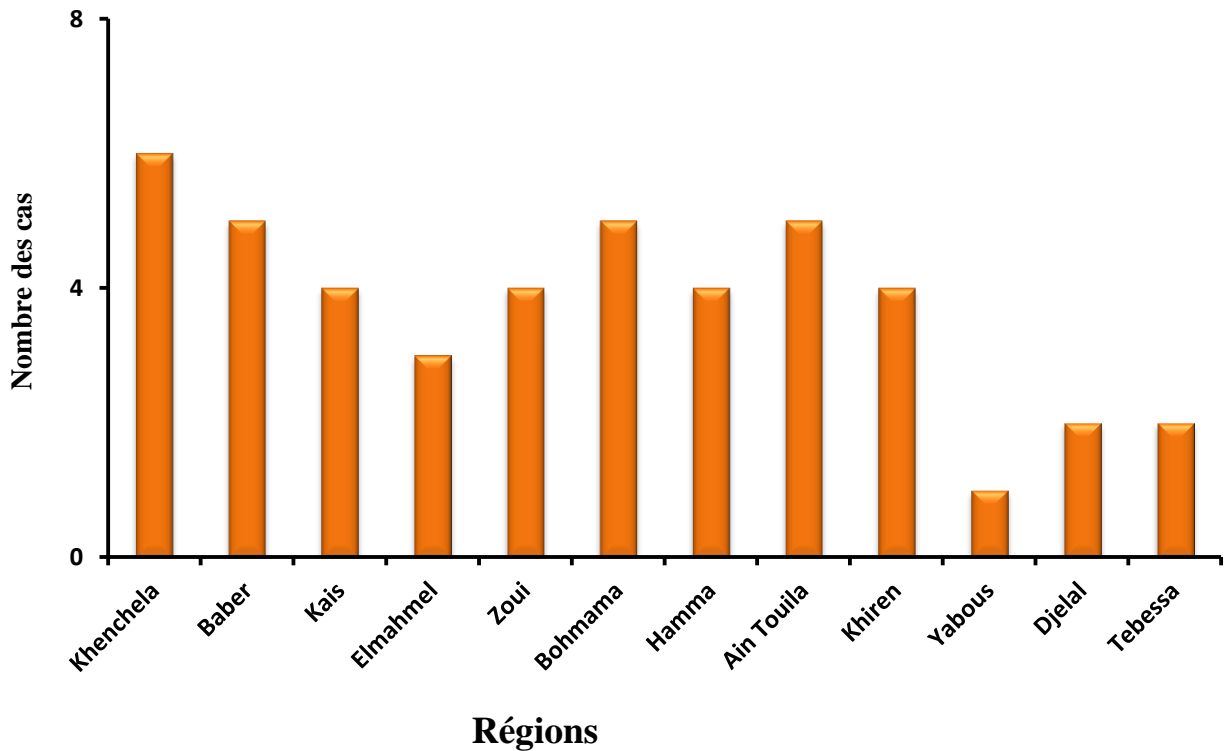


**Figure 17. Nombre des cancéreux répartis selon la profession**

Nos résultats montrent que dans notre étude, les patients diffèrent selon la profession, dont la plupart la majorité étaient des agriculteurs (22%). En effet ce métier est très répandu dans cette région, de plus cela peut les exposer aux toxines comme les pesticides soupçonnés comme facteur de risque [38], suivie des chauffeurs (18 %). Puis professions est non précise (16 %), puis des retraités (13 %), fonctionnaires et chômeurs (11 %), et enfin d'autres professions de moins de pourcentage respectivement : maçons et directeurs (7 % e 2%). Il est à noter que la position assise, le stress et l'âge peuvent jouer un rôle et expliquent ces données [38].

### V.4. Répartition des patients selon la région

La répartition selon la région des cancéreux est démontrée dans la figure 18.

