



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biochimie/Biologie Cellulaire et Moléculaire : قسم

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Analyse Protéomique et Santé

Thème

**CANCER DE LA PROSTATE
(ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE)**

Présenté et soutenu par : BELABED ZAKET

Le : 02/06/2015

BOUAMAMA ASMA

Jury d'évaluation :

Président:	ZITOUNI ABD ELBAKI	MC. Université Frère Montouri Constantine.
Encadreur :	ATTALAH SALAH	Pr . Université Frère Montouri Constantine.
Co-Encadreur :	DJEKOUN RACHID	Pr. CHU Ibn Badis Constantine.
Examineur :	KHODJA DJAMEL	MC-A. Université Constantine1.

*Année universitaire
2014 - 2015*

REMERCIEMENTS

*Suite à l'aboutissement de ce travail, nous tenons
d'abord à remercier*

ALLAH qui nous a donné vigueur et opiniâtreté

*Notre encadreur Dr. Attalah saleh et co-encadreur
Prof. Djekkoun rachid pour la confiance qu'ils nous a
accordé, leurs encouragements, et leurs précieux conseils*

Mlle Touati sabrina pour ses orientations altruistes

*L'ensemble des travailleurs du CHU de Constantine
service D'onco-radiothérapie surtout les archivistes*

*Encore une fois prof. Djekkoun pour toute l'aide qui
nous a prodigué .*

Merci

DÉDICACES

Je dédie ce modeste travail à

Ma très chère et douce mère

Mon très cher père

*pour lesquels je prie ALLAH Tout Puissant pour
qu'Il leur prête une longue vie, gorgée de santé et de
prospérité.*

Et aussi mon marie Borhane et ma belle famille

Pour mes chers frères Cherif et sa femme Kkaoula

et Salah Eddine

Pour mes Chères sœurs

Nadjla, et sa petite famille

Lamia et sa petite famille

Et Khaoula et son fiancé

Pour mes très chères amies

Ryma, Imen, Boutheina

Mes chères collègues du travail Amel et Ranya

A toutes la promotion du Masters

Analyse Protéomique et Santé

2014-2015

ASMA

Dédicaces

Je dédie cette thèse à

«À Dieu le tout puissant, le très Miséricordieux. Que toute la gloire revienne à Allah qui par sa puissance et sa Majesté, m'a soutenu durant tout mon cycle et m'a donné le courage, la force et santé nécessaires pour la réalisation de ce travail».

À ma très chère mère : Naima Merrad, la plus belle chose dans ma vie. Aucune dédicace ne serait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge de l'adulte.

À mon cher Père : Mohamed El Saleh, pour sa patience, sa confiance.

À ma chère sœur : Darine, et mes chers frères : Ahmed, Abd El Aziz, Rabie et Wail.

À mes proches amies : Amel, Faiza, Soumia, Houda, Aya, Sofia, Amina, Meriem, Hadjer, Afaf, Sousou, Nassima, Imen.

À mon oncle Amar et sa femme Arifa.

À mes chères tantes Fatima, Rachida et Cherifa.

Et à toute ma famille.

BAKET

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1 INTRODUCTION GENERALE

I. INTRODUCTION	1
-----------------------	---

CHAPITRE 2 LA PROSTATE

I. DEFINITION	3
II. ANATOMIE DE LA PROSTATE	3
1. Une Zone De Transitionnelle	4
2. Une zone périphérique.....	4
3. Une Zone Centrale.....	4
III. HISTOLOGIE DE LA PROSTATE :	4
1. Épithélium Prostatique (Le Tissu Glandulaire).....	5
2. Stroma prostatique (le tissu non glandulaire) :.....	5
3. Récepteurs Aux Androgènes (RA).....	6
a. La structure du récepteur androgène (RA)	6
b. Mécanisme d'action des récepteur androgène (RA).....	8
IV. INTERACTION EPITHELIUM-MESENCHYME	9
V. REGULATION CELLULAIRE DE LA CROISSANCE PROSTATIQUE	10
VI. LES SECRETIONS PROSTATIQUES EPITHELIALES	10
1. Secrétions Non Protéiques	10
2. Secrétions protéiques.....	11
VII. PATHOLOGIE.....	11

CHAPITRE 3 CANCER DU PROSTATE

I. DEFINITION	12
---------------------	----

II. EPIDEMIOLOGIE.....	13
III. SYMPTOMES.....	14
IV. FACTEURS DE RISQUE.....	15
a. L'âge.....	15
b. Facteur Génétique.....	15
c. Le Tabac et L'alcool.....	15
d. Facteurs Hormonaux	15
V. CLASSIFICATION.....	15
a. Le Score De Gleason	16
b. Classification TNM	16
c. Classification de D'Amico	17
VI. DIAGNOSTIC.....	18
❖ Examen clinique Toucher Rectal (TR).....	18
❖ Marqueur Tumoral	18
❖ La biopsie	18
❖ Échographie Endo-rectale	19
VII. EVOLUTION	19
VIII. TRAITEMENT :	20
1. TRT des formes localisées :	21
a. La prostatectomie radicale.....	21
b. Radiothérapie Externe	21
c. Curiethérapie	21
d. Cryothérapie	21
2. Traitement des formes métastasées	21
a. Hormonothérapie.....	21
b. Chimiothérapie	22

CHAPITRE 4 LE DEPISTAGE DU CANCER DE LA

PROSTATE

I. LE DEPISTAGE	23
II. LE TOUCHER RECTAL :.....	23

III. LE PSA.....	24
1. Inconvénients du dosage du PSA	24
2. Les effets indésirables du dépistage ne dépassent-ils pas le bénéfice ?	25

CHAPITRE 5 PATIENTS ET METHODES

I. PATIENTS ET METHODE :.....	26
II. RESULTATS ET DISCUSSION	26
1. Répartition des patients selon les tranches d'âges :.....	26
2. Répartition selon la profession :.....	27
3. Répartition des patients selon le lieu d'origine:	28
4. Répartition des patients selon les antécédents familiaux :.....	29
5. Répartition des patients selon les antécédents personnels :.....	31
6. Répartition des patients selon les signes cliniques révélateurs:.....	33
7. Répartition des patients selon le résultat du toucher rectal :	34
8. Répartition des patients selon le score de gleason.....	35
9. Répartition des patients selon la scintigraphie osseuse	36
10. Répartition des patients selon la taille de la tumeur (T).....	37
11. Répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire (N) :	38
12. Répartition des patients selon les métastases à distance (M) :	38
13. Répartition selon le score d'Amico :	39
14. Répartition des patients selon le stade d'évolution	40
15. Répartition des patients selon le taux du PSA :.....	41
16. Répartition des patients selon les traitements :.....	42
a. l'hormonothérapie :	42
b. Selon la radiothérapie :	43

CHAPITRE 6 CONCLUSION G'ENERALE

I. CONCLUSION.....	44
--------------------	----

ملخص

Abstact

Références

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1	l'appareil génital masculin	3
Figure 2.2	zones de la prostate	3
Figure 2.3	l'épithélium glandulaire prostatique	4
Figure 2.4	Structure du récepteur aux androgènes	6
Figure 2.5	Mécanisme moléculaire de l'interaction androgène-RA	8
Figure 2.6	Fonctionnement de la prostate normale	9
Figure 3.1	Mode évolutive du cancer de la prostate	14
Figure 3.2	Les différents stades du cancer de la prostate	20
Figure 5.1	Répartition des patients selon les tranches d'âges	26
Figure 5.2	Répartition des patients selon la profession	28
Figure 5.3	Répartition des patients selon le lieu d'origine	29
Figure 5.4	Répartition des patients selon les antécédents familiaux	30
Figure 5.5	Répartition des patients qui ont des antécédents familiaux	31
Figure 5.6	Répartition des patients selon les antécédents personnels	31
Figure 5.7	Répartition des patients qui ont des antécédents personnels	32
Figure 5.8	Répartition des patients selon les signes cliniques	33
Figure 5.9	Répartition des patients qui ont des signes cliniques	34
Figure 5.10	Répartition des patients selon le résultat du toucher rectal	35
Figure 5.11	Répartition des patients selon le score de gleason	36

Figure 5.12	Répartition des patients selon le résultat de la scintigraphie osseuse	36
Figure 5.13	Répartition des patients selon la taille de la tumeur (T)	37
Figure 5.14	Répartition des patients selon l’envahissement ganglionnaire régional (N)	38
Figure 5.15	Répartition des patients selon les métastases à distance (M)	39
Figure 5.16	Répartition des patients selon la classification d’Amico	39
Figure 5.17	Répartition selon le stade d’évolution	40
Figure 5.18	Répartition des patients selon le taux du PSA	41
Figure 5.19	Répartition des patients selon l’hormonothérapie	42
Figure 5.20	Répartition des patients selon la radiothérapie	43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 5.1	Répartition des patients selon les tranches d'âges	26
Tableau 5.2	Répartition des patients selon la profession	27
Tableau 5.3	Répartition des patients selon le lieu d'origine	28
Tableau 5.4	Répartition des patients selon les antécédents familiaux	29
Tableau 5.5	Répartition des patients qui ont des antécédents familiaux	30
Tableau 5.6	Répartition des patients selon les antécédents personnels	31
Tableau 5.7	Répartition des patients qui ont des antécédents personnels	32
Tableau 5.8	Répartition des patients selon les signes cliniques	33
Tableau 5.9	Répartition des patients qui ont des signes cliniques	33
Tableau 5.10	Répartition des patients selon le résultat du toucher rectal	34
Tableau 5.11	Répartition des patients selon le score de gleason	35
Tableau 5.12	Répartition des patients selon le résultat de la scintigraphie osseuse	36
Tableau 5.13	Répartition des patients selon la taille de la tumeur (T)	37
Tableau 5.14	Répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire régional (N)	38
Tableau 5.15	Répartition des patients selon les métastases à distance (M)	38
Tableau 5.16	Répartition des patients selon la classification d'Amico	39
Tableau 5.17	Répartition selon le stade d'évolution	40
Tableau 5.18	Répartition des patients selon le taux du PSA	41
Tableau 5.19	Répartition des patients selon l'hormonothérapie	42
Tableau 5.20	Répartition des patients selon la radiothérapie	43

LISTE DES ACRONYMES

<i>PAP</i>	<i>Phosphatase Acide Prostatique</i>
<i>RA</i>	<i>Recepteur Androgene</i>
<i>NSE</i>	<i>Neuron-Specific Enolase</i>
<i>TAC</i>	<i>Transit Amplifying Cells</i>
<i>DHT</i>	<i>Dihydro-Testosterone</i>
<i>ADN</i>	<i>L'Acide Desoxyribo Nucleique</i>
<i>SRC</i>	<i>Steroid Receptor Coactivator</i>
<i>LH</i>	<i>Hormone Lutéinisante</i>
<i>FSH</i>	<i>Hormone Folliculo Stimulante</i>
<i>EGF</i>	<i>Epidermal Growth Factor</i>
<i>IGF</i>	<i>Insulin-Like Growth Factor</i>
<i>CaP</i>	<i>Cancer de La Prostate</i>
<i>Hk2</i>	<i>Human Kallikrein 2</i>
<i>PSMA</i>	<i>Prostate-Specific-Membrane-Antigen</i>
<i>HBP</i>	<i>L'Hypertrophie Benigne de la Prostate</i>
<i>HREs</i>	<i>Les Eléments de Réponse Hormonale</i>
<i>AREs</i>	<i>Les Eléments De Réponse Aux Androgènes (androgen response elements)</i>
<i>PG</i>	<i>Les Prosta Glandines</i>
<i>T</i>	<i>Tumeur Primitive</i>
<i>N</i>	<i>Ganglions Régionaux</i>
<i>M</i>	<i>Métastases A Distance</i>
<i>TR</i>	<i>Toucher Rectal</i>
<i>TDM</i>	<i>Therapeutic Drug Monitoring</i>
<i>HAS</i>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<i>IRM</i>	<i>Imagerie par Résonance Magnétique</i>
<i>HSBG</i>	<i>Sex Hormone-Binding Globulin</i>
<i>HSP</i>	<i>Les Protéines Chaperonnes De Choc Thermique (Heat Shock Proteins)</i>
<i>P</i>	<i>Phosphate</i>
<i>ARA 70</i>	<i>Ar-Associated Coregulator 70</i>
<i>AR</i>	<i>Récepteurs aux Androgènes</i>
<i>17B-HSD</i>	<i>17B-Hydroxystéroïde Déshydrogénase</i>
<i>DHT</i>	<i>Dihydro-Testostérone</i>
<i>5aRD</i>	<i>5A-Réductase</i>
<i>T</i>	<i>Testostérone</i>
<i>E</i>	<i>Estrogènes</i>
<i>DHEA</i>	<i>Di Hydro Epiandrostérone</i>
<i>PSA</i>	<i>Prostate Specific Antigen</i>
<i>PIN</i>	<i>Néoplasie Intraépithéliale</i>
<i>ERG:</i>	<i>Erythroblaste transformation specific Related Gene</i>
<i>EAU</i>	<i>European Association of Urology</i>

CHAPITRE 01

INTRODUCTION GENERALE

1.1 INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

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].

Le cancer de la prostate est devenu un problème de santé publique de premier plan au cours de ces dernières années, comme en témoignent les données épidémiologiques [540 000 nouveaux cas de cancer de la prostate par an étaient recensés en 2000 dans le monde, représente 10% du total des cancers chez l'homme] alors qu'en 2008 [plus de 899 000 nouveaux cas représente 13.6% du total des cancers chez l'homme.

Même rythme de progression du cancer que celui de l'Algérie a été enregistré ces dernières années dans le registre des tumeurs d'Alger : en 2000, le taux d'incidence en Algérie est 4.2 /1000 habitants, en 2003 est 7.2/1000 habitants, en 2007 est 10.3 /1000 habitants].donc 300 nouveaux cas déclarés sont annuellement enregistrés.

Le registre du cancer de l'INSP [Institut National de Santé Publique] indique, que le cancer de la prostate constitue la cinquième cause de mortalité, après ceux du poumon, du colon, rectum, estomac, du sein et enfin celui de la prostate [2].

En 2011, le nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate en France est estimé à 71 000 [3].

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.

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].

Le cancer de la prostate se développe à partir d'une cellule normale, qui se transforme et se multiplie de façon anarchique, formant une masse appelé tumeur. [6]

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, mais elle reste incapable de trouver un traitement vraiment curatif pour faire face contre ce cancer.

L'objectif de cette étude est de décrire le profil épidémiologique, clinique et anatomopathologique, des cancers de la prostate, au service d'oncologie radiothérapie du Centre Hospitalo-universitaire de Constantine.

Ce travail est subdivisé en deux parties :

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

CHAPITRE 02

LA PROSTATE

2.1 DEFINITION

2.2 ANATOMIE DE LA PROSTATE

2.3 HISTOLOGIE DE LA PROSTATE

2.4 INTERACTION EPITHELIUM-MESENCHYME

2.5 REGULATION CELLULAIRE DE LA CROISSANCE

PROSTATIQUE

2.6 LES SECRETIONS PROSTATIQUES EPITHELIALES

2.7 PATHOLOGIE

I. DEFINITION

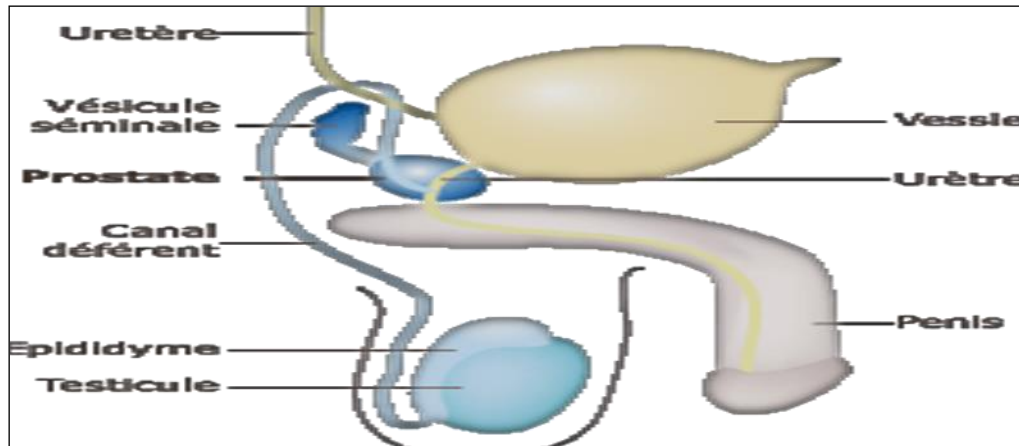


Figure 2.1 l'appareil génital masculin [7].

