

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'ETUDES DE MASTER ACADEMIQUE

Domaine : **Sciences de la nature et de la vie**

Filière : **Sciences Biologiques**

Spécialité : **GENETIQUE**

Présenté par :

BELHABES Malek

Thème

**Cancer de la prostate et facteurs de risque génétique :
étude du profil épidémiologique dans la population
de Khenchela**

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

Mr Badis Mehdi

MCA, Université de khenchela , Président

Mr Yahia Massinisa

MCA, Université de khenchela, Encadreur

Mr Anis BERTELLA

MCA, Université de khenchela, Examineur

Année Universitaire 2025/2026

Remerciements

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

J'ai eu la chance et le plaisir d'effectuer ce travail de recherche à la faculté des

Science de la nature et de la vie à l'Université Abbes Laghrour khenchela, Cependant, je tiens à remercier tous les enseignants du département sans exception, et surtout de notre

Spécialité biologie cellulaire et moléculaire

*Je tiens à remercier très chaleureusement Monsieur **yahia Massinissa**, mon encadreur*

*De mémoire durant ces trois mois. Merci pour votre encadrement, ta disponibilité ton efficacité. Aussi je remercie monsieur le docteur technique de l'hopitale de kais **Dr Amir El Àtîi** et monsieur le **Dr Abed el halim Alawi** pour son aide durant ma recherche*

Merci pour votre aide Merci pour toute personnes qui ont été grandement utiles au cours de

Mon mémoire et lors de la rédaction de ce manuscrit.

Je tiens particulièrement à remercier les membres du jury :

- *Badis Mehdi prèside*
- *Yahia Massinissa encadreur*
- *Bertella anis examinateur*

Enfin, on remercie toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce travail.

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
A celle qui m'a donnée la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée
toujours pour mon Cher papa, **Monsieur Ramdane**, qui a toujours cru en
moi et a mis à ma disposition tous les
Moyens nécessaires pour : que je réussisse dans mes études.*

*Ma chère mère, Farida, que je ne cesse de remercier pour tout ce qu'elle
m'a donné. Elle m'a
Supporté 9 mois dans son ventre et a fait de moi la femme que je suis
aujourd'hui.
Que dieu la récompense pour tous ces bienfaits.*

*A mes adorables frères **Anès** et **mohamed** pour leur patience et pour me
permettre d'atteindre
Cette étape de ma vie avec tout ma tendresse.*

*A ma seul sœur **Maram** et toute ma famille, qui ont toujours crus en moi et
encouragée.
A mes proches amies.*

*A tous ceux qui me sont chères.
A tous ceux qui m'aiment.
A tous ceux que j'aime.
Que dieu les garde tous et les protège.*

Table des Matières

TABLE DES MATIERES

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction	01
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I : La prostate	
I. Anatomie de la prostate	03
I.1. Une zone périphérique	04
I.2. Une zone centrale	04
I.3. Une zone de transition	04
I.4. Une zone non glandulaire	04
II. Histologie de la prostate	05
II.1. Epithélium prostatique	05
a. Cellules épithéliales	05
b. Cellules neuroendocrines	05
c. Intermédiaires transit Amplifying (TAC)	06
d. Cellules basales	06
II.2. Stroma prostatique (tissu non glandulaires)	06
II.3. La capsule prostatique	07
III. Physiologie de la prostate	07
IV. Pathologie de la prostate	07
IV.1. Hypertrophie bénigne de la prostate(HBP)	07
IV.2. prostatites	08
IV.3. Le cancer de la prostate	09
CHAPITRE II : Cancer de la prostate	
I. Définition de cancer de la prostate	10
II. Epidémiologie du cancer de la prostate	11

Table des Matières

III. Les symptômes de cancer de la prostate	11
IV. Les facteurs de risque	12
IV.1. L'Age	12
IV.2. Tabac et alcool	13
IV.3. Les facteurs liés à l'origine ethnique et géographique	13
IV.4. Facteurs familiaux et héréditaires	14
IV.5. Facteurs génétique héréditaires	14
IV.6. Facteurs alimentaires	14
IV.7. Facteurs hormonaux	15
V. Classification du cancer de la prostate	15
V.1. Classification TNM	15
V.2. Les classifications histologiques	17
a. La classification de Gleason	17
b. La classification de Mostofi	18
c. La classification d'Amico	18
VI. les bases moléculaires du cancer de la prostate	19
VI.1. Les formes héréditaires et familiales du cancer de la prostate	19
VI.2. Les gènes de prédisposition des formes héréditaires du cancer de la Prostate	20
VI.3. Altération génétique des formes sporadiques du cancer de la prostate	21
a. Altération cytogénétique	21
b. Epigénétique et cancer de la prostate	21
c. Le gène HOX B13	21
d. La fusion des gènes	22
e. Les gènes NKX3	23
f. Les gènes de récepteurs aux androgènes (RA)	23
VII. Diagnostic de cancer de la prostate	23
VII.1. Le toucher rectal	24
VII.2. Le dosage de PSA	25
VII.3. La biopsie	25
VII.4. L'imagerie médicale	26
VIII. Prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate	26

Table des Matières

VIII.1. La chirurgie	26
VIII.2. La radiothérapie externe	27
VIII.3. Hormonothérapie	27
VIII.4. La chimiothérapie	27
VIII.5. La curiethérapie	27
VIII.6. Cryothérapie	28
VIII.7. Ultrasons focalisés	30
MATERIEL ET METHODES	
1. Population d'étude	31
2. Méthodes	31
RESULTATS ET DISCUSSION	
1. Répartition des patients selon les tranches d'âge.	32
2. Répartition des patients selon la profession	33
3. Répartition des patients selon les antécédents familiaux	35
4. Répartition des patients selon les antécédents personnels	36
5. Répartition des patients selon le taux du PSA	37
6. Répartition des patients selon les signes clinique et révélateurs	38
7. Répartition des patients selon le statut tabagique et la consommation d'Alcool	40
8. Répartition des patients selon le score de Gleason	41
9. Répartition des patients selon le stade d'évolution	42
10. Répartition des patients selon le type de diagnostic	43
Conclusion et perspectives	45
Références bibliographiques	

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des Abréviation

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide DésoxyriboNucléique.
APC	Adenomatous Polyposis Coli.
BRCA1	Breast cancer gene1.
BRCA2	Breast cancer gene2.
CAC	Centre Anti Cancer.
CaP	Cancer de la Prostate.
CHU	Centre Hospitalier Universitaire.
COX2	cyclooxygénase 2.
CP	cancer de la prostate.
CpG	cancer Prostate Glandines.
HBP	L'Hypertrophie Bénigne de la Prostate.
HIFU	Ultrasons focalisés.
HOXB13	Homeobox B13.
HPC1	Hereditary Prostate Cancer 1.
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique.
M	Métastases A Distance.
N	Ganglions Régionaux.
NKX3	Le gène homeobox murin Nkx3.
NSE	Neuron-Specific Enolase.
PAP	phosphatase acide prostatique.
PCaP	predisposing for prostate cancer.
PSA	Prostatic Specific Antigen.
RA	Récepteur Androgène.
RASSF1	Ras ASSociation domain Family 1A.
T	Tumeur Primitive.
TAC	Transit Amplifying Cells.
TDM	Tomodensitométrie.

Liste des Figures

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1: Coupe sagittale de profil de l'appareil reproducteur de l'homme et position de la prostate.....	4
Figure 1.2: (a) l'appareil reproducteur de l'homme(a), (b) Anatomie zonale de la prostate Modèle de MacNea.....	6
Figure 1.3: L'épithélium glandulaire prostatique.....	7
Figure 1.4: Schéma en deux parties montrant à gauche l'anatomie normale de l'appareil urinaire masculin et à droite HBP.....	8
Figure 2.1 : Prostate normale par rapport à une prostate avec un adénome.....	11
Figure 2.2 : Le cancer de prostate se développe en périphérie de l'urètre.....	13
Figure 2.3 : Incidence standardisée pour l'âge (2000).....	15
Figure 2.4 : Les stades de cancer du la prostate.....	19
Figure 2.5 : Schéma pour établir le grade de Glisson.....	21
Figure 2.6: Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancer de la prostate	23
Figure 2.7: La fusion génique de cancer de la prostate.....	26
Figure 2.8: Les étapes nécessaires pour faire un toucher rectal.....	28
Figure 2.9: Représentation schématique de la curiethérapie.....	34

Liste des Tableaux

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1: Classification TNM du cancer de la prostate.....	15
Tableau 2.1: relation entre la valeur du PSA et le risque au cancer.....	25
Tableau 2.2 : Choix du traitement par rapport au type de la tumeur.....	28
Tableau 2.3: Répartition des patients en fonction des tranches d'âges....	32
Tableau 3.1: Répartition des patients en tranches d'âges.	32
Tableau 3.2: Répartition des patients selon les antécédents familiaux.....	35
Tableau 3.3 : Répartition des patients selon les antécédents personnels....	36
Tableau 3.4: Répartition des patients selon le taux PSA.....	37
Tableau 3.5: Répartition des patients selon les signes cliniques.....	39
Tableau 3.6 : Répartition des patients selon le statut tabagique et la consommation d'alcool.....	40
Tableau 2.11: Répartition des patients selon le score de Gleason.....	41
Tableau 2.12 : Répartition des patients selon le stade d'évolution.....	43
Tableau 13: Répartition des patients selon le type de diagnostic.....	44

Résumé:

Ce projet de fin d'études a pour objectif d'établir le profil épidémiologique du cancer de la prostate dans la population de Khenchela, en Algérie, en vue d'identifier des facteurs de risque génétiques. Les analyses univariées ont révélé des associations significatives entre les caractéristiques clinico-pathologiques et la progression de la maladie. Il a été observé que l'**âge avancé (> 70 ans)** est un facteur majeur de diagnostic à des stades plus tardifs (notamment le stade IV), avec un âge médian de 75 ans pour les cas de stade IV. De plus, un **taux de PSA très élevé (> 40 ng/ml)** est apparu systématiquement lié à la présence de métastases. L'étude a également mis en évidence une forte corrélation entre un **Score de Gleason élevé (≥ 7)** et les stades avancés de la maladie, ainsi qu'une tendance positive entre l'élévation du PSA et un Score de Gleason agressif. Ces résultats soulignent l'importance de l'âge, du PSA et du Score de Gleason comme indicateurs clés de l'agressivité et de l'étendue du cancer de la prostate, jetant les bases pour des investigations approfondies sur les facteurs de risque génétiques spécifiques à cette population.

Mots clés : Cancer de la prostate, épidémiologie, facteurs de risque.

Abstract:

This final year research project aims to establish the epidemiological profile of prostate cancer in the Khenchela population, Algeria, with the goal of identifying genetic risk factors. Univariate analyses revealed significant associations between clinicopathological characteristics and disease progression. It was observed that **advanced age (> 70 years)** is a major factor for diagnosis at later stages (notably Stage IV), with a median age of 75 years for Stage IV cases. Furthermore, very **high PSA levels (> 40 ng/ml)** were consistently linked to the presence of metastases. The study also highlighted a strong correlation between a **high Gleason Score (≥ 7)** and advanced disease stages, as well as a positive trend between elevated PSA and an aggressive Gleason Score. These findings underscore the importance of age, PSA, and Gleason Score as key indicators of prostate cancer aggressiveness and extent, laying the groundwork for in-depth investigations into genetic risk factors specific to this population. **Key words:** Prostate cancer, epidemiology, risk factors.

ملخص

هدف مشروع التخرج هذا إلى تحديد الملامح الوبائية لسرطان البروستاتا في سكان خنشلة بالجزائر، بهدف تحديد عوامل الخطر الوراثية. كشفت التحليلات أحادية المتغير عن ارتباطات كبيرة بين الخصائص السريرية المرضية وتطور المرض. لوحظ أن **العمر المتقدم (أكثر من 70 عامًا)** (هو عامل رئيسي للتشخيص في مراحل متأخرة (خاصة المرحلة الرابعة)، بمتوسط عمر 75 عامًا لحالات المرحلة الرابعة. علاوة على ذلك، ارتبط **مستوى مرتفع جدًا من مستضد البروستاتا النوعي ($PSA > 40$) نانوغرام/مل** (بشكل منهجي بوجود النقائل. كما أبرزت الدراسة وجود ارتباط قوي بين **درجة غليسون المرتفعة (≤ 7)** (ومراحل المرض المتقدمة، بالإضافة إلى اتجاه إيجابي بين ارتفاع مستوى PSA ودرجة غليسون العدوانية. تؤكد هذه النتائج على أهمية العمر، ومستوى PSA، ودرجة غليسون كمؤشرات رئيسية لعدوانية سرطان البروستاتا ومدى انتشاره، مما يمهد الطريق لإجراء تحقيقات معمقة في عوامل الخطر الوراثية الخاصة بهذه الفئة السكانية .

كلمات مفتاحية: سرطان البروستاتا، علم الأوبئة، عوامل الخطر.

INTRODUCTION:

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans. Il représente la première cause de mortalité par cancer chez l'homme de plus de 70 ans, et se classe au deuxième rang de la mortalité globale après les cancers broncho-pulmonaires [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 [2]. 543.000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année dans le monde et 200.000 décès par an selon l'Institut national français du cancer. Son incidence a été multipliée par 4 pendant la période de 1978 à 2000 et le taux de mortalité a augmenté de 40% [2].

Même rythme de progression de ce cancer a été enregistré en Algérie ces dernières années. En 2000, le taux d'incidence est 4.2 /1000 habitants. En 2003, le taux est de 7.2/1000 habitants et en 2007, il y a 10.3 /1000 habitants. 300 nouveaux cas déclarés sont annuellement enregistrés [2].

L'épidémiologie du cancer de la prostate met en évidence l'importance des facteurs génétiques et environnementaux dans le développement de la maladie. En plus de l'âge, considéré comme le principal facteur de risque, d'autres éléments tels que l'origine ethnique, la localisation géographique et les habitudes alimentaires ont également été identifiés comme contribuant à la carcinogenèse de la glande prostatique.

La symptomatologie du cancer de la prostate est généralement peu marquée et dépend du stade d'évolution de la maladie. Les manifestations les plus fréquentes sont d'origine métastatique, incluant des troubles neurologiques, une anémie, des douleurs pelviennes ainsi que des fractures pathologiques, auxquelles s'ajoutent des signes urinaires prédominants. Dans la plupart des cas, ces symptômes constituent le motif principal de découverte de la maladie.

Le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) en tant que test de dépistage permet de détecter les cancers de la prostate à un stade plus précoce, moment où un traitement curatif est encore possible et souvent efficace.