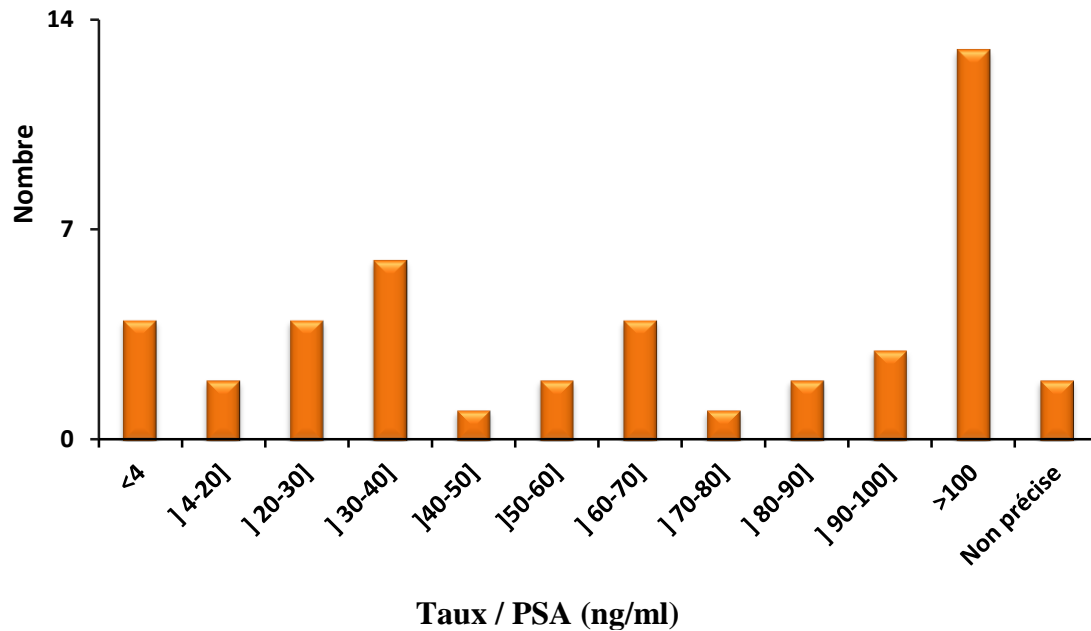


**Figure 18. Nombre des cancéreux répartis selon la région**

Des variations sont remarquées selon 12 régions de la wilaya de Khenchela (Figure 18). La région la plus touchée est Khenchela centre (13%), suivie à titre égale (11%) de Baber, Bouhmama et Ain Touila, puis d'El Hamma, Zoui, Kais et Khiren (9 %). En dernier Yabous (2%). Notant que Tebessa (4%) et Djelal (5 %) ont été incluses dans ces dossiers malgré qu'elles ne sont pas des régions de Khenchela. Ces différences peuvent être liées à notre propre avis à l'environnement, la relation familiale et le mode de vie, des facteurs qui ont un impact sur ce cancer [38].

### V.5. Répartition des patients selon le taux du PSA

Dans notre étude les résultats sont représentés sur la figure19.



**Figure 19. Taux du PSA varié selon les patients**

Selon les résultats, 2 patients ont un taux de PSA non précisé dans leur dossier médical. 2 patients ont un taux de PSA inférieur à 4ng/ml. Pour le reste des patients, le taux de PSA était élevé (>4ng/ml). Ces taux sont similaires aux taux rapportés par d'autres travaux [29]. Le taux de PSA au moment du diagnostic rend compte du stade de progression du cancer de prostate et intervient dans l'argumentation du choix du traitement [18]. Le P8SA est un marqueur de pathologie prostatique et non un marqueur spécifique du cancer de prostate ; en effet l'augmentation du PSA est possible au cours de toute pathologie prostatique [17].

### V.6. Répartition des patients selon la consistance de la prostate au TR

La consistance de la prostate est illustrée par la figure 20.

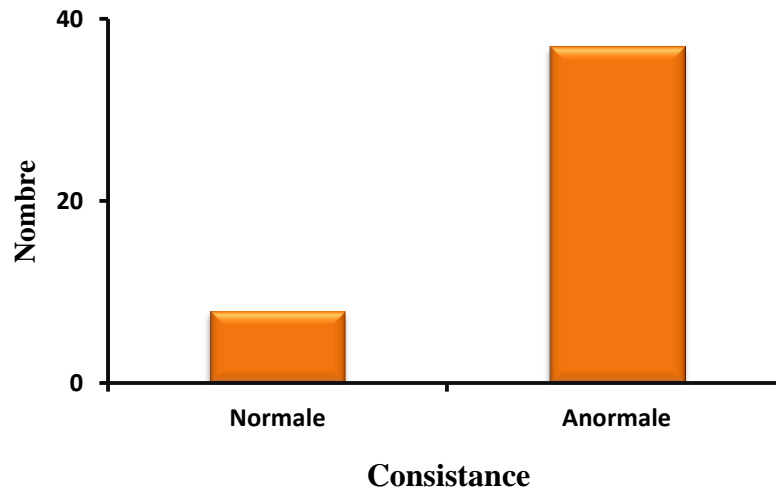


Figure 20. Consistance de la prostate au TR selon les patients

La consistance de la prostate est anormale par un pourcentage de (82%) et normale par un pourcentage de (18 %), ce qui confirme le diagnostic d'une pathologie de la prostate dont le cancer [5].

### V.7. Répartition des patients selon le score de Gleason

Le score de Gleason pour les patients est réparti selon la figure 21.