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 [8].

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 [57].

II. ANATOMIE DE LA PROSTATE

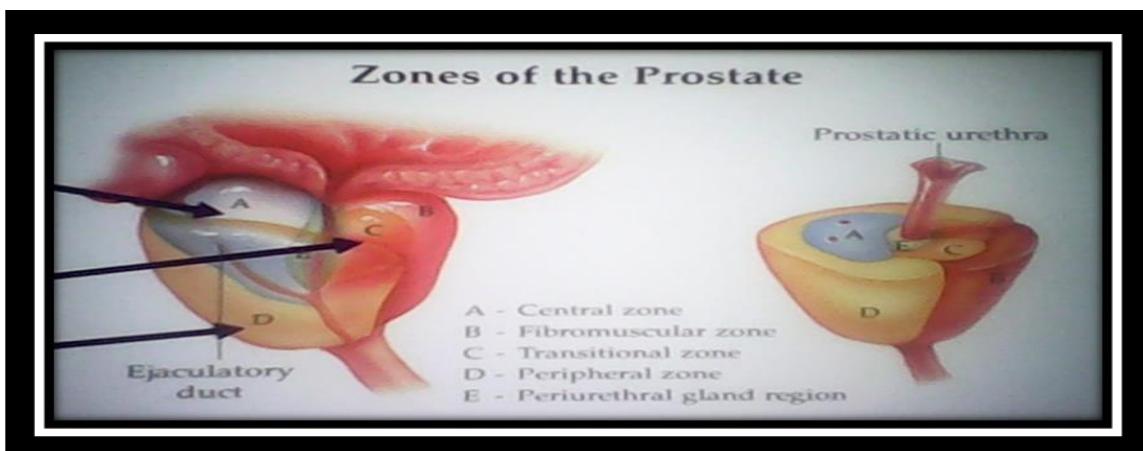


Figure 2.2 zones de la prostate

Selon le modèle anatomique proposé par Mac Neal en 1988, la prostate est composée de trois zones différentes [11] :

1. Une Zone De Transitionnelle

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

2. Une zone périphérique

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.

3. Une Zone Centrale

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. C'est pourquoi les tumeurs de la prostate situées dans cette zone ne peuvent être palpées lors d'un toucher rectal.

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.

III. HISTOLOGIE DE LA PROSTATE :

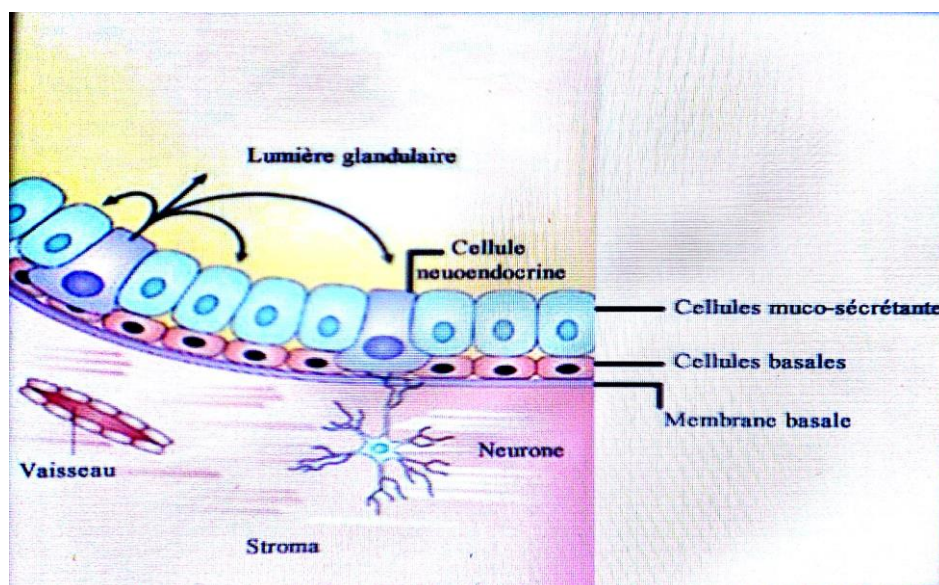


Figure 2.3 l'épithélium glandulaire prostatique [57] .

La prostate est composée d'un épithélium glandulaire et d'un stromafibro-musculaire. C'est à partir de l'épithélium que se développe le carcinome prostatique.

1. Épithélium Prostatique (Le Tissu Glandulaire)

L'épithélium prostatique comprend plusieurs types cellulaires :

- **Cellules épithéliales** : (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, en PAP (phosphatase acide prostatique), en kératine et expriment le RA (Récepteur Androgène) [10].
- **Cellules neuroendocrines** : Sont intra glandulaires, font partie de l'épithélium sécrétoire [57]. ces cellules sont bien différenciées 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 synaptophysine. Ces cellules participent à la croissance et à la différenciation de l'épithélium, via un contrôle autocrine et paracrine.
- **Cellules intermédiaires (Transit Amplifying Cells (TAC))** : leur phénotype est pro prolifératif et leur croissance est indirectement dépendante des androgènes.
- **Cellules basales** : ces cellules n'expriment pas ou peu le RA mais sont sensibles à l'action des estrogènes.

2. Stroma prostatique (le tissu non glandulaire) :

Le stroma est la matrice extracellulaire et aussi produit de nombreux facteurs de croissance. Certains sont impliqués dans la différenciation prostatique, d'autres dans la prolifération ou dans l'inhibition de croissance cellulaire [11,12].

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.

3. Récepteurs Aux Androgènes (RA)

La forme la plus fréquente du RA est une protéine de 110-114 kDa composée de 910-919 acides aminés [13, 43].

Le RA est largement distribué dans l'organisme. Les concentrations les plus élevées sont présentes dans les organes sexuels (prostate, testicules, ovaires), mais aussi dans le cœur, le muscle et le foie, alors que les concentrations dans les autres tissus androgénosensibles, comme l'os par exemple, sont beaucoup plus basses.

Le RA fonctionne comme un facteur de transcription inductible par son ligand. Son action est contrôlée par des protéines Co régulatrices (Co-activateurs et corépresseurs) et des voies de signalisation sous la dépendance de facteurs de croissance. [57]

a. La structure du récepteur androgène (RA)

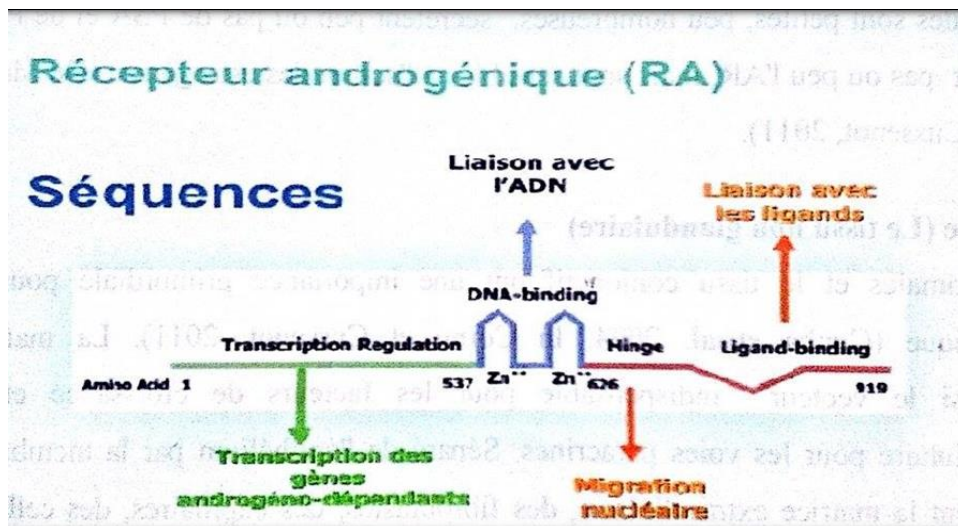


Figure 2.4 Structure du récepteur aux androgènes [44, 16].

La structure primaire des récepteurs androgéniques possède quatre domaines fonctionnels différents impliqués dans les quatre étapes physiologiques que constituent la fixation au ligand (C-terminale), la migration nucléaire (une région charnière), la liaison avec l'acide désoxyribonucléique (ADN) et la transcription des gènes androgéno-dépendants [46].

➤ Domaine amino-terminal :

Cet important domaine du RA représente plus de la moitié de la protéine. Il intervient de façon prédominante dans la régulation de la transcription. [18, 19] La totalité du domaine est requis pour une action complète du récepteur. [102, 21] L'interaction entre le domaine amino-terminal et le domaine de liaison du ligand carboxy-terminal est responsable de la conformation tridimensionnelle stable du récepteur [22].

➤ **Domaine de liaison à l'ADN :**

Dans ce domaine situé au centre du récepteur, 2 anses protéiques maintenues à leur base par 4 résidus cystéine liées à un ion zinc portent le nom de « zinc fingers » [23]. Cette structure est commune aux différents récepteurs des stéroïdes [24]. Le premier doigt est responsable de la reconnaissance de la séquence de l'ADN-cible, trois amino-acides à sa base étant particulièrement critiques (glycine, serine, valine) [40, 26].

Cette association de trois amino-acides, également présente dans les autres récepteurs des stéroïdes, entre en contact direct avec les éléments de réponse hormonale (HREs) des gènes-cibles. Le second doigt, très basique, favorise la formation de l'homodimère [27] et stabilise l'interaction ADN-récepteur [44].

➤ **Domaine charnière :**

Il serait impliqué dans les changements conformationnels entraînés par la liaison avec les androgènes et les anti-androgènes [39] et est porteur d'un site de phosphorylation nécessaire pour une activité transcriptionnelle optimale du RA [29].

➤ **Domaine de liaison du ligand :**

Une des fonctions principales de ce domaine carboxyl-terminal est la très haute affinité spécifique de liaison avec les androgènes.

Cette affinité est favorisée par les protéines chaperonnes de choc thermique Hsp90 et Hsp70 qui maintiennent le RA dépourvu d'hormone (apoRA) dans une conformation inactive, favorable à la liaison avec le ligand [30, 31, 56] mais empêchant sa liaison avec l'ADN.

Il intervient aussi probablement dans les autres fonctions du récepteur comme la dimérisation et la régulation transcriptionnelle. [13, 19, 44, 55]

La liaison avec un androgène active une zone spécifique, dénommée AF-2 où les coactivateurs peuvent se lier au RA. [53]

b. Mécanisme d'action des récepteur androgène (RA)

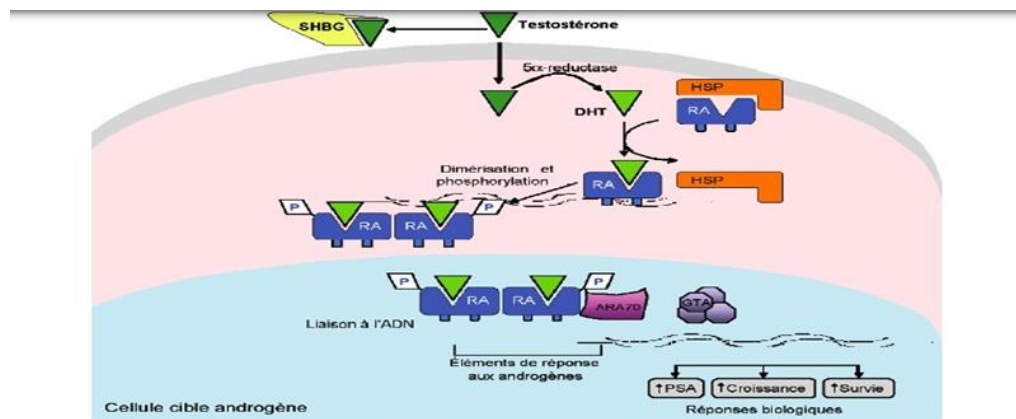


Figure 2.5 Mécanisme moléculaire de l'interaction androgène-RA [16, 67]

La testostérone est le principal androgène circulant. Elle est produite de façon quasi-exclusive (plus de 95%) par les cellules de Leydig du testicule, situées autour et entre les tubes séminifères, qui représentent 5% du volume de la glande [36].

Le nombre maximum de cellules de Leydig, atteint peu après 20 ans, est de 500 millions par testicule [37].

La sécrétion globale de testostérone est de 5 à 7,5 mg/24h chez l'homme adulte normal [38].

Le contenu en testostérone du testicule de l'homme adulte est d'environ 1 µg/g de testicule, ce qui montre que la quasi-totalité de la testostérone sécrétée est libérée dans la circulation [39].

La transformation de testostérone en DHT, s'effectue dans certaines cellules cibles sous l'action des 5 α-réductases de type 1 et 2, localisées principalement dans la peau et la prostate. [40, 41, 27]

Comme l'affinité de la DHT pour le récepteur aux androgènes est 5 fois celle de la testostérone, l'action androgène est potentialisée dans ces tissus. Dans la circulation, la DHT se lie avec une plus grande affinité que la testostérone à la SHBG [40].

Le mécanisme moléculaire de l'action androgène est représenté dans la figure 5.

Le RA cytoplasmique inactif est maintenu dans un état conformationnel favorable à la liaison avec un androgène par les protéines de choc thermique, Seule la fraction libre de la testostérone entre dans la cellule cible des androgènes par diffusion. Elle se lie alors au récepteur (RA) directement ou après sa transformation irréversible, entraînant un changement conformationnel qui l'active [43, 44, 46].

Le RA migre alors dans le noyau, la liaison hormone-RA conduit à la dissociation des protéines du choc thermique (HSP), suivie d'une phosphorylation et d'un changement de configuration allostérique du récepteur [46] se qui combine à un autre pour former un homodimère qui se lie avec une très haute affinité par ses domaines de liaison à des séquences spécifiques de l'ADN les éléments de réponse aux androgènes (androgene response elements ou AREs) [47, 48, 16].

IV. INTERACTION EPITHELIUM-MESENCHYME

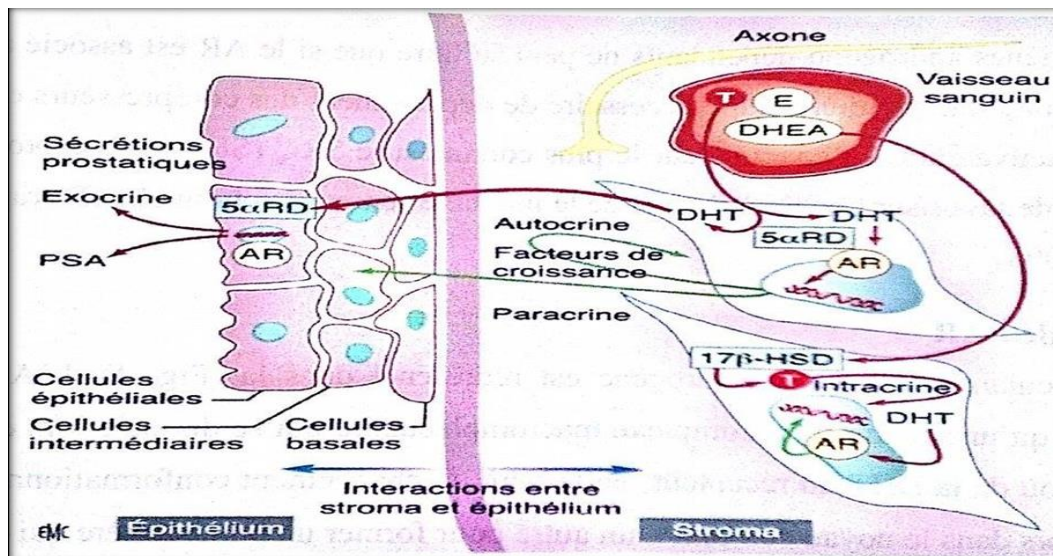


Figure 2.6 Fonctionnement de la prostate normale [57].