Toutefois, en dépit des avancées réalisées dans le dépistage et le diagnostic précoce du cancer de la prostate (CaP), la maladie est encore trop souvent identifiée à un stade avancé. Bien qu'il soit responsable d'un taux élevé de mortalité, le pronostic de ce cancer s'est amélioré ces dernières années

grâce aux progrès de la radiothérapie, de la chimiothérapie, de la chirurgie et de l'hormonothérapie.

Ces données montrent que le cancer de prostate affecte et prend encore la vie des milliers des patients, malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne.

Objectif de notre travail :

Notre travail vise à décrire le profil épidémiologique de patients ayant un cancer de la prostate par une étude rétrospective clinique et anatomopathologique de 13 patients au niveau clinique publique multiservice les patients du docteur urologue idiR et les patients Urologue Djeha. de l'hopital HiHi abed El Madjid kais upH kais.

Ce travail est subdivisé en deux parties :

- La première partie : une étude bibliographique
- La deuxième partie : une étude pour décrire le cancer de prostate selon différents facteurs

Chapitre 1

Cancer De Prostate

1.1 Anatomie de la prostate

La prostate est une glande exocrine de l'appareil génital masculin. Elle est située au croisement des voies génitales et urinaires ce qui lui confère plusieurs fonctions. Elle est située dans l'espace sous péritonéal, au-dessous de la vessie, en avant du rectum et en arrière de la symphyse pubienne.

La prostate s'accroît et n'est vraiment développée qu'à la puberté. Elle a une forme ovale et de la taille d'une châtaigne avec 3cm de haut, 4cm de large et 2cm de profondeur, pour un poids de 25 g. Elle est formée de 2 lobes qui entourent la partie supérieure de l'urètre sur 3 à 4cm et c'est à son niveau que se rejoignent l'urètre, le canal déférent et les vésicules séminales [3].

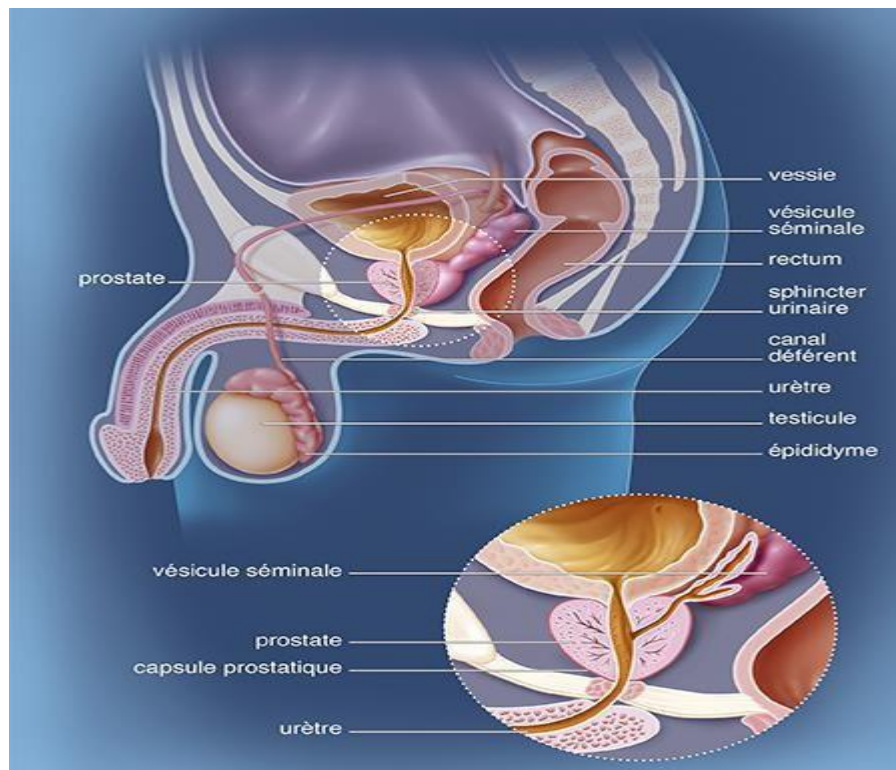


Figure 1.1: Coupe sagittale de profil de l'appareil reproducteur de l'homme et position de la prostate [4].

L'organisation anatomique de la prostate a fait l'objet de nombreuses études au cours du siècle dernier. Après la description des lobes prostatiques par Lowsley et al. en 1915, le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par Mc Neal et al. En 1968 [5].

Ce modèle a permis de diviser la prostate en quatre zones :

1.1.1 Une zone périphérique

Partie postérieure de la prostate, la plus proche au rectum et accessible au toucher rectal. Cette zone en forme de fer à cheval présente de petits acini ronds avec des cellules ayant un petit noyau foncé en position basale de la cellule. Elle représente les trois quarts du poids de la glande prostatique et c'est la zone de prédilection du développement du cancer de la prostate dans environ 70% des cas [6].

1.1.1.2 Une Zone Centrale

Cette zone est la plus éloigné du rectum, située devant la zone de transitionnelle. Elle représente 25% du volume prostatique glandulaire et 10% des cancers prennent naissance dans cette région [6].

1.1.1.3 Une Zone de transition

Représente 5 à 10% de la masse glandulaire, elle est constituée de deux petits lobes situés de part et d'autre de l'urètre prostatique. Elle est séparée des zones centrale et périphérique par une barrière fibreuse. Siège de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), elle donne toutefois naissance à 25% des cancers de la prostate [6].

1.1.1.4 Une zone non glandulaire (fibro-musculaire antérieure)

Situé en avant de l'urètre prostatique et est complètement dépourvu de tissu glandulaire (Par conséquent, elle ne donne jamais de cancer) [7].

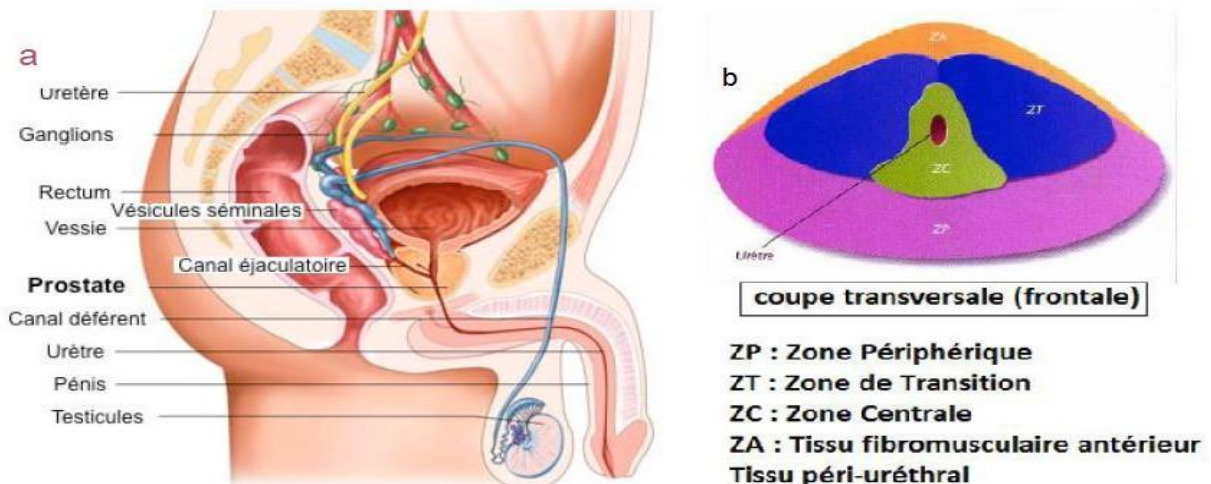


Figure 1.2: (a)l'appareil reproducteur de l'homme, (b) Anatomie zonale de la prostate: Modèle de MacNea [8].

1.2 Histologie de la prostate

La prostate est un organe musculo-glandulaire, comportent une cinquantaine de glandes tubulo-alvéolaires logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs. Les coupes histologiques montre que la prostate est composée d'un épithélium glandulaire et d'un stroma fibro-musculaire. C'est au niveau de l'épithélium que se développe le carcinome prostatique [9].

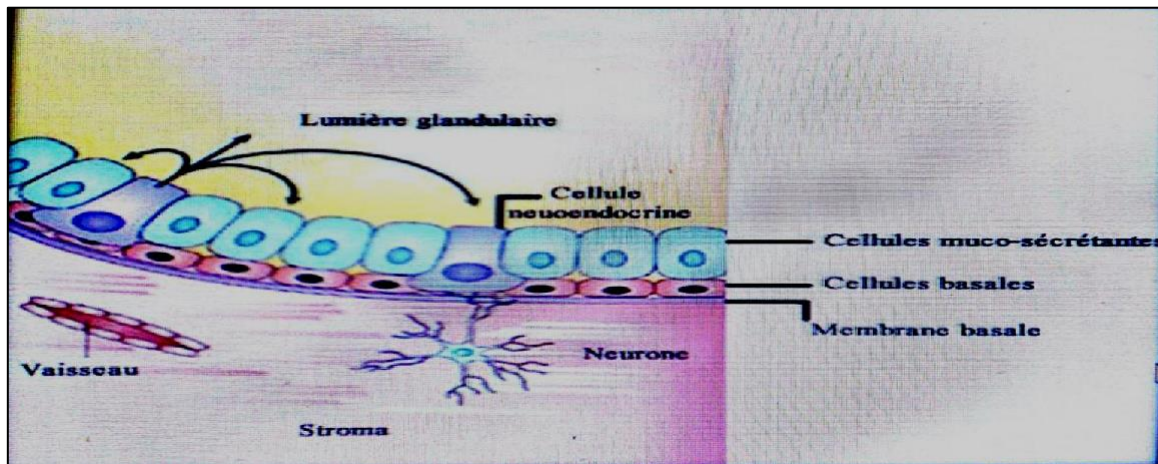


Figure 1.3: l'épithélium glandulaire prostatique [10].

1.2.1 Épithélium Prostatique

L'épithélium prostatique est un tissu glandulaire qui comprend plusieurs types cellulaires

a. Cellules épithéliales : elles bordent la lumière des canaux de la glande prostatique. Ces cellules ont un index de prolifération faible et une différenciation élevée. À l'examen histologique ces cellules sont riches en PSA (antigène prostatique spécifique), en PAP (phosphatase acide prostatique), en kératine et expriment le RA (Récepteur Androgène) [11].

b. Cellules neuroendocrines : elles sont intra glandulaires et font partie de l'épithélium sécrétoire. Ces cellules sont bien différenciées et n'expriment pas le PSA sauf cas exceptionnel. Elles sont caractérisées par l'expression de la chromogranine-A, la Neuron- Specific Enolase (NSE), la sérotonine et la synptophysine. Ces cellules participent à la croissance et à la différenciation de l'épithélium, via un contrôle autocrine et paracrine [12].

c. **Cellules intermédiaires Transit Amplifying Cells (TAC) :** leur phénotype est pro Prolifératif et leur croissance est indirectement dépendante des androgènes [12].

d. **Cellules basales :** ces cellules n'expriment pas ou peu le RA mais sont sensibles L'action des estrogènes [12].

1.2.2 Stroma prostatique (le tissu non glandulaire)

Le stroma est constitué de fibroblastes, de cellules musculaires lisses, de cellules endothéliales, de cellules dendritiques, de cellules nerveuses, de quelques cellules infiltrées de type lymphocytaire, des cellules neuroendocrines et des axones [13].

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

Le récepteur androgène des cellules stromales conduit à la sécrétion de facteurs de croissance qui vont agir directement sur les cellules épithéliales. Parmi ces facteurs de croissance, certains vont agir sur la prolifération et la différenciation de l'épithélium et d'autres vont stimuler directement la prolifération des cellules épithéliales.

D'autre part, le récepteur androgène des cellules épithéliales permet aussi d'activer la production des sécrétions prostatique (PSA, PAP) [13].

Les interactions stroma-épithélium sont d'une importance capitale dans la régulation de la croissance et de la réponse hormonale prostatique. Elles sont impliquées dans le développement et la différenciation de la prostate fœtale puis dans la croissance secondaire de la glande et le maintien d'un état tissulaire différencié hormono-sensible. Ces mêmes interactions épithélium-stroma, interviennent également dans les phénomènes de vieillissement et de sénescence prostatique.

La présence d'une réceptivité aux androgènes (RA) dans les cellules stromales fœtales est fondamentale pour la réponse aux stimuli hormonaux régulant l'organisation, la différenciation de la composante épithéliale et le développement de la prostate fœtale. Les récepteurs aux androgènes présents secondairement dans la composante épithéliale adulte sont nécessaires pour la sensibilité et la régulation par les androgènes de la fonction tissulaire spécifique de la glande prostatique adulte et participent à la croissance des processus tumoraux androgéno-sensibles [13].

1.2.3 La capsule prostatique :

La prostate est séparée des structures adjacentes 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 prostatique sont mêlées aux éléments conjonctivo-musculaires sphinctériens (13).

1.3 Physiologie de la prostate

La prostate est une glande exocrine qui se contracte grâce aux cellules musculaires lisses lors de l'éjaculation pour déverser son contenu dans l'urètre. Elle produit un liquide légèrement acide (pH 6,5) dont la fonction est de favoriser la viabilité et la mobilité des spermatozoïdes. Il représente 25% du volume du sperme. La prostate est régulée par des hormones androgéniques les androgènes (testostérone) et les œstrogènes ainsi que les hormones hypothalamo-hypophysaires qui permettent son développement [14].

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) aussi connue sous le nom de *Human Kallikrein 3*, est une protéine produite exclusivement par les cellules sécrétrices de la prostate et dont le rôle physiologique est de cliver les seminoïdines I et II afin de liquéfier le liquide séminal. Le taux normal de PSA se trouve entre 4 à 10 ng/ml. Au-dessus de 10 ng/ml, le médecin peut considérer cela comme un signe d'alarme d'un cancer de la prostate (15).

1.4 Pathologie de la prostate

Les pathologies pouvant touché la prostate sont nombreuses mais les plus importantes Sont :

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

1.4.1 Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP):

L'hypertrophie bénigne de la prostate est une pathologie fréquente fonctionnelle de la prostate. Elle représente l'augmentation du volume de la prostate par hyperplasie des cellules prostatiques (dont les cellules basales), dans la partie centrale, péri-urétrale, avec une réduction des fibres élastiques. Ceci est à l'origine de troubles mictionnelles.

L'incidence histologique est de 20% à 40 ans et de 70% à 60 ans, jusqu'à concerner environ 80 % des hommes âgés de 80 ans [16].

Elle se traduit par des symptômes qui impactent la qualité de vie des patients. Des règles hygiéno-diététiques peuvent être préconisées, mais si l'inconfort devient trop marqué ou que des complications surviennent, des traitements médicaux ou une chirurgie pourront être proposée [16].

