

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République algérienne démocratique et populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب  
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib  
Faculté des Sciences et de Technologie  
Département des Sciences de la Nature et de la vie



Projet de Fin d'Etudes  
Pour l'obtention du diplôme de Master en :Biochimie  
Domaine : Sciences de la nature et de la vie  
Filière : Science Biologique  
Spécialité : Biochimie  
Thème

## Contribution à l'étude du cancer de la prostate

**Présenté Par :**

1) Sefaoui walid

2) Sellaf Ahmed

**Devant le jury composé de :**

Mme. ILIAS F.MCA	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Présidente
Mme. BENTABET N.	MCA UAT.B.B (Ain Temouchent)	Examinatrice
Mlle .TAHARI F.Z.	MCB UAT.B.B (Ain Temouchent )	Encadrante

*Année Universitaire 2021/2022*

# *Remerciement*

*Avant tout, nous tenons à remercier Dieu le tout puissant qui nous a donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour réaliser ce travail.*

*Aussi nous adressons nos remerciements à notre promotrice Mlle TAHARI. F pour l'honneur qu'elle nous a accordé d'accepter de nous encadrer et pour sa collaboration à la réalisation de notre travail.*

*Nous tenons à remercier très particulièrement à Mme. ILIAS.F M, qui nous a fait un grand honneur en présidente ce jury.*

*Nous souhaitons exprimer notre gratitude à Mme. BENTABET.N d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*A tous les enseignants, les responsables de notre département.*

*Un grand merci à toute personne ayant contribué à l'accomplissement de ce modeste travail.*

# *Dédicace :*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il  
faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, la  
tendresse, Le respect, la reconnaissance...*

*Aux êtres qui me sont chers et c'est tout simplement  
que...*

***Walid et Ahmed***

## Résumé

Le cancer de la prostate est la forme la plus commune des cancers affectant les hommes dans le monde et jusqu'à ce jour. Le cancer de la prostate est appelé adénocarcinome de la prostate, c'est à dire tumeur développée à partir de cellules des épithéliums ou des glandes de l'organisme, cet adénocarcinome est capable d'envahir le tissu normal avoisinant et finalement former des métastases à distance.

Le dépistage permet un diagnostic de la maladie à un stade précoce, curable avant l'apparition de symptômes. L'existence d'une anomalie de consistance de la prostate au toucher rectal et/ou une élévation du taux de PSA sont des arguments en faveur de la présence de cellules cancéreuses dans la prostate. Le PSA reste un marqueur spécifique de la prostate et non du cancer de la prostate ; pour cette cause, seule la réalisation de prélèvements de tissu prostatique par un examen anatomopathologique permettra de confirmer le diagnostic de cancer de la prostate.

**Brureau (2015)** a noté que l'âge moyenne au diagnostic des afro-antillais était de 66,4 ans, et celui des natif-africains était de 68,9 ans. **Olivier et al. (2021)** ont constaté que l'âge moyen au diagnostic est 64 ans.

La détermination de l'indice de masse corporelle a permis à **Brureau (2015)** de constaté que 63% des cas ont formé la catégorie insuffisance pondérale et poids normal. Cependant, **Zamora et al., (2021)** ont noté que la catégorie poids normal a prédominé avec 40,2% pour le groupe de développent et 47,7% pour le groupe valide. La consommation d'alcool a été enregistrée chez 86% des cas de la série de **Brureau (2015)**.

Les taux de SPA dosé chez les deux groupes étudiés par **Brureau (2015)** ont montré que le groupe natif-africain a présenté 77,5 ng/ml et le groupe afro-antillais a présenté 30,4 ng/ml.

### **Mots clés**

Cancer de la prostate, adénocarcinome, dépistage, métastase, consommation d'alcool.

## **Listes des Abréviations :**

CAM : les molécules d'adhésion cellulaire

ECBU : l'examen cytbactériologique des urines

FSH : hormone de stimulation folliculaire

HBP : Hyperplasie bénigne de la prostate

HIFU : Ultrasons focalisés de haute intensité

IMC : L'Indice de Masse Corporelle

INSP : Institut National de Santé Publique

LH : hormone lutéinisante

PAP : La phosphatase acide

**POPs : Sérum m persistent organicpollutants**

PSA : Prostate- specific antigène

RA : récepteur androgènes

SARMs : SelectiveAndrogenReceptorModulator

SNP : single nucléotide polymorphisme

SRM : SelectiveReceptorModulator

TDM : La tomodensitométrie

TNM : la tumeur (T), le ganglion lymphatique (N) et la métastase (M)

TR : Toucher Rectal

ZC : la zone centrale

ZP : la zone périphérique

ZPU : la zone des glandes périurétrales

ZT : la zone de transition

## **Listes des tableaux :**

**Tableau 1.** Groupes pronostiques.

**Tableau 2.** Répartition des cas en fonction de l'indice de masse corporelle.

**Tableau 3.** Répartition des cas selon les facteurs de risques.

## **Listes des figures :**

<b>Figure 1.1 :</b> prostate normale	<b>4</b>
<b>Figure 1.2. :</b> anatomie zonale de la prostate	<b>7</b>
<b>Figure 1.3 :</b> l'épithélium glandulaire prostatique	<b>11</b>
<b>Figure 2.1 :</b> hypertropie de la prostate	<b>27</b>
<b>Figure 2.2 :</b> Mode évolutive du cancer de la prostate	<b>29</b>
<b>Figure.2.3. :</b> La toucher rectal de la prostate.	<b>40</b>
<b>Figure 2.4:</b> Principe de l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate.	<b>48</b>
<b>Figure 2.5 :</b> mode d'action des inhibiteurs de la sécrétion des androgènes	<b>50</b>

# SOMMAIRE

- ❖ **Dédicace**
- ❖ **Remerciement**
- ❖ **Résumé**
- ❖ **Liste des abréviations**
- ❖ **Liste des figures**
- ❖ **Liste des tableaux**

## **Chapitre I: Revue Bibliographique**

<b>1- Prostate normale :</b> .....	<b>3</b>
1.1. Généralités : .....	3
1.2. Anatomie : .....	4
1.3. Histologie : .....	5
1.4. Fonctions : .....	5
1.5. Régulation : .....	6
1.6. Biochimie : .....	7
<b>2. Prostate pathologique :</b> .....	<b>7</b>
2.1. Généralité sur les pathologies prostatiques : .....	7
2.1.1. Prostatite.....	7
2.1.1.1 La Prostate aigue .....	7
2.1.1.2 La Prostatite chronique non bactérienne : .....	7
2.1.1.3 Prostatite chronique infectieuse .....	8
2.1.2 Hyperplasie bénigne de la prostate .....	8
2.2 Cancer de la prostate .....	8
2.3 Classification du cancer de la prostate .....	8
2.3.1 Score de Gleason .....	8
2.3.2 Stades TNM.....	9

2.3.3 Classification de d'amico .....	11
2.4. Facteur de risque .....	11
2.4.1 Appartenance ethnique .....	11
2.4.2 Antécédents familiaux .....	11
2.4.3 Statut hormonal.....	13
2.5 Dépistage.....	13
2.6. Diagnostic .....	14
2.7. Moyen thérapeutique : .....	15
2.7.1.Traitement dans le cas d'un cancer de la prostate localisé .....	15
2.7.1.1 Suivi attentif .....	15
2.7.1.2 Chirurgie .....	15
2.7.1.3 Radiothérapie .....	15
2.7.1.4 Cryothérapie .....	17
2.7.1.5 Hormonothérapie.....	17
2.7.1.5.1 Cytokines .....	18
2.7.1.5.2 Voie de signalisation des facteurs de croissance .....	18
2.7.1.5.3 Mutation de récepteur des aborigènes .....	19
2.7.1.6 Chimiothérapie .....	20

## **Chapitre II: Matériel et méthode**

1. Matériel Et méthode .....	22
------------------------------	----

## **Chapitre III: Résultat et discussion**

1. Caractéristiques sociodémographiques .....	25
1.1. Âge au diagnostic.....	25

1.2. Statut matrimonial .....	26
1.3. Activité professionnelle .....	26
2. Facteurs de risques.....	27
2.1. Indice de masse corporelle.....	27
2.2. D'autres facteurs de risques .....	28
3. Dosage de PSA.....	30
4. Classification TNM.....	31
4.1. Taille tumorale.....	31
4.2. Statut des ganglions axillaires.....	32
<b>Conclusion</b> .....	34
<b>Références bibliographiques</b> .....	36

# **INTRODUCTION**

### Introduction

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers masculins, 71000 nouveaux cas sont détectés chaque année avec 8700 décès par un. En Algérie, 30000 nouveaux cas de cancer prostatique, dont après d'un millier sont décelés chaque année, constituant ainsi la deuxième cause de mortalité chez l'homme après le cancer du poumon, il survient chez l'homme de plus de 45 ans généralement.

Sa fréquence augmente avec l'âge. Ce cancer fait partie du vieillissement normal de la prostate. Cette pathologie est asymptomatique dans la majorité des cas et, elle est rarement responsable de troubles urinaires sauf à un stade avancé. Malheureusement, en Algérie, 80 à 85% des cas de cancer de la prostate sont diagnostiqués à un stade avancé pourtant le dépistage du cancer de la prostate permet de détecter des cancers évoluant lentement et ainsi assurer une prise en charge précoce du patient conduisant à sa guérison(Ablinet *al.*, 1970).

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 (Glocan, 2008).

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.

Ce manuscrit est reparti en trois principales parties, la première s'agit d'une synthèse bibliographique, la seconde partie décrit le matériel utilisé ainsi que les méthodes suivies par les trois chercheurs pour déterminer les paramètres épidémiologiques et pathologiques des patients atteints de cancer de la prostate, Quant à la dernière section, elle est consacrée aux résultats antécédents. À la fin du manuscrit une conclusion générale qui résume les résultats publiés dans les trois œuvres scientifiques.

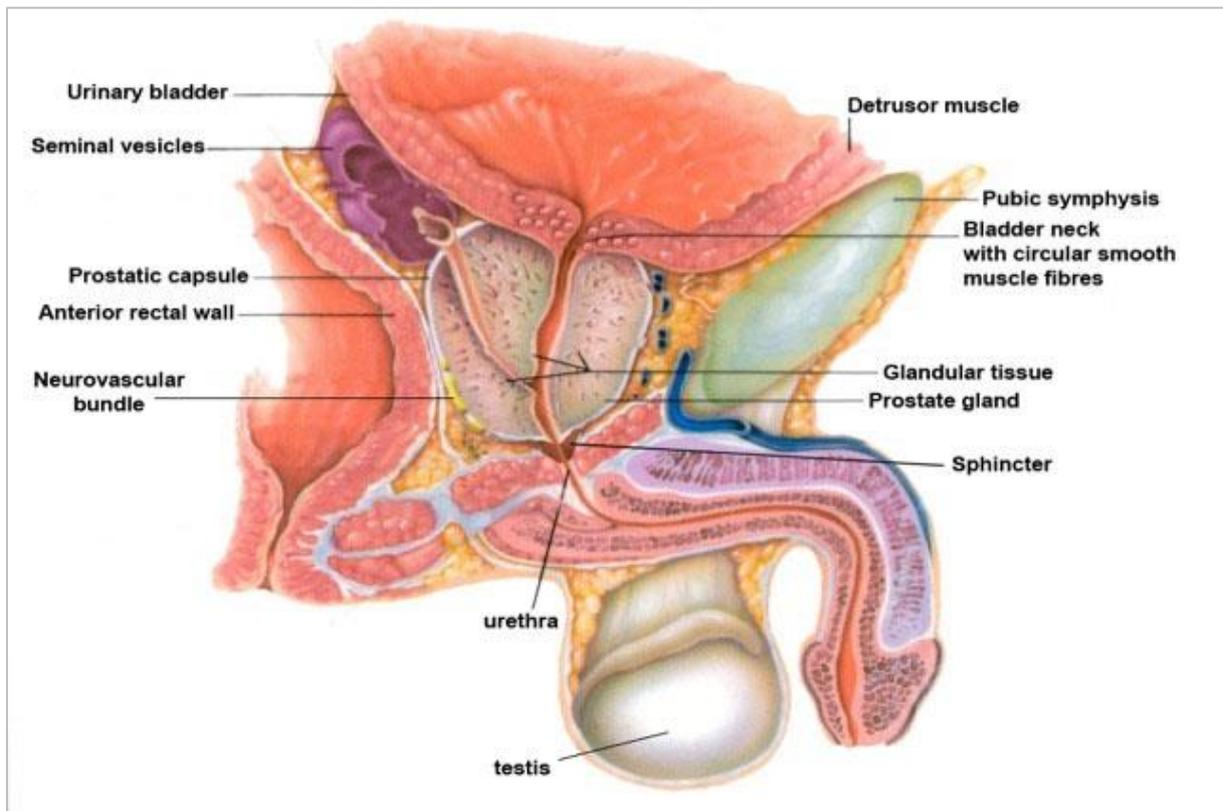
# CHAPITRE I

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

## 1. Prostate normale

### 1.1. Généralités

La prostate est un organe qui fait partie de l'appareil urogénital masculin (Figure 1). D'une forme et taille similaire à une châtaigne, la prostate est localisée en avant du rectum, au-dessous de la vessie et à l'arrière du pubis. Elle se situe au croisement des voies génitales et urinaires et est traversée de haut en bas par l'urètre, qui prend naissance à la base de la vessie, ainsi que par les canaux éjaculateurs et les nerfs érecteurs. Le poids normal de la prostate chez l'adulte est compris entre 20 et 25 g. A partir de 50 ans, la prostate voit son poids et son volume augmenter, pour atteindre, voire dépasser, les 60 g. On parle alors d'hypertrophie bénigne de la prostate ou adénome prostatique (Brureau, 2015).