Les interactions entre les cellules épithéliales et stromales sont d'une importance capitale dans la régulation de la réponse hormonale, la croissance et la différenciation prostatique [49].

Dans la prostate normale, la croissance des cellules épithéliales est régulée par les facteurs de croissance sécrétés par les cellules stromales. C'est en partie la Di-Hydro-Testostérone (DHT) qui se fixe sur le RA des cellules stromales et médiée la sécrétion des facteurs de croissance [50].

Le RA des cellules épithéliales permet d'activer la production des sécrétions prostatique (PSA), Prostatic Acid Phosphatase (PAP) [49].

Le processus de différenciation implique des interactions complexes entre le stroma et l'épithélium afin de maintenir un équilibre entre prolifération, différenciation et apoptose.

La principale fonction de la prostate est de sécréter et de stocker le liquide séminal, l'un des constituants du sperme.

V. REGULATION CELLULAIRE DE LA CROISSANCE PROSTATIQUE

La régulation cellulaire comprend à la fois l'action hormonale et la communication directe, cellule à cellule et les facteurs de croissance [16].

Les différents systèmes impliqués dans la croissance prostatique font intervenir les éléments suivants :

- des facteurs endocrines qui sont des signaux sécrétés à distance (testicules, surrénales, hypophyse) arrivant à la prostate par la circulation sanguine (testostérone, LH (hormone lutéinisante), FSH (hormone folliculostimulante)).
- Des signaux neuroendocrines provenant d'une stimulation neuronale comme l'acétylcholine.
- Des facteurs paracrines ou des facteurs de croissance qui stimulent ou inhibent la croissance et qui agissent à courte distance entre les cellules prostatiques voisines (EGF (Epidermal Growth Factor), IGF (Insulin-Like Growth Factor)).
- Des facteurs autocrines ou des facteurs de croissance qui sont libérés par la cellule et reviennent sur cette même cellule pour réguler la croissance et la fonction.
- Des facteurs intracrines : à l'inverse des facteurs autocrines, ils ne sont pas libérés par la cellule qui les secrète. Il peut s'agir de produits issus du métabolisme de la testostérone (DHT). (Figure 5)

VI. LES SECRETIONS PROSTATIQUES EPITHELIALES

Les sécrétions prostatiques épithéliales participent à la formation du sperme :

1. Secrétions Non Protéiques [57]

- l'acide citrique est un anion présent dans l'éjaculat à un niveau 1000 fois supérieur à celui du plasma. Il est formé par les cellules prostatiques épithéliales.
- le fructose est par les vésicules séminales, il est une source d'énergie, de motilité pour les spermatozoïdes et influe sur la viscosité du sperme.
- le rôle des polyamines (spermine, spermidine et putrescine) est peu clair, mais elles semblent impliquées dans les processus de croissance cellulaire prostatiques. Leur oxydation en aldéhydes (qui donne son odeur au sperme) par des enzymes spécifiques est aussi très étudiée.

- La choline et la phosphorylcholine sont présentes dans le sperme et pourraient intervenir dans la capacitation des spermatozoïdes.
- Les prostaglandines (PG) sont présentes à un taux élevé dans le sperme et ont été impliquées dans la modulation de l'immunité (via les prostasomes) et la motilité des spermatozoïdes [51].

2. Sécrétions protéiques

- PSA : le PSA est une glycoprotéine de 33 kDa agissant comme une sérine protéase, présente dans le sperme où elle joue un rôle important de liquéfaction. Il est également présent dans le sang et est le marqueur le plus utilisé pour le dépistage et le suivi du CaP (cancer de la prostate). Le PSA est présent dans le sperme à une concentration 10 000 fois supérieure à celle du sang [57].
- Human kallikrein 2 (Hk2, gène KLK2). Cette kallikréine possède une homologie importante avec le PSA, et est présente à un taux d'environ 1% de celui du PSA dans le sang, le sperme et le tissu prostatique. Sa production est aussi sous dépendance androgénique. La fonction de la HK2 est mal connue, mais une de ses fonctions semble être de convertir le pro PSA en sa forme active.
- Prostate-specific-membrane-antigen (PSMA). Cette molécule a un rôle pour l'instant inconnu est exprimée par les cellules épithéliales, enchâssée dans la membrane cellulaire. Son taux étant plus élevé au sein des tissus prostatiques tumoraux, plusieurs applications cliniques ont été proposées, mais ont pas mené à une large utilisation [52].
- PAP (phosphatase acide prostatique) : particulièrement abondantes dans le sperme, leur rôle dans la prostate est peu connu. [57]

VII. PATHOLOGIE

Les pathologies pouvant toucher la prostate sont nombreuses :

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

Et le cancer de la prostate qui fera l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE 03

CANCER DU PROSTATE

3.1 DEFINITION

3.2 EPIDEMIOLOGIE

3.3 SYMPTOMES

3.4 FACTEURS DE RISQUE

3.5 CLASSIFICATION

3.6 DIAGNOSTIC

3.7 EVOLUTION

3.8 TRAITEMENT

I. DEFINITION

Le mot cancer 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 [53].

Les premières se développent sur place, en générale la nomenclature des cancers bénigne utilise le suffixe (ome) ajouté au nom de tissu d'où la tumeur prend son origine ; donc la tumeur bénigne de la glande (adeno en grec) prendra le nom de adénome.

Alors que les secondes envahissent les tissus voisins, elles peuvent aussi se disséminer à distance par le biais de la circulation lymphatique ou sanguine et former des foyers cancéreux secondaires dans d'autres organes : les métastases.

Le cancer de la prostate est le plus souvent un adénocarcinome, développé aux dépens de l'épithélium prostatique, envahissant d'abord la prostate puis la capsule prostatique avant de disséminer par voie lymphatique et hématogène. La physiopathologie initiale du développement carcinologique est largement admise : les cellules tumorales naissent au niveau de l'épithélium, dans les couches basales, et perdent leur équilibre prolifération/quiescence à la faveur de l'accumulation d'anomalies génétiques (mutations somatiques tumorales). Puis cette prolifération épithéliale augmente, avec une réaction stromale, puis les cellules tumorales envahissent le stroma. [56]

Le cancer de la prostate est 80% hormono-dépendant (hormono-sensible) c'est-à-dire nécessite des hormones ou bien des androgènes telles que la testostérone pour sa croissance. Mais tôt ou tard, ce cancer va passer à l'hormono-indépendance (l'hormono-résistance), durant sa progression vers cette étape, quatre paramètres entrent en jeu :

- l'altération du fonctionnement normal de l'axe androgénique par la dérégulation de l'AR via des anomalies de transduction du signal (par exemple les interleukines, les radicaux libres).
- la modification des activateurs, Co activateurs et régulateurs de l'AR.
- les mutations (par traitement utilisés dans l'hormonothérapie) de l'AR qui augmentent sa capacité et le rendent sensible à d'autres ligands (en plus de la testostérone et la DHT), menant ainsi à l'androgéno-indépendance.
- une modification du gène de l'AR (amplifications, hyper méthylations) [9, 65] .

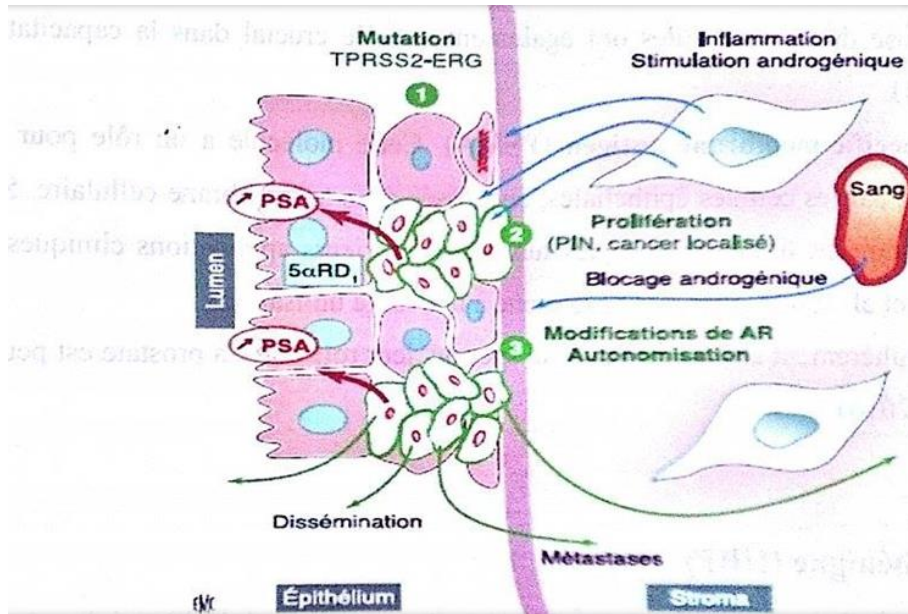


Figure 3.1 Mode évolutive du cancer de la prostate [56].

II. EPIDEMIOLOGIE

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. [75]

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. [55]

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 [56].

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 [11].

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 [58].

L'incidence mondiale du cancer de la prostate a augmenté au cours des deux dernières décennies, fortement dans les pays industrialisés, c'est le cancer dont l'incidence a le plus augmenté [11].

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 4^{ème} rang, C'est le premier cancer urologique et pratiquement le 1^{er} cancer chez le sujet après l'âge de 50 ans. Selon les chiffres de l'INSP, 300 nouveaux cas déclarés sont annuellement enregistrés. Le cancer de la prostate est la 2^{ème} cause de mortalité chez l'homme après le cancer du poumon [59].

Le problème qui se pose en Algérie est le fait que 80% des cas enregistrés sont à un stade avancé de la maladie [55].

III. SYMPTOMES

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.

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

- Un besoin fréquent d'uriner, en particulier la nuit, avec ou sans fuites d'urine.
- Difficulté à commencer ou à cesser d'uriner.
- Un 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. [60, 59]

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 [59].

IV. FACTEURS DE RISQUE

a. L'âge

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 [72].

b. 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 [17].

c. Le Tabac et L'alcool

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 [61].

L'alcool n'a jamais fait preuve d'une influence dans un sens comme dans un autre [62].

d. Facteurs Hormonaux

Le cancer de la prostate est hormono-dépendent dans 80% des cas [63]. certaines études ont révélé qu'un taux de testostérone élevé expose un risque supérieur à la normale [64].

V. CLASSIFICATION

Le cancer de la prostate est classé selon :

a. Le Score De Gleason

La classification de Gleason est une classification anatomopathologique utilisée pour exprimer les résultats obtenus sur les biopsies prostatiques, les copeaux de résection endoscopique ou les pièces de prostatectomies [65].

Le grade de Gleason comporte cinq sous-groupes notés de 1 (bien différencié) à 5 (indifférencié) selon l'architecture glandulaire de la tumeur étant donné que les tumeurs prostatiques ont en général une structure hétérogène, la différenciation est exprimée par le score de Gleason qui est la somme du grade des deux contingents tumoraux les plus représentés au sein de la tumeur étudiée. 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 [66].

b. Classification TNM

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

Développée dans les années 1940-1950 par le chirurgien français Pierre Denoix, la classification TNM permet au Cliniciens du monde entier de parler un langage commun en terme de stadification tumorale cancéreuse, d'établir un pronostic et de proposer une prise en charge thérapeutique spécifique. Chaque localisation tumorale possède une classification TNM qui lui est propre et fait l'objet de réactualisations fréquentes [67, 68].

❖ Tumeur primitive (T)

- Tx Tumeur non évaluable.
- T0 Pas de tumeur décelable
- T1a Tumeur de découverte histologique fortuite occupant 5% ou moins du tissu réséqué
- T1b Tumeur de découverte histologique fortuite occupant plus de 5% du tissu réséqué
- T1c Tumeur découverte par ponction biopsie à l'occasion d'une élévation du PSA
- T2a Tumeur limitée à la moitié d'un lobe
- T2b Tumeur intéressant plus de la moitié d'un lobe et limitée à un lobe
- T2c Tumeur intéressant les deux lobes

- T3a Extension extra capsulaire unilatérale ou bilatérale
- T3b Tumeur envahissant la ou les vésicules séminales
- T4 Tumeur fixée ou envahissant des structures autres que les vésicules séminales : col vésical, sphincter externe de la vessie, rectum, muscles élévateurs de l'anus et/ou 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 .

c. 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 [50] :

- **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.

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 [69].

Le stade cT3a est intégré au sein du groupe à haut risque dans les recommandations de l'EAU [70].

VI. DIAGNOSTIC

Démarche diagnostic

❖ Examen clinique Toucher Rectal (TR)

L'examen clinique comprend notamment un toucher rectal (perception d'une anomalie, appréciation de la consistance et du volume).

Le toucher rectal consiste à examiner la prostate en la palpant avec le doigt à travers la paroi du rectum pour apprécier le volume, la consistance et la régularité de la prostate. Cet examen permet parfois de détecter un cancer même quand la valeur du PSA est considérée comme normale. Ce procédé ne permet toutefois pas de déceler toutes les tumeurs. [60, 1]

❖ Marqueur Tumoral

Le dosage du PSA total sérique est le seul marqueur inclus dans le bilan initial mais sa normalité ne permet pas d'exclure le diagnostic- il peut être élevé en l'absence de malignité (prostatite, adénome de la prostate) et n'est donc pas indiqué au cours d'un épisode infectieux urinaire ou en cas de suspicion de prostatite, le dosage du PSA libre⁶ n'est pas recommandé en première intention.

- ni le dosage du PSA ni le TR ne permettent de conclure à l'existence d'une tumeur maligne

❖ La 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 (grade1) jusqu'à une architecture indifférenciée (grade 5) [17].

❖ Échographie Endo-rectale

Apprécie le volume, la symétrie, les contours et l'échogénicité. L'échographie endorectale n'est pas un test de diagnostic précoce et ne doit pas être pratiquée dans cet objectif [71].

VII. EVOLUTION

Il existe 4 stades du cancer de la prostate qui dépendent chacun de l'évolution et de la propagation des cellules cancéreuses dans l'organisme. Savoir à quel stade d'avancement en est le cancer est très important pour décider quel est le meilleur traitement du cancer de la prostate à adopter [73].