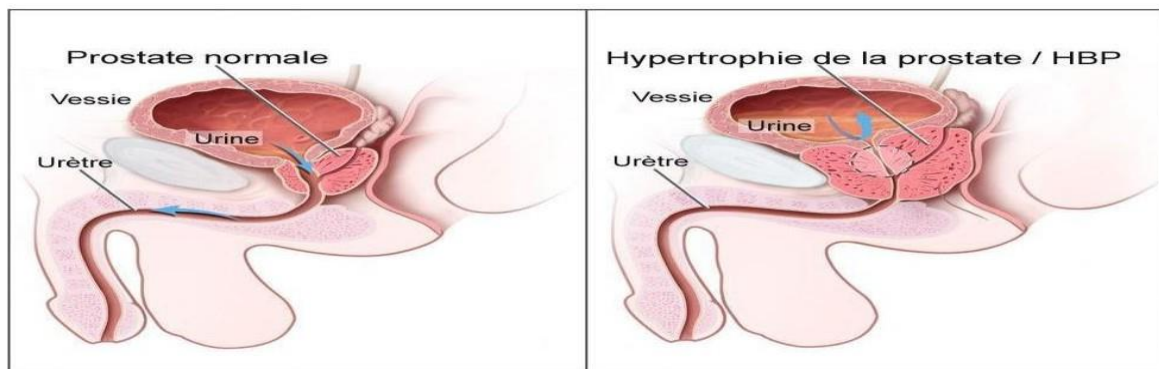


Figure 1.4: Schéma en deux parties montrant à gauche l'anatomie normale de l'appareil urinaire masculin et à droite HBP [17].

1.4.2 Prostatites

La prostatite est un trouble génito-urinaire caractérisé par une inflammation de la glande prostatique. Elle peut être aiguë ou chronique et résulte soit d'une infection causée par des agents pathogènes tels que des bactéries ou des champignons, soit d'affections sous-jacentes comme un rétrécissement de l'urètre ou une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). L'agent infectieux le plus fréquemment impliqué est *Escherichia coli*, les micro-organismes étant généralement d'origine urétrale.

La prostatite peut être classée comme bactérienne ou non bactérienne, selon les résultats de l'analyse du liquide prostatique. Elle peut toucher les hommes de tout âge et se manifeste par des douleurs au niveau du périnée, des brûlures lors de la miction, parfois une hématurie (présence de sang dans les urines), ainsi qu'un besoin fréquent et pressant d'uriner. Elle est classée en quatre types :

1. Prostatite bactérienne aiguë.
2. Prostatite bactérienne chronique.
3. Prostatite chronique non bactérienne.
4. Prostatite asymptomatique (absence d'infection active) [18].

1.4.3. Le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate (CaP) est une pathologie très fréquente chez l'homme âgé de plus de 50 ans, il se définit par une multiplication anarchique des cellules épithéliales de la prostate, envahissant d'abord la prostate puis la capsule prostatique avant de disséminer par voie lymphatique et hémotogène [16].

Chapitre 2
Le Cancer De La Prostate

2.1 Définition du cancer de la prostate

Le cancer est une excroissance pathologique due à une prolifération de cellules anormales ayant accumulées un nombre de mutations non réparées au sein d'un tissu de l'organisme. Les cellules présentent une grande capacité de division avec une perte de contrôle accidentelle de la régulation aboutissant à une prolifération anarchique et un échappement à l'apoptose.

Le cancer de la prostate est le plus souvent un adénocarcinome, développé dans l'épithélium prostatique, dans les couches basales, et perdent leur homéostasie par accumulation d'anomalies génétiques. Cette prolifération épithéliale augmente jusqu'à envahissement du stroma [19].

Le cancer de la prostate se manifeste rarement avant l'âge de 50 ans, avec 85 % des cas diagnostiqués chez des hommes de plus de 60 ans. Dans environ 80 % des cas, le dépistage est tardif, souvent au stade métastatique. Ce cancer peut évoluer lentement, et certains hommes en sont atteints sans en présenter de signes cliniques pendant de nombreuses années, ce qui rend sa détection encore plus difficile.

Le cancer de la prostate évolue d'un stade localisé, où la tumeur est confinée à la glande prostatique, vers un stade localement avancé lorsque celle-ci infiltre la capsule prostatique et atteint les organes voisins. La progression de la maladie se poursuit généralement par l'envahissement des ganglions lymphatiques situés à proximité de la prostate, suivi d'une dissémination vers des organes distants.

Il est important de noter que tous les regroupements de cellules qui se transforment en une masse ne sont pas nécessairement cancéreux et qu'une prostate de forme irrégulière n'est pas non plus nécessairement cancéreuse [19-20].

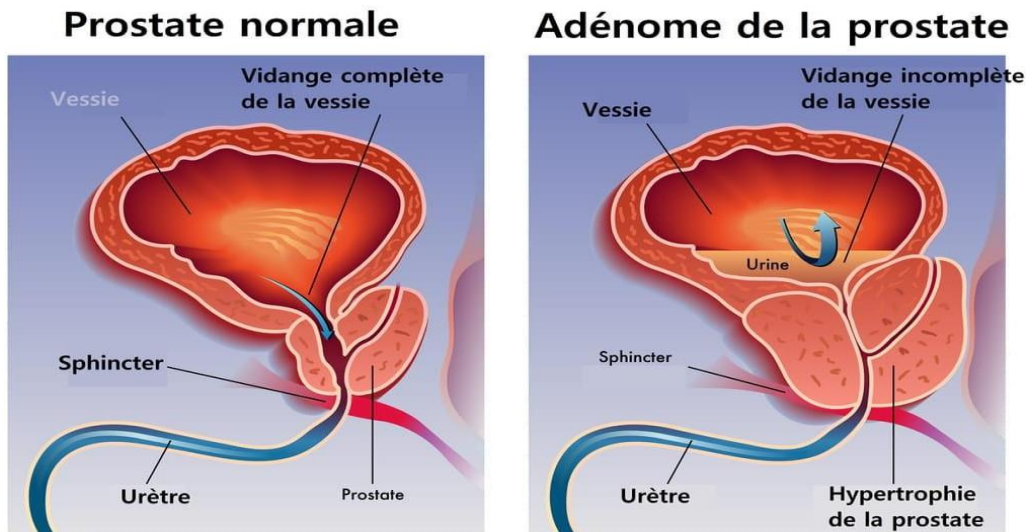


Figure 2.1: Prostate normale par rapport à une prostate avec un adénome [20].

2.1 Épidémiologie du cancer de la prostate

Il s'agit du deuxième cancer masculin le plus fréquent après le cancer du poumon dans le monde, avec environ 1,1 million de cas en 2012, L'incidence de cette pathologie varie d'un pays à un autre. Aux États-Unis, c'est le 1er cancer avec 116 cas pour 100 000 habitants par an dans la population noire et 71 cas pour 100 000 habitants par an dans la population blanche. L'incidence moyenne est de 25 à 50 cas pour 100 000 habitants dans les pays d'Amérique du Sud et en Europe. L'incidence la plus basse qui est inférieure à 10 cas pour 100 000 habitants est retrouvée au Japon, en Chine et en Inde [21].

En Algérie, le cancer de la prostate connaît une augmentation progressive de sa fréquence. Selon le registre national du cancer de 2009, il occupait le 4^e rang parmi les cancers les plus fréquents, représentant le premier cancer urologique et, chez les hommes de plus de 50 ans, pratiquement le cancer le plus courant. En 2017, l'incidence était estimée à 27,5 cas pour 100 000 hommes.

Il occupe la 2^eme cause de mortalité chez l'homme après le cancer du poumon. Il est à l'origine de 9437 den décès en 2003 [21].

Le problème qui se pose en Algérie est le fait que 80% des cas enregistrés sont à un stade avancé de la.

Le risque de développer un CaP augmente avec l'âge. En effet, l'estimation du nombre de nouveaux cas selon l'âge indique une survenue tardive de ce cancer. L'incidence est très faible avant 50 ans, puis augmente progressivement avec l'âge. Ainsi, près de 69 % des CaP surviennent après 65 ans et l'âge moyen au diagnostic est d'environ 71 ans [22].

2.1.1 Les symptômes de cancer de la prostate

Le cancer de la prostate évolue sans le moindre symptôme. On le dit silencieux. Le plus souvent, Il est découvert par hasard. Les symptômes commencent à apparaître lorsque la tumeur augmente et exerce une pression sur l'urètre. Ces symptômes sont non spécifiques et similaires à d'autres conditions bénignes telles qu'une infection ou l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) [18].

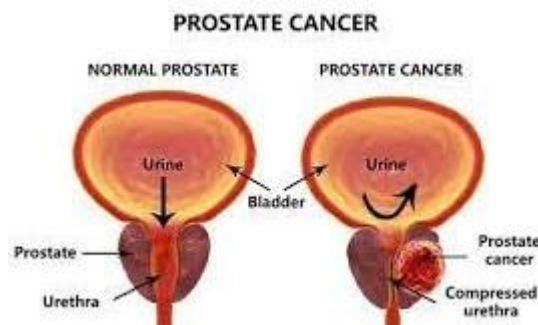


Figure 2.2: le cancer de prostate se développe en périphérie de l'urètre [23].

Au stade localement évolué, le cancer de la prostate peut provoquer des troubles urinaires tels qu'un besoin fréquent d'uriner, des brûlures mictionnelles et, dans certains cas, la présence de sang dans les urines (hématurie). À un stade plus avancé, la maladie peut entraîner des douleurs au niveau de l'anus et du rectum en raison d'une compression rectale, ainsi que des coliques néphrétiques causées par la compression ou l'envahissement d'un uretère.

Au stade de métastase à distance, il peut engendrer des douleurs osseuses. Des maux de dos peuvent parfois être le premier signe de métastase dans la colonne vertébrale. Cette étape est caractérisée par une altération de l'état générale avec un amaigrissement, une asthénie (fatigue), une impuissance sexuelle et une défaillance d'autres organes liés à la présence de métastases [24]

2.2 LES FACTEURS DE RISQUE

Un facteur de risque désigne un élément qui peut favoriser le développement d'une maladie comme le cancer. Pour le cancer de la prostate, Les seuls facteurs de risque actuellement identifiés avec certitude sont l'âge, l'existence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate ou du sein et l'origine ethnique. D'autres facteurs de risque ont été rapportés, principalement liés à l'environnement [25].

2.2.1 L'Age

Le cancer de la prostate est un cancer de l'homme âgé. Sa fréquence augmente régulièrement avec l'âge mais reste exceptionnel avant l'âge de 45 ans. Un diagnostic de cancer de la prostate sur cinq est posé entre 70 et 74 ans [26].

2.2.2 Tabac et alcool

Fumé du tabac pourrait accroître le risque de cancer de la prostate de 30%. Certaines études montrent aussi que fumer du tabac pourrait augmenter le risque de recevoir un diagnostic de cancer de la prostate à croissance rapide et agressif ou de stade avancé. Cette agressivité serait liée au nombre d'année de tabagisme. Le tabac influence donc l'incidence mais aussi le pronostic de ce cancer. La relation entre l'alcool et l'apparition du cancer de la prostate n'a pas été démontré [27].

2.2.3 Les facteurs liés à l'origine ethnique et géographique

Des études scientifiques américaines ont montré que le risque de développer un cancer de la prostate pourrait varier en fonction de l'origine ethnique et géographique des populations [26-27].

D'un point de vue géographique, L'incidence la plus élevée dans le monde est observée aux États-Unis et au Canada. L'incidence la plus basse est observée en Asie, L'Europe se situe à un taux intermédiaire entre le continent Américain et l'Asie (**figure 2.3**).

D'un point de vue ethnique, la population afro-américaine aux états unis présente un risque relatif pour ce cancer plus élevé par rapport à la population américaine caucasienne. En France, les hommes d'origine africaine sont considérés comme ceux ayant un plus grand risque que le reste de la population [27].

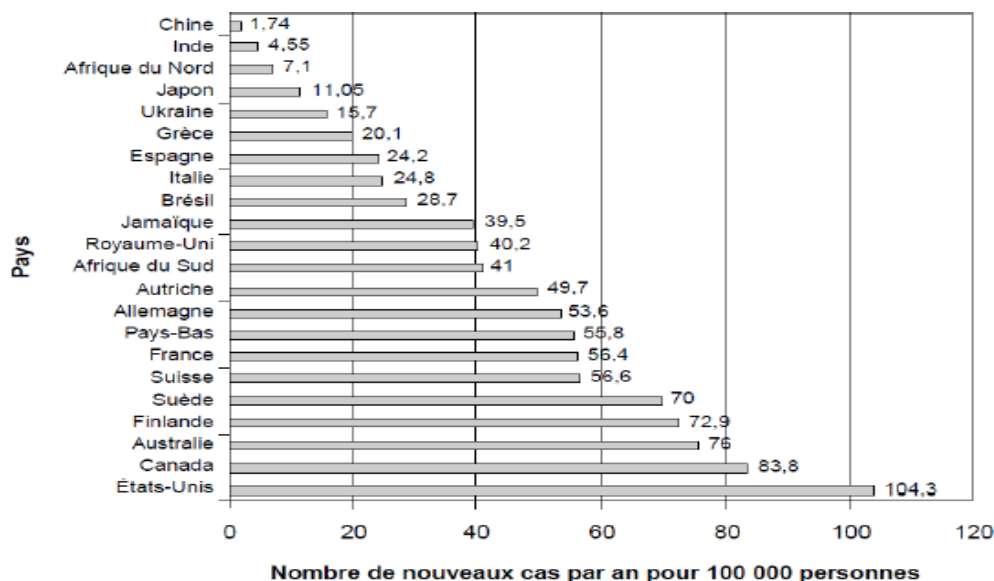


Figure 2.3: incidence standardisée dans le monde [28].

2.2.4 Facteurs familiaux et héréditaires

Des preuves convaincantes permettent d'affirmer que le fait d'avoir des antécédents familiaux de cancer de la prostate augmente votre risque d'être atteint de la maladie. Un antécédent familial de cancer de la prostate au premier degré multiplie par deux le risque de cancer du patient (et ce risque augmente encore si plusieurs apparentés ont développé la maladie). 20% des cas de cancer de la prostate sont associés à un antécédent familial [29].

2.2.5 Facteurs génétiques héréditaires

D'autre part, Des études démontrent que certaines mutations génétiques héréditaires peuvent faire augmenter le risque de cancer de la prostate, mais il n'y a qu'un très faible nombre de cas de cancer de la prostate qui sont liés à des mutations génétiques héréditaires. Les mutations les plus connues dans ce contexte sont les mutations HOXB13 et BRCA2 (qui fait également augmenter le risque de cancer du sein ou de l'ovaire chez la femme). Des chercheurs étudient d'autres mutations génétiques susceptibles d'affecter le risque de cancer de la prostate [26-30].