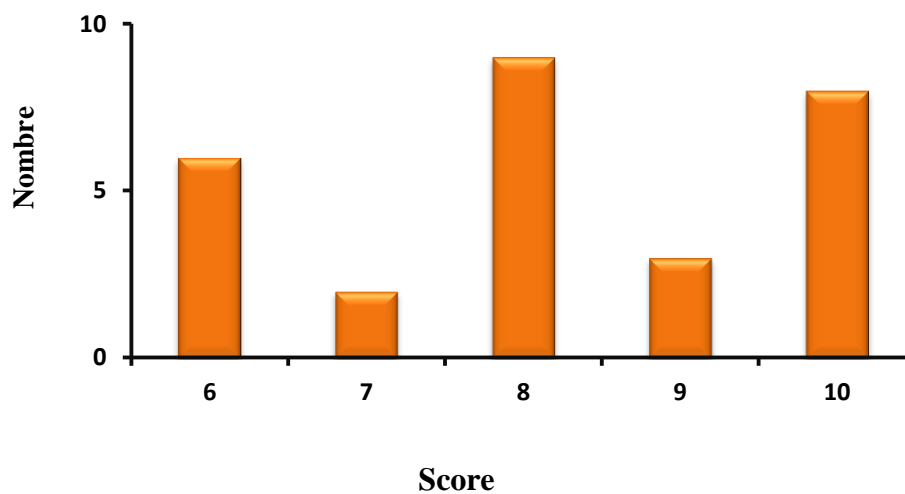


Figure 21. Cancéreux répartis selon le score de Gleason

Dans notre étude le score de Gleason pour nos patients était de 6 (3 + 3) pour (21 %) des cas, 7 (4 + 3) pour (7 %) des cas, 8 (4 + 4) pour (32 %) des cas, 9 (5 + 4) pour (11%) des cas et 10 (5 + 5) pour (29 %) des cas. Le grade de Gleason est une classification histopathologique calculée à partir d'une biopsie et comportant cinq sous-groupes de 1 à 5 de différenciation croissante allant du carcinome bien différencié de grade 1 au carcinome indifférencié de grade 5 selon l'architecture glandulaire de la tumeur [38,48]. De ce fait L'adénocarcinome fut le seul type histologique retrouvé dans notre étude. Ce résultat est similaire à ceux de la littérature [29]. (21%) de score de 6 présentaient un cancer bien différencié de bon pronostic., (7%) de score de 7 pour un cancer moyennement différencié, (72 %) pour un cancer peu différencié de mauvais pronostic [31].

### V.8. Répartition selon classification TNM et stades M (Métastase)

La figure 22 démontre la classification TNM et stades de ce cancer chez ces patients

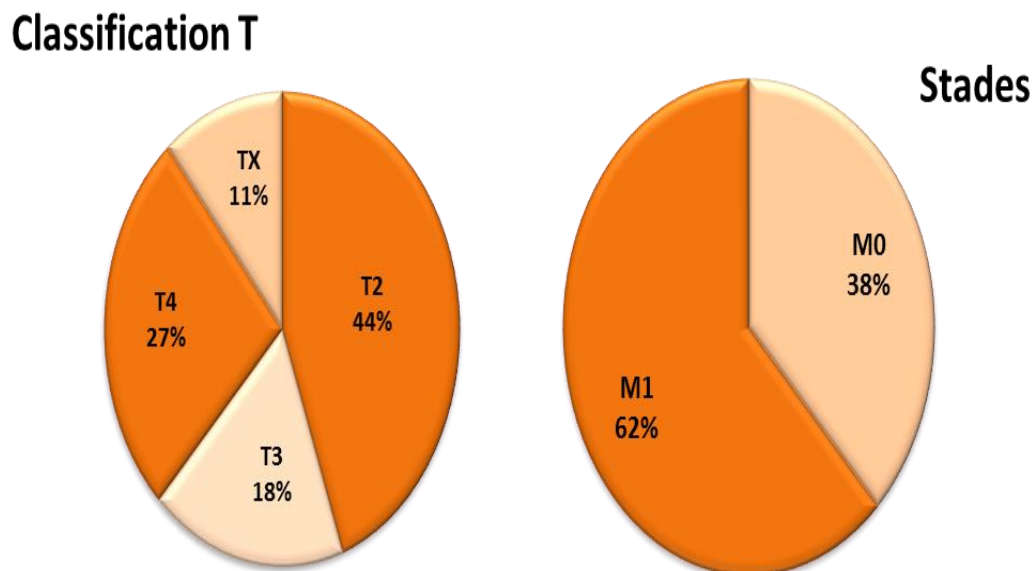


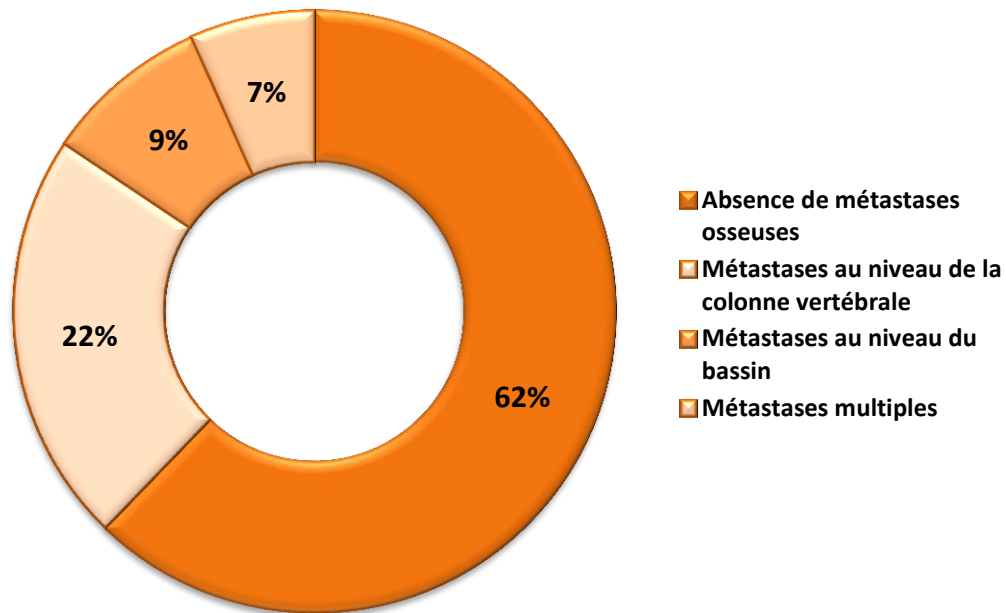
Figure 22. Cancéreux répartis selon la classification TNM et stades M