Les stades du cancer de la prostate dépendent de trois facteurs:

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

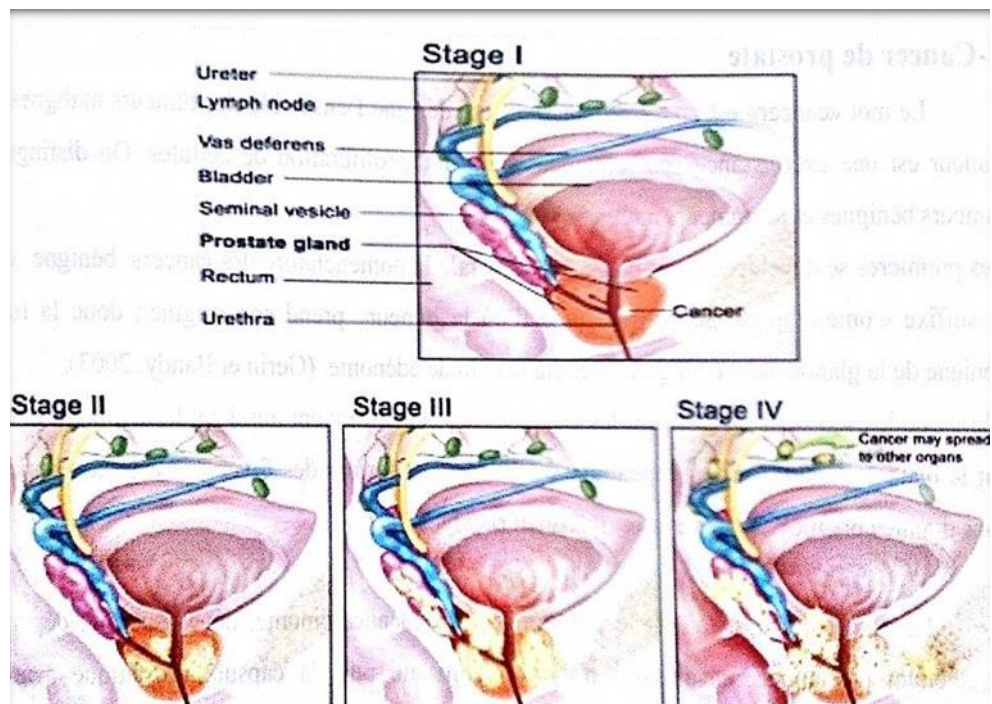


Figure 3.2 Les différents stades de cancer de la prostate [73]

❖ Le stade T1 : Les cancers de la prostate localisés :

Correspond à un petit cancer de découverte fortuite sur des biopsies motivées par une élévation du taux de PSA. Ils sont limités à la prostate : il n'y a pas d'extension au-delà de la capsule prostatique. Ils sont classés en trois catégories en fonction de leur risque de récurrence :

- Les cancers de la prostate localisés à faible risque.
- Les cancers de la prostate localisés à risque intermédiaire.
- Les cancers de la prostate localisés à haut risque.

Pour évaluer le risque de récurrence des cancers localisés, on utilise la taille de la tumeur, le taux de PSA et le score de Gleason qui indique le degré d'agressivité des cellules cancéreuses.

❖ **Le stade T2** : les cancers de la prostate localement avancés :

Correspond à un cancer perceptible au toucher rectal, étendu, touchant les 2 lobes de la prostate, mais restant encore limité à la glande, intra-capsulaire. Aucun ganglion n'est atteint et il n'y a pas de métastase à distance.

❖ **Le stade T3** : Les cancers de la prostate avec atteinte des ganglions voisins :

Les ganglions concernés sont ceux du pelvis. On parle donc d'atteinte ganglionnaire pelvienne.

❖ **Le stade T4** : les cancers de la prostate métastatiques :

Correspond à un volumineux cancer fixé, envahissant les organes de voisinage comme le rectum, et s'accompagnant de métastases osseuses (au pubis) et ganglionnaires.

D'autres examens complémentaires sont nécessaires pour préciser l'extension de la tumeur.

VIII. TRAITEMENT :

Le choix de traitements dépend :

- le siège.
- le type histologique.
- le stade, et le grade.
- Les caractéristiques de la prostate (son volume, le retentissement sur le fonctionnement de la vessie).
- âge.
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux.
- l'état général.

1. TRT des formes localisées :

a. La prostatectomie radicale

Est le traitement qui assure le meilleur contrôle de la maladie [11].

b. Radiothérapie Externe

Radiothérapie externe utilise des rayonnements (on dit aussi rayons ou radiations) pour détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier [74].

c. 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 [75].

d. 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 [76].

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.

2. Traitement des formes métastasées

a. 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 :

- 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 [77].

b. 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 statikos = arrêt). Ils empêchent la multiplication rapide des cellules cancéreuses et freinent leur prolifération [60].

CHAPITRE 04

LE DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE

- 4.1 LE DEPISTAGE**
- 4.2 LE TOUCHER RECTAL :**
- 4.3 LE PSA**

I. LE DEPISTAGE

L'objectif du dépistage du cancer de la prostate est de permettre un diagnostic précoce pour augmenter la proportion des cancers localisés donc curables dans leur grande majorité, Plus le diagnostic du cancer est fait à un stade précoce, plus les chances de guérison du patient sont élevées.

Le dépistage repose sur le toucher rectal et sur le dosage sérique du PSA total. Il est important d'avoir à l'esprit que le cancer débutant généralement dans la zone périphérique, l'apparition de troubles urinaires traduit souvent une phase avancée de la maladie. Un diagnostic du cancer de la prostate basé sur les symptômes est donc un diagnostic tardif à un stade d'incurabilité.

II. LE TOUCHER RECTAL :

Il reste indispensable car 15 % des cancers de prostate sont révélés par cet examen clinique alors que la valeur du PSA total est normale.

Le TR permet de repérer une induration nodulaire ou une asymétrie de consistance de la glande, de localiser le nodule, d'en définir la consistance, la taille, son aspect régulier ou irrégulier, une sensibilité douloureuse ou pas lors de sa palpation, de définir le nombre de lobe touché ou encore une atteinte extra prostatique. Il ne permet pas de diagnostiquer l'ensemble des cancers. Il permet de palper la zone postérieure de la prostate soit environ 70 % du tissu glandulaire de la prostate normale alors que 68 % des cancers débutent dans cette zone [78].

Il ne permet pas d'explorer les zones transitionnelles et antérieures de la prostate où apparaissent donc 30 % des cancers.

Malgré cela, le TR se justifie dans le cadre d'un dépistage du cancer de la prostate car 10 à 20 % des cancers détectés par le dépistage s'accompagnaient d'un taux de PSA normal (< 4 ng/ml). Le toucher peut alerter et corriger un dépistage par PSA faussement rassurant [79].

III. LE PSA

Le PSA est une glycoprotéine produite quasi-exclusivement par les cellules épithéliales prostatiques sous l'influence des androgènes. Sa découverte est récente puisqu'elle date de 1971 et son utilisation courante a débuté en 1987. L'augmentation du PSA n'est pas spécifique d'une pathologie tumorale maligne. Toutes les affections de la prostate (adénome, cancer, prostatite aiguë mais aussi une rétention aiguë d'urine) ainsi que des manipulations prostatiques (massage prostatique lors du TR, sondage vésical, endoscopies, biopsies) peuvent faire augmenter le taux de PSA [80].

On conseille aussi de ne pas avoir d'éjaculation durant 48 heures avant le dosage pour ne pas fausser le résultat [81].

Enfin, les patients traités pour une HBP symptomatique par un inhibiteur de la 5 alpha réductase (finastéride ou dutastéride) ont un PSA diminué environ de moitié [82]. Lorsqu'une anomalie sur le PSA ou au toucher rectal est détectée, des biopsies de la prostate sont réalisées [26].

Une biopsie négative n'écarte pas totalement l'existence d'un cancer de la prostate. Des biopsies spécifiquement orientées en fonction de la clinique ou d'exams complémentaires (échographie, IRM) peuvent également être réalisées pour améliorer le taux de détection [17].

Une échographie transrectale normale n'élimine pas un diagnostic possible de cancer de la prostate. Cet examen n'est pas recommandé dans le cadre d'un dépistage quelle que soit sa forme (de masse, ciblé ou individuel).

Avantages du dosage du PSA

Ce diagnostic précoce évite un retard de prise en charge et permet de débiter rapidement un traitement. Ce traitement, lorsqu'il est efficace, évite les conséquences d'un cancer métastatique ou une mort prématurée.

1. Inconvénients du dosage du PSA

Dans environ 10% des cas, le résultat du dosage du PSA est faussement négatif, ce qui rassure à tort le patient et peut retarder sa prise en charge. Par ailleurs, le nombre important de faux positifs (70%) peut être source d'inquiétude pour les patients dépistés et de

biopsies de prostate répétées. La difficulté est de distinguer d'une part les patients qui risquent de développer un cancer invasif et qui doivent bénéficier d'un traitement curatif et d'autre part ceux dont le cancer restera localisé et qui décèderont d'une autre cause [83].

Le dosage du PSA ne permet pas de faire cette distinction [83] [84].

2. Les effets indésirables du dépistage ne dépassent-ils pas le bénéfice ?

Ces effets sont bien connus : rares effets secondaires de la biopsie, anxiété créée par le diagnostic, troubles sexuels chez 50 % des prostatectomisés, incontinence chez 20 à 30 % d'entre eux, parfois totale. Ce rapport bénéfice/risque est bien sûr négatif pour les 50 % de surdiagnostics qui n'auraient jamais évolué, mais qui sont difficiles à identifier. Mais surtout, dépister précocement une maladie d'évolution très lente allonge artificiellement la durée de maladie perçue, agissant ainsi sur la qualité de vie [46].

CHAPITRE 05

PATIENTS ET METHODES

5.1 PATIENTS ET METHODE

5.2 RESULTATS ET DISCUSSION

I. PATIENTS ET METHODE :

Notre étude épidémiologique descriptive réalisée sur 67 dossiers de patients atteints d'un cancer de la prostate durant la période de septembre 2013 et décembre 2014 et prise en charge au service d'oncologie du centre hospitalo-universitaire de Constantine.

A partir de ces dossiers nous avons relevé les paramètres suivant dans un fichier Excel : Le numéro de dossier, le nom et le prénom du malade, l'âge, le sexe, la Wilaya d'origine, la profession, les antécédents personnels et familiaux, signes cliniques, hormonothérapie, radiothérapie, score d'amico, score de gleason, classification TNM, stade d'évolution.

L'âge moyen de nos patients est de 69 ans avec des extrêmes entre 51 à 82 ans.

La présence de tumeur chez ces patients a été prouvée par des examens cliniques (Toucher rectal, le dosage du PSA, la biopsie prostatique, l'échographie pelvienne, IRM, TDM,).

II. RESULTATS ET DISCUSSION

1. Répartition des patients selon les tranches d'âges :

Tranches d'âge	Pourcentage%	Effectifs
50-59	09	06
60-69	36	24
70-79	51	34
80-89	04	03
Total	100	67

Tableau 5.1 Répartition des patients selon les tranches d'âges

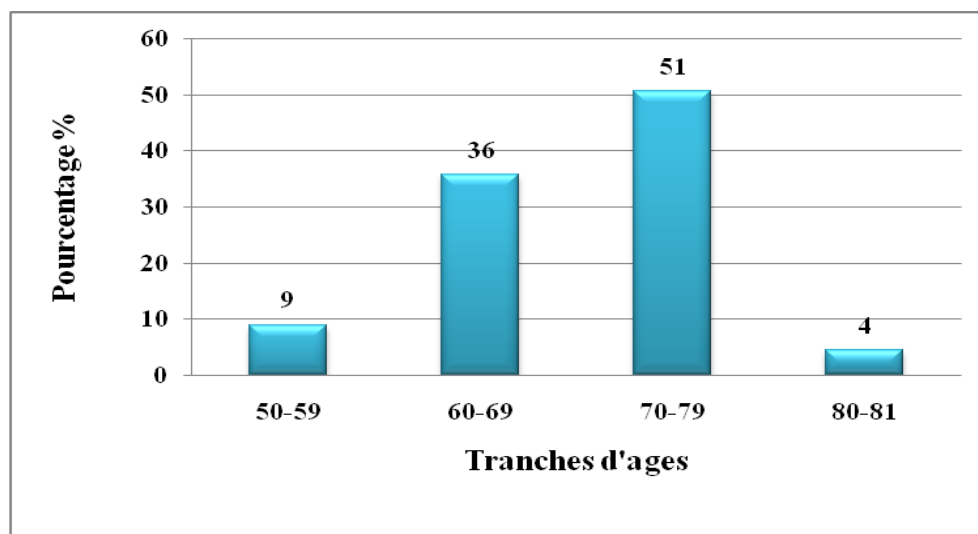


Figure 5.1 Répartition des patients selon les tranches d'âges

Pour la répartition des patients selon les tranches d'âges, on a remarqué que le cancer de la prostate survient après 50 ans et que l'apparition du cancer de la prostate est corrélée à la tranche d'âge de 70 à 79 ans (51% des patients), suivi par 36% entre 60 et 69 ans, 9% de patients entre 50 et 59 ans, Cette fréquence diminue après 80 ans de 4% des patients entre 80 et 81 ans (figure 1). L'âge moyen des sujets atteints est de 69 ans.

Nos chiffres sont similaires à ceux trouvés par Soulié M [86], la tranche d'âge 70-74 ans avait rassemblé le plus grand effectif de patients, soit 421 (28,15%). Cette tranche d'âge correspond à l'âge moyen de diagnostic rapporté par plusieurs auteurs qui l'estiment à 72 ans et à 71 ans en 2005.

2. Répartition selon la profession :

Professions	Pourcentage%	Effectifs
Agriculteur	1	1
Chauffeur	4	3
Chef de service	1	1
Commerçant	3	2
Expert judiciaire	1	1
Gestionnaire	1	1
Ingénieur	1	1
Magasinier	1	1
Ouvrier	1	1
Pharmacien	1	1
Policier	1	1
Retraité	48	32
Sans profession	7	5
Soudeur	1	1
Non précise	22	15
Total	100	67

Tableau 5.2 Répartition des patients selon la profession

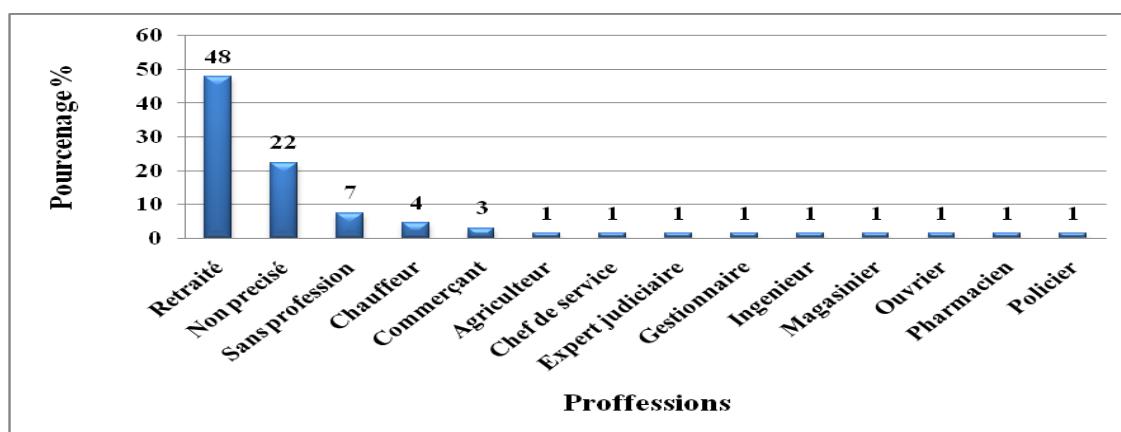


Figure 5.2 Répartition des patients selon la profession

Dans notre étude on a observé que la majorité des patients sont retraité avec un taux de 48%, pour 22% de la population étudiée on n'a pas trouvé la profession elle est non mentionnée dans les dossiers, pour les autres patients la profession elle est très varié avec des taux de respectif de 7% et 4% et 3%, (agriculteur, chauffeur, chef de service, expert juridique, gestionnaire, ingénieur, magasinier, policier, soudeur) ont la même proportion 1%.

3. Répartition des patients selon le lieu d'origine:

Wilayas	Pourcentage %	Effectifs
Constantine	34	23
Annaba	16	11
Mila	10	7
Tébessa	6	4
El – Taref	4	3
Oum El-Bouaghi	3	2
Batna	3	2
Tiaret	3	2
Skikda	3	2
El Bordj	3	2
Khenchela	3	2
Alger	1	1
Djelfa	1	1
Sétif	1	1
El – Bayadh	1	1
Tindouf	1	1
Tissemsilt	1	1
Souk-Ahras	1	1
Total	100	67

Tableau 5.3 : Répartition des patients selon le lieu d'origine.