2.2.6 Facteurs alimentaires

Il apparaît que l'alimentation joue un rôle dans l'incidence du cancer de la prostate. Cette corrélation est notamment observée chez les populations asiatiques vivant aux États-Unis, qui présentent une prévalence plus élevée de ce cancer par rapport à celles restées dans leur pays d'origine. Ce constat suggère que les habitudes alimentaires adoptées dans les pays occidentaux pourraient augmenter le risque de développer un cancer de la prostate.

Bien que de nombreuses données soutiennent l'influence d'un régime alimentaire riche en graisses sur le développement et la progression du cancer de la prostate, les mécanismes précis par lesquels ce type d'alimentation agit restent encore mal compris. Plusieurs hypothèses ont été proposées, notamment l'implication des acides gras dans la stimulation de processus inflammatoires, la génération de stress oxydatif et la perturbation des voies de signalisation cellulaire, contribuant ainsi à la carcinogenèse prostatique.

Plusieurs études épidémiologiques ont rapporté que la consommation fréquente de produits laitiers à forte teneur en matière grasse est aussi associée à un risque accru de développer un cancer de la prostate ; cependant, cette constatation reste controversée. Cependant, une alimentation riche en soja, poisson, fruits et légumes et thé vert aurait un rôle protecteur [31].

2.2.7 Facteurs hormonaux

D'après certaines observations, des taux élevés d'androgènes (testostérone) dans le corps seraient liés à l'apparition et à la croissance du cancer de la prostate [32].

2.3 Classification du cancer de la prostate

Plusieurs systèmes de classification ont été adoptés pour le cancer de la prostate dont les plus importants sont :

2.3.1 Classification TNM

La classification TNM est une classification internationale qui permet de classer les tumeurs selon leur extension locale (TUMEUR), régionale (NODULES) et à distance (METASTASES). Cette classification permet d'établir un pronostic pour assurer une prise en charge thérapeutique.

Les caractéristiques de cette classification sont résumées dans le tableau 1:

Tableau 01: Classification TNM du cancer de la prostate [33].

	T4: Tumeur envahissant des structures autres que les vésicules séminales (col vésical, sphincter externe de la vessie, rectum...)
N : Ganglions régionaux,	- N0: Absence de métastases ganglionnaires, - N1: Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s).
M : Métastases à distance	- Mx: Métastases non évaluables - M0: Absence de métastases à distance, - M1: Métastase à distance M1a: Ganglions non régionaux, M1b: métastases osseuses M1c: Autres sites.

Cette classification permet d'obtenir une stadification en quatre grands stades selon Whitmore-jewett (34).

- Stade 1 ou A **t0** tumeur non palpable
- Stade 2 ou B **T1 T2 N0** tumeur est intra capsulaire.
- Stade 3 ou C **T3.T4.N0** extension extra capsulaire
- Stade 4 ou D **T4**

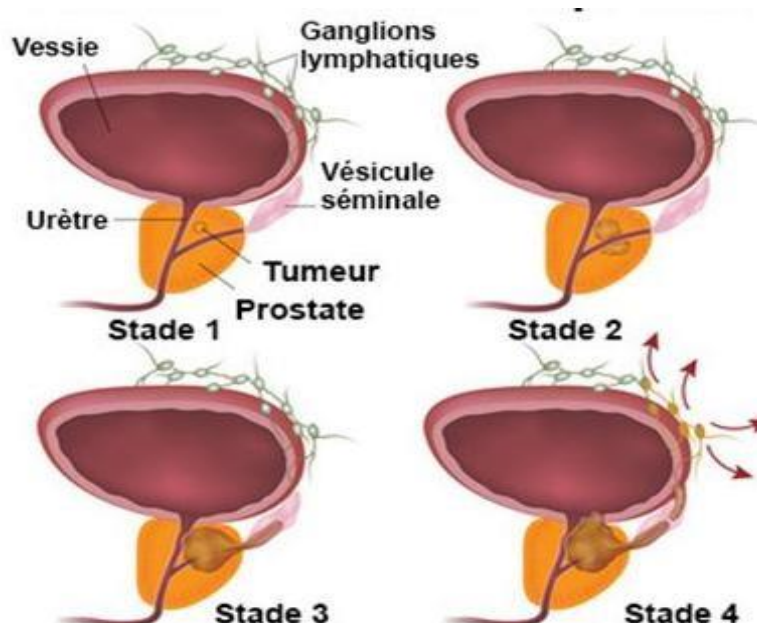


Figure 2.4 : les stades de cancer du la prostate [35].

2.3.2 Les classifications histologiques

Il s'agit du score de Gleason, de la classification de Mostofi et d'Amico. Ces classifications sont purement histologiques, et sont les plus connues et utilisés pour la prostate.

2.3.2.1 La classification de Gleason

La classification de Gleason est une classification anatomopathologique utilisée pour exprimer les résultats obtenus sur les biopsies prostatiques.

Le grade de Gleason comporte cinq grades de 1 (bien différencié) à 5 (indifférencié) selon la différenciation de l'architecture glandulaire de la tumeur. Ces tumeurs prostatiques sont généralement hétérogènes. Le score sera la somme des deux contingents les plus représentés au sein de la tumeur étudiée (par exemple : grades 4+3 = score 7) [36].

Le pronostic est d'autant plus défavorable que les tumeurs sont moins bien différenciées. On distingue :

- les tumeurs bien différenciées : score 2 à 4.
- les tumeurs moyennement différenciées : score 5 à 7.
- les tumeurs peu ou pas différenciées : score 8 à 10 **(36)**.

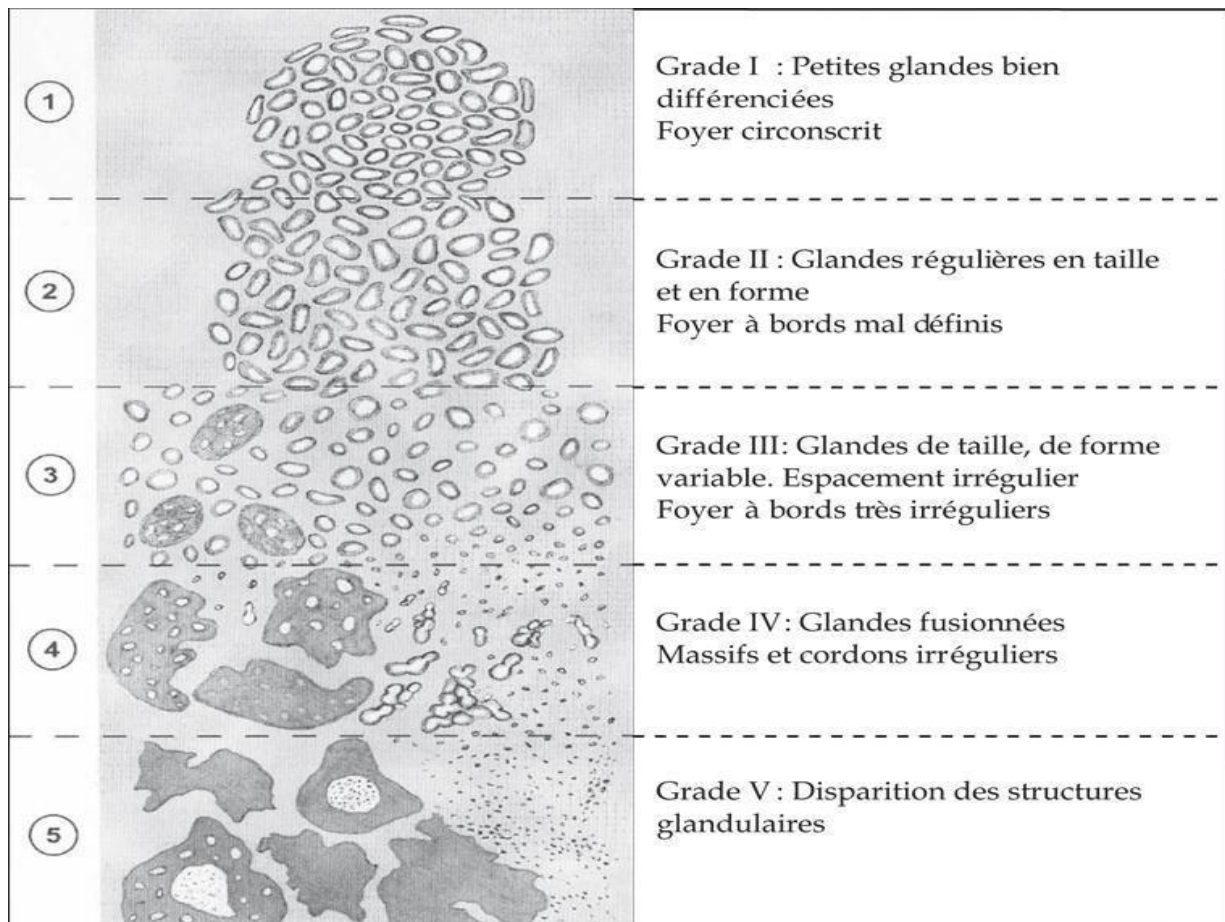


Figure 2.5: schéma pour établir le grade de Gleason [36].

2.3.2.2 Classification de Mostofi

Cette classification est représentée par trois grades :

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 [37].

2.3.2.3 Classification de D'Amico

Des groupes à risque ont été validés pour estimer le risque de progression après prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle. Elle est essentiellement basée sur le taux de PSA:

- Risque faible : PSA < à 10 ng/ml ou score de Gleason < à 6 ou stade clinique T1c ou T2a ;
- Risque intermédiaire : PSA entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason à 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 ou T3a.

Les groupes à risque intermédiaire et à risque élevé sont hétérogènes : il suffit d'avoir un des trois facteurs pour définir l'appartenance à ces groupes.

Une distinction existe au sein du groupe à risque intermédiaire entre les tumeurs de score de Gleason 3+4 et les tumeurs de score de Gleason 4+3 qui appartiendraient plutôt au groupe à haut risque (38).

2.4 Les bases moléculaires du cancer de la prostate

2.4.1 Les formes héréditaires et familiales du cancer de la prostate

Selon l'histoire familiale, un cancer de la prostate peut survenir sous trois formes :

- la forme sporadique, c'est-à-dire non héréditaire. C'est la forme la plus répandue,
- la forme familiale, lorsqu'il existe au moins deux cas de cancer de la prostate chez des apparentés du premier degré (père, frère) ou du second degré (grand père, oncle). Cette forme familiale représente 20 % des cancers de la prostate,
- la forme héréditaire, qui se définit par l'existence d'au moins 3 cas de cancer de la prostate chez des apparentés du premier degré (père ou frère) ou du second degré (grand père, oncle), ou de 2 membres de la famille diagnostiqués avant l'âge de 55 ans. Cette forme héréditaire représente 5 % des cancers de la prostate [39].

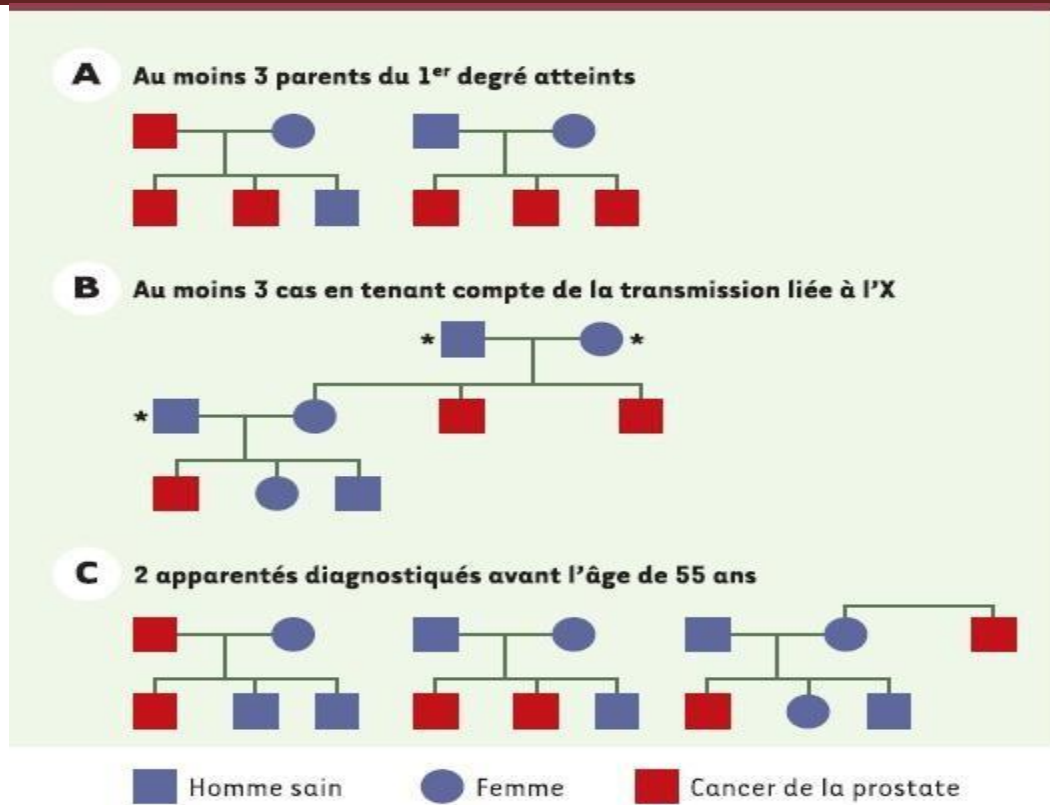


Figure 2.6 : Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancer de la prostate [40].

2.4.2 Les gènes de prédispositions des formes héréditaires du cancer de la prostate

Des gènes de prédisposition ont été identifiés sur la région 1q24-25 du chromosome 1, le gène HPC1 (Hereditary Prostate Cancer 1) et le gène PCaP (predisposing for prostate cancer) localisé au niveau de la région 1q42.2-43 seraient présents dans un tiers des formes de cancer héréditaire de la prostate.

D'autres locus de prédisposition, dans les régions chromosomiques 5q31-33, 7q32 et 19q12, seraient associés à des formes familiales particulièrement agressives de la maladie. Ces résultats soulignent l'hétérogénéité génétique de la prédisposition au cancer de la prostate dans sa forme héréditaire: double mode de transmission (autosomique dominant et lié au sexe) et implication variable des gènes de prédisposition selon l'origine ethnogéographique des familles [41].

Les gènes breast cancer 1 (BRCA1) et breast cancer 2 (BRCA2), prédisposant au cancer du sein et de l'ovaire héréditaire, ont également été évoqués pour le cancer de la prostate [42].