La classification TNM est une classification internationale permettant l'évaluation du stade tumoral. L'étude de ce facteur a concerné nos 45 patients. (27%) des patients étaient en T4 (cancer localement avancé), (18%) des patients étaient en stade T3, (cancer localement avancé) (44 %) des patients étaient en stade T2 (cancer localisé) et enfin (11%) des patients étaient en stade TX (non précis). Nos résultats montrent donc que les tumeurs prostatiques de

notre population (62%) sont localisés et agressives. Cette agressivité se traduit par le fait que le cancer de la prostate est une pathologie silencieuse souvent diagnostiquée à un stade avancé ce qui signifie qu'ils présentent des métastases [48].

### V.9. Répartition des patients selon le résultat de la Scintigraphie osseuse

La figure 23 enregistre les résultats de la scintigraphie.

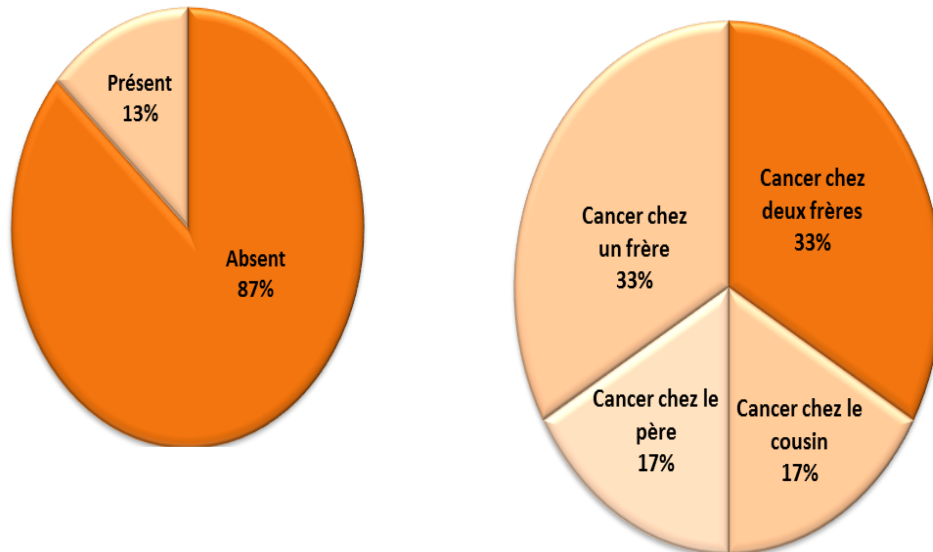


**Figure 23. Cancéreux répartis selon la scintigraphie osseuse**

Les résultats démontrent une absence des métastases osseuses (62%), des métastases au niveau de la colonne vertébrale (22%), des métastases au niveau du bassin (9%), des métastases Multiples (7%). La scintigraphie facilite la détection des métastases osseuses du cancer prostatique. Les indications de la scintigraphie osseuse sont en forte relation entre la probabilité de métastases osseuse et le taux du PSA, mais aussi de l'extension locale de la tumeur et de sa différenciation [31].

### V.10. Répartition des patients selon les antécédents familiaux.

Les antécédents familiaux sont répartis selon la figure 24.