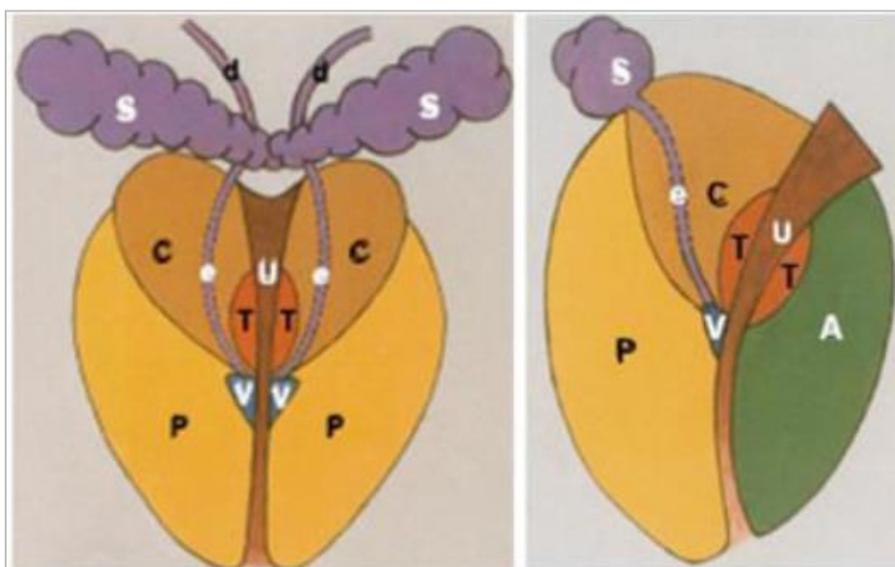


**Figure 1.** Prostate normale et ses rapports avec les autres structures pelviennes (Roberts *et al.*, 2018).

## 1.2. Anatomie

D'après le modèle anatomique proposé par **McNeal (1968)**, la prostate se répartit en 4 zones (Figure 2) : a) La zone de transition, entourant l'urètre prostatique proximal, est constituée de deux lobes regroupant 5 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent à la partie terminale de l'urètre prostatique proximal en amont de l'angle urétral ; b) La zone centrale, située en arrière de la zone de transition, entoure les canaux éjaculateurs et forme la majeure partie de la base prostatique. Elle constitue 25 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent dans l'urètre prostatique distal ; c) La zone périphérique entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. Elle constitue une petite partie seulement de la base prostatique mais essentiellement l'intégralité de l'apex prostatique. Elle forme 70 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent également dans l'urètre prostatique distal ; d) Le stroma fibromusculaire antérieur développé à partir du col vésical en proximal et du sphincter strié en distal.

Située en avant de l'urètre prostatique, cette zone constituée de fibres musculaires lisses et striées est complètement dépourvue de tissu glandulaire. La prostate est entourée d'une capsule composée d'une couche interne musculaire lisse et d'une couche externe de collagène. Cette limite est interrompue au niveau du col vésical, des régions vésiculo-déférentielle et antéro-latérale de l'apex prostatique pouvant rendre difficile la classification d'un cancer développé dans l'une de ces régions (**Brureau, 2015**).



**Figure 2.** Zones de la prostate (Mc Neal *et al.*, 1968).

A : Zone Antérieure, T : Zone de Transition, C : Zone Centrale U : Urètre, P : Zone Périphérique, V : VeruMontanum, S : Vésicule Séminal.

### 1.3. Histologie

La prostate se compose de glandes tubulo-alvéolaires ramifiées, s'ouvrant par des petites ouvertures dans le segment distal de l'urètre prostatique. Ces glandes sont enrobées d'un stroma communicant avec la capsule fibro-musculaire de la prostate. Ce stroma contient des fibroblastes, des capillaires, des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses, des cellules neuroendocrines et des axones. Les glandes sont constituées d'un épithélium qui est séparé du stroma par la membrane basale. L'épithélium prostatique comprend plusieurs types cellulaires.

Des cellules épithéliales qui bordent la lumière des canaux de la glande prostatique. Elles se caractérisent par un faible index de prolifération et un degré élevé de différenciation, et produisent les sécrétions qui sont déversées dans les acinis prostatiques. Ces cellules sont riches en prostate specific antigen (PSA), en phosphatases acides prostatiques, en kératine, et expriment l'AR.

Les cellules neuroendocrines sont intra-glandulaires et bien différenciées, mais n'expriment pas habituellement le PSA. Elles sont caractérisées par l'expression de la chromogranine A, l'énolase neurone spécifique, la sérotonine et la synaptophysine. Ces cellules participent à la croissance et à la différenciation de l'épithélium via un contrôle autocrine et paracrine.

Les cellules intermédiaires sont des cellules intermédiaires entre les cellules souches basales de l'épithélium glandulaire et les cellules épithéliales matures de la couche supérieure. Leur phénotype est pro-prolifératif et leur croissance est indirectement dépendante des androgènes.

Les cellules basales sont petites, peu nombreuses, pluripotentes et quiescentes, situées à proximité de la membrane basale de l'épithélium, et sécrètent peu ou pas de PSA et n'expriment peu ou pas l'AR. Elles représentent les cellules souches de l'épithélium.

### 1.4. Fonction

La prostate a un rôle essentiel dans la production et la sécrétion de plusieurs composants du liquide séminal. Les sécrétions des glandes prostatiques contribuent pour environ 30 % du volume de l'éjaculat et assurent le maintien et la nutrition des spermatozoïdes. Cette sécrétion contient des minéraux, de l'acide citrique, et de nombreuses protéines. Parmi elles, figurent le PSA qui est une protéase de type kallikréine (hK3) servant à liquéfier les sécrétions visqueuses provenant des glandes séminales, mais également des séménogélines (qui

provoquent la coagulation du sperme), des transglutaminases, des phosphatases acides, et des kallikréines (HK1 et HK2).

### 1.5. Régulation

La croissance prostatique est essentiellement dépendante de la fraction biodisponible de la testostérone (TT) plasmatique, qui est transformée en DHT par la 5 $\alpha$ -réductase (5 $\alpha$  RD) dans la prostate. La DHT est deux fois plus active que la TT. Ces deux androgènes sont impliqués dans de multiples effets métaboliques incluant la croissance, la différenciation cellulaire et la fonction sécrétoire de la prostate.

La production de TT au niveau testiculaire par les cellules de Leydig est stimulée par la luteinizing hormone ou hormone lutéinisante (LH) sécrétée par l'hypophyse. Cette production est libérée dans la circulation par l'intermédiaire de la veine spermatique. Un faible pourcentage de la TT dans le sang est libre ou biodisponible (2%), le reste étant lié, principalement à l'albumine (liaison faible) et à la sex-hormone bindingprotein (SHBG) sous la forme d'une liaison forte. Seule la forme biodisponible peut diffuser dans la prostate et être transformée en DHT. La conversion de la TT en DHT est sous la dépendance de deux isozymes de la 5 $\alpha$  RD : 5 $\alpha$  RD1 et 5 $\alpha$  RD2. La 5 $\alpha$  RD1 principalement localisée dans la peau va transformer la TT en DHT à un niveau périphérique. La 5 $\alpha$  RD2, localisée principalement dans la prostate, va activer la réduction de la TT en DHT principalement dans les cellules stromales. La liaison de la DHT à l'AR provoque l'activation ou la répression de gènes aboutissant à la sécrétion (entre autre) de PSA et de phosphatase acide par la cellule épithéliale. Au sein de la cellule stromale, l'action de la DHT résulte en la production de facteurs de croissance et cytokines essentiels à l'homéostasie prostatique (prolifération, différenciation, apoptose). Le testicule produit également d'autres androgènes tels que l'androstènedione (AD) et la déhydroépiandrostérone (DHEA). Ces derniers sont également produits par les glandes surrénales, mais leurs effets sur la prostate semblent moins importants, et sont également moins connus, que celui de la TT ou de la DHT.

Le rôle des estrogènes au niveau des cellules prostatiques est complexe et mal connu. Des rôles inhibiteurs mais aussi potentialisateurs des effets androgéniques ont été décrits (**Zhu, 2005**). Les estrogènes ont une influence sur l'homéostasie prostatique via les récepteurs aux estrogènes alpha et bêta (ER $\alpha$  et ER $\beta$  respectivement), qui pourraient modifier l'action du couple DHT-AR sur l'acide désoxyribonucléique (ADN) (**Ellem et Risbridger, 2009**). Le récepteur ER $\alpha$  est localisé dans les cellules stromales et son activation a un effet prolifératif

sur celles-ci, et aboutit à une métaplasie épithéliale ; le récepteur ER $\beta$  est localisé dans les cellules épithéliales et son activation entraîne des fonctions antiprolifératives, de prodifférenciation, associées à un effet anti-inflammatoire et antioxydant (**Prins et Korach, 2008**).

## **1.6. Biochimie**

PSA initialement décrit sous le nom de gamma-sémino-protéine (Hara, 1971) dans le plasma séminal, l'antigène spécifique de prostate (PSA « prostate spécifique antigène ») a été isolé du tissu prostatique par Wang en 1979. Il s'agit d'une glycoprotéine de poids moléculaire 33-34 kD de 240 acides aminés, exclusivement produite chez l'homme dans les cellules épithéliales prostatiques. Sa concentration dans le fluide prostatique est d'environ 3 g/l (0,7 g/l de plasma séminal). Sa demi-vie est de 2,2 jours (**Djavanet al., 1999**).

## **2. Prostate pathologique**

### **2.1. Généralités sur les pathologies prostatiques**

Chez l'homme, la prostate peut être le siège de différentes pathologies comme la prostatite, l'hyperplasie bénigne de la prostate et le cancer.

#### **2.1.1. Prostatites**

Les prostatites sont la conséquence d'une inflammation de la prostate qui à la différence des autres pathologies de la prostate, touchent préférentiellement l'homme jeune. Elles sont fréquentes avec 1 homme sur 10 qui sera confronté à une prostatite au cours de sa vie. On distingue plusieurs types de prostatites : aigue, chronique non bactérienne et chronique infectieuse (**Loubeau, 2012**).

##### **2.1.1.1. La prostatite aigue**

La prostatite aigue est une inflammation de la glande prostatique d'origine microbienne. Elle se traduit par de fortes fièvres, des douleurs sévères (mictions difficiles et douloureuses) et une grande fatigue. Dans la majorité des cas, elle nécessitera une hospitalisation (**Loubeau, 2012**).