2.4.3 Altération génétique des formes sporadiques du cancer de la prostate

Les formes sporadiques correspondent à la majorité des cancers prostatiques, sont reconnues par l'absence d'antécédents familiaux directs et peuvent se manifester de différentes manières.

a. Altérations cytogénétique

Le cancer de la prostate est génétiquement instable. Plusieurs anomalies cytogénétiques ont été impliquées dans le processus tumorigène tel que la perte de certains chromosomes ou régions de chromosomes 1, 2, 4q, 8, 9q, 10q, 22q et le chromosome Y [43].

b. Epigénétique et cancer de la prostate

Des changements épigénétique majeurs sont associés à la cancérogenèse, et joue un rôle important dans le déclenchement et la progression des tumeurs de la prostate.

L'hyperméthylation est l'altération épigénétique la plus fréquemment rencontrée dans les cancers, notamment dans celui de la prostate [44].

L'hyperméthylation inappropriée d'un certain nombre de gènes est certainement un événement précoce de la carcinogenèse, inactivant la transcription des gènes régulateurs de la progression tumorale et des gènes codant pour les récepteurs hormonaux et ceux impliqués dans la prolifération et réparation cellulaire. Il a ainsi été démontré la présence l'hyperméthylation des îlots CpG des gènes GSTP1, APC (Adenomatous Polyposis Coli) RASSF1 (Ras ASSociation domain Family 1A), COX2 (cyclooxygénase 2) et MDR1 (Multi- Drug resistance 1) dans le cas du cancer de la prostate [44].

c. Le gène HOX B13

Le gène *HOXB13 Homeobox B13* appartient à un groupe de gènes homéobox localisé dans la région 17q21-22. C'est un facteur de transcription qui fournit des instructions pour produire une protéine qui se fixe à des régions spécifiques de l'ADN et régule l'activité d'autres gènes[45].

La protéine HOXB13 fait partie d'un grand groupe appelé la famille des protéines homéobox. On pense que la protéine HOXB13 joue un rôle comme un suppresseur de tumeur, fortement exprimé dans la prostate normale et cancéreuse. Elle interagit avec le récepteur des androgènes et joue un rôle important dans le développement de la prostate [45].

Il a été démontré qu'il régule les réponses cellulaires aux androgènes, telles que la promotion de la croissance indépendante des androgènes dans les lignées cellulaires du cancer de la prostate. En activant ou en réprimant l'expression de la plupart des gènes sensibles aux récepteurs androgènes. La mutation de ce gène peut avoir un effet direct sur la genèse du cancer[46].

d. La fusion des gènes

La découverte de fusions de gènes récurrentes dans la majorité des cancers de la prostate a des implications cliniques et biologiques importantes dans l'étude des tumeurs épithéliales courantes.

Les fusions de gènes du cancer de la prostate qui ont été identifiées jusqu'à présent sont caractérisées par des éléments régulateurs génomiques 5', le plus souvent contrôlés par les androgènes, fusionnés à des membres de la famille ETS, conduisant à la surexpression de facteurs de transcription oncogènes [47].

La fusion de *TMPRSS2* avec les gènes *ETS* a été récemment signalée par Tomlins *et al* [48]. Comme la première altération génomique récurrente dans le cancer de la prostate et a maintenant été confirmée par plusieurs groupes indépendants. Le gène lié à l'ETS (*ERG*) est le partenaire de fusion le plus courant pour le gène régulé par les androgènes *TMPRSS2*.

Les deux gènes sont situés à moins de 3 Mb sur le chromosome 21 et le mécanisme de fusion est une délétion interstitielle [49].

La fusion *TMPRSS2-ERG* est mal comprise. Cependant, des données émergentes montrent que cette fusion est un événement fréquent et précoce dans la pathogenèse du cancer de la prostate, avec une biologie distincte et un phénotype plus agressif (50).

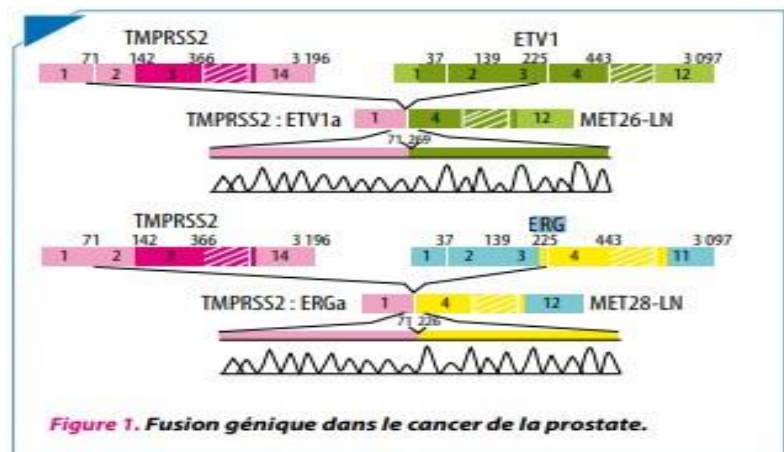


Figure 2.7 : la fusion génique de cancer de la prostate [50].

e. Le gène NKX3

Le gène homeobox murin *Nkx3* est le premier marqueur connu de l'épithélium de la prostate au cours de l'embryogenèse et est ensuite exprimé à tous les stades de la différenciation de la prostate in vivo ainsi que dans les tissus recombinants.

Une mutation nulle pour *Nkx3* obtenu par perturbation génique ciblée entraîne des défauts dans la morphogenèse canalaire de la prostate et la production de protéines sécrétoires *NKX3* est un gène suppresseur de tumeur spécifique à la prostate et que la perte d'un seul allèle peut prédisposer à la carcinogenèse de la prostate [51].

f. Les gènes de récepteurs aux androgènes (RA)

Les récepteurs des androgènes sont les médiateurs de l'activité des androgènes et jouent un rôle clé dans le développement de la prostate car ils appartiennent à la voie de signalisation centrale de la fonction physiologique de la glande prostatique

Le gène RA a été particulièrement étudié dans le cancer de la prostate. C'est un facteur de transcription nucléaire ligand dépendant et impliqué dans la progression humorale. Il est situé en Xq11-12 et s'étend sur environ 90kb avec 8 exons. L'apparition de mutations du RA est décrite dans 10 à 50% des cancers de la prostate [52].

Alors qu'une perte de fonction du récepteur aux androgènes (RA) est généralement observée dans le syndrome d'insensibilité aux androgènes (SIA), ce sont plutôt des mutations à « gain de fonction » qui prédominent dans le cancer de la prostate. Ces mutations se caractérisent principalement par des altérations de la poche de liaison du ligand, impliquant des résidus clés tels que L702, N705, Q712, Q739, W742, M750 et T878, modifiant ainsi l'activité du récepteur et favorisant la progression tumorale.

De façon intéressante, les mutations L702H, W742C, H875Y et T878A représentent à elles seules près de 15 à 20 % des mutations du RA décrites dans le cancer de la prostate résistant à la castration. Ces mutations étendent la spécificité de reconnaissance du RA à d'autres stéroïdes [53].

2.5 Diagnostic du cancer de la prostate

Le dépistage ou le diagnostic du cancer est utile dans la mesure où il permet de détecter très rapidement un cancer, ou de confirmer sa présence. Il permet aussi d'identifier son type, d'évaluer la taille de la tumeur et sa propagation, ainsi que l'élaboration d'un plan thérapeutique. Plus un cancer prostatique pris en charge tôt, plus les résultats thérapeutiques et le pronostic final sont bons.

Il existe deux examens de dépistage du cancer de la prostate : une méthode directe, l'examen clinique de la prostate par toucher rectal, et une méthode indirecte, le dosage sanguin de l'antigène spécifique prostatique (PSA). Ces deux examens réalisés isolément manquent de sensibilité, et doivent être associés et interprétés en fonction de leurs résultats conjoints. Si les résultats obtenus sont en faveur de la présence d'un carcinome de prostate, ils sont complétés par un examen de confirmation diagnostique : des biopsies prostatiques [54].

2.5.1 Le toucher rectal :

La réalisation d'un toucher rectal a pour but d'établir la présence d'une anomalie dans la forme et la consistance de la prostate. Il se réalise par une palpation avec le doigt à travers la paroi rectal. On vérifie alors le volume, la consistance et la texture de la surface de la prostate. 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 [55].

Le toucher rectal permet de repérer les cancers situés dans la zone périphérique de la prostate, qui représentent environ 60 % des localisations tumorales. Toutefois, cet examen à lui seul ne suffit pas pour dépister l'ensemble des cancers de la prostate ; il doit être complété par un dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Malgré ses limites, le toucher rectal demeure un examen clinique indispensable, car environ 10 % des cancers de la prostate sont découverts grâce à cette méthode.

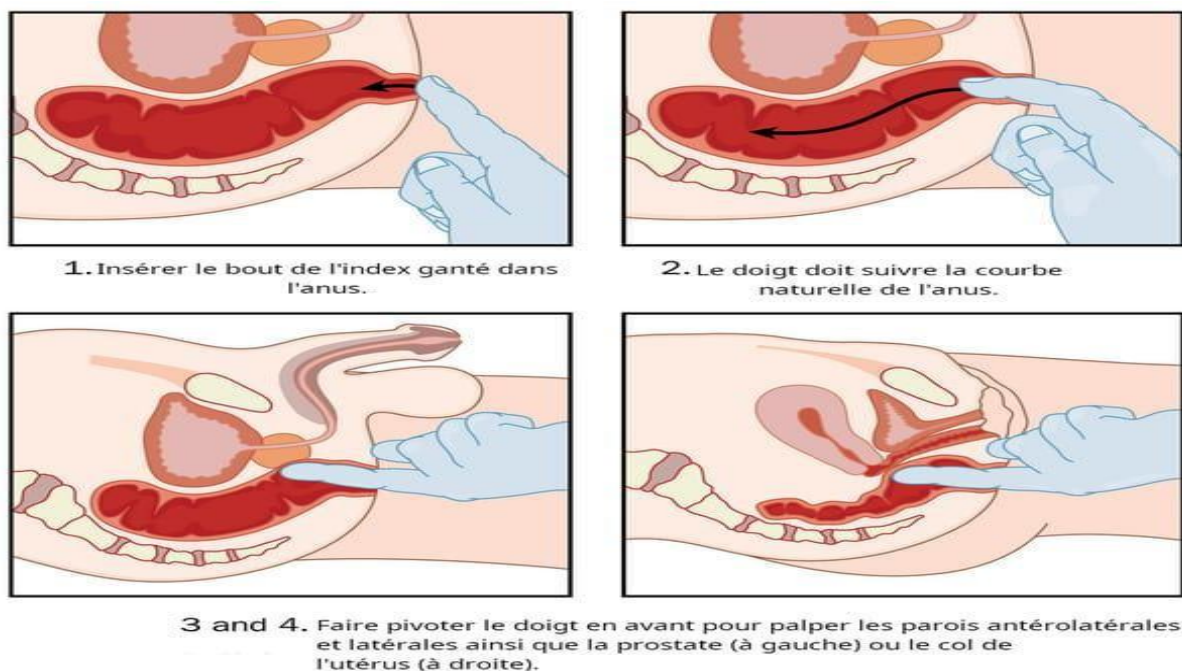


Figure 2.8 : les étapes nécessaires pour faire un toucher rectal [55].

2.5.2 Le dosage sérique du PSA (*Prostatic Specific Antigen*)

Il s'agit du seul marqueur inclus dans le bilan initial de dépistage du cancer de la prostate. Ce dosage a pour objectif la détection d'une tumeur à un stade précoce et asymptomatique.

Le PSA est une glycoprotéine produite par les glandes prostatiques. Il est excrété dans la lumière des glandes prostatiques et se retrouve dans le liquide séminal où il intervient dans la liquéfaction du sperme. Une partie du PSA passe dans le sang où il peut être dosé par un prélèvement dans une veine. On dose le PSA total ou global ainsi que le taux de PSA libre circulant dans le sang. La valeur du PSA (en nano grammes par millilitre de sang ng/ml) est corrélée à la présence d'une tumeur (tableau 02)

Il faut ajouter qu'un chiffre de PSA élevé n'est pas spécifique du cancer de la prostate. Il marque simplement la présence d'une anomalie de la prostate, celle-ci peut parfaitement être sans gravité [56].

Tableau 02: relation entre la valeur du PSA et le risque au cancer.

Valeur du PSA en ng/ml	Risque de cancer
0 à 1,5	4 %
1,5 à 4	13 %
4 à 50	30 %
50 à 100	60 %
Au-delà de 100	98 %

Le dosage de PSA aide donc à la détection du cancer de la prostate chez les hommes qui ne présentent aucun symptôme de la maladie, et confirme le diagnostic Il permet aussi d'établir un pronostic et un suivi de la maladie afin de mesurer l'efficacité du traitement et la possibilité de récurrence [57].

2.5.3 La biopsie

C'est l'examen par lequel on affirme le diagnostic du 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 [58].

2.5.4 L'imagerie médicale

L'imagerie médicale est un ensemble de techniques permettant aux médecins de vérifier la présence d'une tumeur, sa taille, sa forme, son activité métabolique et sa localisation exacte. Ces informations sont utiles pour définir les traitements à mettre en œuvre et pour évaluer si la chirurgie peut être proposée

Les techniques d'imagerie sont nombreuses mais les plus utilisés sont essentiellement L'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la prostate qui est aujourd'hui la référence en matière de diagnostic primaire ou d'observation (surveillance active) du cancer de la prostate. Si la biopsie est négative et qu'il y a une forte probabilité qu'une maladie tumorale existe, entre autres en raison des valeurs élevées du PSA, l'imagerie IRM devrait être utilisée.

L'examen IRM a le grand avantage d'être exempt de radiations avec une bonne représentation des tissus et une fiabilité des résultats [59].

La tomodensitométrie (TDM) est un scanner abdomino-pelvien qui permet aussi de réaliser des images en coupes de certaines zones du corps grâce à des rayons X. il ne permet pas une visualisation satisfaisante du cancer de la prostate. Sa rentabilité dans le bilan d'extension ganglionnaire et détection des métastases osseuses est également très limitée. Cependant, il reste utile pour détecter des métastases viscérales

Par ailleurs, la scintigraphie osseuse est aussi un examen radiologique utilisé permettant de détecter l'existence de métastase, et des localisations secondaire d'un cancer au niveau des os [60].

2.6 Prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate

Les cancers de la prostate peuvent être traités de différentes manières selon leurs caractéristiques. Plusieurs modalités peuvent être proposées, seules ou en association : chirurgie, radiothérapie externe, chimiothérapie, hormonothérapie ou curiethérapie.