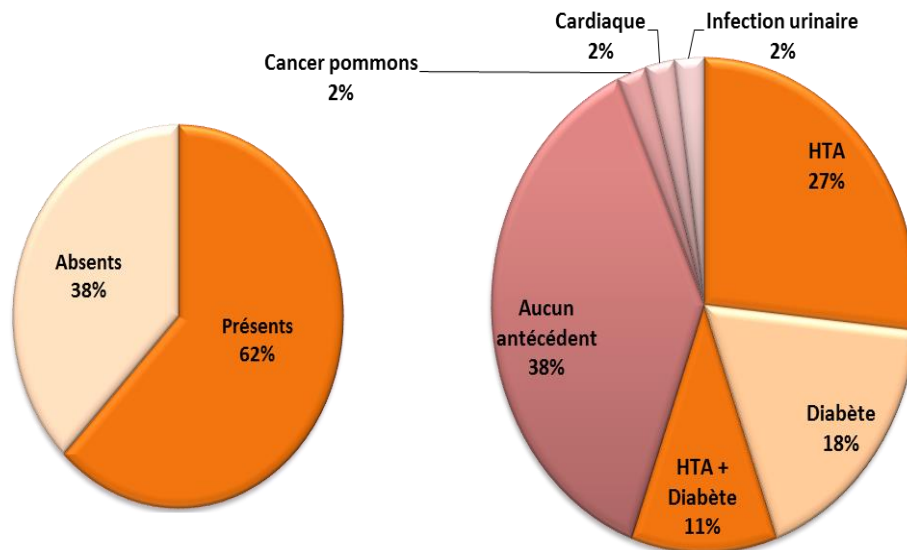


**Figure 24. Cancéreux répartis selon les antécédents familiaux.**

L'étude a montré que parmi les 45 cancéreux, 13 % présentent des antécédents familiaux contre 87 % qui ne présentent pas d'antécédents familiaux. De plus 33% de ce cancer est retrouvé chez un frère et les deux frères en revanche 17% chez le père et le cousin selon quelques cas déclarés. Nos résultats confirment donc que la forme sporadique du cancer de la prostate est plus répandue que la forme familiale et sont en accord avec d'autres recherches [43,44].

### V.11. Répartition des patients selon les antécédents personnels

Les antécédents personnels sont répartis selon la figure 25.

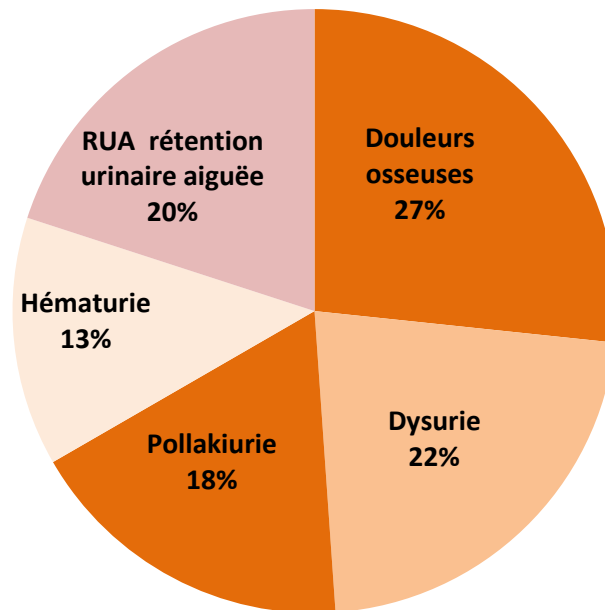


**Figure 25. Cancéreux répartis selon les antécédents personnels.**

L'étude a montré que 38% des ne présentaient pas des antécédents personnels par contre la majorité des patients 62 % présentaient d'antécédents personnels dont (27 %) d'entre eux avaient une hypertension artérielle (HTA), (18%), avaient un diabète, (11%) avaient HTA plus le diabète, (2 %) avaient des maladies cardiaques (2%) des cancers du poumon (2 %) et enfin (2%) des infections urinaires. Des travaux montrent d'association de ce cancer à ces pathologies à un état avancé mais les mécanismes ne sont pas encore clairs [43].

### V.12. Répartition des patients selon les signes cliniques

Les signes cliniques sont représentés par la figure 26.

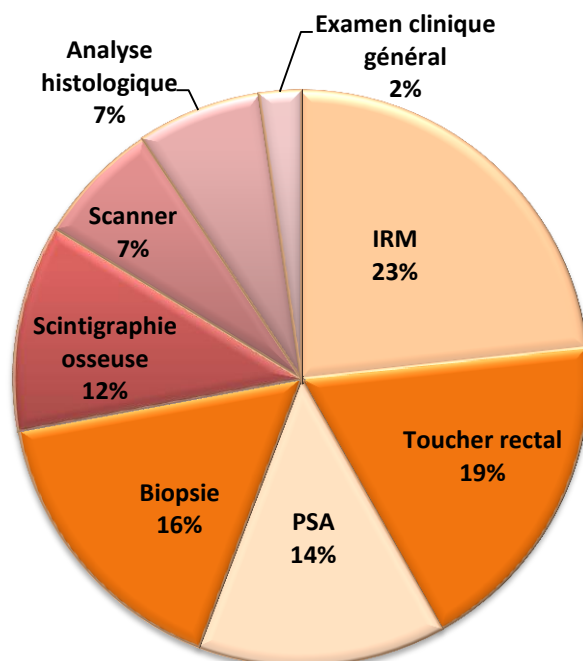


**Figure 26. Cancéreux répartis selon les signes cliniques**

L'étude a montré que les douleurs osseuses étaient en premier lieu (27%), la dysurie (22%), (20 %) des patients présentait une rétention urinaire aiguë, la pollakiurie (miction fréquente) (18%) et (13%) une hématurie. Ces résultats sont en accord avec certaines études [35].

### V.13. Répartition des patients selon le type de diagnostic

Les patients sont répartis selon type diagnostic comme le montre la figure 27.



**Figure 27. Patients répartis selon le type de diagnostic**

Le diagnostic le plus utilisé est l'IRM pour 23 % des patients, suivi par le toucher rectal (19 %) puis le dosage de la PSA pour (14%) des patients. (16%) des patients ont effectué une biopsie, la scintigraphie est utilisée dans 12% des cas par contre le scanner est moins utilisé que pour (7%) des patients. Ces types de diagnostic diffèrent selon le stade du cancer et aussi les moyens disponibles [60].