##### **2.1.1.2. Prostatite chronique non bactérienne**

Il s'agit d'une forme de prostatite chronique caractérisée par une absence d'infection. Les causes sont différentes d'une prostatite bactérienne, puisqu'elles peuvent être dues à une

malformation de l'appareil uro-génitale ou à un mauvais fonctionnement des muscles du plancher pelvien. L'étiologie des prostatites chroniques non bactériennes reste mal connue et fait l'objet d'une controverse dans le monde des urologues (**Loubeau, 2012**).

### **2.1.1.3. Prostatite chronique infectieuse**

Elle est caractérisée par une infection de la prostate qui peut résulter d'une infection urinaire « classique » mal soignée. Les germes responsables de cette infection sont au sein de la prostate et donc très difficiles à identifier et à traiter, d'autant que la prostate est très peu perméable aux antibiotiques (**Loubeau, 2012**).

### **2.1.2. Hyperplasie bénigne de la prostate**

L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP ou adénome de la prostate) est la conséquence d'une hypertrophie progressive des structures glandulaires constituant la prostate, particulièrement dans la partie entourant l'urètre. Cette hypertrophie survient avec l'âge (à partir de 50 ans) et entraîne souvent des troubles urinaires. L'augmentation de la taille de la prostate se fait lentement : elle est d'abord microscopique, puis détectable par échographie. Il peut se passer des années avant la manifestation de symptômes très gênants. Il faut envisager une intervention chirurgicale (en moyenne chez 1 homme sur 10) (**Loubeau, 2012**).

## **2.2. Cancer de la prostate**

Le cancer de la prostate (CaP) se présente, dans la très grande majorité des cas (> à 95 %), sous la forme d'un adénocarcinome qui résulte de la transformation maligne des cellules de l'épithélium glandulaire. Cette transformation est la conséquence de la perte de l'équilibre prolifération/différenciation/apoptose. Le développement des adénocarcinomes se fait majoritairement (environ 70%) au sein de la zone périphérique de la prostate. L'adénocarcinome en se développant envahi le stroma, s'étend au long de la prostate, puis de la capsule prostatique avant de se disséminer par voie lymphatique et hématogène. D'autres formes de CaP (< à 5%) sont à signaler et comprennent les sarcomes et les carcinomes, ainsi que les rhabdomyosarcomes de l'enfant qui se développent au dépend de la zone fibromusculaire antérieure (**Brureau, 2015**).

## **2.3. Classification du cancer de la prostate**

### **2.3.1. Score de Gleason**

Le système de classification histologique le plus couramment utilisé pour les dénécarcinomes de la prostate est la classification de **Gleason (1977)**. Elle sert à décrire le degré d'agressivité d'une tumeur prostatique et à évaluer la probabilité qu'elle se propage. La classification de Gleason, modifiée en 2005 (**Epstein et al., 2005**), reflète jusqu'à quel point le tissu de la tumeur diffère du tissu normal de la prostate. Elle se base sur une échelle de 1 à 5. Plus le nombre (grade) est bas, plus les cellules cancéreuses sont bien différenciées et, à l'inverse, plus le nombre (grade) est élevé, moins les cellules cancéreuses sont différenciées. On a rarement recours aux grades 1 et 2 puisque le tissu de la tumeur ressemble à du tissu normal et agit comme lui. La plupart des tumeurs de la prostate sont de grades 3 ou supérieurs.

Le score de Gleason, qui détermine l'agressivité du cancer, est la somme des deux grades les plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée. Le score varie donc de 2 à 10, mais dans la pratique, comme indiqué ci-dessus, les scores les plus fréquemment retrouvés varient de 6 à 10. Plus le score est élevé, plus la tumeur est considérée comme agressive. Les tumeurs de score 6 ou 7 (3+4) sont considérées comme des cancers de grade intermédiaire ou peu agressifs et les tumeurs de score 7 (4+3) et supérieur correspondent aux cancers les plus agressifs et évolutifs. En novembre 2014, la société internationale d'uro-pathology a tenu une conférence de consensus qui a donné lieu à la mise en place d'une nouvelle classification des groupes pronostiques en fonction du Gleason(**Brureau, 2015**).

**Tableau 1.** Groupes pronostiques. (**Loebet al., 2105**)

<b>Score de Gleason</b>	<b>Groupes pronostiques</b>
6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8	4
9-10	5

**2.3.2. Stades TNM**

Le stade d'avancement de la maladie est établi à partir d'une classification internationale, la classification TNM selon l'American Joint Committee on Cancer (**Brureau, 2015**).

Cette classification prend en compte 3 critères : a) la taille de la tumeur (T pour l'initiale de tumeur); b) la présence ou non de cellules cancéreuses dans les ganglions (N pour l'initiale de node, ganglion en anglais); c) la présence ou non de métastases (M pour l'initiale de métastase). Chacune de ces lettres se déclinent de la manière suivante :

### **T.**

**T1:** Tumeur non palpable ou non visible en imagerie. Dans la pratique c'est sous le terme de T1c qu'on décrit une tumeur découverte par l'élévation du PSA et l'obtention de biopsies positives;

**T2:** Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris) et, si atteinte de la moitié d'un lobe ou moins (T2a), si atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe (T2b), et si atteinte des deux lobes (T2c);

**T3:** Extension au-delà de la capsule et, si extension extra-capsulaire (T3a) et, si extension aux vésicules séminales (T3b);

**T4:** Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne

### **N.**

**N0:** Absence de métastases ganglionnaires;

**N1 :** Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s).

### **M.**

**M0:** Absence de métastases à distance;

**M1:** Métastases à distance.

On distingue deux classifications TNM: l'une, cTNM (c de clinique) qui s'appuie sur les données cliniques disponibles avant la réalisation d'un traitement et oriente sur le choix du traitement; l'autre, pTNM (p de pathologie) tient compte des renseignements supplémentaires apportés par le geste chirurgical et l'examen histopathologique de la pièce opératoire. La définition du pN implique une exérèse appropriée des ganglions concernés. La classification pM implique un examen histologique de la métastase. La classification pathologique est utilisée pour décider du choix d'un traitement adjuvant et évaluer le pronostic (**Brureau, 2015**).

Les CaP sont classés en 4 stades :

1. Localisé: T1 ou T2, N0, M0
2. Localement avancé: T3 ou T4, N0-x (x = non évalué), M0
3. Avec atteinte ganglionnaire pelvienne: tout T, cN1/pN1, M0
4. Métastatique: tout T, tout N, M1

### 2.3.3. Classification de d'Amico

Il s'agit d'une classification des formes localisées de CaP [D'Amico et coll., 1998]. Cette classification a établi 3 sous-groupes de CaP localisés en fonction du risque de rechute ou de récurrence après un traitement local, c'est-à-dire 3 niveaux de risque de progression du cancer: un risque faible, un risque intermédiaire et un risque élevé (**Brureau, 2015**).

Les 3 sous-groupes définis en fonction de leurs caractéristiques cliniques et biologiques sont :

1. CaP à faible risque :  $TNM \leq T2a$  et Score de Gleason  $\leq 6$  et PSA (ng/ml)  $\leq 10$ .
2. CaP à risque intermédiaire :  $TNM = T2b$  ou Score de Gleason = 7 ou PSA (ng/ml) entre 10 et 20.
3. CaP à risque élevé :  $TNM \geq T2c$  ou Score de Gleason  $\geq 8$  ou PSA (ng/ml)  $> 20$ .

## 2.4. Facteurs de risque

### 2.4.1. Appartenance ethnique

Le risque de cancer de la prostate peut être différent selon l'appartenance ethnique des individus. Le taux d'incidence le plus élevé dans le monde se situe chez les hommes Afro-Américains, qui ont un risque de cancer de la prostate supérieur à celui des Blanc-Américains malgré un mode de vie et d'alimentation similaire (**Bostwick et al., 2004**). En revanche, le risque de cancer est plus faible chez les hommes d'origine asiatiques. Ces données sont le reflet de différences génétiques sans pour autant exclure les différences d'ordre socio-économique qui existent entre les populations (**Loubeau, 2012**).

### 2.4.2. Antécédents familiaux

Les formes familiales de cancer de la prostate sont observées dans 20% des cas et l'existence d'une transmission héréditaire est retrouvée dans 5% des cas. Le facteur génétique ne représente donc pas la totalité des cas de cancers, mais la proportion de ceux qui surviennent à un jeune âge : 43% des cancers diagnostiqués pour cause génétique le sont à l'âge de 55 ans. Il existe deux niveaux de déterminisme génétique, l'un associé à la phase d'initiation du cancer et le second à la phase de promotion des cancers de la prostate (**Cussenot et Fournier, 2000**). Des études réalisées en 1996 suggèrent que la région 1q24-25

du chromosome 1 comporte un gène important dans la prédisposition au cancer de la prostate : HPC1 (Hereditary Prostate Cancer1) (Xu, 2000). Un autre locus du même chromosome contient également des gènes de prédisposition au cancer regroupés dans le locus PcaP (Predisposing for prostate cancer (**Berthon *et al.*, 1998 ; Cancel-Tassin *et al.*, 2001**). Depuis ces dernières années, d'autres loci pour des gènes de prédisposition aux formes héréditaires de cancer de la prostate ont été identifiés (HPCX, HPC2, PG1 (Prostate cancer susceptibility Gene 1), ainsi que des loci associés à des formes familiales agressives de la maladie. Ces données soulignent l'hétérogénéité génétique de la prédisposition au cancer de la prostate dans sa forme héréditaire (**Cancel-Tassin *et al.*, 2001; Cussenot et Cancel-Tassin, 2004**).

#### 2.4.2. Alimentation

Les relations entre le cancer de la prostate et les facteurs environnementaux et plus spécifiquement l'alimentation ont été beaucoup étudiées et révèlent que celle-ci peut être un facteur de risque important dans le cancer de la prostate. Notamment, la consommation de graisses entraîne une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate et de la mortalité. En effet, les graisses peuvent entraîner des altérations des profils hormonaux ou encore une augmentation du stress oxydant (**Bostwick *et al.*, 2004**). Des études de variations géographiques et de migration des populations ont également mis en évidence l'importance de l'alimentation et de l'imprégnation environnementale. L'incidence des cancers de la prostate augmente de manière significative chez les hommes asiatiques immigrants dans diverses régions Américaines (**Schultz *et al.*, 2011**). Cela implique la transition entre une alimentation faible en graisses et riche en phyto-oestrogènes (fruits et légumes, soja) ayant un rôle protecteur contre le cancer de la prostate, et une alimentation riche en graisses (**Damber et Aus, 2008**). La vitamine A, régulateur de la différenciation des cellules épithéliales et de la prolifération, est aussi associée à un risque de cancer de la prostate. La vitamine D contient une substance montrée pour inhiber l'invasion, la prolifération et la différenciation, un manque de vitamine D constitue donc un risque de cancer de la prostate. Il a également été montré un rôle protecteur de la vitamine E par ses propriétés anti-oxydantes et d'inhibition de la croissance cellulaire : le risque de cancer est alors diminué de 32% (**Bostwick *et al.*, 2004**). D'autres facteurs nutritionnels ont des effets protecteurs vis-à-vis du cancer de la prostate comme le zinc, le selenium (inhibiteurs de carcinogènes) ou le lycopène (anti-oxydants) (**Bostwick *et al.*, 2004**). Cependant les relations, parfois incertaines, entre ces composés et le risque de cancer de la prostate sont le résultat d'études épidémiologiques. Il semble donc

nécessaire de comprendre les mécanismes mis en jeu par l'utilisation de modèles cellulaires ou animaux (Loubeau, 2012).

### 2.4.3. Statut hormonal

Il est clairement établi que le développement du cancer de la prostate et sa progression vers une phase d'échappement hormonal sont le résultat d'évènements multiples. Il semble néanmoins que les androgènes jouent un rôle primordial dans tous les stades de la carcinogénèse prostatique (Abate-Shen et Shen, 2000; Daiet *al.*, 1981; Prehn, 1999). Des concentrations élevées de testostérone et de son métabolite, la DHT, sont corréliées avec le risque de cancer de la prostate (Bostwick et al., 2004). Cependant, plusieurs résultats d'analyses épidémiologiques révèlent un rôle controversé des androgènes dans la croissance des tumeurs de la prostate: les taux de testostérone sérique chez des hommes atteints de cancer peuvent être à la fois plus élevés, plus faibles ou équivalents à ceux d'hommes sains (Bostwick *et al.*, 2004). Et de manière paradoxale, comme déjà décrit, les taux de testostérone diminuent chez des hommes à l'âge correspondant au pic d'incidence du cancer. Les recherches de corrélations entre le risque de cancer de la prostate et les taux sériques de testostérone suggèrent que le dosage de cette hormone ne permet pas d'évaluer le risque de manière précise. Des perturbateurs endocriniens ayant des effets oestrogéniques et anti-androgéniques ont également été associés à une augmentation des risques de développer un cancer de la prostate (Prins *et al.*, 2007).