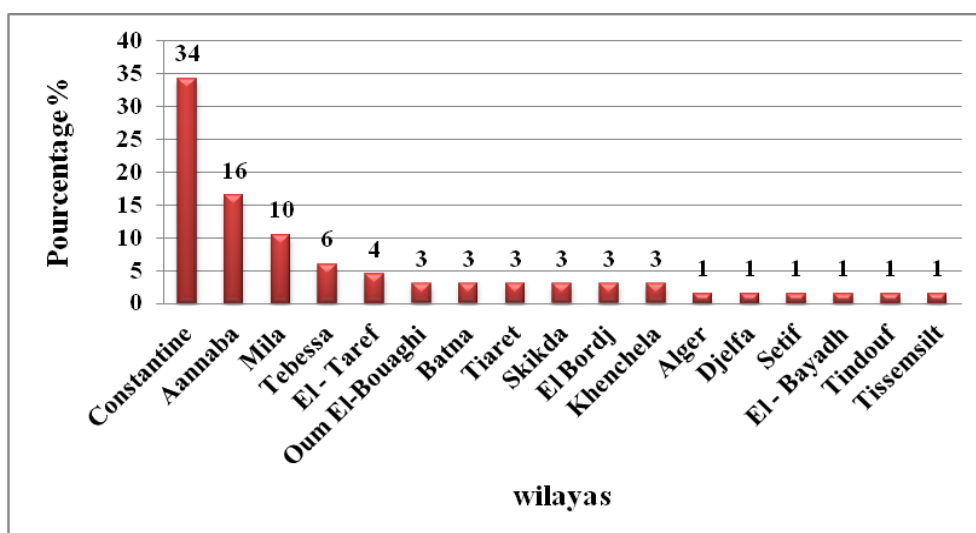


Figure 5.3 Répartition des patients selon le lieu d’origine

La répartition géographique montrent qu’en 2013 et 2014, 34% des patients atteints proviennent de la wilaya de Constantine, ensuite ce sont les wilaya d’Annaba, Mila, Tébéssa et El-Taref avec respectivement des taux de 16%, 10%, 6% et 4%, les patients qui sont d’origine de Oum El-Bouaghi, Batna, Tiarret, Skikda, El Bordj, Tindouf et Khenchela représentent une même proportion 3%, la faible proportion est occupée par des hommes venant d’Alger, Djelfa, Sétif, El-Bayadh et Tissemsilt de 1%.

4. Répartition des patients selon les antécédents familiaux :

Antécédents familiaux	Pourcentage %	Effectifs
Absent	91	61
Présent	9	6
Total	100	67

Tableau 5.4 Répartition des patients selon les antécédents familiaux

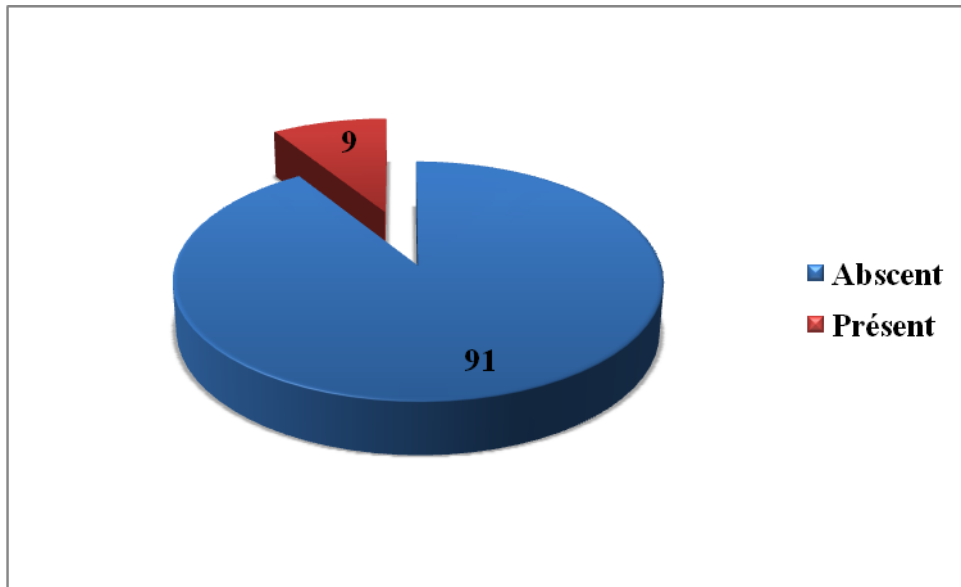


Figure 5.4 Répartition des patients selon le facteur antécédents familiaux

Dans notre étude la relation entre la présence d'un cancer de la prostate et le facteur antécédent familial montrent que parmi les 67 patients, 9% présentent des antécédents familiaux, par contre 91% ne présentent pas des antécédents familiaux.

Nos recherches sont moyennement similaires à ceux trouvés par K. Khouaja et coll [87], Et Tunisie, parmi les 642 patients, 26 (0,04%) avaient des antécédents familiaux de cancer prostatique et le tabagisme était retrouvé chez 82% des patients (de 20 à 80 paquets années).

Antécédents Familiaux	Pourcentage %	Effectifs
Cancer chez deux frères	33	2
Cancer chez le cousin	17	1
Cancer chez le père	17	1
Cancer chez un frère	33	2
Total	100	6

Tableau 5.5 Répartition des patients qui ont des antécédents familiaux

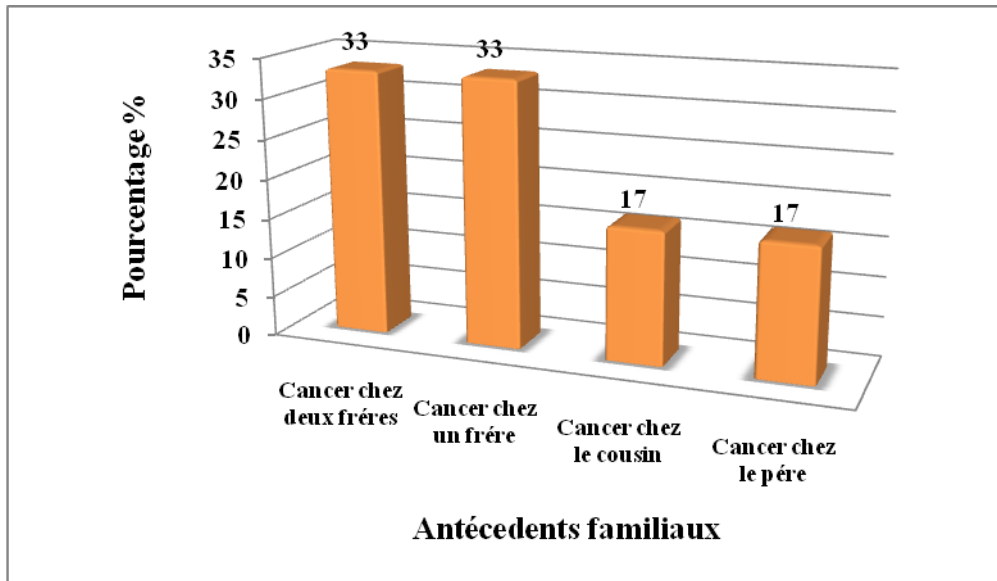


Figure 5.5 : Répartition des patients qui ont des antécédents familiaux

Parmi les 6 patients qui ont un des facteurs familiaux, on a 2 patients qui ont deux frères qui ont un cancer des poumons et ORL, 2 patients ont un seul frère qui a un ADK prostatique et un patient qui a un cousin qui avait un cancer de l'ORL, un patient qui a un père décédé par le cancer du RACHIS.

5. Répartition des patients selon les antécédents personnels :

antécédents personnels	Pourcentage %	Effectifs
Absent	73	49
Présent	27	18
Total	100	67

Tableau 5.6 Répartition des patients selon les antécédents personnels

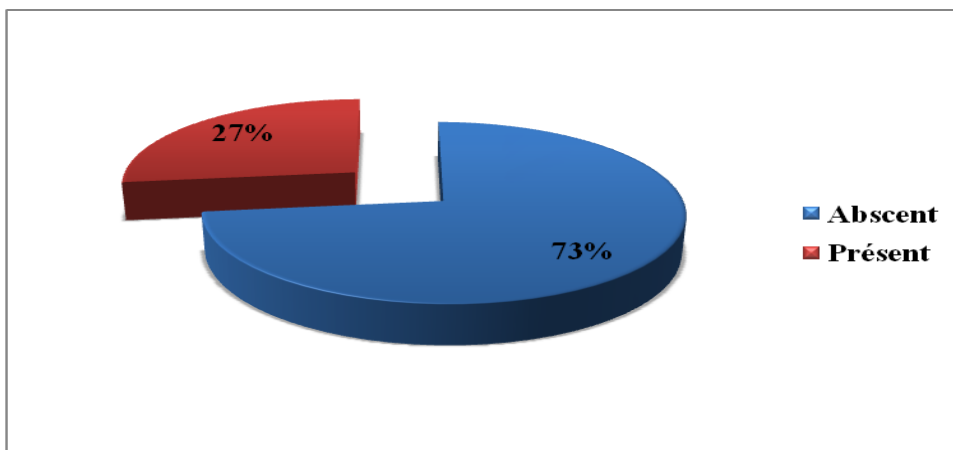


Figure 5.6 Répartition des patients selon les antécédents personnels

Dans notre étude et pour la relation entre le cancer de la prostate et le facteur antécédent personnel, la figure 6 et le tableau 6, montrent que parmi les 67 patients, 27% ne présentent pas des antécédents personnel, par contre 73% présentent des antécédents personnels.

Antécédents personnels	Pourcentage %	Effectifs
HTA	44	8
Diabète	33	6
Diabète+HTA	17	3
Parkinson	6	1
Total	100	18

Tableau 5.7 Répartition des patients selon qui on des antécédents personnels

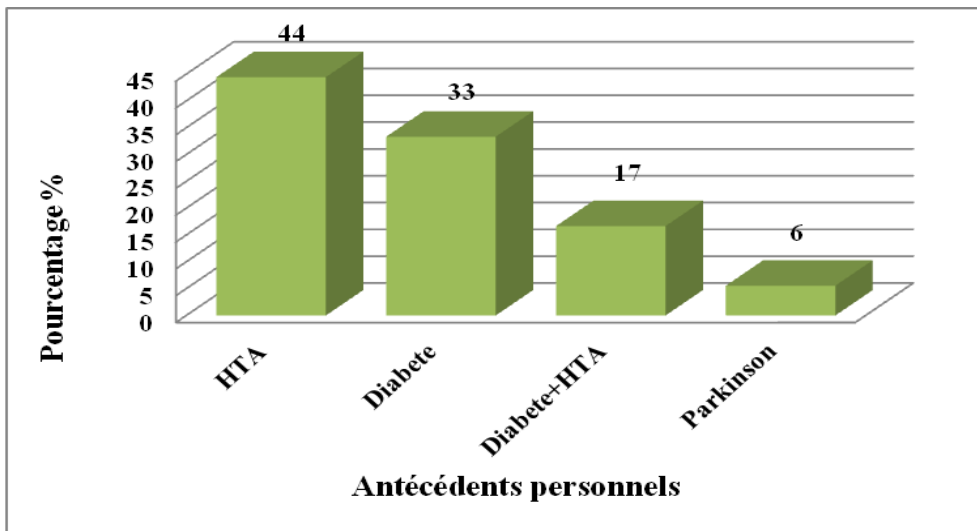


Figure 5.7 : Répartition des patients qui on des antécédents personnels

La figure 7 et le tableau 7, montrent que parmi les 27% des patients qui présentent des antécédents personnels, 44% d’entre eux ont un HTA, 33% sont diabétique, 17% ont un diabète+ HTA, 6% parkinson.

6. Répartition des patients selon les signes cliniques révélateurs:

Signes cliniques	Pourcentage %	Effectifs
Non précisées	37	25
Précisées	63	42
Total	100	67

Tableau 5.8 Répartition des patients selon les signes cliniques

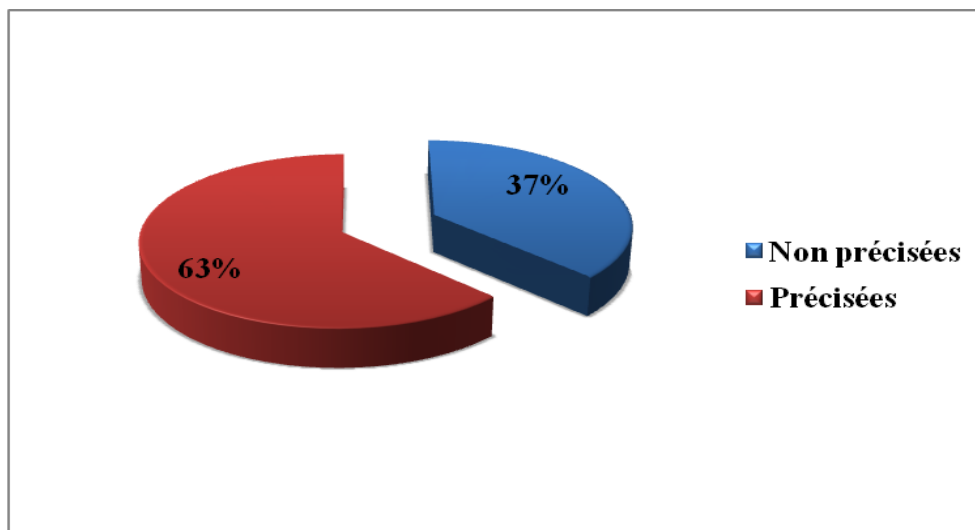


Figure 5.8 Répartition des patients selon les signes cliniques

Dans notre étude, 63% présentent des signes cliniques, et pour 37% les signes cliniques ne sont pas précisés.

Signes cliniques	Pourcentage %	Effectifs
Douleurs osseuses	24	10
Dysurie	31	13
Pollakiurie	45	19
Total	100	42

Tableau 5.9 Répartition des patients qui on signes cliniques

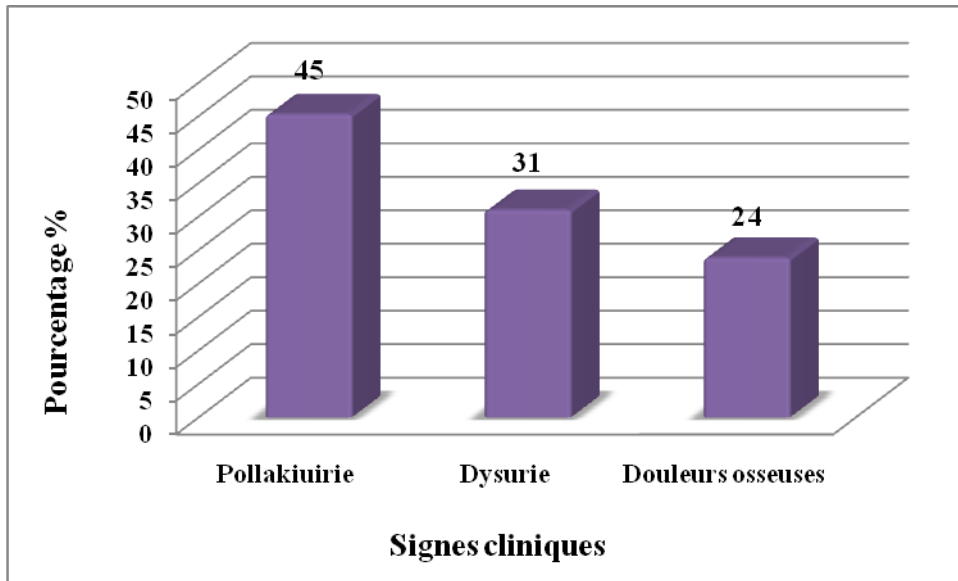


Figure 5.9 Répartition des patients qui on des signes cliniques

Parmi les 42 patients qui ont des signes cliniques révélateurs sont la pollakiurie et la dysurie étaient les plus fréquents avec 45% et 31% de la population étudiée, suivi par 24% des patients ont des douleurs osseuses qui témoignent d'une maladie métastatique a ce stade.