***CONCLUSION***

### Conclusion

Le cancer de la prostate est devenu un problème de santé publique de premier Plan en Algérie et dans le monde, il est en augmentation d'une année à une autre.

Le cancer de la prostate métastatique peut actuellement bénéficier d'approches thérapeutiques variées, hormonales, cytotoxiques, immunologiques ou de radiothérapie métabolique ayant montré des bénéfices en survie globale ainsi que des traitements diminuant les complications des métastases osseuses.

La meilleure compréhension des mécanismes pathologiques du cancer de la prostate et les progrès en matière de physiologie dans le domaine de l'oncologie permettent de développer actuellement des médicaments ciblant un processus pathologique correctement défini.

La prise en charge des patients atteints du cancer de la prostate a donc connu une révolution durant ces dernières années avec le développement de nouvelles thérapies. Cependant ces formes graves restant incurables, ces nouvelles thérapies doivent encore se perfectionner afin de prolonger encore plus la survie de ces patients.

Dans l'avenir, des biomarqueurs prédictifs et des phénotypes cliniques pourraient permettre une certaine personnalisation des traitements.

Notre étude menée sur 45 patients atteints d'un cancer de la prostate au niveau de l'hôpital Ahmed Ben BELLA à Khenchela, nous a permis d'analyser plusieurs facteurs de risque dans ce cancer ainsi que les paramètres histopathologies impliqués dans l'évolution de ce type de cancer tel que l'âge avancé, la profession, les antécédents familiaux et personnels, le type et stades dont la majorité sont de adénocarcinomes agressifs et métastatiques.

Dans notre pays la prise en charge sur le plan diagnostic et traitement est dans les normes Internationales, seulement la détection de ce cancer malheureusement est souvent retardée à un âge avancé des patients vu que parfois est une pathologie silencieuse d'une part et d'autre part le manque de conscience en générale.



***RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES***

### Références bibliographiques

- [1]. Monge A. Conséquences fonctionnelles et structurales de l'association de deux mutations du récepteur des androgènes dans le cancer de la prostate. Thèse, France / Université Louis Pasteur Strasbourg ; 2008 ; 203 p.
- [2]. Ablin R.J, Bronson R.T et Soanes W.A. Tissue-and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *J Immunol*; 1970 ; (104): 1329-39.
- [3]. Biche L .Cancer de la prostate : le dépistage doit se généraliser. *Santé Maghreb - Revue de presse, Horizons, Algérie*, 2011 ; 1-2.
- [4]. Martini, F. H., Tallitsch, R. B; Nath, J. L. *Human Anatomy.*, Pearson, 9th ed, 2018. P1.
- [5]. Ploussard G, Roubaud G, Mathieu R, Rouprêt M. Traitement du cancer de la prostate métastatique : état de l'art Management of metastatic prostate cancer: State-of-the-art. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine . Issue 4, April 2024, (208) Issue 4, 516-520.*
- [6]. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S., Mason M., Matveev V., Mottet N. Guidelines on prostate cancer - European Association of Urology ; 2011.
- [7]. Banayan E Apport de l'IRM prostatique multiparamétrique avec antenne de surface dans le bilan pré-biologique du cancer de la prostate. Thèse de doctorat. Université Paris Descartes ; 2010 ; 117.
- [8]. Boto A. Attitude pratique devant une élévation du PSA après prostatectomie radicale. *Séminaire d'Uro-néphrologie Masson Edition 1993 : 79-83.*
- [9]. Stevens A, Lowe J. *Histologie Humaine. Deuxième édition. Bruxelles : De boeck Université, 1997, 416 p.*
- [10]. Marker PC, Donjacour AA, Dahiya R, Cunha GR. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. *Dev Biol* 2003;253(2):165-74.
- [11]. Lüllmann-Rauch R. *Histologie. Bruxelles : De boeck ; Université, 2008, 678 p.*
- [12]. Camparo P, Compérat E, Varinot J, Yacoub M. Appareil génital masculin. In *Mémento de Pathologie 5ème édition. Paris: Editions Vernazobres-Gregg, 2017, 282-318.*
- [13]. Abate-Shen C, Shen MM. Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev* 2000;14(19):2410-34.
- [14]. Pommier A. Rôle du cholestérol et des récepteurs nucléaires LXRs dans le cancer de la prostate. Thèse en physiologie et génétique moléculaires. France : Université Blaise Pascal. 2010; 400 p.