### 2.5. Dépistage

Le dépistage consiste à rechercher, chez les hommes asymptomatiques, la présence ou non d'un cancer de la prostate (El-Haouly, 2021) a pour objectifs de réduire la mortalité spécifique et de maintenir, ou améliorer, la qualité de vie de la population dépistée (Rozet *et al.*, 2018). Les données probantes disponibles n'ont pas unanimement montré l'impact du dépistage sur l'augmentation de la détection précoce et sur la réduction de la mortalité globale et spécifique au cancer de la prostate. En effet, des quatre métaanalyses et revues systématiques qui ont évalué l'efficacité du dépistage (Ilicet *al.*, 2018; Ilicet *al.*, 2013; Lee *et al.*, 2013; Lumen *et al.*, 2012), trois n'ont pas prouvé une diminution de la mortalité globale et spécifique (Ilicet *al.*, 2013; Lee *et al.*, 2013; Lumen *et al.*, 2012), une seule a montré une

légère baisse de la mortalité spécifique (**Illicet al., 2018**) et une seule a conclu à l'augmentation de la détection à un stade avancé (**Lumen et al., 2012**). De surcroît, le dépistage est associé à des effets indésirables potentiels tels que les faux positifs, les effets négatifs des interventions diagnostiques et thérapeutiques subséquentes, le surdiagnostic et le surtraitement (**Rendonnet al., 2017**). Basés sur ces faits, l'Association des urologues du Canada (AUC) ne recommande pas le dépistage systématique du cancer de la prostate (**Rendonnet al., 2017**). Elle propose aux cliniciens d'offrir le dépistage entre l'âge de 50 et 70 ans aux hommes dont l'espérance de vie, estimée par l'âge et les comorbidités, dépasse 10 ans (**Rendonnet al., 2017**). Le dépistage peut être entrepris plus tôt dès l'âge de 45 ans chez les hommes qui présentent un risque accru de cancer de la prostate en raison particulièrement des antécédents familiaux de cancer de la prostate chez un parent de premier ou deuxième degré (**Rendonnet al., 2017**). La décision de procéder ou non au dépistage devrait être fondée sur un processus décisionnel conjoint entre le patient et son médecin, une fois les avantages et les risques potentiels associés au dépistage abordés (**Rendonnet al., 2017**). Le dépistage du cancer de la prostate se fait par le dosage de l'APS sérique total (**Rendonnet al., 2017**). Au Québec, les recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) rejoignent celles de l'AUC à la différence que l'INESSS recommande aux cliniciens d'offrir le dépistage aux hommes un peu plus tard dans leur vie, soit à l'âge de 55 ans par la mesure de l'APS total sérique combiné au toucher rectal qui permet d'apprécier la consistance et le volume de la prostate.

## 2.6. Diagnostic

Le cancer de la prostate est un cancer asymptomatique jusqu'à des stades avancés, ce qui complique la prise en charge du patient. Ces derniers vont donc consulter uniquement lors de l'apparition de troubles tels que la rétention d'urine, l'hématurie (présence de sang dans les urines), une impuissance ou encore des douleurs dues au dysfonctionnement d'autres organes lors de cancers très avancés et métastatiques. Des mesures de prévention existent notamment un dépistage dès l'âge de 50 ans fortement recommandé. Il s'agit d'un toucher rectal, à effectuer tous les ans, permettant de déceler les modifications de volume, de forme et de consistance de la prostate au niveau de la zone périphérique à partir de laquelle le cancer se développe. Le cas échéant, suivra une analyse du taux de PSA. De nos jours seules les analyses histologiques et cytologiques d'échantillons de la glande prostatique permettent d'établir avec certitude la présence ou non d'un cancer de la prostate. La décision de procéder à une biopsie est prise entre le praticien et le patient après analyses de paramètres tels que

l'âge, l'évaluation des taux de PSA et le contexte familial. Une biopsie sera fortement recommandée chez un homme ayant un taux de PSA sérique supérieur ou égal à 4,0 ng/ml. En effet, les hommes ayant un taux de PSA inférieur auront plus souvent une maladie à un stade localisé lors du diagnostic que des métastases (**Loubeau, 2012**).

## **2.7. Moyens thérapeutiques**

La décision du choix du traitement, prise en concertation avec le patient, se fait au cas par cas après analyse de l'âge du patient, de son état général, de l'étendue de la maladie et de la comorbidité. Le traitement ne sera pas le même s'il s'agit d'un cancer localisé (stade suivant celui de PIN), d'un cancer localement avancé, forme la plus agressive d'un cancer de la prostate localisé ou d'une cancer métastasé (**Dunn et Kazer, 2011**).

### **2.7.1. Traitements dans le cas d'un cancer de la prostate localisé**

#### **2.7.1.1. Suivi attentif**

L'évolution du cancer de la prostate peut être très longue sans avoir d'effets sur la santé du patient puisqu'il s'agit d'un cancer indolent. La surveillance est alors une alternative appropriée à l'intervention thérapeutique, avec un suivi du taux de PSA périodique, des biopsies répétitives, ainsi qu'un suivi de l'état du patient. Si le cancer progresse et/ou devient plus agressif, une thérapie sera mise en place (**Dunn et Kazer, 2011**).

#### **2.7.1.2. Chirurgie**

Prostatectomie radicale, elle consiste en une ablation totale de la prostate et si cela ne compromet pas la résection du cancer, les nerfs et les faisceaux neurovasculaires sont préservés afin de limiter les complications. Malgré cela elle comporte des risques (chirurgicaux et spécifiques) desquels sont informés les patients, ainsi que des suites opératoires telles que des dysfonctionnements érectiles et des incontinences urinaires.

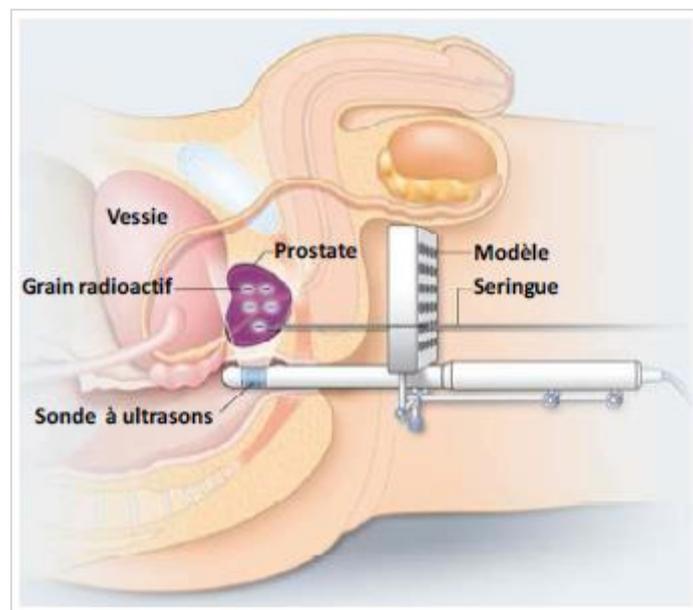
#### **2.7.1.3. Radiothérapie**

Le but de la radiothérapie par faisceaux externes (XRT : eXternalbeam Radiation Therapy) est de délivrer une dose curative au sein de la prostate sans endommager les tissus alentours tels que la vessie, le rectum et l'intestin. La radiothérapie peut également être préconisée en complément d'une prostatectomie radicale dans le cas où tout le cancer n'a pu être enlevé

pour cause de complications chirurgicales. Les effets indésirables faisant suite sont le plus souvent des dysfonctionnements érectiles et des incontinenances urinaires, ainsi que des effets propres aux rayons tels que des diarrhées et des dysuries (figure 3). Une autre modalité de la radiothérapie est la brachythérapie (ou curiethérapie), radiothérapie interne. Elle consiste en l'administration d'une source radioactive (grain) directement au sein du tissu prostatique par le biais d'une seringue sous guidage à ultrasons transrectal (figure 4) (Dunn et Kazer, 2011).



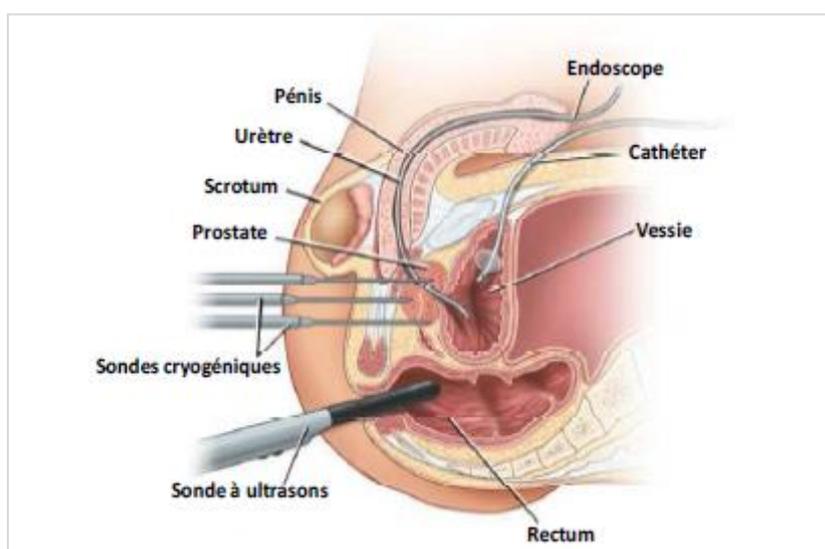
**Figure 3.** Accélérateur de particules utilisé pour la radiothérapie externe (Loubeau, 2012).



**Figure 4.** Traitement d'un cancer de la prostate par brachythérapie (ou curiethérapie) (Loubeau, 2012).

#### 2.7.1.4. Cryothérapie

Il s'agit d'une intervention chirurgicale destinée à geler la glande prostatique. C'est un traitement de choix pour les patients atteints d'un cancer localisé à haut risque si la prostatectomie est contre-indiquée. La sonde est introduite sous guidage à ultrasons au sein de la prostate qui est alors gelée à des températures de  $-100^{\circ}\text{C}$  à  $-200^{\circ}\text{C}$  pendant 10 minutes environ (Mouraviev et Polascik, 2006). Les complications sont du même type que pour les traitements précédents, à savoir, un dysfonctionnement érectile, des incontinences urinaires, des rétentions urinaires ou encore des douleurs rectales (figure 5) (Dunn et Kazer, 2011).



**Figure 5.** Traitement d'un cancer de la prostate par cryothérapie (Loubeau, 2012).

#### 2.7.1.5. Hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement anti-hormonal qui a pour but d'éliminer l'action des androgènes au niveau de la source tumorale, puisque la prostate est un organe androgéno-dépendant. Le premier type d'action a lieu au niveau hypothalamique par l'utilisation d'agonistes du récepteur de l'hormone LHRH (LHRH : LuteinizingHormon-Releasing Hormone) responsable de la synthèse des androgènes. Cette inhibition peut être réalisée en combinaison avec un traitement par des anti-androgènes non stéroïdiens, antagonistes du récepteur des androgènes et visant à bloquer son activation. Cette castration chimique conduit

à une régression des cellules épithéliales tumorales. L'efficacité du traitement est cependant de courte durée, 2 à 3 ans en moyenne, puisque certains clones cellulaires vont devenir résistants à la déplétion en androgènes et reprendre leur prolifération (**Crawford, 1992; Loblaw et al., 2007; Taplin et al., 1995**). Dans un certain nombre de cas, cette reprise de croissance s'accompagne sur le plan clinique d'une augmentation des taux de PSA, traduisant le maintien de l'activité du récepteur des androgènes malgré l'utilisation des anti-androgènes. Ce traitement s'accompagne d'effets indésirables qui altèrent souvent la qualité de vie (fatigue, poussées de fièvre) et de conséquences à long terme, plus graves, telles l'anémie ou l'ostéoporose (**Dunn et Kazer, 2011; Loblaw et al., 2007**). La réactivation du récepteur des androgènes constatée lors de la phase d'échappement thérapeutique peut être expliquée par la présence de mutations de AR retrouvée dans des biopsies de tumeurs prostatique, mais également par l'altération des taux de facteurs de croissance ou de leur récepteur au sein de la tumeur (**Djakiew, 2000; Russell et al., 1998**).