Notre étude est on accord avec K. Khouaja et coll [87], qui on trouvait une dysurie avec une pollakiurie nocturne étaient les signes les plus fréquents (95% des patients) motivant la consultation. 13% d'entre eux ont consultés pour une rétention aiguë d'urine. L'hématurie était présente chez 18% de nos patients et était pour la majorité d'entre eux une hématurie totale.

7. Répartition des patients selon le résultat du toucher rectal :

Toucher rectal	Pourcentage %	Effectifs
Négative	58	39
Positive	42	28
Total	100	67

Tableau 5.10 Répartition des patients selon le résultat du toucher rectal

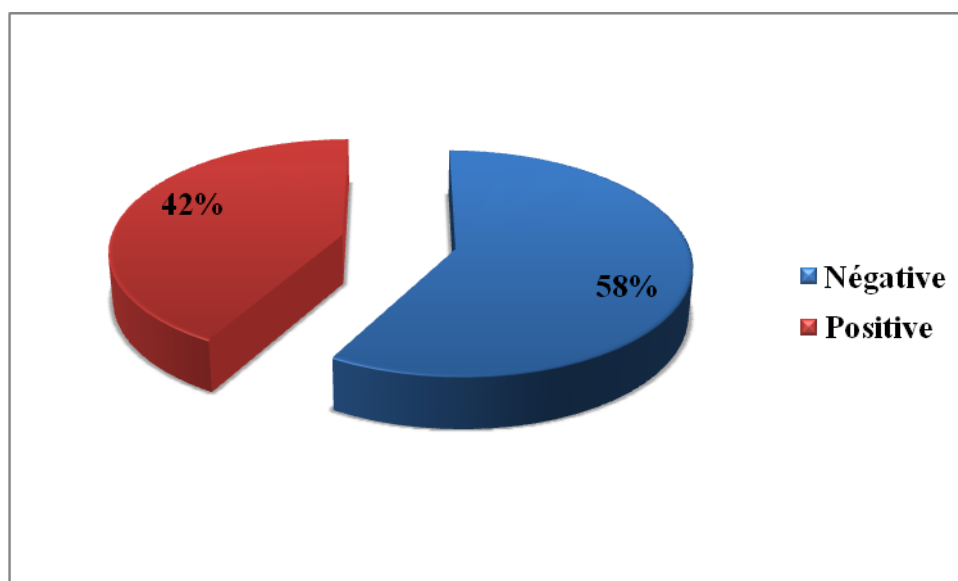


Figure 5.10 Répartition des patients selon le résultat du toucher rectal

Nos résultats montrent que presque la moitié des patients atteints d'un cancer de la prostate ont un toucher rectal positive avec 42% par contre 58% ont un toucher rectal négative.

Nos résultats sont similaire a ceux qui on trouvé par K. Khouaja et coll [87], le toucher rectal était normal chez 494 patients et suspect chez 148 patients (23,1%). Le TR avait une valeur prédictive positive (VPP) de 24.62%.

8. Répartition des patients selon le score de gleason

Score de Gleason	Pourcentage %	Effectifs
Bien différencié	3	2
Moyennement différencié	48	32
Peu ou pas différencié	49	33
Total	100	67

Tableau 5.11 Répartition des patients selon le score de Gleason

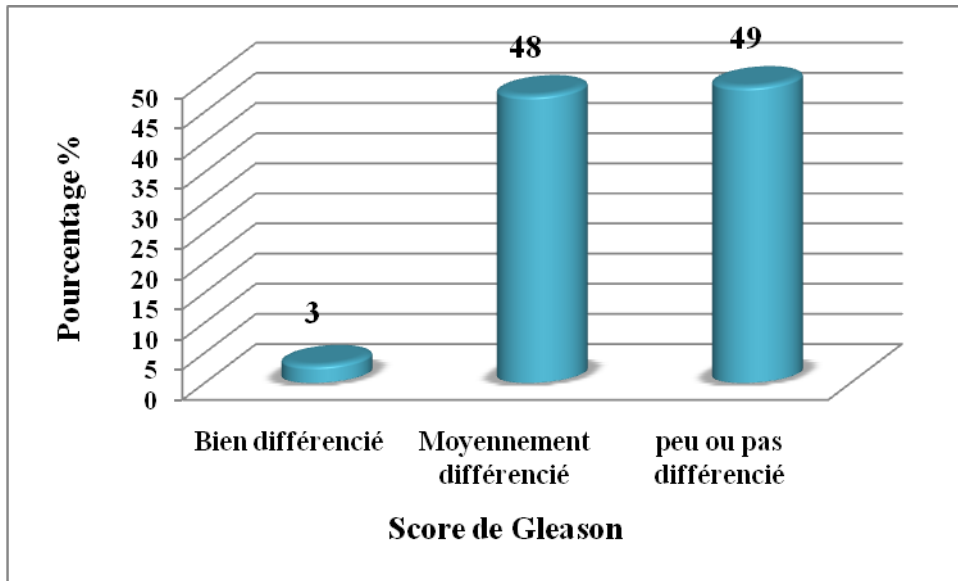


Figure 5.11 Répartition des patients selon le score de gleason

Dans notre étude, les adénocarcinomes peu ou pas différencié (8 et 10) sont majoritaire, ils représentent 49%, alors que les adénocarcinomes moyennement différenciés (5 et 7) et bien différencié (2 et 4) sont représentés respectivement 48% et 3%.

Plus le score est élevé et plus la tumeur est considérée comme agressive [17] .

9. Répartition des patients selon la scintigraphie osseuse

Scintigraphie osseuse	Pourcentage %	Effectifs
Négative	48	29
Positive	52	38
Total	100	67

Tableau 5.12 Répartition des patients selon le résultats scintigraphie osseuse

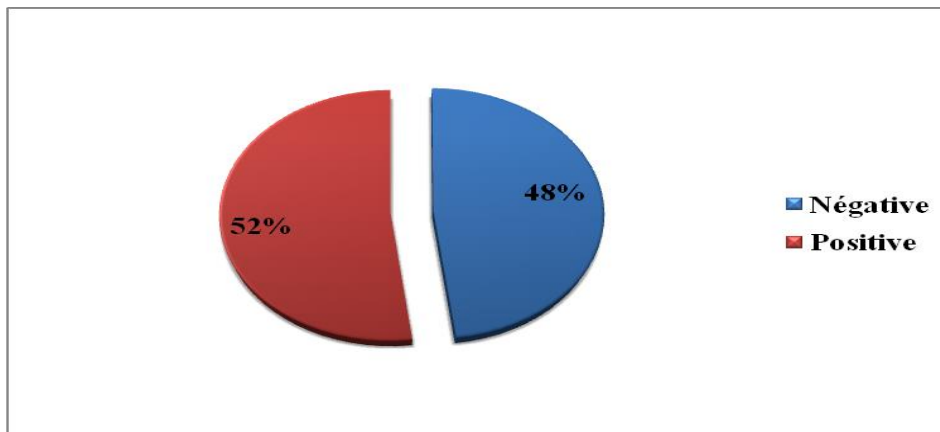


Figure 5.12 Répartition des patients selon le résultat de la scintigraphie osseuse

Nos résultats montrent que presque plus de la majorité des patients atteints d'un cancer de la prostate ont une scintigraphie osseuse positive de 52%, par contre seulement 48% ont une scintigraphie osseuse négative.

10. Répartition des patients selon la taille de la tumeur (T)

Tumeur primitive (T)	Pourcentage %	Effectifs
2	24	16
3	36	24
4	31	21
X	9	6
Total	100	67

Tableau 5.13 Répartition des patients selon la taille de la tumeur (T)

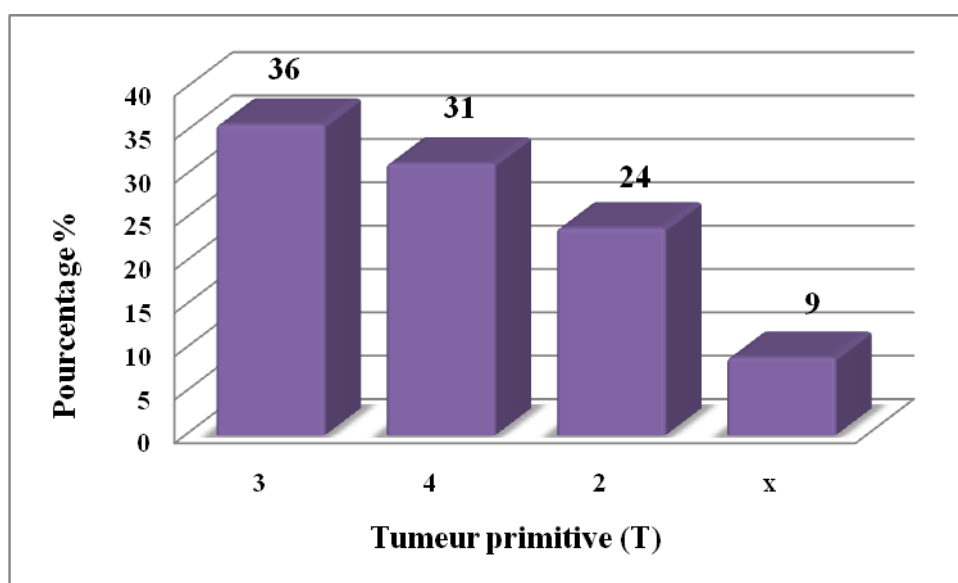


Figure 5.13 Répartition des patients selon la taille de la tumeur (T)

Dans cette étude, nous avons noté un pourcentage élevé des tumeurs classées en T3 donc une extension au-delà de la capsule qui représente 36%, La classe T4 extension aux organes adjacents (sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée représente 31% de la populations, suivi par les tumeurs classées en T2 Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris) et x tumeur primitive non évalué représentant respectivement 24% et 9%.

11. Répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire (N) :

Ganglions régionaux (N)	Pourcentage %	Effectifs
0	48	32
1	30	20
2	3	2
X	19	13
Total	100	67

Tableau 5.14 Répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire régional (N)

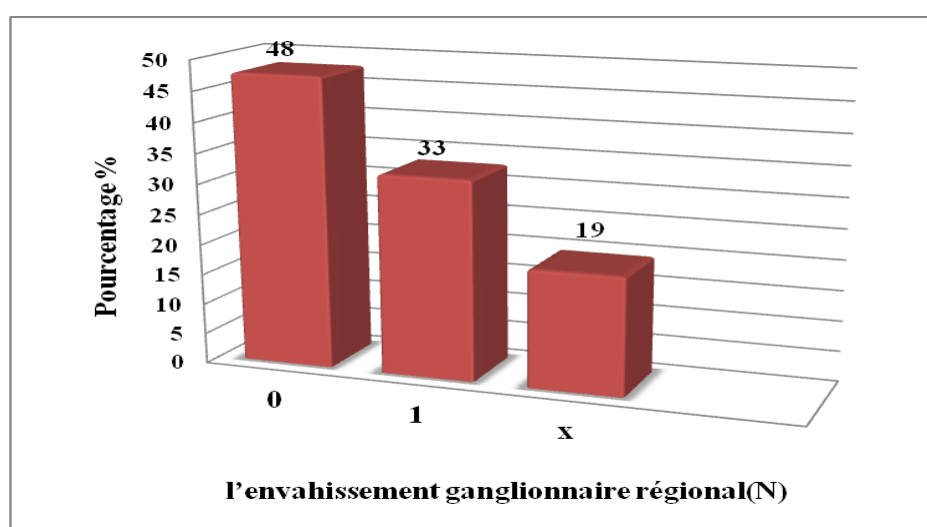


Figure 5.14 Répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire régional(N)

Absence d'atteinte ganglionnaire pelvienne (N0) chez 48% des patientes. Les métastases ganglionnaires étaient classées en N1 chez 33% des cas. Les Métastases ganglionnaire régionale (N1) sont retrouvés chez 3% des cas, et pour 19% des cas les Ganglions pelviens (Nx) non pas évalués

12. Répartition des patients selon les métastases à distance (M) :

Métastases à distance (M)	Pourcentage %	Effectifs
0	46	31
1	54	36
Total	100	67

Tableau 5.15 Répartition des patients selon les métastases à distance (M)

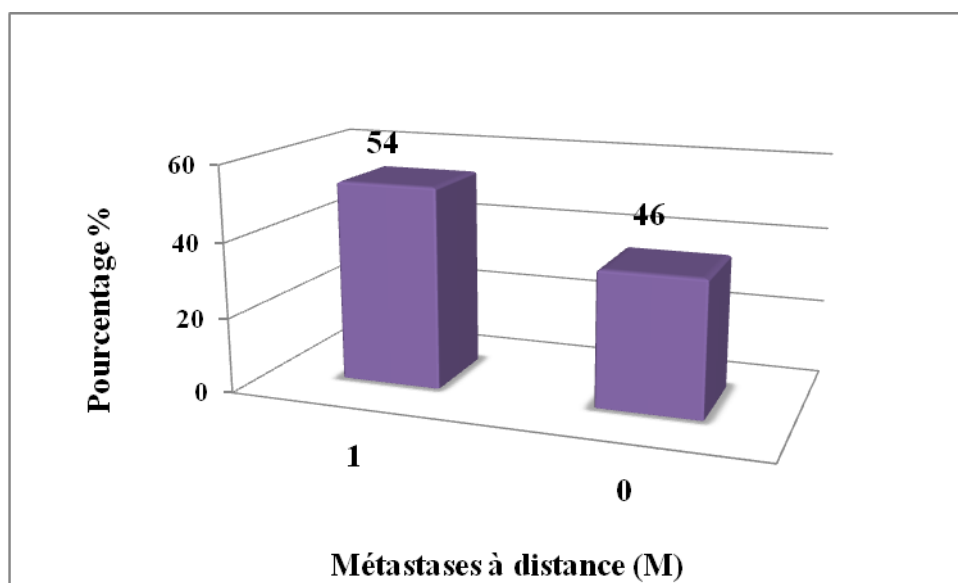


Figure 5.15 Répartition des patients selon les métastases à distance (M)

Dans notre série, 54% des cancers présentent des métastases à distance, le reste 46% demeure confiné à la prostate.

13. Répartition selon le score d'Amico :

Classification d'amico	Pourcentage %	Effectifs
Faible risque	9	6
Haut risque	49	33
Risque intermédiaire	42	28
Total	100	67

Tableau 5.16 Répartition des patients selon le score d'Amico

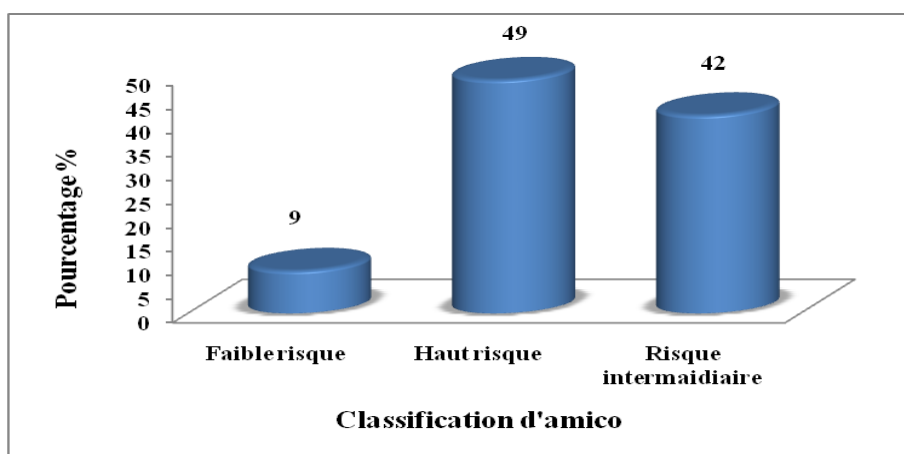


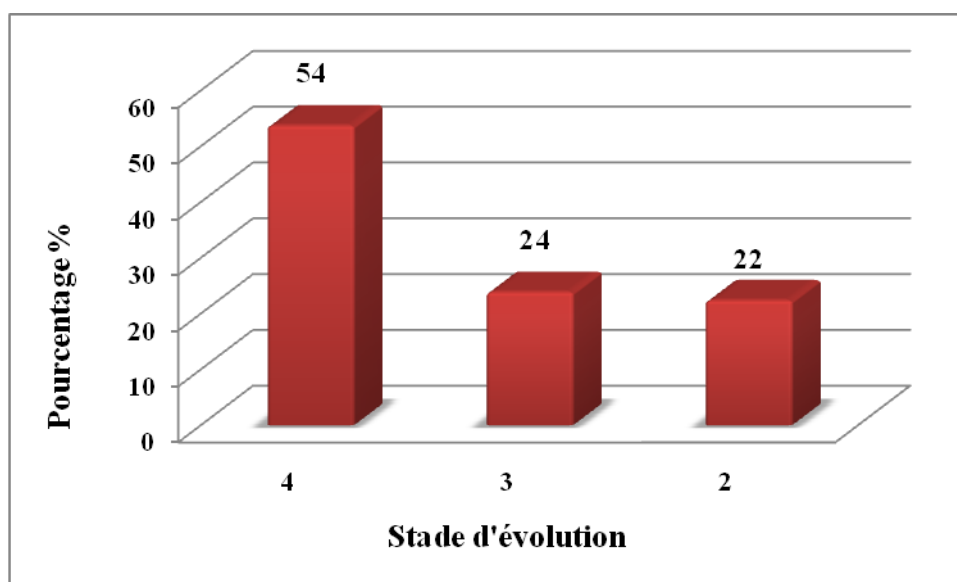
Figure 5.16 Répartition des patients selon la classification d'Amico

on a noté dans notre étude en utilisant la classification d'Amico que 49% sont des hauts risques supérieur, et 42% ont un risque intermédiaire et 9% avait un faible risque.