- [15]. Berroukche A, Bendahmane M et Kandouci B.A. Performance du dosage de PSA dans le dépistage précoce du cancer de la prostate (étude cas-témoins dans un hopital de l'Ouest algérien). *Immuno-analyse et biologie spécialisée* ; 2012, (27) :54-60.
- [16] Jegla M. Étude de l'impact de mutations du domaine de liaison à l'ADN sur les fonctions du récepteur des androgènes dans le cancer de la prostate. Thèse biologie. Strasbourg:Université Louis Pasteur ; 2007, 203 p
- [17]. Boissier R. L'antigène spécifique de la prostate ou PSA. *Progrès en urologie* ; 2011, (21) :798-800.
- [18]. Bostwick D.G, Qian J, Frankel K. The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol*; 1996, (154): 1791-1794.
- [19]. Beach R, Gown A.M, De Peralta-Venturina M.N, Folpe A.L et al. P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 376 18-gauge needle biopsies. *Am. J. Surg. Pathol*; 2002, (26): 1588-1596.
- [20]. Martin, P. M., Muracciole, X., Berenguer, C., Boudouresque, F., & L'H, O. Évolution de la cellule normale à la cellule cancéreuse prostatique hormonodépendante-hormono-indépendante. *Médecine Nucléaire*, 2008, 32(1), 5-23.
- [21]. Cornu, J. N., & Cussenot, O. Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique. *EMC-Urologie*. janv, 2011,4(2), 1-10.
- [22]. Stewart, L. V., & Weigel, N. L. Vitamin D and prostate cancer. *Experimental biology and medicine*, 2004, 229(4), 277-284.
- [23]. Ylikomi T, Laaksi I, Lou YR, Martikainen P, Miettinen S, Pennanen P, Purmonen S, Syväälä H, Vienonen A, Tuohimaa P. Antiproliferative action of vitamin D. *Vitam Horm*. 2002, 64:357-406.
- [24]. Bostwick D.G. Prospective origins of prostate carcinoma. Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia. *Cancer*; 1996, (78): 330-6.
- [25]. Cunha G.R, Cooke P, Set Kurita T. Role of stromal-epithelial interactions in hormonal responses. *Arch Histol Cytol*. 2004, 67(5): 417-434.
- [26]. Bouanika f, Flocard E, France J et Mazard C. Les cancers urologiques : Etude de la survie. Université Joseph Fourier-UFR IMA IUT 2 Grenoble ; 2009, 1-73.
- [27]. Bouet L. Dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage du PSA ; pratique des médecins généralistes. Doctorat de l'université de médecine Descartes (Paris5) ; 2009, 1-87.
- [28]. Boyom C. Cancer de la prostate : étude épidémiologique et anatomopathologique à propos de 184 cas diagnostiqués à l'INRSP de Bamako-Mali ; 2006, 52- 53. I.8.3.

- [29]. Davidson D, Bostwick D.G, Qian J, Wollan P.C et al. Prastatic intraepithelial Neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol*. 1995, (154): 1295-1299.
- [30]. Dayon A. Role de la sphingosine Kinase-1 dans la survie et la progression des cellules tumorales prostatiques LNCaP vers l'androgéno-indépendance. Doctorat de l'université de Toulouse ; 2008, 1-141.
- [31]. Denmeade SR, Isaacs JT. (2002). A history of prostate cancer treatment. *Nat Rev Cancer*, 2(5): 389-396.
- [32] Salomon L et al. Recomendation en onco-urologie du CCAFU : cancer de la prostate. (2013).
- [33]. Aus G., Hugosson J., Norlén L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with non-curative intent. *J. Urol*, 1995,54, 460-465.
- [34]. Tellouche S. Étude de la relation entre le polymorphisme C677T de la methylene tetra hydro folate reductase (MTHFR) et le risque du cancer de la prostate ; 2011, 144-215.
- [35]. Dominique S, Delmas V, Horpitean V et Boccon-Gibod L. Infections genitales masculines. EMC-Maladies Infectieuses; 2004, (1): 55-65.
- [36]. Fournier G. Cancer de la prostate diagnostic et bilan d'extension. *Annales d'Urologie*, 2004, 38, 207-224.
- [37]. Lizee D., Ouzzune A., Villers A. Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d'extension EMC Urologie. 2012.
- [38] Larré S, Azzouzi AR, Cancel-Tassin G, Cormier L, Villette JM, Hoffmann P, Drelon I, Baschet F, Mangin P, Cussenot O. Impact de l'obésité sur le PSA lors du dépistage du cancer de la prostate. *Prog Urol*. 2007;17:815-18.
- [39] Malik SS, Batool R, Honors BS, Masood N, Yasmin A. Risk factors for prostate cancer: A multifactorial case-control study. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(3):337-43.
- [40]. Wisard M ; Leinger ; H.J. Urologie la prevention du cancer de la prostate est possible. *Revue médicale Suisse*. 2006, numéro d'article : 309030.
- [41]. Yeu C. Elément intervenant dans la décision médicale en médecine générale exemple de dépistage du cancer de la prostate par dosage des PSA. Thèse de doctorat en médecine. Leonard De Vinci Université Paris. 2008, P20.
- [42]. Cussenot O, Cancel-Tassin G. Facteurs de risques génétiques pour le cancer de la prostate. *Med Sci* 2004 , 20(5) :562-8.