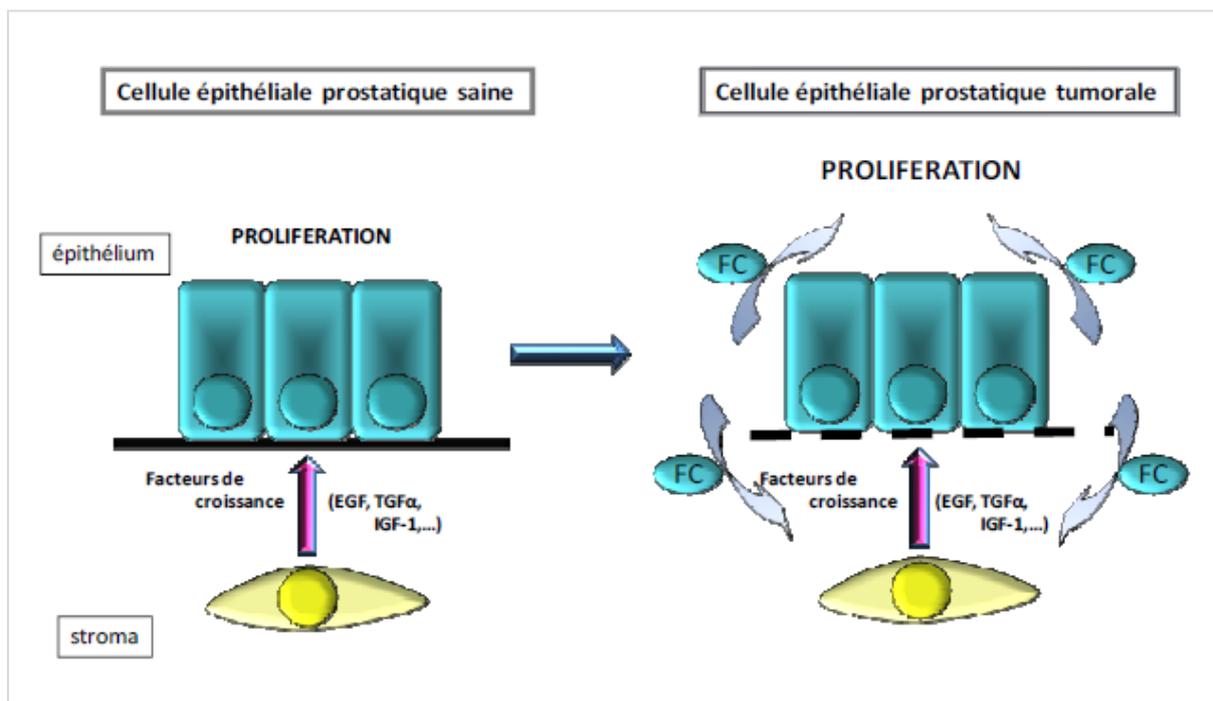
#### 2.7.1.5.1. Cytokines

La cytokine IL-6, dont le rôle sera détaillé dans le chapitre suivant, est impliquée dans de nombreux processus cellulaires et possède un rôle de stimulation de la tumorigenèse dans plusieurs types de cancer et notamment dans le cancer de la prostate. Après fixation sur son récepteur, elle permet l'activation de voies de signalisation impliquées dans la croissance des cellules tumorales (**Smith et al., 2001**). Des études mettent en évidence un lien entre les taux circulants d'IL-6 et l'acquisition d'une androgéno-indépendance des cellules tumorales de prostate par l'activation de la transcription dépendante de AR, en absence du ligand (**Chen et al., 2000; Hobisch et al., 1998**). Des patients ayant un cancer résistant à la castration ont des taux plasmatiques important d'IL-6 (**Adler et al., 1999; Twillie et al., 1995**). D'autres cytokines tels que l'IL-4 ou l'IL-10 ont aussi la capacité d'activer AR (**Lee et al., 2003**).

#### 2.7.1.5.2. Voies de signalisation des facteurs de croissance

La progression du cancer de la prostate est souvent associée à une altération de la signalisation des facteurs de croissance, notamment par le passage d'un mode d'action paracrine dans des cellules normales à une stimulation autocrine de la croissance des cellules épithéliales au cours de la progression tumorale (figure 6). Les tumeurs prostatiques ont ainsi la capacité d'auto-synthétiser des facteurs de croissance et de stimuler elles-mêmes leur prolifération à travers l'action du récepteur des androgènes (**Culig et al., 1996**). Les facteurs de croissance ont également le potentiel d'activer le récepteur des androgènes

indépendamment de la fixation du ligand. C'est le cas, entre autres, de l'IGF-1, le KGF et l'EGF dans les cancers de la prostate (Culiget *et al.*, 1994). De plus il existe une corrélation entre le niveau d'expression d'EGFR et l'acquisition d'une résistance à la castration des tumeurs prostatiques (Bartlett *et al.*, 2005; Di Lorenzo *et al.*, 2002). Ces données constituent une piste intéressante dans la compréhension de la mise en place d'une croissance tumorale après une thérapie par déplétion en androgènes et dans l'établissement de nouvelles stratégies thérapeutiques.



**Figure 6.** Mode d'action des facteurs de croissance dans les cellules prostatiques saines et tumorales (Loubeau, 2012).

### 2.7.1.5.3. Mutations du récepteur des androgènes

Trente-neuf mutations du gène de AR ont été mises en évidence dans des échantillons de tumeurs prostatiques (Gottlieb *et al.*, 1998). Ces mutations peuvent se situer sur différents domaines du gène, mais il a été rapporté que celles présentes au niveau du domaine de liaison aux stéroïdes (exons 4-8) avaient une importance clinique, du fait de l'activation constitutive engendrée. De plus, cette mutation confère au récepteur la possibilité d'être activé par des métabolites stéroïdiens autre que la DHT, tels que la progestérone et les androgènes surrénaliens (Culiget *et al.*, 1993; Hakimiet *et al.*, 1996; Taplinet *et al.*, 1995). La stimulation de la

croissance des cellules tumorales ayant un récepteur muté, a généralement lieu après une prostatectomie radicale, ou un traitement par des anti- androgènes, tels que le flutamide qui acquière un effet agoniste (**Kemppainen et Wilson, 1996**). Les taux de mutation de AR dans des cancers androgéno-indépendants sont cependant très variables, de 0% à 50% (**Evans *et al.*, 1996; Taplinet *al.*, 1995**).

### 2.7.1.6. Chimiothérapie

La chimiothérapie constitue une autre approche chimique des traitements des cancers de la prostate résistants à la castration et métastatiques. Ce type de thérapie est en revanche non curatif. Le produit pharmacologique le plus utilisé est le Docetaxel. Les effets secondaires de ce type de traitement sont le plus souvent une baisse de la qualité de vie, mais également des myélosuppressions (perte des globules blancs), des dérèglements gastro-intestinaux, ou encore des neuropathies périphériques (**Dunn et Kazer, 2011; Tannocket *al.*, 2004**).

# CHAPITRE II

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

## 1. Matériel et méthodes

Notre travail consiste à une étude bibliographique synthétisée à partir de trois travaux de recherche scientifique réalisés sur le cancer de la prostate.

Le premier œuvre est une thèse de doctorat réalisée par **BRUREAU.L** en 2015 à l'université Des Antilles.

Les principaux objectifs de cette thèse sont les suivants :

- a) L'étude des facteurs génétiques en lien avec le métabolisme des xénobiotiques dans le risque de survenue du cancer de la prostate en Guadeloupe.

Le nombre exact de copies (CNV) des gènes codant pour les Glutathion S transférases GSTM1 et GSTT1 ont été déterminés chez 629 cas incidents de cancer de la prostate et 622 témoins. Les hommes présentant 2, 3 ou plus de copies de GSTT1 présentent un risque significativement augmenté de cancer de la prostate. De même les hommes avec 3, 4, 5 ou plus de copies combinant GSTM1 et GSTT1 présentent un risqué augmenté de survenue de la maladie.

- b) L'étude des facteurs génétiques en lien avec le métabolisme des œstrogènes dans le risque de survenue du cancer de la prostate en Guadeloupe.

Cinq polymorphismes (3 SNP concernant CYP17, CYP1B1 et COMT, ainsi que de polymorphismes de taille concernant CYP19 et UGT1A1) ont été étudiés et comparés chez 498 cas incidents et 565 témoins. Les sujets présentant le génotype AA de COMT présentent un risque significativement diminué de survenue du cancer la prostate. Aucune association significative n'a été retrouvée avec les autres polymorphismes étudiés. Une étude portant sur 150 cas incidents de cancer de la prostate et 150 témoins issus d'une population du Congo-Zaïre a fait l'objet de ces mêmes génotypages avec les mêmes résultats.

- c) L'influence des expositions environnementales à des polluants persistants présentant des propriétés hormonales sur la récurrence biologique de cancer de la prostate après prostatectomie radicale.

Les concentrations plasmatiques en chlordécone, DDE (principal métabolite du DDT) et en PCBs ont été mesurés chez 340 sujets porteurs d'un cancer de la prostate ayant subi une prostatectomie radicale. L'exposition (préopératoire) au chlordécone a été retrouvée associé à une augmentation significative du risque de récurrence biologique. A l'inverse, les concentrations croissantes en DDE ont été retrouvées associées à une diminution significative

du risque de récurrence biologique. Aucune association n'a été retrouvée entre l'exposition au PCB153 et la récurrence de la maladie.

- d) Les facteurs de risque de récurrence de cancer de la prostate clinique et histologique ont été étudiés sur 964 patients qui ont bénéficié d'une prostatectomie radicale avec un suivi médian de 4,8 ans.

Le diabète, le PSA, le stade clinique avancé, le score de Gleason élevé, un pourcentage de biopsie de prostate élevé, le stade pathologique.

Le deuxième travail de recherche consiste à un article scientifique publié dans la revue « EuropeanUrology Open Science » en 2021, il est réalisé par **Olivier et al. (2021)**. L'objectif de leur travail est d'évaluer le pourcentage de patients nécessitant un traitement actif stratifié par la présence ou l'absence d'une lésion suspecte à l'IRM de référence.

**Olivier et al. (2021)** ont réalisé une analyse rétrospective de données obtenues à partir de la base de données AS GAP3.

Les critères d'inclusion des patients dans le groupe d'étude étaient les hommes atteints d'un cancer de la prostate de grade (GG) 1 ou (GG) 2 associé à un taux de l'antigène spécifique de la prostate (SPA) inférieur à 20 ng/ml.

Le troisième travail est un article scientifique publié dans la revue « Value Health » en 2021, il est réalisé par **Zamora et al. (2021)**.

Cette étude visait à développer des algorithmes de cartographie à partir de l'indice composite élargi du cancer de la prostate et les enquêtes de santé abrégées sur l'échelle d'utilité de la prostate axée sur le patient, un instrument économétrique spécialement développé pour les patients atteints d'un cancer de la prostate.