14. Répartition des patients selon le stade d'évolution

Stade d'évolution	Pourcentage %	Effectifs
2	22	15
3	24	16
4	54	36
Total	100	67

Tableau 5.17 Répartition selon le stade d'évolution



1- Figure 5.17 Répartition selon le stade d'évolution

Dans cette étude on a noté qu'un taux élevé du stade T4 avec 54% de la population étudiée donc plus que la moitié des patients sont métastatique, suivi par le stade T3 24% des patients atteints des ganglions voisins 22% ont un cancer localement avancés stade T2.

15. Répartition des patients selon le taux du PSA :

Taus du PSA	Pourcentage %	Effectifs
< 4	3	2
[4-20]	25	17
] 20-30]	12	8
] 30-40]	4	3
] 40-50]	3	2
] 50-60]	3	2
] 60-70]	3	2
] 70-80]	1	1
] 80-90]	3	2
] 90-100]	3	2
>100	30	20
Non précise	9	6
Total	100	67

Tableau 5.18 Répartition des patients selon le taux PSA

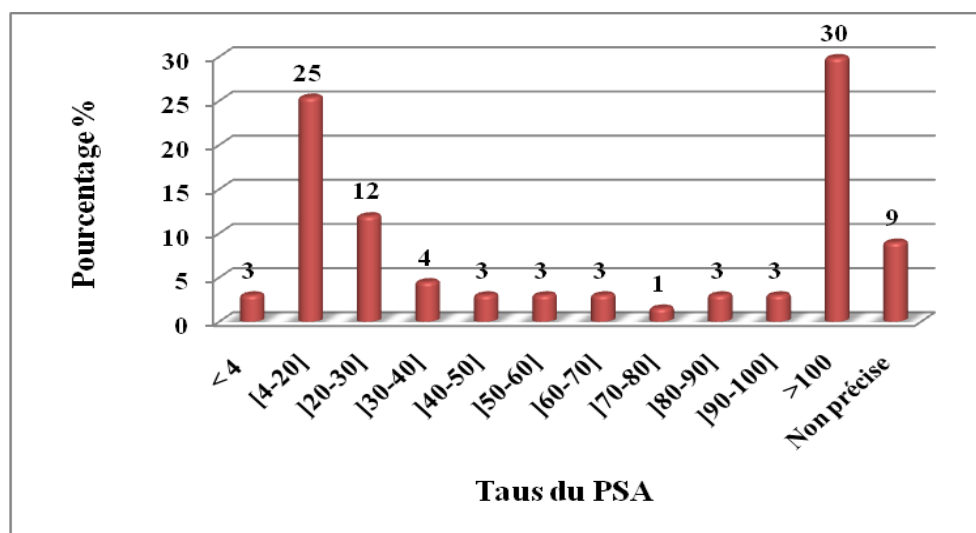


Figure 5.18 Répartition des patients selon le taux du PSA

Le taux de PSA était très élevé pour 30% de la population étudiée qui correspond à un PSA >100 ng/ml, suivi de 25% de cette population qui avait un PSA entre 4 et 20ng/ml et pour 9% des patients non précise.

Au cours d'une étude réalisée sur le cancer de la prostate par K. Khouaja et coll [87] au Tunisie le dosage de PSA était < 4 ng/ml chez 521 patients (81,15%), compris entre 4 et 20 ng/ml chez 92 patients (14,35%) et > 20 ng/ml chez 29 patients (4,5%) . ce qui correspond à notre étude.

16. Répartition des patients selon les traitements :

a. l'hormonothérapie :

Hormonothérapie	Pourcentage %	Effectifs
Faite	45	30
Non faite	55	37
Total	100	67

Tableau 5.19 Répartition des patients selon l'hormonothérapie

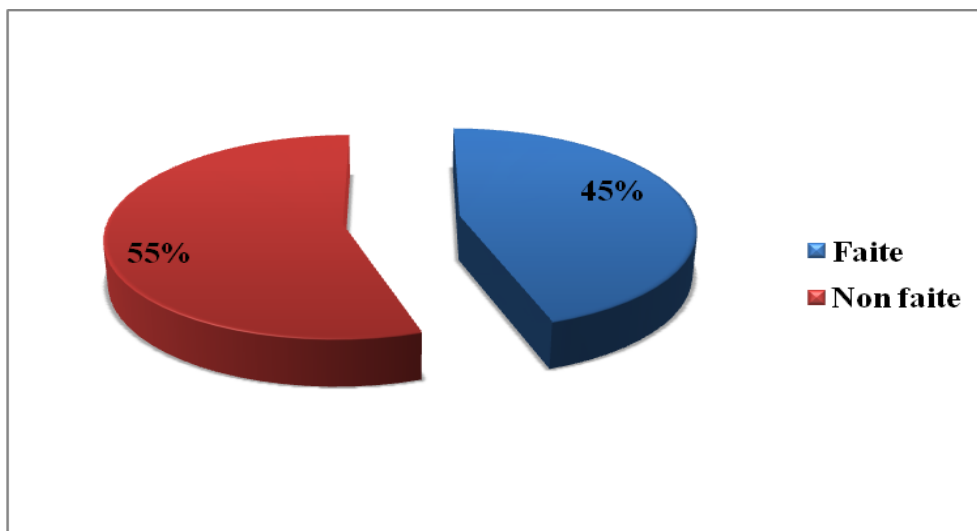


Figure 5.19 Répartition des patients selon l'hormonothérapie

Dans notre étude, Nous avons inclus dans ce groupe tous les patients ayant eu une hormonothérapie qui a suivi le diagnostic. L'hormonothérapie qui a été utilisée chez 30 des 67 patients (45%) a été le traitement le plus fréquemment prescrit dans cette population, en particulier chez les patients les plus âgés.

Elle était indiquée avant tout dans les stades avancés et sa fréquence augmentait nettement pour les tumeurs métastatiques avec des PSA très élevés. La régression logistique a confirmé ces résultats, montrant une probabilité nettement supérieure d'avoir une hormonothérapie chez les patients les plus âgés et les tumeurs les plus avancées, par contre 55% non fait.

b. Selon la radiothérapie :

Radiothérapie	Pourcentage %	Effectifs
Faite	79	53
Non faite	21	14
Total	100	67

Tableau 5.20 Répartition des patients selon la radiothérapie

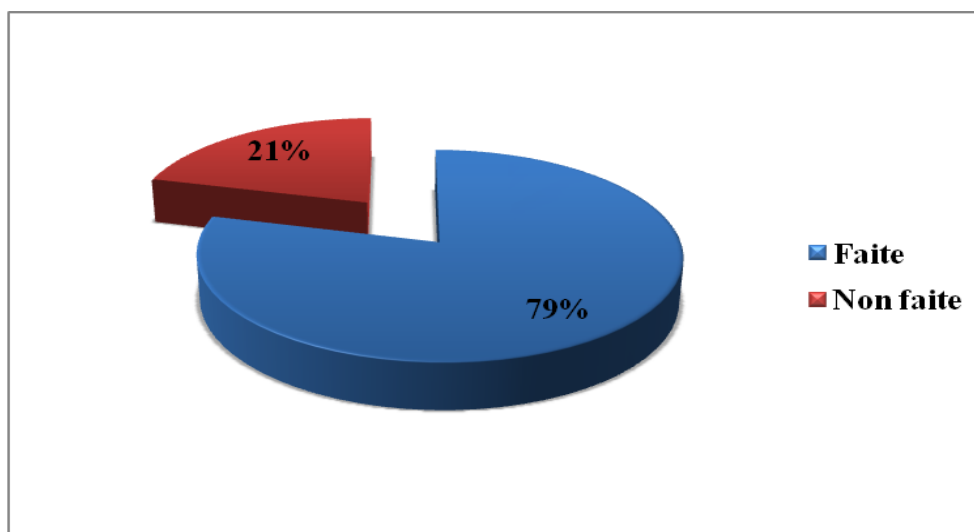


Figure 5.20 Répartition des patients selon la radiothérapie

Dans notre étude, la majorité de la population a étudiée font la radiothérapie avec 79%, par contre 21% n'ont pas fais.

CHAPITRE 06

CONCLUSION GENERALE

6.1 CONCLUSION

CONCLUSION

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme. Il est devenu le cancer le plus fréquente chez l'homme dans la grande majorité des pays occidentaux. Son dépistage pourrait bénéficier de l'apport de nouveaux outils, notamment moléculaire. Son étiologie reste largement méconnue. Cependant, la participation de facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux est fortement suspectée.

Durant notre stage dans le service d'oncologie radiothérapie du CHU Ibn Badis Constantine, en analysant les dossiers des patients prise en charge durant les années 2013 et 2014 pour un cancer de la prostate on a remarqué dans notre étude statistique concernant nouveaux cas dont la majorité des patients ayant un âge moyen de 73 ans ont des signes cliques très fréquents qui sont dominés par **la pollakiurie et la dysurie** avec un taux de PSA supérieur à 4ng /ml, biopsie positive, score de gleason qui varie entre 5 et7 et un score d'Amico en faveur de nombreux cas de haut risque .

Concernant les résultats du traitement obtenus, on a remarqué que chez les patients à un stade précoce du cancer peuvent êtres guéris en suivant un simple traitement.

Une augmentation du PSA de 0,75 ng/ml par an fait discuter la réalisation de biopsies même si le dernier taux est en dessous de 4 ng/ml. (88)

Un dépistage du cancer prostatique chez l'homme de plus de 50 ans avec le dosage du PSA et un toucher rectal pratiqués systématiquement chaque année (89), et peut-être l'occasion d'interroger et d'explorer (PSA) un homme encore jeune sans troubles mictionnels et favoriser ainsi un diagnostic précoce.

ملخص

لقد أصبح سرطان البروستاتا من بين أكثر أنواع السرطانات شيوعا وانتشارا عند الرجال, والسبب الرئيسي الثاني المتسبب في الوفيات بهذا الداء.

و لقد زاد الاهتمام بهذه المشكلة الصحية العامة بعد التمكن من الوصول إلى بعض العلاجات التي تؤدي إلى إطالة عمر المصابين بهذا الداء.

حاليا, و أثناء تشخيص سرطان البروستاتا وجد أن رجل واحد من بين ثمانية مصاب بهذا الداء. ويمثل سرطان البروستاتا حوالي 25% من جميع الحالات الجديدة المشخصة عند الذكور.

لقد لوحظ أنه كلما تم تشخيص سرطان البروستاتا في مرحلة مبكرة, تكون فرصة المريض للعلاج والشفاء من هذا الداء جد عالية .

الكشف عن سرطان البروستاتا لدى الرجال فوق سن 50 مع إجراء اختبار PSA وفحص المستقيم هو إجراء يجب عمله بانتظام في كل عام, كما إن المسائلة وإجراء اختبار (PSA) للشباب الذي لم تظهر لديه اضطرابات بولية تعتبر من وسائل تعزيز التشخيص المبكر.

العديد من الدراسات الوبائية بأثر رجعي ولكن أيضا المرتقبة قد أظهرت أن الفحص من شأنه أن يقلل معدل الوفيات الناجمة عن سرطان البروستاتا.

إن وتيرة انتشار سرطان البروستاتا عند الرجال تقدر بعشر حالات جديدة في المتوسط خلال السنة. وسجل ان متوسط عمر للمصابين بهذا المرض هو 69 سنة (50-81 سنة).

إن ظروف اكتشاف هذا المرض يكون غالبا مصحوب باضطرابات في عملية التبول التي تم تسجيلها عند حوالي 92% من الحالات. وكان متوسط اختبار PSA هو 88,5ng / مل (0 إلى < 100).

من الناحية التشريحية فقد لوحظ أن سرطان البروستاتا يمثل 97% من الحالات واعتلال غدة البروستاتا يمثل حوالي 3% من الحالات.

الكلمات المفتاحية: سرطان البروستاتا, التشخيص, مدة الحياة.

ABSTRACT

Prostate cancer has become the most common cancer and the second leading cause of cancer death in men. This public health problem becomes increasingly important because of the increase in lifetime.

Currently, have discovered one man in eight diagnosed with prostate cancer during his lifetime. Prostate cancer represents 25% of all new cases of male cancers. When the cancer diagnosis is made at an early stage, plus the patient's chances of curing are high. Screening for prostate cancer in men over 50 with PSA testing and digital rectal examination performed systematically every year, and perhaps the opportunity to question and explore (PSA) still a young man without micturition disorders and thus favor early diagnosis. Many epidemiological studies retrospective but also prospective have shown that screening would reduce mortality from prostate cancer.

The frequency of the prostate cancer was ten cases on average per year. The average age of patients was 69 years (50-81 years). The circumstances of discovery were dominated by micturition disorders observed in 92% of cases. And the average rate of PSA was 88,5ng / ml ((0 to > 100).

Histologically, it was adenocarcinoma in 97% of cases and adenopathy in 3% of cases.

Keywords: prostate cancer, screening, lifetime

REFERENCE

- [1] Drouin SJ, Roupret M. (2009). Epidémiologie, diagnostic et pronostic du cancer de prostate localisé. Etat des lieux progrès en urologie, 9(2) : 0081-0089.
- [2] Glocan. Cancer incidence, mortality and prevalence world wide. (2008). Site web www.globacan.iarc.fr
- [3] G Fournier, A Valeri, O Cusenot. (2011). Cancer de la prostate épidémiologie Facteur de risque anatomopathologie Annales d'urologie 38, 187-206.
- [4] L Salomon, Recommandation en onco-urologie du CCAFU : cancer de la prostate. (2013).
- [5] Dridi Kh. (2013). Recherche de microdélétions du chromosome Y (SRY, SMCY) chez des patients ayant un cancer prostatique. Mémoire biologie. Algérie : université Mentouri Constantine.
- [6] Cancer of the prostate, Franch, Translated 04/08. Queen's printer and controller of HMSO. 2008.
- [7] 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 biologie. Strasbourg : Université Louis Pasteur.
- [8] Heidenreich A., Bolla M., Joniau S., Mason M., Matveev V., Mottet N. (2011). Guidelines on prostate cancer - European Association of Urology.
- [9] Cornu J.N., Cussenot O. (2011). Biologie moléculaire la prostate normale et pathologie. Urologie, 10 : 18-500
- [10] Dallas S.L., Cramer S.D., Chen z., Peehl D.M., Bonewald LF.(2005). Preferential production of latent transforming growth factor beta-2 by primary prostatic epithelial cells and its activation by prostate-specific antigen J. Cell Physiol , 202 : 361-370
- [11] Monge M. (2009). conséquences fonctionnelles et structurales de l'association de deux mutations du récepteur des androgènes dans le cancer de la prostate. Thèse biologie. Strasbourg : université Louis Pasteur ; 43-62.
- [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 biologie. Strasbourg : université Louis Pasteur.