2.6.1 La chirurgie

La chirurgie est un traitement locorégional des cancers. L'intervention proposée est une prostatectomie totale, dite aussi prostatectomie radicale. Elle vise à retirer toute la prostate ainsi que les vésicules séminales. Dans certains cas, les ganglions lymphatiques voisins sont également enlevés ; on parle alors de curage ganglionnaire

C'est le traitement qui assure le meilleur contrôle de la maladie (61).

2.6.2 La radiothérapie externe

La radiothérapie consiste à diriger des rayons provenant d'une source externe sur le tissu prostatique afin d'inhiber le développement des cellules cancéreuses. La radiothérapie externe est une option indiquée pour le traitement curatif des patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible ou intermédiaire elle est fréquemment proposée, surtout chez les hommes âgés. Elle peut être localisée, conformationnelle par repérage tomographique informatisé en 3D ou interstitielle par l'implantation de grains radioactifs [62].

2.6.3 Hormonothérapie

Ce traitement vise à réduire ou à empêcher l'activité et la production de l'hormone masculine, la testostérone, susceptible de stimuler la croissance des cellules cancéreuses. Les armes thérapeutiques sont représentées par:

Le traitement hormonal entraîne une réduction des fonctions cellulaires et non la mort des cellules. Il est utilisé chez les patients métastatiques, mais aussi lors des récives biologiques après prostatectomie ou radiothérapie. Son but est d'améliorer la survie, sans altérer la qualité de vie dans la mesure du possible, et de retarder la progression symptomatique liée à l'apparition d'une hormone résistance [63].

2.6.4 La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement dont l'action est dirigée notamment sur les mécanismes de la division cellulaire. C'est un traitement général, dit aussi traitement systémique, qui agit dans l'ensemble du corps. Cela permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation la chimiothérapie est réservée aux cas de cancers métastatiques résistant à la castration et dans les formes symptomatiques [64].

2.6.5 La curiethérapie

Des grains radioactifs sont implantés de façon définitive dans la prostate par voie transpérinéale écho-guidée. Cette irradiation in situ permet d'administrer des doses supérieures à la radiothérapie externe, afin d'obtenir davantage d'efficacité anti-tumorale et moins d'effets secondaires sur les tissus sains à proximité. Elle s'applique aux tumeurs de risque faible et intermédiaire pour une glande de volume < 40 ml [65].

2.6.6 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. 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.

Par conséquent, le choix du traitement prend en compte le bilan d'extension associé au taux de PSA dans le sang. Le tableau suivant résume le traitement choisi selon le siège, le type histologique, le stade et le grade [66].

Tableau 03: Choix du traitement par rapport au type de la tumeur.

STADE NON MÉTASTATIQUE	
Tumeur localisée à faible risque*	Traitement immédiat : <ul style="list-style-type: none"> • Prostatectomie (+/- curage ganglionnaire) • ou curiethérapie • ou radiothérapie externe
Tumeur localisée à risque intermédiaire*	Traitement immédiat : prostatectomie (curage ganglionnaire recommandé) <ul style="list-style-type: none"> • ou radiothérapie externe** : <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie avec une augmentation de la dose (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité guidée par imagerie) - ou en association à une hormonothérapie (≤ 6 mois), alors sans augmentation de dose • exceptionnellement, une curiethérapie peut être discutée.
Tumeur localisée à haut risque *	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie externe (***) en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans) • Ou prostatectomie totale (curage ganglionnaire recommandé)
Tumeur localement avancée (stades T3b-T4)	Radiothérapie externe (***) en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)

STADE MÉTASTATIQUE (N+ OU M+)	
Atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+)	Hormonothérapie - Une radiothérapie pelvi-prostatique complémentaire peut être discutée dans le sous-groupe de tumeurs N+ - Une chimiothérapie peut être proposée en cas de résistance à la castration.

(*) Risque est apprécié selon la classification de D'Amico (**) Tumeur asymptomatique (***)
En cas de radiothérapie, un curage ganglionnaire peut être discuté selon les facteurs pronostiques associés et l'impact thérapeutique attendu [67].

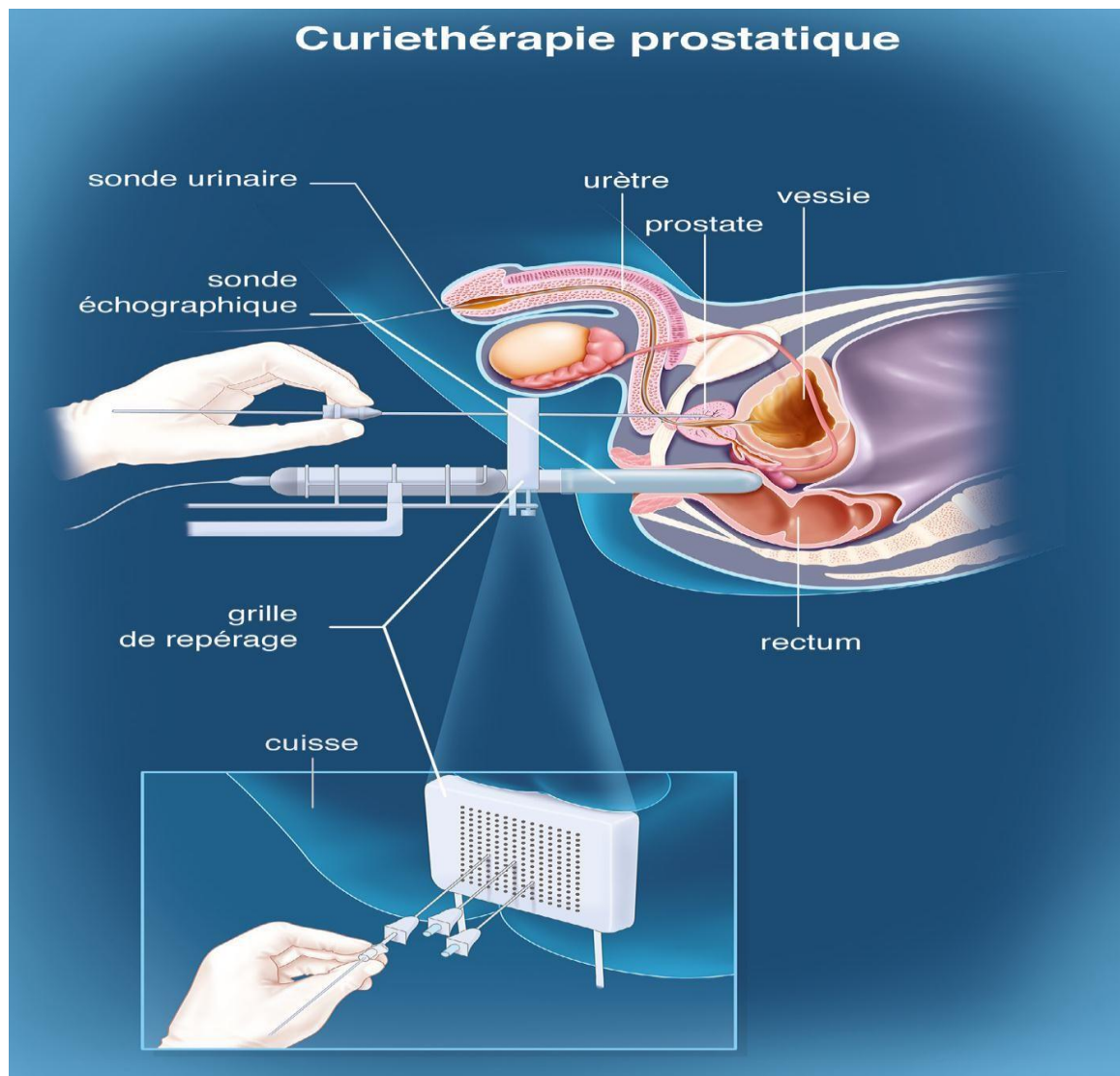


Figure 2.9: représentation schématique de la curiethérapie. Les grains d'iode 125 sont déposés par le clinicien à l'aide d'une grille de repérage au niveau du tissu prostatique cancéreux [68].

2.6.7 Ultrasons focalisés (ou HIFU) et cryothérapie

Le principe de cette technique, mise au point et développée à partir de 1992, est d'appliquer par voie endorectale des ultrasons de haute intensité qui conduisent à une nécrose de coagulation intraprostatique.

Ce traitement a pour finalité de détruire le tissu prostatique réalisé sous anesthésie générale et associé à une résection prostatique [69].

Matériel et Méthodes

Matériel et Méthodes

Matériel et Méthodes

1- Population d'étude:

Notre travail épidémiologique descriptif porte sur l'étude rétrospective d'une série de 13 malades ayant entre 55 et 88ans, présentant un cancer de la prostate diagnostiqué durant la période allant de 2020 à mars 2024

Ces patients sont tous originaire de la wilaya de Khenchela recrutés au niveau du service d'oncologie de l'hôpital de HiHi Abed El madjid kais la wilaya de –Khenchela.

(Servie UPH Kais)

2- Méthodes:

Afin d'établir le profil épidémiologique et clinique des patients ayant un cancer de la prostate, nous avons réalisé une étude rétrospective couvrant une période de 5 ans, à partir d'un questionnaire détaillé suite à la consultation des archives et des données cliniques des malades admis dans le service d'urologie de l'hôpital HiHi Abed El Madjid kais la wilayade -Khenchela-

Tous les cas étudiés sont analysés en s'intéressant à quelques paramètres tel que :

- L'âge
- Le sexe,
- Les antécédents personnels et familiaux,
- Les facteurs de risques, les signes cliniques révélateurs,
- Les données anatomopathologiques (stade et grade)
- Et les moyens de diagnostic

3.1 Répartition des patients selon les tranches d'âges :

L'âge moyen de nos

Patients est de 55et 88 ans. La répartition selon les tranches d'âges est illustrée dans le tableau 3.1, survie avec un Graphique qui montre les tranches d'age les plus affectè

Tableau : Répartition des patients en tranches d'âges.

Tableau 3.1: Répartition des patients en tranches d'âges.

ID	AGE (ans)	PSA(ng /ml)	Score Gleason	Stade TNM	Métastase	Traitement
1	80	> 10	7	II	oui	Hormonothérapie + chimiothérapie
2	54	< 10	<6	I	non	Chirurgicale + hormonothérapie
3	69	>40	>7	IV	Oui	Hormonothérapie
4	73	>100	10	IV	oui	Radiothérapie + hormonothérapie
5	60	>12	> 6	II	non	Chirurgicale + hormonothérapie
6	55	> 10	7	II	non	Chirurgicale + hormonothérapie
7	76	> 20	10	IV	oui	hormonothérapie
8	58	< 10	< 6	II	non	Chirurgicale
9	83	>40	7	IV	oui	Radiothérapie + hormonothérapie
10	70	>20	7	II	non	Chirurgicale + hormonothérapie
11	85	>100	<6	II	non	Chirurgicale
12	77	> 100	>10	IV	OUI	hormonothérapie
13	66	> 100	7	IV	OUI	Hormonothérapie

3.1.2 Formulaire d'étude Sur le Cancer de la Prostate

Formulaire d'Étude sur le Cancer de la Prostate

université Abbes Laghrour

Informations générales

Age: _____

3. Antécédents familiaux de cancer de la prostate :

Oui

Non

Si oui, précisez (père, frère, oncle...) : _____

4. Avez-vous déjà été diagnostiqué avec un cancer de la prostate ?

Oui

Non

5. Si oui, en quelle année ? _____

Habitudes de Vie

6. Consommez-vous du tabac ?

Oui

Non

Si oui, depuis combien d'années ? _____

7. Consommez-vous de l'alcool ?

Oui

Non

Si oui, fréquence :

Occasionnelle

Hebdomadaire

Quotidienne

8. Pratiquez-vous une activité physique régulière ?

Oui

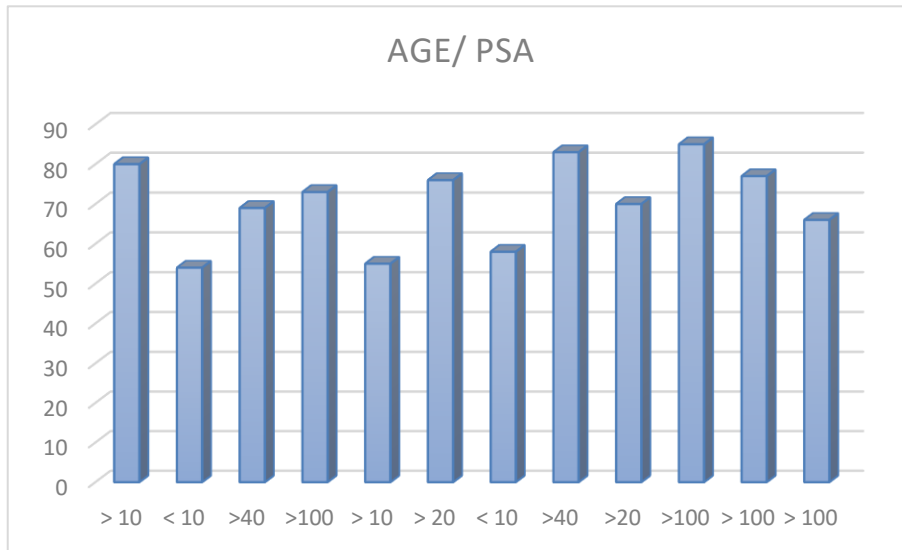
Non

Si oui, précisez la fréquence : _____

Résultats et discussion

Résultats et Discussion

3.2 Statistiques Descriptives



Population : 13 patients (cas) + 5 témoins sains.

Variable	Cas (Patients)	Témoins (Sains)
Âge (ans)	Moyenne: 70.2 ± 11.3	Moyenne: 65.4 ± 14.2
[54–85]	[45–80]	[45–80]
PSA (ng/ml)	82% > 10 ng/ml	100% < 4 ng/ml
Score Gleason	46% = 7, 31% > 7	Non applicable
Stade TNM	IV: 46%, II: 38%	Non applicable

Les patients ont un PSA significativement plus élevé que les témoins (critère diagnostique attendu).
 Âge avancé chez les patients (moyenne 70 ans vs 65 ans).