**CHAPITRE III**  
**RÉSULTAT ET DISCUSSION**

## 1. Caractéristiques sociodémographiques

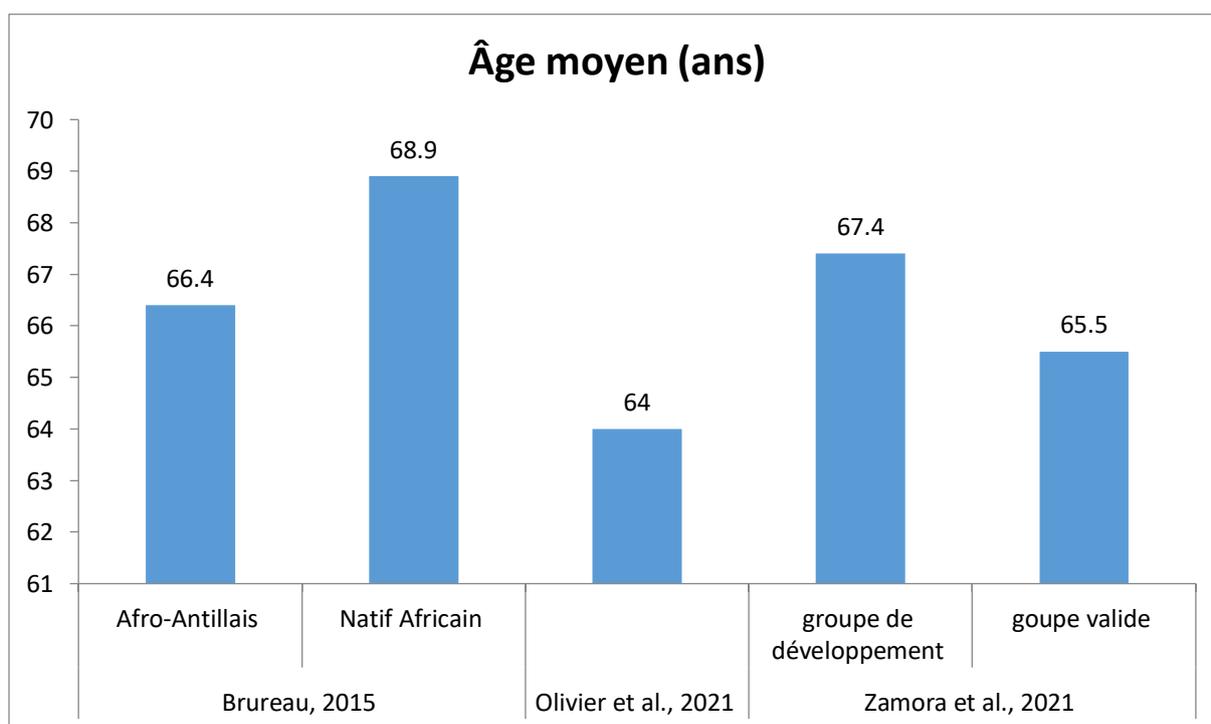
### 1.1. Âge au diagnostic

L'âge moyen du cancer de la prostate se situe aux alentours de 70 ans, mais certains hommes sont affectés à un âge plus précoce. Ce cancer est très rare avant 50 ans. Son incidence augmente avec l'âge, de 50 à 70 ans (Amselem, 2021).

**Brureau (2015)** a réalisé une étude comparative entre deux groupes de patient dont l'origine est différente : les afro-antillais et les natif africains. Il a constaté que l'âge moyenne au diagnostic des afro-antillais était de 66,4 ans (allant de 45,8 à 94,5 ans). Les natif-africains ont présenté un âge moyen au diagnostic de 68,9 ans (figure 1).

**Zamora et al. (2021)** ont divisé leur série de cas en deux groupe le groupe de développement qui sert à développer un algorithme et le groupe valide dont les informations sont déjà introduites dans cet algorithme. Ils ont constaté qu'il existe une différence de deux ans entre les deux groupes. Le groupe de développement a affiché un âge moyen de 67,4 ans et le groupe valide a représenté un âge moyen de 65,5 ans.

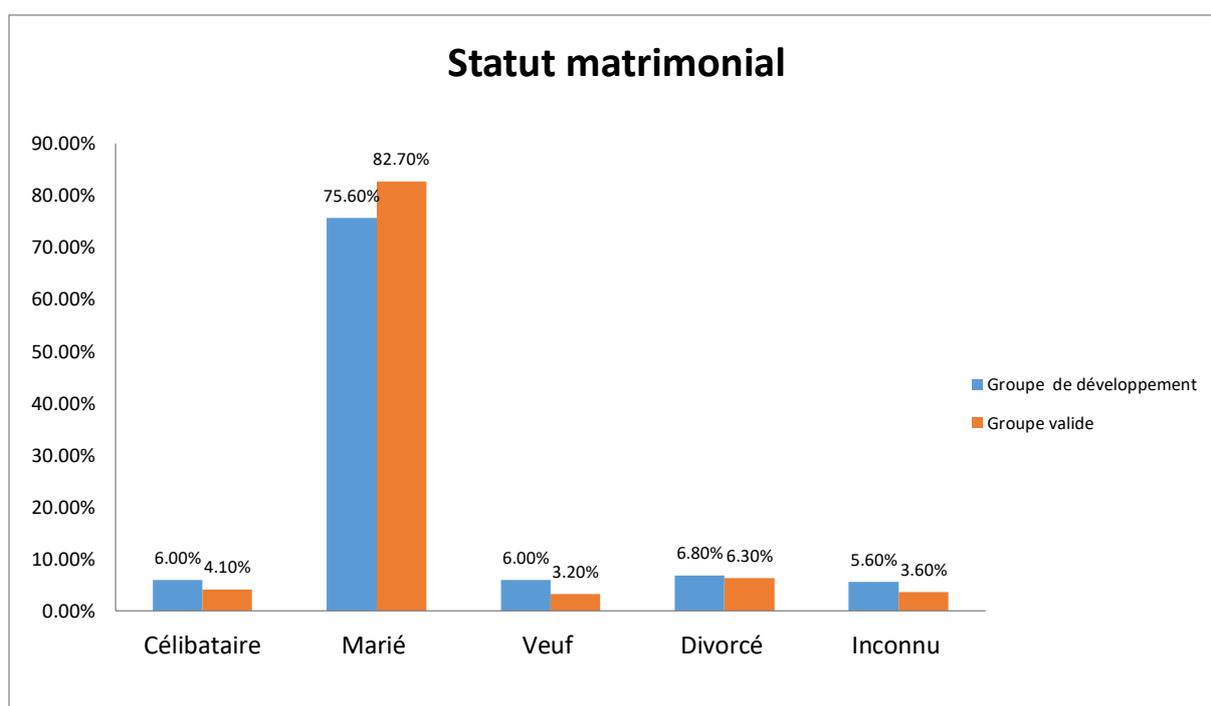
Le plus jeune âge a été enregistré dans la série de cas étudié par **Olivier et al. (2021)** avec 64 ans (figure 1).



**Figure 1.** Représentation des patients en fonction de l'âge moyen au diagnostic.

### 1.2. Statut matrimonial

La figure 2 correspond à la répartition des cas de la série d'étude de **Zamora et al. (2021)** en fonction du statut matrimonial. Ils ont remarqué que les hommes mariés sont prédominants avec 75,6% des cas pour le groupe de développement et 82,7 % pour le groupe valide (figure 2). Cependant les autres statuts n'ont pas dépassé 6% des cas pour chacun. Cela peut être expliqué par le fait que les hommes mariés sont encouragés par les membres de leurs familles pour aller consulter des médecins et prendre soin leurs santé (figure 2).

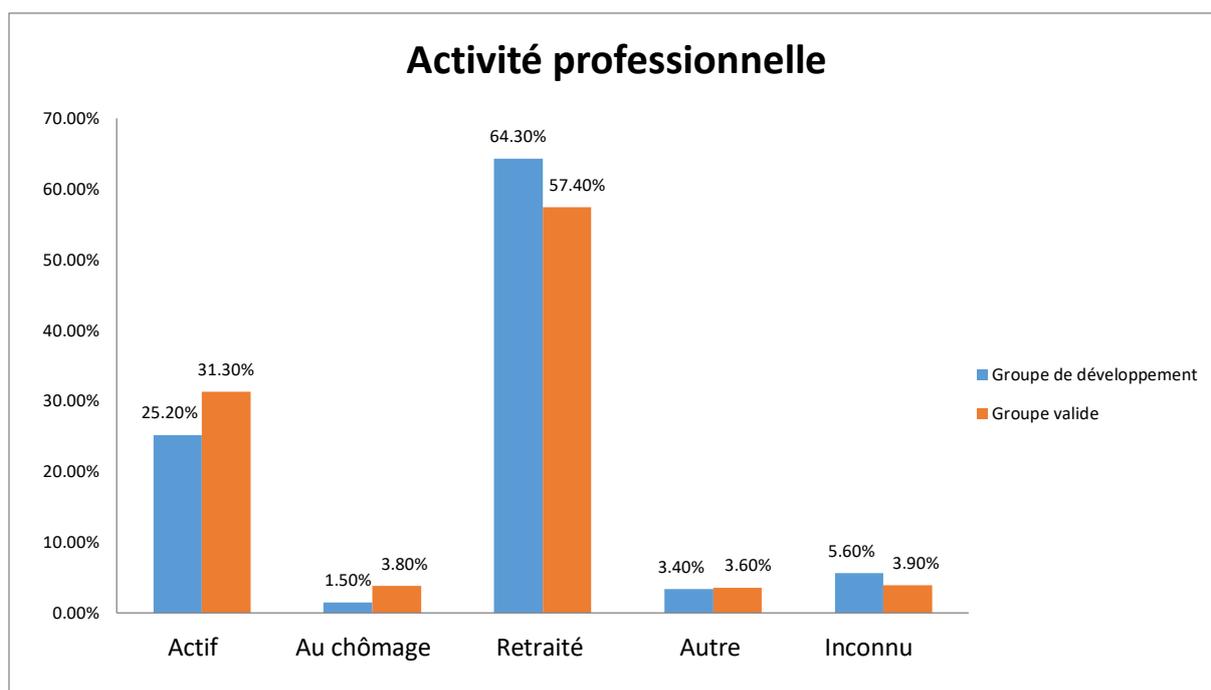


**Figure 2.** Répartition des cas selon le statut matrimonial (**Zamora et al., 2021**).

### 1.3. Activité professionnelle

**Zamora et al. (2021)** ont constaté que les hommes retraités ont été les plus touchés par le cancer de la prostate avec 64,30% pour le groupe de développement et 57,40% pour le groupe valide (figure 3). Suivi du groupe d'homme exerçant une activité professionnelle avec 25,20% pour le groupe de développement et 31,30% pour le groupe valide.

Les patients qui ont été au chômage sont les moins nombreux avec 1,5% des cas pour le groupe de développement et 3,80% pour le groupe valide (figure 3).



**Figure 3.** Répartition des cas en fonction de l'activité professionnelle (Zamora *et al.*, 2021).

## 2. Facteurs de risques

### 2.1. Indice de masse corporelle

Jusque-là, l'influence du surpoids et de l'adiposité sur le pronostic du cancer de la prostate restait encore indéterminée. Dans ce contexte, des chercheurs britanniques ont entrepris une méta-analyse pour évaluer l'effet de l'excès de graisses sur la mortalité liée au cancer prostatique. Dans cette étude, ils ont intégré les données de 218 237 Britanniques, n'étant pas diagnostiqués d'un cancer de la prostate au moment de leur inclusion dans la base de données (Estelle, 2022).

Sur l'ensemble de cette cohorte, 661 hommes sont décédés d'un cancer de la prostate sur une durée moyenne de suivi de 11,6 ans. L'analyse des données relatives au poids corporel, au périmètre abdominal et à l'adiposité (totale et centrale) a permis de mettre en évidence que le risque de mortalité liée au cancer prostatique augmentait proportionnellement avec plusieurs indicateurs de surpoids (Estelle, 2022) : L'Indice de Masse Corporelle (IMC), le pourcentage de tissus graisseux, le périmètre abdominal et le rapport taille – hanches.

Les résultats de l'indice de masse corporelle récoltés par **Brureau (2015)** ont permis de découvrir que le groupe natif-africain a représenté le pourcentage le plus élevé dans la catégorie insuffisance pondérale et poids normal ( $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ) avec 63% des cas. Suivi de la catégorie surpoids ( $25 \text{ kg/m}^2 \leq IMC \leq 30 \text{ kg/m}^2$ ) avec 29% des cas (tableau 1).

Selon le travail de **Zamora et al., (2021)** les patients les plus touchés sont ceux dont le poids est normal ( $18,5 \text{ kg/m}^2 < IMC < 24,9 \text{ kg/m}^2$ ) avec 40,2% et 47,4% des cas pour le groupe de développement et le groupe valide respectivement.