- [13] Jenster G., Vander korput H.A., Van vroomhoven C., Vander kwast T.H., Trapman J., Brinkmann A.O. (1991). Domains of the human androgen receptor involved in steroid binding, transcriptional activation, and subcellular localization. *Mol Endocrinol*, 5, 1396-1404.
- [14] Wilson C.M., Griffin J.E., Wilson J.D., Marcelli M., Zoppi S., Mcphaul M.J. (1992). Immunoreactive androgen receptor expression in subjects with androgen resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 75, 1 474-1478.
- [15] Quigley C.A. (1998). The androgen receptor: Physiology and physiopathology. In: *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. Nieschlag E., Behre H.M., eds., Berlin, Springer-Verlag, 33-106.
- [16] Martin P.M., Muracciole X., Berenguer C., Boudouresque F., Quafik L.H., (2008). Ev/olution de la cellule normale à la cellule cancéreuse prostatique hormono-dépendante_hormono-indépendante. *Médecine nucléaire*, 32 : 5-23.
- [17] Even-Sapir E., Metser U., Mishani E., Lievshitz G., Lerman H., Leibovitch I. (2006). 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* ; 47:287-97.
- [18] Jenster G., Vander korput H.A., Trapman J., Brinkmann A.O. (1995). Identification of two transcription activation units in the N-terminal domain of the human androgen receptor. *J Biol Chem*, 270, 7341-7346.
- [19] Simental J.A., Sar M., Lane M.V., French F.S., Wilson E.M. (1991). Transcriptional activation and nuclear targeting signals of the human androgen receptor. *J Biol Chem*, 266, 510-518.
- [20] Doesburg P., Kuil C.W., Berrevoets C.A., Steketee K., Faber P.W., Mulder E., Brinkmann A.O., Trapman J. (1997). Functional in vivo interaction between the amino-terminal, transactivation domain and the ligand binding domain of the androgen receptor. *Biochemistry*, 36, 1 052-1 064.
- [21] He B., Kempainen J.A., Voegel J.J., Gronemeyer H., Wilson E.M. (1999). Activation function 2 in the human androgen receptor ligand binding domain mediates interdomain communication with the NH(2)-terminal domain. *J Biol Chem*, 274, 3721 9-37225.

- [22] Langley E., Zhou Z.X., Wilson E.M. (1995). Evidence for an anti-parallel orientation of the ligand-activated human androgen receptor dimer. *J Biol Chem*, 270, 29983-29990.
- [23] Freedman L.P. (1992). Anatomy of the steroid receptor zinc finger region. *Endocr Rev*, 13, 129-145.
- [24] Freedman L.P., Luisi B.F., Korszun Z.R., Basavappa R., Sigler P.B., Yamamoto K.R. (1988). The function and structure of the metal coordination sites within the glucocorticoid receptor DNA binding domain. *Nature*, 334, 543-546.
- [25] Berg J.M. (1989). DNA binding specificity of steroid receptors. *Cell*, 57, 1065-1068.
- [26] Truss M., Beato M. (1993). Steroid hormone receptors: interaction with deoxyribonucleic acid and transcription factors. *Endocr Rev*, 14, 459-479.
- [27] Brown T.R. (2003). Androgen Action. In: *Contemporary Endocrinology: Androgens in Health and Disease*. Bagatell C.J., Bremner W.J., eds., Totowa, NJ, Humana Press Inc., 23-44.
- [28] Kuil C.W., Mulder E. (1994). Mechanism of antiandrogen action: conformational changes of the receptor. *Mol Cell Endocrinol*, 102, R1-5.
- [29] Zhou Z.X., Kempainen J.A., Wilson E.M. (1995). Identification of three proline-directed phosphorylation sites in the human androgen receptor. *Mol Endocrinol*, 9, 605-615
- [30] Fang Y., Fliss A.E., Robins D.M., Caplan A.J. (1996). Hsp90 regulates androgen receptor hormone binding affinity in vivo. *J Biol Chem*, 271, 28697-28702.
- [31] Housley P.R., Sanchez E.R., Danielsen M., Ringold G.M., Pratt W.B. (1990). Evidence that the conserved region in the steroid binding domain of the glucocorticoid receptor is required for both optimal binding of hsp90 and protection from proteolytic cleavage. A two-site model for hsp90 binding to the steroid binding domain. *J Biol Chem*, 265, 12778-1278
- [32] Housley P.R., Sanchez E.R., Danielsen M., Ringold G.M., Pratt W.B. (1990). Evidence that the conserved region in the steroid binding domain of the glucocorticoid receptor is required for both optimal binding of hsp90 and protection from proteolytic cleavage. A two-site model for hsp90 binding to the steroid binding domain. *J Biol Chem*, 265, 12778-12781.
- [33] Wong C.I., Zhou Z.X., Sar M., Wilson E.M. (1993). Steroid requirement for androgen receptor dimerization and DNA binding. Modulation by intramolecular

interactions between the NH₂-terminal and steroid-binding domains. *J Biol Chem*, 268, 19004-19012.

- [34] Bevan C.L., Hoare S., Claessens F., Heery D.M., Parker M.G. (1999). The AF1 and AF2 domains of the androgen receptor interact with distinct regions of SRC1. *Mol Cell Biol*, 19, 8383-8392.
- [35] Feldman B., Feldman D. (2001). The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer*, 1 : 34-45.
- [36] Schulze C. (1984). Sertoli cells and Leydig cells in man. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 88, 1-104
- [37] Nistal M., Paniagua R., Regadera J., Santamaria L., Amat P. (1986). A quantitative morphological study of human Leydig cells from birth to adulthood. *Cell Tissue Res*, 246, 229-236.
- [38] Vierhapper H., Nowotny P., Waldhausl W. (2000). Production rates of testosterone in patients with Cushing's syndrome. *Metabolism*, 49, 229-231.
- [39] Winters S.J., Clark B.J. (2003). Testosterone Synthesis, Transport, and Metabolism. In: *Contemporary Endocrinology: Androgens in Health and Disease*. Bagatell C.J., Bremner W.J., eds., Totowa, NJ, Humana Press Inc, 3-22.
- [40] Simpson E.R., Zhao Y., Agarwal V.R., Al E. (1997). Aromatase expression in health and disease. *Recent Prog Horm Res*, 52, 185-213; discussion 213-214.
- [41] Simpson E.R. (2000). Role of aromatase in sex steroid action. *J Mol Endocrinol*, 25, 149-156.
- [42] Russell D.W., Wilson D. (1994). Steroid 5 alpha-reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem*, 63, 25-61.
- [43] Pratt W.B., Toft D.O. (1997). Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr Rev*, 18, 306-360.
- [44] Fang Y., Fliss A.E., Robins D.M., Caplan A.J. (1996). Hsp90 regulates androgen receptor hormone binding affinity in vivo. *J Biol Chem*, 271, 28697-28702.
- [45] Carson-jurica M.A., Schrader W.T., Omalley B.W. (1990). Steroid receptor family: structure and functions. *Endocr Rev*, 11, 201-220.
- [46] LEFSTIN J.A., YAMAMOTO K.R. (1998). Allosteric effects of DNA on transcriptional regulators. *Nature*, 392, 885-888.
- [47] SHERIDAN P.J., BUCHANAN J.M., ANSELMO V.C., MARTIN P.M. (1979). Equilibrium: the intracellular distribution of steroid receptors. *Nature*, 282, 579-582.

- [48] CHANG C., SALTZMAN A., YEH S., YOUNG W., KELLER E., LEE H.J., WANG C., MIZOKAMI A. (1995). Androgen receptor: an overview. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 5, 97-125.
- [49] Carnu J-N., Cussenot O. (2011). *biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), urologie, 18-500-B-10.
- [50] Reveiller M. (2008). *étude du ligand TRAIL et ses récepteurs dans la prostate normale*. Thèse doctorat. Université Claude Bernard, Lyon.
- [51] Kelly RW. (1997). Prostaglandins in primate semen : biasing the immune system to benefit spermatozoa and virus. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 57: 113-118.
- [52] Elgamal AA., Holmes EH., Su SL., Tino WT., Simmons SJ., Peterson M. (2000). Prostate-specific membrane antigen (PMSA): current benefits and future value *semin. Surg. Oncol.*, 18 : 10-16.
- [53] Gérin M., Band P. (2003). *Environnement et santé publique. Fondements et pratiques*. *Cancer*, 669-686.
- [54] Belot A., Grosclaude P., Bossars N., Jouglu E., Benhamou E., Delafosse P et al. (2008). Incidence et mortalité des cancers en France durant la période 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*; 56 (3) : 159-175.
- [55] Salomon L et al. (2013). *Recommandation en onco-urologie du CCAFU : cancer de la prostate*.
- [56] Aus G., Hugosson J., Norlén L. (1995). Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with non-curative intent. *J. Urol*, 154, 460-465.
- [57] Emmanuel banayan. (2010). *Apport de l'IRM rostatique multiparamétrique avec antenne de surface dans le bilan pré-biologique du cancer de la prostate*. Thèse de doctorat. Université Paris Descartes ; 117.
- [58] Margel D. *cancer de la prostate*. BMT open France.
- [59] Tellouche S. (2011). *étude de la relation entre le polymorphisme C677T de la methylinetetrahydrofolatereductase (MTHFR) et le risque du cancer de la prostate* ; 144-215.
- [60] Fournier G. (2004). *Cancer de la prostate diagnostic et bilan d'extension*. *Annales d'Urologie*, 38 : 207-224.
- [61] M. Wisard H.J., Leinger. (2006). *Urologie la prevention du cancer de la prostate est possible*. *Revue médicale Suisse*, numéro d'article : 309030.

- [62] Yeu charlatte. (2008). 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. P20.
- [63] DeGouvello A., Meria P., Simon P. (2009). cancer de la prostate. Urologie. 33-41.
- [64] Shaneyfelt T., Huein R., Bublely G and Mantzoros C.S. (2000). Hormonal predictors of prostate cancer : a meta-analysis, J Clinoncol 18: 847-853.
- [65] Gleason D.F. (1966). Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep; 50: 125-128.
- [66] Salomon L., Azria D., Bastide C. (2010). Recommandations en onco-urologie : cancer de la prostate. Prog Urol ; 4 : S217-S252.
- [67] Salomon L., Azria D., Bastited C., Beuzeboc P., Cormie L., Cornud F. (2010). Recommandation en onco-urologie : cancer de prostate. Progés en Urologie, 4 : 217-252.
- [68] Sobin LH., Gospodariwicz M., Wittekind C. (2009). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. Wiley-Blackwell, 243-248.
- [69] Soulie M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Grosclaude P,. (2007). Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Recommandations 2007 en onco-urologie. Cancer de la prostate. Prog Urol; 17:1157-230.
- [70] Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. (2007). Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. Eur Urol; 51:1175-84.
- [71] Schroder F.H., Alexander F.E., B Angma C.H.H., Hugosson J., Smith D.S. (2000). Screening and early detection of prostate cancer. Prostate, 44, 255-263.
- [72] Lizee D., Ouzzune A., Villers A. (2012). Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d'extension EMC Urologie.
- [73] Rebilard A., Luz Lefevre-Orfila., Jordan Gueritat., Josiane Cillard. (2013). Prostate cancer and physical activity : Adaptive respons and oxidative stress. Free Radical Biology and Medicine, 60: 115-124.
- [74] Xylinas E., Ppeyromaure M. (2012). Cancer de la prostate : traitement. 18-56-A-14.
- [75] Salomon L et al. (2010). Recomendation en onco-urologie du CCAFU.

- [76] Matillon X., Crouzet S., Murat FJ., Cherasse A., Martin X. (2012). Cryothérapie de rattrapage pour récurrence de cancer de prostate après radiothérapie externe. *Progrès en Urologie*, 801.
- [77] Zerbib M., (2007). Apports des analogues de la LHRH dans le traitement du cancer de la prostate. *Annales d'urologie*, 41 : 1-86.
- [78] McNeal J.E. (1981). The zonal anatomy of prostate. *Prostate*; 2(I): 35-49.
- [79] Loddin P., Aus G., Bergdahl S., Frosing R., Lilja H., Pihl C et al. (1998). Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4ng/ml prostate specific antigen. *J Urol*; 159(3) : 899-903.
- [80] Stamey T., Yang N., Ar H., Mcneil J.E., FREISHA F.S., Redwine E. (1987). Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*; 317(15): 909-16).
- [81] Tchetchgen M.B., Song J.T., Strawderman M., Jacobsen S.J., Oesterling J.E. (1996). Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*; 47 (4): 511-6.).
- [82] Andriole G.L., Guess H.A., Epstein J.I., Wise H., Kadmon D., Crawford E.D et al. (1998). Treatment with finastéride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer : results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS study group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology* ; 52(2) : 195-201 ; discussion 201-2.
- [83] (2010). Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer de la prostate – Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO
- [84] (2009). La Revue Prescrire. PSA et dépistage des cancers localisés de la prostate : des bénéfices mal démontrés, des effets indésirables avérés et des questions en suspens. *Rev Prescrire*. 29(308):437-43.
- [85] Stark J.R., Mucci L., Rothman K.J., Adami H.O. (2009). Prostate cancer screening: the controversy continues. *BMJ*. 339:784-6.
- [86] Soulié M. Epidémiologie du cancer de la prostate (2003). *Prog Urol* 13 : 1261
- [87] K. Khouaja et coll., *Progrès en Urologie* (2005), 15, 255-259
- [88] Carter H.B., Pearson J.D. (1997). Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol. Clin. North Am.*, 24, 333-338.
- [89] G Fournier, A Valeri, O Cusenot. (2004). Cancer de la prostate épidémiologie Facteur de risque anatomopathologie *Annales d'urologie* 38, 187-206.

Présenté par : BOUAMAMA ASMA

BELABED ZAKET

Thème

CANCER DE LA PROSTATE (ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE)

Résumé

Le cancer de la prostate est devenu le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme.

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

Actuellement, un homme sur huit a un risque de découverte d'un cancer de la prostate au cours de sa vie.

Le cancer de la prostate représente 25 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers masculins.

Le dépistage du cancer de la prostate a pour objectif de la détection du cancer prostatique à un stade précoce et asymptomatique, plus le diagnostic du cancer est fait à un stade précoce, plus les chances de guérison des patients sont élevées.

Un dépistage du cancer prostatique chez l'homme de plus de 50 ans avec le dosage du PSA et un toucher rectal pratiqués systématiquement chaque année, et peut-être l'occasion d'interroger et d'explorer (PSA) un homme encore jeune sans troubles mictionnels et favoriser ainsi un diagnostic précoce.

De nombreuses études épidémiologiques rétrospectives mais également prospectives ont montré que le dépistage permettrait la réduction de la mortalité liée au cancer de la prostate

La fréquence du cancer prostatique était de dix cas en moyenne. L'âge moyen des patients était de 69 ans (50 à 81 ans), et le taux moyen du PSA était de 88,5ng/ml (0 à >100).

Mots clés : Cancer de la prostate, dépistage, durée de vie

Président de jurée : ZITOUNI ABD ELBAKI

Encadreur : ATTALAH SALAH

Co-Encadreur : DJEKOUN RACHID

Examineur : KHODJA DJAMEL

MCA. Frères Montouri Constantine.

Pr. Université Frères Montouri Constantine.

Pr. CHU Ibn Badis Constantine.

MCA. Université Constantine3.