- [43]. Ferrís-i-Tortajada J, García-i-Castell J, Berbel-Tornero O, Ortega-García JA. Constitutional risk factors in prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2011, 35(5):282-8.
- [44]. Even-Sapir E., Metser U., Mishani E., Lievshitz G., Lerman H., Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* . 2006, 47:287-97.
- [45]. Shaneyfelt T., Huein R., Bublely G and Mantzoros C.S. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis, *J Clinoncol*. 2000, 18: 847-853.
- [46]. Al Nakouzi N. Etablissement d'un nouveau modèle préclinique de cancer de la prostate et identification de biomarqueurs de résistance au docetaxel. Thèse en médecine. Paris: Université Paris Sud - Paris XI. 2011; 261 p.
- [47]. DeGouvello A., Meria P., Simon P. cancer de la prostate. *Urologie*. 2009, 33- 41.
- [48]. Dongazok F, Mbodj M, Assiga Ahanda YM, Angwafalor F. Apport de la médecine nucléaire dans la prise en charge du cancer de la prostate : analyse de 360 cas en milieu camerounais. *Med Nucl Imag Fonct Metab*. 2009, (33) :615-618.
- [49]. Abate-Shen C, Shen MM. Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev* 2000; 14(19):2410-34.
- [50]. Loubeau G. Impact de la surexpression de la protéine nucleophosmine (NPM1) sur la progression des cancers de la prostate. Thèse en physiologie et génétique moléculaires. France : Université Blaise Pascal. 2012; 332 p.
- [51]. Fané M.M. Pathologie tumorale et al cancer de la prostate au service d'urologie du chu Gabriel Toure. Université de Bamako de pharmacie et d'odonto- stomatologie. 2009, 1-73.
- [52]. Gleason D.F. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*; 1966 ,50: 125-128.
- [53]. Al Nakouzi N. Etablissement d'un nouveau modèle préclinique de cancer de la prostate et identification de biomarqueurs de résistance au docetaxel. Thèse en médecine. Paris: Université Paris Sud - Paris XI. 2011; 261 p.
- [54]. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016; 70(1):106-19.S
- [55]. Holger.G ,Grabenbauer.G et al. Management of radiation and chemotherapy related acute toxicity in gastrointestinal cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2016, 30(4), 655–664.
- [56]. Salomon. L. Le score de Gleason pour les nuls. *Prog En Urol - FMC*, 2014, 24 (1), F13–F15.

- [57]. Bastide .C, Beuzeboc .P, Ploussard .G.Recommandations en onco-urologie du CCAFU: Cancer de la prostate. Prog En Urol; 2013 23:67-101.
- [58]. Camilo.V, Sugiyama.T, Touati .E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter, 2017, 22, e12405.
- [59]. Reveiller M. étude du ligand TRAIL et ses récepteurs dans la prostate normale. Thèse doctorat. Université Claude Bernard, Lyon. 2008.
- [60]. Rozet F. et al (Update 2018—2020) Recommandations Françaises Du Comité Decancérologie De L'afu — Actualisation . Cancer De La Prostatefrench Ccafu Guidelines — . Progré Urologie. 2018—2020 , P 589-590.
- [61]. Lara F. Cancer de la prostate épidémiologie : données anatomopathologiques, bilan thérapeutique pronostic et surveillance manuelle de cancérologie .1989, 270400600-8 :22 /-299.
- [62]. Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. Urol Clin North Am 2003; 30:209–17.
- [63]. Herve J M, Botto H, Barre PH, Butreau M .Aspects chirurgicaux de la prostatectomie radicale. 87e Congrès d'Urologie, Paris 17-19 novembre 1993. C.L. 28 Prog. Urol.. 1993, p 92.
- [64]. Desligneres S.Anatomie pathologique, cancer de la prostate cour supérieur francophone de cancérologie. 1988, 15230 :25-29.
- [65]. Khoury S. Comment je traite un cancer localement avancé et métastatique non encore traité ? - Progrès en Urologie, 1996 ,6 : Supp 12, 42-46.
- [66] Abbou. Haillot C ; Ravery V. Le cancer de la prostate. Faut-il dépister ? –ANN UROL, 1996. 30 ; N°6-7 ; 283-293.
- [67] Kambou T, Zongo B, Ekoué F. Traitement chirurgical de l'hypertrophie bénigne de la prostate au CHU de Sanou Souro de Bobo Dioulasso (Burkina Faso) résultat à court terme et moyen terme à propos de 190 cas. Med Afr Noire 2006 ; 5311 :605-612
- [68] Flam T, Doumenc B. : Guide pratique des pathologies prostatiques 2003 : 60-71.
- [69] Bussemakers MJ, Van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, Debruyne FM, Ru N, Isaacs WB. DD3: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. Cancer Res 1999; 59(23):5975-9.
- [70]. Hessels D. Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B. Kiemeney LA, Witjes JA, Schalken JA. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. Eur Urol 2003; 44(1):8-15.

[71]. Roumigué M. Le principe de risque appliqué au diagnostic du cancer localisé de la prostate. Thèse en médecine. France : Université Toulouse III-Paul Sabatier. 2013; 115 p.

[72]. Puyo S. Recherche d'alternatives thérapeutiques aux taxanes dans les cancers de la prostate de hauts grades : Identification d'une signature prédictive de la réponse à l'oxaliplatine. Thèse en Biologie cellulaire et physiopathologie. France : Université Victor Segalen Bordeaux 2. 2011; 212 p.

[73]. Molinié V, Beuzeboc P, Mahjoub WK. Biologie moléculaire et cancer de prostate: évolution ou révolution ?. Ann pathol 2008;28 (5) :354-62.

[74]. DeGouvello A., Meria P., Simon P. Cancer de la prostate. Urologie. 2009, 33-41.

[