Les patients qui ont formé la catégorie insuffisance pondérale ( $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) ont représenté les taux les plus petit avec 1,1% des cas pour le groupe de développement et 0,7% des cas pour le groupe valide.

**Tableau 2.** Répartition des cas en fonction de l'indice de masse corporelle.

	<b>Brureau, 2015</b>	
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Afro-antillais</b>	<b>Natif-africain</b>
< 25	199 (42,7 %)	102 (63,0 %)
[25 – 30[	206 (44,2 %)	47 (29,0 %)
≥ 30	61 (13,1 %)	13 (8,0 %)
	<b>Zamora et al., (2021)</b>	
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Groupe de développement</b>	<b>Groupe valide</b>
Insuffisance pondérale : IMC < 18,5	3 (1,1 %)	3 (0,7 %)
Poids normal : 18,5 < IMC < 24,9	107 (40,2 %)	209 ( 47,4 %)
Surpoids : 25 < IMC < 29,9	76 (28,6%)	135 (30,6 %)
Obésité : IMC > 30	66 (24,8 %)	80 (18,1 %)

## 2.2. D'autres facteurs de risques

On sait déjà que le tabagisme est un facteur aggravant le risque de survenue de multiples cancers comme celui du poumon, du rein ou de la vessie. Cependant, son implication précise dans celui touchant la [prostate](#) reste jusqu'ici sujette à de vives interrogations. Récemment, une analyse de l'ensemble des études cliniques portant sur ce lien tabac – cancer de la prostate montre que « fumer » ou « avoir fumé » est effectivement un facteur qui influence le pronostic de cette pathologie (**Julie, 2018**).

Les deux groupes qui ont formé la série de cas de **Brureau (2015)** ont affiché un pourcentage élevé des non fumeurs avec 62,7% et 63,6% pour les afro-antillais et nati-africain respectivement (tableau 2).

La consommation d'alcool, même modérée, est associée à une augmentation du risque de développer un cancer de la prostate, selon une méta-analyse (**Pourquoi docteur, 2022**).

La quasi totalité des patients consomme l'alcool avec 86,1% des cas pour les afro-antillais et 84% pour les natif-africain (tableau 2).

Le diabète type 2 ne représente pas un facteur de risque pour les patient qui forme la série de cas de **Brureau (2015)**, les taux des patients atteint de diabète type 2 sont 17,4% des cas pour les afro-antillais et 8,6% pour les natif-africain (tableau 2).

Les antécédents familiaux sont enregistrés pour la moitié des cas (54,8%) du groupe afro-antillais, cependant 71,6% des cas du groupe natif-africain ont représenté des antécédents familiaux (tableau 2).

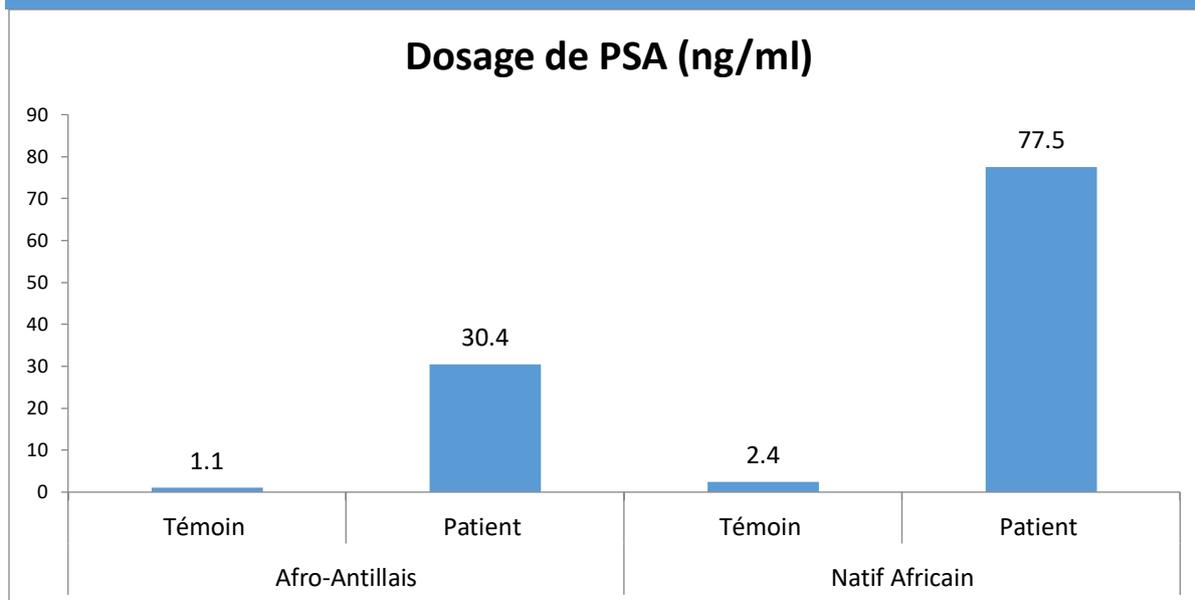
**Tableau 3.** Répartition des cas selon les facteurs de risques.

	<b>Brureau, 2015</b>	
<b>Autres facteurs de risques</b>	<b>Afro-antillais</b>	<b>Natif-africain</b>
<b>Tabac</b>		
Non	309 (62,7 %)	103 ( 63,6 %)
Oui	184 ( 37,3 %)	59 ( 36,4 %)
<b>Consommation d'alcool</b>		
Non	68 ( 13,9 %)	26 ( 16,0 %)
Oui	422 (86,1 %)	136 ( 84,0 %)
<b>Diabète type 2</b>		
Non	400 (82,6 %)	148 (91,4 %)
Oui	84 (17,4 %)	14 (8,6 %)
<b>Antécédents familiaux</b>		
Non	269 (54,8 %)	116 (71,6 %)
Oui	113 ( 23,0 %)	22 (13,6 %)
Inconnu	109 ( 22,2 %)	24 ( 14,8 %)

### 3. Dosage de PSA

**Brureau (2015)** a déterminé les taux d'Antigène prostatique spécifique (PSA) au niveau sanguin. Les patients qui forment le groupe natif-africain ont affiché un taux très élevé de PSA avec 77,5 ng/ml. Par contre, les malades atteints de cancer de la prostate du groupe afro-antillais ont représenté des taux 30,4 ng/ml.

Les taux de SPA des deux groupes de la série d'étude ont dépassé largement les taux de SPA enregistrés chez les témoins.

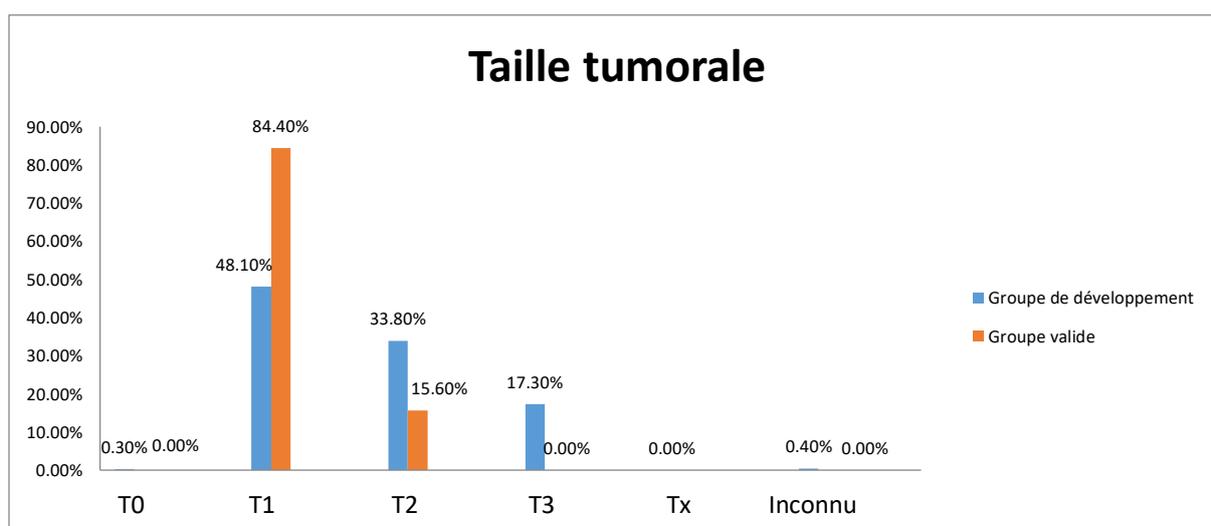


**Figure 4.** Détermination des taux de SPA (Brureau, 2015)

#### 4. Classification TNM

##### 4.1. Taille tumorale

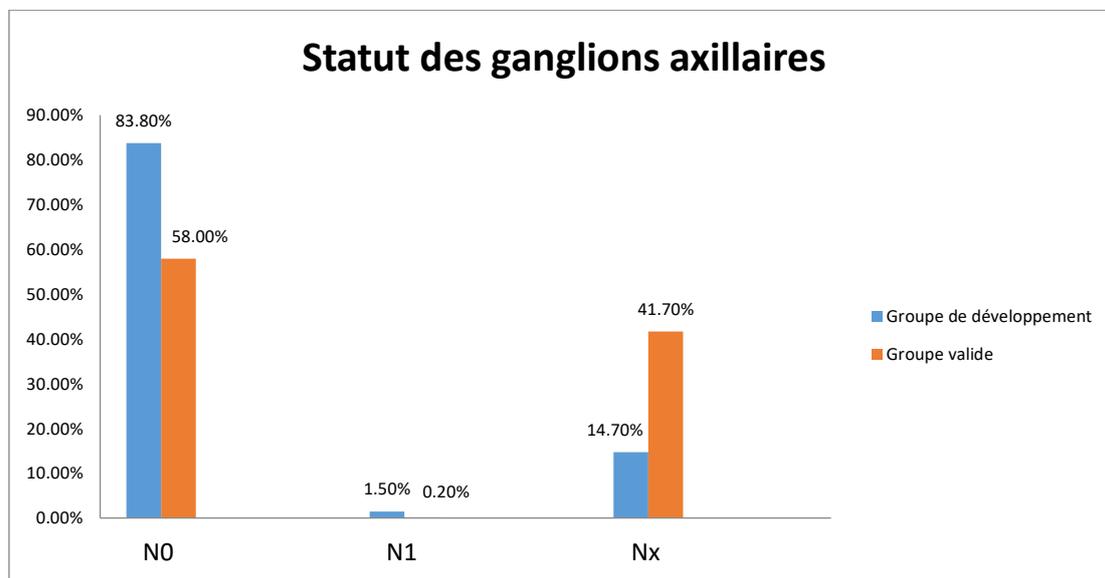
**Zamora et al., (2021)** ont remarqué que la classe T1 est prédominante dans les deux groupes avec 84,40% des cas pour le groupe valide. Le groupe valide a représenté deux classes T1 et T2, par contre les tumeurs du groupe de développement sont réparties en T1, T2 et T3 avec 48,10%, 33,80% et 17,30% respectivement (figure 5).



**Figure 5.** Répartition des patients selon la taille tumorale (Zamora et al., 2021).

#### 4.2. Statut des ganglions axillaires

La plupart des patients ne présentaient aucun envahissement avec le stade N0, il a été enregistré chez 83,80% pour le groupe de développement et 58% pour le groupe valide (figure 6).



**Figure 6.** Répartition des patients selon le statut des ganglions axillaires.

# **CONCLUSION**

### Conclusion

Le cancer de la prostate est Il est devenu le cancer le plus fréquente chez l'homme dans la grande majorité des pays occidentaux, c'est la deuxième cause de mortalité par le cancer chez les hommes.

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.

À travers notre mémoire, nous avons réalisé une étude bibliographique et comparé des résultats antérieurs obtenus par **Brureau, (2015)**, **Olivier et al. (2021)** et **Zamora et al. (2021)**.