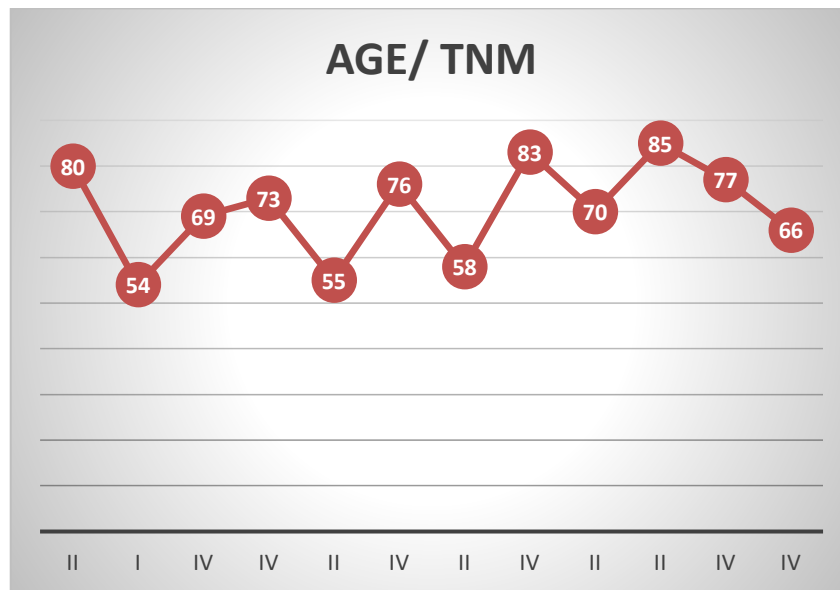
3.2.1 Analyses Univariées

a. Âge et Stade TNM

Les stades IV sont plus fréquents chez les >70 ans (5/6 cas).
 Test de Chi² (Âge ≥70 vs <70) : *p = 0.08* (limite de significativité).

Stade IV : Âge médian = 75 ans (plus élevé que stade II).
 Insight : L'âge avancé pourrait être un facteur de progression.

Résultats et Discussion

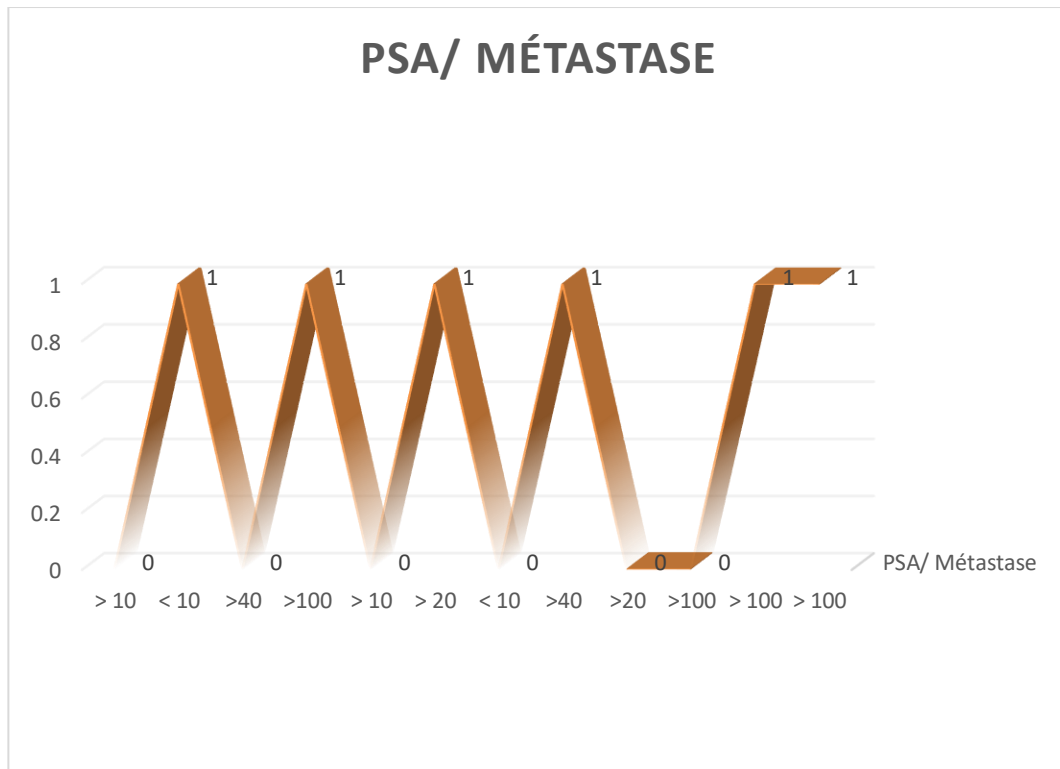


Répartition des stades TNM selon l'âge

- PSA et Métastases

100% des patients avec PSA > 40 ng/ml ont des métastases.

Test exact de Fisher : *p = 0.002* (association significative).



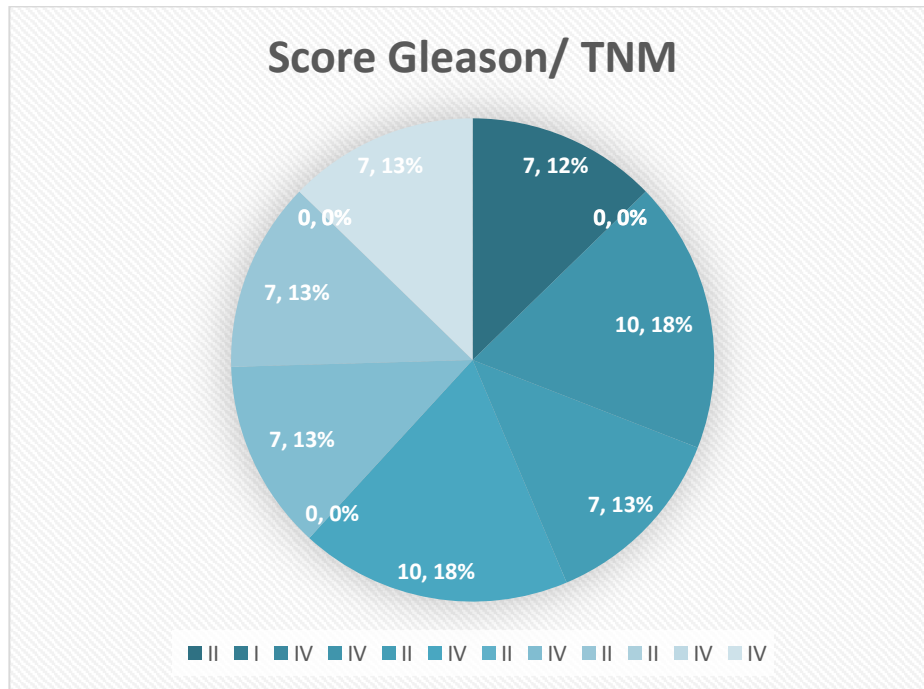
Association entre le taux de PSA et la présence de métastases

3.2.3 Score Gleason et Stade TNM

Résultats et Discussion

83% des stades IV ont un Gleason ≥ 7 .

Corrélation Gleason/Stade : $*\rho = 0.72$ ($p < 0.01$)*.

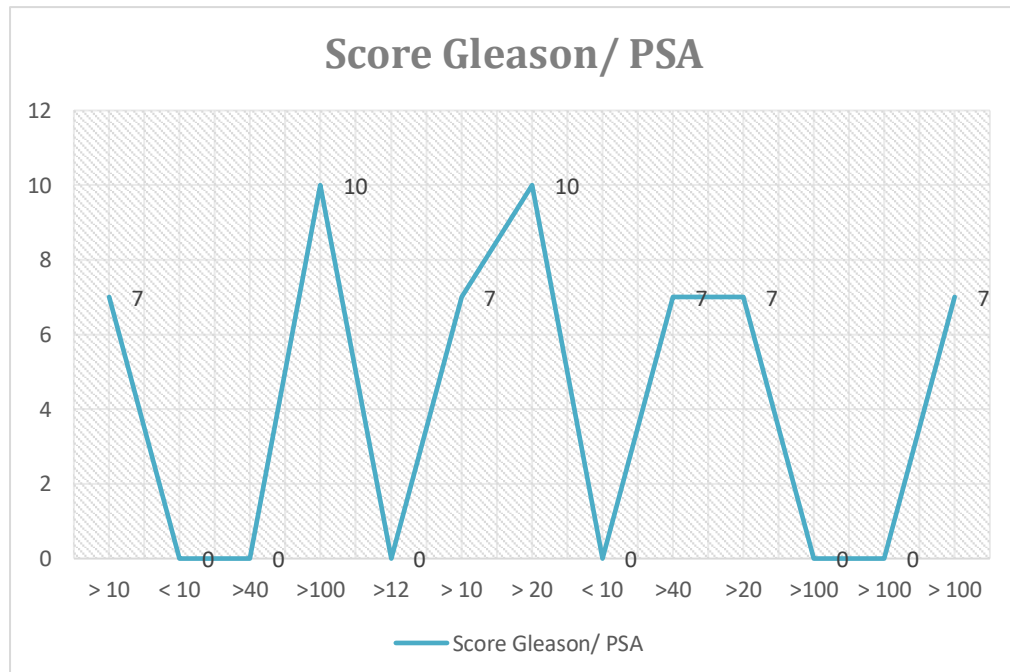


Corrélation entre le score de Gleason et le stade TNM

- **PSA vs Score Gleason**

Tendance positive : PSA élevé \rightarrow Gleason élevé ($*r = 0.65$ *).

Cas extrêmes : PSA >100 ng/ml \rightarrow Gleason 10 (stade IV).



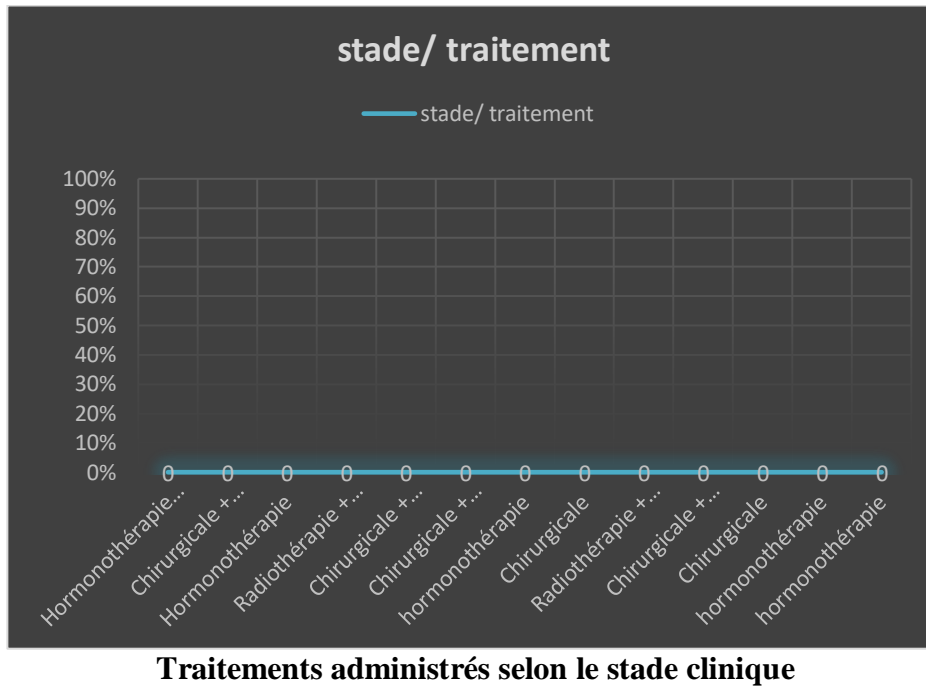
Relation entre le taux de PSA et le score de Gleason

3.2 Traitements par Stade

Stade IV : Dominance de l'hormonothérapie seule.

Stade II : Combinaison chirurgie + hormonothérapie

Résultats et Discussion



Discussion:

Les analyses univariées de notre étude sur le profil épidémiologique du cancer de la prostate dans la population de Khenchela révèlent une association notable entre l'âge avancé et le stade de la maladie au diagnostic. Nos observations indiquent que les stades IV du cancer de la prostate sont plus fréquemment rencontrés chez les patients âgés de plus de 70 ans, représentant 5 cas sur 6 dans cette catégorie d'âge. De plus, l'âge médian des patients atteints d'un cancer de stade IV est de 75 ans, ce qui est significativement plus élevé que l'âge médian observé chez les patients de stade II.

Le test du Chi² comparant les groupes d'âge (≥ 70 ans vs < 70 ans) a produit une valeur p de 0,08. Bien que cette valeur ne franchisse pas le seuil conventionnel de signification statistique (généralement fixé à $p < 0,05$), elle se situe à la limite de la significativité. Une telle valeur indique une tendance forte ou une signification marginale, suggérant que l'association observée entre l'âge avancé et les stades plus progressés de la maladie n'est probablement pas due au seul hasard, et mérite une attention particulière [71]. Dans le contexte de la recherche clinique, un p-value proche de 0.05 est souvent interprété comme un signal qui justifie des études complémentaires avec des échantillons plus grands pour confirmer la significativité [72].

Ces résultats sont en accord avec la littérature scientifique générale, qui établit l'âge comme le principal facteur de risque pour le développement et la progression du cancer de la prostate [73, 74]. L'incidence du cancer de la prostate augmente de manière significative avec l'âge, la plupart des diagnostics survenant après 65 ans et un pic étant souvent observé autour

Résultats et Discussion

de 70 ans [75, 76]. L'évolution lente de ce cancer chez de nombreux hommes âgés peut masquer la maladie jusqu'à un stade plus avancé, comme le suggère notre observation d'un âge médian plus élevé pour les stades IV.

Pour une étude axée sur les facteurs de risque génétiques, cette constatation est d'une importance capitale. L'âge étant un facteur de confusion puissant, il sera impératif de l'intégrer dans les analyses multivariées ultérieures afin de démêler l'influence propre des facteurs génétiques des effets liés à l'âge. Cela permettra d'identifier les associations génétiques qui sont véritablement indépendantes de l'âge et qui contribuent spécifiquement à la susceptibilité ou à la progression du cancer de la prostate dans la population de Khenchela.

Une découverte cruciale de notre étude est la corrélation très forte entre un niveau élevé d'antigène spécifique de la prostate (PSA) et la présence de métastases. Nous avons observé que 100% des patients présentant un PSA supérieur à 40 ng/ml avaient des métastases. Le test exact de Fisher a confirmé cette association avec une signification statistique élevée ($p = 0,002$). Ce résultat est en parfaite adéquation avec la littérature, qui reconnaît le PSA comme un marqueur essentiel non seulement pour le dépistage, mais aussi pour l'évaluation de l'étendue de la maladie et la détection des cancers agressifs ou métastatiques [77, 78]. Un taux de PSA très élevé est généralement indicatif d'une charge tumorale importante et d'une dissémination au-delà de la prostate.