Au cours de ce travail, nous avons constaté que l'âge moyen est 66,4 ans pour le groupe afro-antillais et 68,9 ans pour le groupe natif-africain dans la série de cas des patients de **Brureau, (2015)**. En outre, l'âge moyen est de 64ans dans la série de cas d'**Olivier et al. (2021)**. Par contre, nous avons noté que l'âge moyen dans la série de patients de **Zamora et al. (2021)** est de 65,5 ans pour le groupe valide et 67,4 ans pour le groupe valide.

De plus, notre étude bibliographique nous a permis de constater que les hommes mariés sont les plus touchés par le cancer de la prostate avec 75,6% des cas pour le groupe de développement et 82,7% pour le groupe valide (**Zamora et al., 2021**). L'activité professionnelle a été vérifiée chez les patients de la série de cas de **Zamora et al. (2021)**. Ils ont remarqué que les hommes retraités sont les plus touchés par le cancer avec 64,30% pour le groupe de développement et 57,40% pour le groupe valide.

**Brureau (2015)** a remarqué que 54,8% des cas du groupe afro-antillais ont représenté des antécédents familiaux, par contre ce paramètre a été plus important pour le groupe natif-africain avec 71,6% des cas.

En perspective, il serait intéressant de réaliser une étude descriptive sur des patients de la région d'Ain Témouchent afin de décrire les caractéristiques sociodémographiques, biologiques et les traitements utilisés dans le cas de cancer de la prostate.

# **RÉFÉRENCES ET BIBLIOGRAPHIE**

### Références

#### A

Abate-Shen C., Shen MM. (2000). Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev* 14: 2410-

Adler HL, McCurdy MA, Kattan MW, Timme TL, Scardino PT and Thompson TC. (1999). Elevated levels of circulating interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in patients with metastatic prostatic carcinoma. *J Urol* 161: 182-7.

Amselem, J. *Le journal des femmes santé*. (2021). *Cancer de la prostate : symptômes, traitement, à quel âge ?* <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2513726-cancer-de-la-prostate-causes-traitements-age-symptomes-examen-schema/>

#### B

Bartlett JM, Brawley D, Grigor K, Munro AF, Dunne B and Edwards J. (2005). Type I receptor tyrosine kinases are associated with hormone escape in prostate cancer. *J Pathol* 205: 522-9.

Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, Waters DJ and Timms B. (2004). Human prostate cancer riskfactors. *Cancer* 101: 2371-490.

Brureau, L. (2015). *Cancer de la prostate en guadeloupe : facteurs de risque genetique et environnementaux de survenue et de recidive apres prostatectomie radicale* [thèse de doctorat, Université Des Antilles].

Brureau, L. (2015). *Cancer de la prostate en guadeloupe : facteurs de risque genetique et environnementaux de survenue et de recidive apres prostatectomie radicale* [thèse de doctorat, Université Des Antilles].

#### C

Cancel-Tassin G, Latil A, Valeri A, Mangin P, Fournier G, Berthon P and Cussenot O. (2001). PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. *Eur J Hum Genet* 9: 135-42.

## Références et bibliographie

Cancel-Tassin G, Latil A, Valeri A, Mangin P, Fournier G, Berthon P and Cussenot O. (2001). PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. *Eur J Hum Genet* 9: 135-42.

Chen T, Wang LH and Farrar WL. (2000). Interleukin 6 activates androgen receptor-mediated gene expression through a signal transducer and activator of transcription 3-dependent pathway in LNCaP prostate cancer cells. *Cancer Res* 60: 2132-5.

Crawford ED. (1992). Challenges in the management of prostate cancer. *Br J Urol* 70 Suppl 1: 33-8.

Culiget *al.*, 1996).

Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, Cato AC, Hittmair A, Radmayr C, Eberle J, Bartsch G and Klocker H. (1993). Mutant androgen receptor detected in an advanced-stage prostatic carcinoma is activated by adrenal androgens and progesterone. *MolEndocrinol* 7: 1541-50.

Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, Radmayr C, Hittmair A, Zhang J, Thurnher M, Bartsch G and Klocker H. (1996). Regulation of prostatic growth and function by peptide growth factors. *Prostate* 28: 392-405.

Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, Radmayr C, Trapman J, Hittmair A, Bartsch G and Klocker H. (1994). Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. *Cancer Res* 54: 5474-8.

Cussenot O and Cancel-Tassin G. (2004). [Genetic susceptibility to prostate cancer]. *Med Sci (Paris)* 20: 562-8.

Cussenot O and Fournier G. (2000). [Genetics and urology]. *ProgUrol* 10: 681-1097.

Dai WS, Kuller LH, LaPorte RE, Gutai JP, Falvo-Gerard L and Caggiula A. (1981). The epidemiology of plasma testosterone levels in middle-aged men. *Am J Epidemiol* 114: 804-16.

## D

Damber JE and Aus G. (2008). Prostate cancer. *Lancet* 371: 1710-21

## Références et bibliographie

Di Cristofano A, Pesce B, Cordon-Cardo C and Pandolfi PP. (1998). Pten is essential for embryonic development and tumour suppression. *Nat Genet* 19: 348-55.

Djakiew D. (2000). Dysregulated expression of growth factors and their receptors in the development of prostate cancer. *Prostate* 42: 150-60.

Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, et al. (1999). PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/ total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/ml. *Urology*;54:517-22.

Dunn MW and Kazer MW. (2011). Prostate cancer overview. *SeminOncolNurs* 27: 241-50.

### *E*

El-Haouly, A. (2021). Cancer de la prostate : Choix de traitement et fardeau économique chez les hommes vivant en région éloignée du Québec [Thèse de doctorat, Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue et Université de Sherbrooke].

Ellem SJ & Risbridger GP. (2009.). The dual, opposing roles of estrogen in the prostate. *Ann N Y Acad Sci.* 1155, 174-186.

Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, (2005). ISUP Grading Committee: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J SurgPathol.* 29, 1228-1242,

Estelle, B. (2022). *Cancer de la prostate : quand le surpoids est synonyme de gravité* [!https://www.prostate.fr/cancer-de-la-prostate-quand-le-surpoids-est-synonyme-de-gravite/](https://www.prostate.fr/cancer-de-la-prostate-quand-le-surpoids-est-synonyme-de-gravite/)

Evans BA, Harper ME, Daniells CE, Watts CE, Matenhelia S, Green J and Griffiths K. (1996). Low incidence of androgen receptor gene mutations in human prostatic tumors using single strand conformation polymorphism analysis. *Prostate* 28: 162-71.

### *G*

Gleason, D. F. (1977). "The Veteran's Administration Cooperative Urologic Research Group: histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma". In Tannenbaum, M. *Urologic Pathology: The Prostate*. Philadelphia: Lea and Febiger. pp 171–198.

Gottlieb B, Lehvaslaiho H, Beitel LK, Lumbroso R, Pinsky L and Trifiro M. (1998). The Androgen Receptor Gene Mutations Database. *Nucleic Acids Res* 26: 234-8.

## Références et bibliographie

### H

Hakimi JM, Rondinelli RH, Schoenberg MP and Barrack ER. (1996). Androgen-receptor gene structure and function in prostate cancer. *World J Urol* 14: 329-37.

Hobisch A, Eder IE, Putz T, Horninger W, Bartsch G, Klocker H and Culig Z. (1998). Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor. *Cancer Res* 58: 4640-5.

### I

Ilic D, Djulbegovic M, Jung J-H, Hwang E-C, Zhou Q, Cleves A, *et al.* (2018). Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: A systematic review and metaanalysis. *The British Medical Journal* 362: 1-12.

Ilic D, Neuberger M, Djulbegovic M et Dahm P. (2013). Screening for prostate cancer.

### J

Julie P. (2018). *Comment le tabagisme influence-t-il le pronostic du cancer de la prostate ?* <https://www.prostate.fr/fumeurs-pronostic-cancer-prostate/>

### K

Kemppainen JA and Wilson EM. (1996). Agonist and antagonist activities of hydroxyflutamide and Casodex relate to androgen receptor stabilization. *Urology* 48: 157-63.

### L

Lee SO, Lou W, Hou M, Onate SA and Gao AC. (2003). Interleukin-4 enhances prostate-specific antigen expression by activation of the androgen receptor and Akt pathway. *Oncogene* 22: 7981-8.

## Références et bibliographie

Lee Y-J, Park J-E, Jeon B-R, Lee S-M, Kim S-Y et Lee Y-K. (2013). Is Prostate-Specific Antigen Effective for Population Screening of Prostate Cancer? A Systematic Review. *Annals of Laboratory Medicine* 33(4): 233–41.

Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, Middleton R, Sharp SA, Smith TJ, Talcott J, Taplin M, Vogelzang NJ, Wade JL, 3rd, Bennett CL and Scher HI. (2007). Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 25: 1596-605.

Loubeau, G. (2012). *Impact de la surexpression de la protéine nucleophosmine (npm1) sur la progression des cancers de la prostate* [Thèse de doctorat en Physiologie et Génétique Moléculaires, Université Blaise Pascal].

Lumen N, Fonteyne V, De Meerleert G, Ost P, Villeirs G, Mottrie A, *et al.* (2012). Population screening for prostate cancer: An overview of available studies and meta-analysis. *International Journal of Urology* 19(2): 100-8.

### M

McNeal JE. (1968). Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J ClinPathol.* 49, 347-357.

Mouraviev V and Polascik TJ. (2006). Update on cryotherapy for prostate cancer in 2006. *CurrOpinUrol* 16: 152-6.

### O

Olivier, J. Li, W. Nieboer, D. Helleman, J. Roobol, M. Gnanapragasam, V. Frydenberg M. *et al.* (2021). Prostate cancer patients under active surveillance with a suspicious magnetic resonance imaging finding are at increased risk of needing treatment: results of the Movember Foundation's global action plan prostate cancer active surveillance (gap3) consortium. *European Urology Open Science*, 35 (2022) 59 – 67. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.11.006>

## Références et bibliographie

### P

Pourquoi docteur. (2022). *Cancer de la prostate : l'alcool augmente les risques dès un verre quotidien*. <https://www.pourquidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/18572-Cancer-de-la-prostate-l-alcool-augmente-les-risques-des-un-verre-quotidien>

Prehn RT. (1999). On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration. *Cancer Res* 59: 4161-4.

Prehn RT. (1999). On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration. *Cancer Res* 59: 4161-4.

Prins GS, Birch L, Tang WY and Ho SM. (2007). Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging. *ReprodToxicol* 23: 374-82.

### R

Rendon RA, Mason RJ, Marzouk K, Finelli A, Saad F, So A, *et al.* (2017). Recommandations de l'Association des urologues du Canada sur le dépistage et le diagnostic précoce du cancer de la prostate. *Canadian Urological Association Journal* 11(10): 298-309.

Roberts M, Teloken P, Chambers S, BehSci A, Williams S, Yaxley J, *et al.* (2018). Endotext. Prostate cancer detection.

Russell PJ, Bennett S and Stricker P. (1998). Growth factor involvement in progression of prostate cancer. *ClinChem* 44: 705-23.

### S

Schultz C, Meier M and Schmid HP. (2011). Nutrition, dietary supplements and adenocarcinoma of the prostate. *Maturitas* 70: 339-42.

Schultz C, Meier M and Schmid HP. (2011). Nutrition, dietary supplements and adenocarcinoma of the prostate. *Maturitas* 70: 339-42.

Smith PC, Hobisch A, Lin DL, Culig Z and Keller ET. (2001). Interleukin-6 and prostate cancer progression. *Cytokine Growth Factor Rev* 12: 33-40.

## Références et bibliographie

### T

Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA and Van Dam FS. (2004). Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *J ClinOncol* 22: 2233-9.

Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN and Balk SP. (1995). Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 332: 1393-8.

Twillie DA, Eisenberger MA, Carducci MA, Hsieh WS, Kim WY and Simons JW. (1995). Interleukin-6: a candidate mediator of human prostate cancer morbidity. *Urology* 45: 542-9.

### Z

Zamora, V. Garin, O. Pardo, Y. Pont, A. Gutiérrez, C. Cabrera, P. Gómez-Veiga, F. et al. (2021). Mapping the patient-oriented prostate utility scale from the expanded prostate cancer index composite and the short-form health surveys. *Value Health*, 24(11):1676–1685.

Zhu YS. (2005). Molecular Basis of Steroid Action in the Prostate. *Cellscience*. 1, 27-55.

## Références et bibliographie