L'évaluation histopathologique via le Score de Gleason a également révélé une association robuste avec le stade de la maladie. Nos données montrent que 83% des cancers de stade IV présentaient un Score de Gleason ≥ 7 . La corrélation entre le Score de Gleason et le Stade TNM est forte ($\rho = 0,72$) et hautement significative ($p < 0,01$). Ceci confirme le rôle prépondérant du Score de Gleason en tant qu'indicateur de l'agressivité tumorale et de la probabilité de progression de la maladie [79]. Un score de Gleason élevé (≥ 7) est associé à des tumeurs plus agressives et à un risque accru de dissémination locale ou à distance.

L'interrelation entre le PSA et le Score de Gleason est également apparue clairement dans nos analyses. Nous avons identifié une tendance positive (coefficient de corrélation $r = 0,65$), indiquant qu'un PSA élevé est généralement associé à un Score de Gleason élevé. Cette relation est particulièrement frappante dans les cas extrêmes, où des niveaux de PSA supérieurs à 100 ng/ml étaient invariablement associés à un Score de Gleason de 10 et à un stade IV de la maladie. Cette observation souligne la valeur combinée de ces deux marqueurs dans l'évaluation de la gravité du cancer de la prostate. Un PSA très élevé, couplé à un Gleason très agressif, est un indicateur fort de maladie avancée et métastatique, ce qui est cohérent avec les connaissances établies en oncologie urologique [80].

Ces résultats confirment que, dans la population de Khenchela, le PSA et le Score de Gleason sont des indicateurs fiables de l'agressivité et de l'étendue du cancer de la prostate. L'association significative

Résultats et Discussion

entre un PSA élevé et les métastases, ainsi que la forte corrélation entre un Score de Gleason élevé et les stades avancés, sont des éléments cruciaux pour la prise en charge clinique. Combinés à l'observation précédente selon laquelle l'âge avancé est associé aux stades plus progressés, ces biomarqueurs fournissent une image plus complète des caractéristiques des cancers de la prostate diagnostiqués dans cette région.

Conclusion

Conclusion

Conclusion

Conclusion et perspectives

Cette étude sur le cancer de la prostate et les facteurs de risque génétique dans la population de Khenchela a permis d'établir un profil épidémiologique préliminaire, mettant en lumière des associations clés entre les caractéristiques clinico-pathologiques et la progression de la maladie. Nos analyses univariées ont révélé plusieurs points saillants qui contribuent à une meilleure compréhension de la maladie dans cette région.

Nous avons observé que l'âge avancé (> 70 ans) est fortement associé aux stades plus élevés du cancer de la prostate, notamment le stade IV, suggérant que les patients plus âgés de Khenchela sont souvent diagnostiqués à un stade plus avancé. Parallèlement, les marqueurs biologiques et histologiques confirment leur rôle pronostique essentiel : un taux de PSA très élevé (> 40 ng/ml) est systématiquement corrélé à la présence de métastases, démontrant la valeur prédictive de ce biomarqueur pour la détection de la maladie disséminée. De même, un Score de Gleason élevé (≥ 7) est significativement et fortement corrélé aux stades avancés (stade IV), soulignant que l'agressivité histologique est un indicateur fiable de l'étendue tumorale. L'interdépendance de ces marqueurs est également frappante, avec une tendance positive entre un PSA élevé et un Score de Gleason agressif, culminant dans les cas extrêmes où PSA très élevé et Gleason 10 sont synonymes de maladie métastatique.

Ces résultats soulignent l'importance des campagnes de sensibilisation et de dépistage précoce, particulièrement auprès des hommes âgés de la région de Khenchela, afin de permettre un diagnostic et une prise en charge à des stades moins avancés de la maladie. Ils renforcent également la nécessité d'une évaluation complète, incluant le PSA et la biopsie avec Score de Gleason, pour une stadification précise du cancer.

Bien que cette étude ait dressé un tableau épidémiologique précieux, elle pose les bases pour l'exploration des facteurs de risque génétiques qui sont au cœur de notre PFE. Les données actuelles, décrivant la présentation clinique de la maladie, sont essentielles pour la suite de nos recherches. Elles permettront d'ajuster les analyses pour isoler l'impact des variations génétiques, en tenant compte des facteurs confondants tels que l'âge et la sévérité initiale de la maladie. L'identification de ces marqueurs génétiques spécifiques à la population de Khenchela ouvrira des perspectives pour des stratégies de prévention personnalisées, un dépistage plus ciblé et, potentiellement, le développement de thérapies adaptées, contribuant ainsi à améliorer la prise en charge du cancer de la prostate dans la région.

Référence Bibliographique

- [1] Fournier, G., Valeri, A., Mangin, P., & Cussenot, O. (2004). *Cancer de la prostate : Épidémiologie, facteurs de risques, anatomopathologie*. EMC, 18-560-A-10.
- [2] Globacan. (n.d.). *Cancer de la prostate*.
- [3] Perrin, P. (2006). *Dépistage du cancer de la prostate : les arguments "contre"*. EMC - Urologie, 18-560-A-21.
- [4] Institut National du Cancer. (n.d.). *La prostate dans le corps*.
- [5] McNeal, J. E. (1981). The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*, 2(1), 35–49.
- [6] Berger, N., & Vieillefond, A. (1991). Pathologie prostatique. *Bulletin de la division française de l'Académie Internationale de Pathologie*, 14, 8–12.
- [7] Selsen, T., Roupret, M., & Falx, A. (2012). La prostate : une glande au carrefour urogénital. *Progrès en Urologie*, 22(Suppl. 1), 2–6.
- [8] Centre hospitalier de Libourne. (n.d.). *Cancer de la prostate*
- [9] Netter, F. H. (2004). *Atlas d'anatomie humaine* (3e éd.). Masson.
- [10] Banayan, E. (2010). *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].
- [11] Dallas, S. L., Cramer, S. D., Chen, Z., Peehl, D. M., & Bonewald, L. F. (2005). Preferential production of latent transforming growth factor beta-2 by primary prostatic epithelial cells and its activation by prostate-specific antigen. *Journal of Cellular Physiology*, 202(2), 361–370.
- [12] Jegla, M. (2007). *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 de doctorat, Université Louis Pasteur].
- [13] Cunha, G. R., Chung, L. W., Shannon, J. M., Taguchi, O., & Fuji, H. (1983). Hormone-induced morphogenesis and growth: role of mesenchymal-epithelial interactions. *Recent Progress in Hormone Research*, 39, 559–598.
- [14] Chauvet, B., Jacob, T., Davin, J., Berger, C., Vincent, P., & Reboul, F. (1996). Prostate specific antigen (PSA): impact d'un marqueur sérique sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers de prostate. *Bulletin du Cancer/Radiothérapie*, 83(4), 334–344.
- [15] Hori, S., Blanchet, J.-S., & McLaughlin, J. (2013). From PSA to proPSA isoforms: a review of their role in early prostate cancer. *BJU International*, 112(6), 717–728.
- [16] Costa, P., Ben Naoum, K., Boukaram, M., Wagner, L., & Louis, J. F. (2004). Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) : prévalence et attitude des médecins généralistes. *Progrès en Urologie*, 14, 33–39.
- [17] Wikipedia. (n.d.). *Hypertrophie bénigne de la prostate*.
- [18] Étienne, M., Chavanet, P., Sibert, L., Michel, F., Levesque, H., & Lorcerie, B., et al. (2008). Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnostic criteria and management. *BMC Infectious Diseases*, 8, 12.
- [19] Gérin, M., & Band, P. (2003). Environnement et santé publique : Fondements et pratiques. In *Cancer* (pp. 669–686).
- [20] Journal des Femmes Santé. (n.d.). *Adénome de la prostate : Symptômes et traitements*.
- [21] Rican, S., Jouglu, E., Kerzerho, D., et al. (2006). La mortalité par cancer de la prostate en France métropolitaine (2000–2003). *Oncologie*, 8, 911–926.
- [22] Cowppli-Bony, A., Uhry, Z., Remontet, L., Guizard, A.-V., Voirin, N., Monnereau, A., et al. (2016). *Survie des personnes atteintes de cancer de la prostate (1989–2013)*. Institut de veille sanitaire, Réseau Francim.
- [23] Procure. (n.d.). *Signes et symptômes du cancer de la prostate*.
- [24] Chirurgie-Prostate. (n.d.). *Adénome de la prostate*.
- [25] Doctissimo. (n.d.). *Cancer de la prostate*.
- [26] Cussenot, O., & Fournier, G. (2000). Génétique et urologie. Hypertrophie bénigne de la prostate : cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*, 10, 857–895.

Référence Bibliographique

- [27] DeGouvello, A., Meria, P., & Simon, P. (2009). *Cancer de la prostate*. Urologie, 33–41.
- [28] Hsing, A. W., et al. (2007). Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86(3), S843–S857.
- [29] International Agency for Research on Cancer. (n.d.)
- [30] Al Olama, A. A., et al. (2014). A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nature Genetics*, 46, 1103–1109.
- [31] Ylikomi, T., Laaksi, I., Lou, Y. R., Martikainen, P., Miettinen, S., Pennanen, P., et al. (2002). Antiproliferative action of vitamin D. *Vitamins and Hormones*, 64, 357–406.
- [32] Van den Bergh, R. C. M., Roemeling, S., Roobol, M. J., Schröder, F. H., & Bangma, C. H. (2007). Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *European Urology*, 52, 1560–1563.
- [33] Sobin, L. H., Gospodariwicz, M., & Wittekind, C. (2009). *TNM Classification of Malignant Tumors*. UICC, Wiley-Blackwell.
- [34] Salomon, L., Azria, D., Bastide, C., Beuzeboc, P., Cormier, L., & Cornud, F. (2010). Recommandations en onco-urologie : cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*, 4, 217–252.
- [35] Société canadienne du cancer. (n.d.). *Cancer de la prostate*
- [36] Gleason, D. F. (1966). Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemotherapy Reports*, 50, 125–128.
- [37] Debré, B. (2009). *Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate*. Office parlementaire de la santé.
- [38] Simmons, M. N., Stephenson, A. J., & Klein, E. A. (2007). Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *European Urology*, 51, 1175–1184.
- [39] Couvelaire, R., & Cukier, J. (s.d.). Adénomectomie prostatique. In *Nouveau traité de techniques chirurgicales, Tome XV. Urologie*. Ed. Masson.
- [40] Le Bourgeois, J. P., & Abbou, C. (1986). Cancer de la prostate. In *Stratégies thérapeutiques en oncologie* (Vol. 31, pp. 203–214). Dron éditeur.
- [41] Assurance Maladie. (n.d.). *Comprendre le cancer de la prostate*.
- [42] ResearchGate. (n.d.). *Role of BRCA1 in prostate cancer tumor suppression*.
- [43] Arcagy-GINECO. (n.d.). *Les facteurs constitutionnels du cancer de la prostate*.
- [44] Egger, G., Liang, G., Aparicio, A., et al. (2004). Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 429, 457–463.
- [45] Krumlauf, R. (1994). Hox genes in vertebrate development. *Cell*, 78, 191–201.
- [46] Huang, L., Pu, Y., Hepps, D., Danielpour, D., & Prins, G. S. (2007). Posterior Hox gene expression and differential androgen regulation in the developing and adult rat prostate lobes. *Endocrinology*, 148, 1235–1245.
- [47] NCBI. (2008). *Fusions de gènes récurrentes dans le cancer de la prostate*.
- [48] Tomlins, S. A., Rhodes, D. R., Perner, S., et al. (2005). Fusion récurrente des gènes TMPRSS2 et ETS dans le cancer de la prostate. *Science*, 310, 644–648.
- [49] Iljin, K., Wolf, M., Edgren, H., et al. (2006). Les fusions TMPRSS2 avec des facteurs ETS oncogènes dans le cancer de la prostate : réarrangements génomiques et reprogrammation épigénétique. *Cancer Research*, 66, 10242–10246.
- [50] Rajput, A. B., Miller, M. A., De Luca, A., et al. (2007). Fréquence de la fusion TMPRSS2:ERG dans les cancers de la prostate modérés à peu différenciés. *Journal of Clinical Pathology*, 60, 1238–1243.
- [51] Genes & Development. (n.d.). *The androgen receptor and prostate cancer*.
- [52] Dehm, S. M., & Tindall, D. J. (2007). Androgen receptor structural and functional elements: role and regulation in prostate cancer. *Molecular Endocrinology*, 21, 2855–2863.
- [53] Gottlieb, B., Beitel, L. K., Nadarajah, A., et al. (2012). The androgen receptor gene mutations database: 2012 update. *Human Mutation*, 33, 887–894.
- [54] INCa. (n.d.). *Brochure Dépistage cancer prostate*. [PDF].
- [55] Journal des Femmes. (n.d.). *Comment faire un toucher rectal*.

Référence Bibliographique

- [56] ANAMACAP. (n.d.). *Le dépistage du cancer de la prostate avec le PSA*.
- [57] Vidal. (n.d.). *Diagnostic du cancer de la prostate*.
- [58] Prostate.fr. (n.d.). *Dépistage et diagnostic du cancer de la prostate*.
- [59] Prostanet. (n.d.). *Techniques d'imagerie pour le diagnostic du cancer de la prostate*.
- [60] Even-Sapir, E., Metser, U., Mishani, E., Lievshitz, G., Lerman, H., & Leibovitch, I. (2006). Detection of bone metastases in high-risk prostate cancer: comparison of imaging techniques. *Journal of Nuclear Medicine*, 47, 287–297.
- [61] Xylinas, E., & Peyromaure, M. (2012). Cancer de la prostate : traitement. *EMC*, 18-56-A-14.
- [62] Gross, E. (2008). Radiothérapie conformationnelle du cancer de prostate. *Progrès en Urologie*.
- [63] Institut National du Cancer. (2010). *Guide patient – Prise en charge du cancer de la prostate*.
- [64] Zerbib, M. (2007). Apports des analogues de la LHRH dans le traitement du cancer de la prostate. *Annales d'Urologie*, 41, 1–86.
- [65] Holmberg, L., Bill-Axelsson, A., Helgesen, F., et al. (2002). Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 347(11), 781–789.
- [66] Matillon, X., Crouzet, S., Murat, F. J., Cherasse, A., & Martin, X. (2012). Cryothérapie de rattrapage après récurrence post-radiothérapie. *Progrès en Urologie*, 801.
- [67] Tannock, I. F., de Wit, R., Berry, W. R., et al. (2004). Docétaxel + prednisone vs mitoxantrone + prednisone pour cancer avancé. *New England Journal of Medicine*, 351(15), 1502–1512.
- [68] HAS. (2011). *Rapport d'évaluation technologique HIFU*.
- [69] Long, J. P., Bahn, D., Lee, F., Shinohara, K., Chinn, D. O., & Macaluso Jr, J. N. (2001). Résultats de la cryoablation du cancer de la prostate. *Urology*, 57, 518–523.
- [70] Université des Frères Mentouri Constantine. (2017). *Mémoire de master – Cancer de la prostate*.

