

Année: 2021

Thèse N°: 125

LES FACTEURS DE RISQUE DE LA RESISTANCE DU CANCER DE LA PROSTATE A L'HORMOBOTHERAPIE DE 1^{ÈRE} LIGNE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Fadwa FATIH

Née le 30 Janvier 1996 à Témara

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Cancer de la prostate; Résistance à la castration; Facteurs de risque;
Hormonothérapie; Maroc

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed AMEUR

Professeur d'Urologie

Monsieur Mohamed ALAMI

Professeur d'Urologie

Monsieur Rachid TANZ

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Hachem EL SAYEGH

Professeur d'Urologie

Monsieur Mohamed EL MARJANY

Professeur de Radiothérapie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI 2003
- 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - Directeur du CHUIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp.Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJILIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUECHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*

Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie

*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AOUI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Pr. BALOUCH Lhoussaine*

Pr. BENZIANE Hamid*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual*

Pr. EL BEKKALI Youssef*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Nouredine

Pr. HADADI Khalid*

Pr. ICHOU Mohamed*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine*

Pr. SIFAT Hassan*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Pr. TANANE Mansour*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGADR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophthalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophthalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha*
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
<u>AVRIL 2013</u>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<u>MARS 2014</u>	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie
moléculaire/Biotechnologie	
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des
Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire

Dédicaces

A Dieu

Je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, guidé dans le bon chemin ainsi que de m'avoir donné le courage pour dépasser toutes les difficultés. Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

A mes parents

Mon papa Abdellatif Fatih , pour ton soutien et ton amour inconditionnel sans lesquels je serais perdue. Pour tout ce que tu as accompli et dont je suis si fier , merci d'avoir fait part de ce travail je te le dédie avec tout mon amour

.

Maman Najat Sadrane, pour toute l'affection et l'amour que tu m'apportes, ton soutien indéfectible et tous tes sacrifices. Te rendre fière était l'une des motivations derrière ce travail , tes constantes prières pour moi m'ont guidé et étaient la flamme pour accomplir cette thèse. Mon amour pour toi et papa est immesurable tout comme mon immense gratitude.

A la mémoire de ma très chère tante Rachida ,

Là où tu es j'espère t'avoir rendue fière. Je te remercie pour tes conseils qui m'ont été une source de motivation durant les années d'étude. Ta présence nous manque, ton rêve s'est exaucé en ce jour et tu n'es pas là mais tu resteras à jamais dans nos cœur.

A ma sœur Hinda Fatih Guisado ,

Tu es la personne la plus forte, douce et aimante que je connaisse, grâce à toi j'ai pu arriver là , grâce à toi je suis la personne que tu vois aujourd'hui. Je suis si fière de toi et j'espère que tu l'es aussi de moi. Je serai toujours à tes cotés et je t'aime d'un amour qui dépasse l'imagination (3000).

A mon beau-frère David Guisado ,

Merci d'avoir été le frère et l'ami dont j'avais toujours rêvé. Je ne saurai t'exprimer à quel point je suis si fière de tout ce que tu as accompli dans la vie . Je te souhaite encore plus de succès et de bonheur .

A mes meilleures amis,

Maha laouadi , Pour toutes les fois où tu su répondre présente pour me soutenir , m'encourager et m'aider et ne rien demander en retour. Ta force et ta persévérance dans la vie pour atteindre tes objectifs m'inspirent. A toi ma confidente et mon allié, merci d'être la meilleure amie parfaite même dans les moments les plus imparfaits de la vie.

Noura Ryadi ,la complice d'amour. Je suis extrêmement reconnaissante au destin qui nous a permis d'être des meilleures amies. Ta présence à mes côtés a toujours été une source de bonheur à laquelle je tiendrai toujours. Je souhaite te voir éternellement épanouie et joyeuse. J'ai la chance de t'avoir dans ma vie que dieu préserve ce lien pour toujours.

Yousra El Ouriachi , ta présence dans ma vie m'a appris que l'amitié sincère existe. Tellement de fois tu as su avoir les bons mots pour m'apaiser et m'encourager. Grace à toi j'ai réalisé qu'on peut être forte, belle et aimante à la fois. Je suis fière de toi et fière de notre amitié à laquelle je suis très attachée. Surtout, je suis impatiente de créer encore plus de souvenirs ensemble.

Soukaina Belhaj, Tellement de moments pendant les 14 ans de notre amitié que je ne saurais quoi choisir. Merci d'être l'épaule sur laquelle je peux toujours compter. Nul ne sait ce que la vie nous réserve, mais je suis sûre que notre amitié ne changera jamais et on en a fait preuve.

Rim Chakara, Ma binome, ton amitié est très précieuse que j'y tiendrai pour toujours. T'avoir dans ma vie m'a été d'un énorme support durant toutes les sept années de médecine. Je te remercie infiniment pour chaque moment de bonheur partagé.

Mehdi Ajji le meilleur ami que j'ai eu la chance de connaître. Merci pour ta bonne humeur, ta fidélité en amitié et tes conseils précieux,

Mehdi Farina, Mehdi Ilahiane et Marouan Laouadi mes complices des fous rires et tous les bons souvenirs de ces années récentes. Je vous remercie du fond du cœur d'avoir été là je vous aime beaucoup mes amis.

A mes chers amis: Khawla Bourahla, Amal Marouan, Rania Koubia, Samah Hmamed, Safae Hmamed, Zineb El Khanfari, Nouha et Siham bouseta, Inass Nassi et Reda Bahij: Grace à chacun de vous j'ai vécu de très beaux souvenirs qui m'ont éclairé le chemin dans les moments de faiblesse et étaient une source de force. Je vous dédie ce travail et vous souhaite une vie aussi belle que votre compagnie.

A ma grande et petite famille Fatih et Sadrane,

J'ai la chance d'avoir une si belle grande famille. Merci pour tout l'amour, le soutien et les prières. Je vous dédie ce travail en guise de gratitude.

A Monsieur Ryadi Abderrahmane,

vos compétence et intelligence ont toujours suscité mon profond respect. Je vous remercie pour vos conseils et efforts qui m'ont énormément aidé dans la rédaction de cette thèse. Veuillez trouver ici, l'expression de mes gratitudes et de ma grande estime.

Docteur Aziz Lamghari,

je ne vous remercierai jamais assez pour tous les efforts que vous avez fournis pour m'aider et m'accompagner durant mon passage en sein du service d'urologie. Vous avez été un parfait mentor et un excellent collaborateur dans cette étude.

Docteur Mrabti Mohammed,

trouve ici l'expression de mes vifs remerciements pour avoir bien voulu m'accompagner dans l'élaboration de ce travail. J'ai profité pleinement du savoir et du savoir-faire dont j'ai pu bénéficier au cours de nombreuses discussions.

À tous mes amis d'ici et d'ailleurs qui me sont chers,

À tous mes professeurs,

À la famille de la Médication,

À la famille IFMSA Morocco et IFMSA,

Sans vous mon parcours en médecine n'allait pas être le même. Je vous remercie pour toutes les occasions saisies et les beaux souvenirs gravés éternellement dans ma mémoire.

À mon petit chat Luna,

À toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin dans la rédaction de cette thèse que j'ai omis involontairement de citer, merci pour tout ne serait-ce qu'une prière pour moi ou un sourire.

Remerciements

A notre maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur Ahmed AMEUR,
Professeur en urologie et chef de pôle d'urologie à l'hôpital
militaire à Rabat.

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de présider ce jury de
thèse.

Nous portons grande admiration à votre savoir et vos compétences en
matière d'urologie, elles seront source de commentaires constructifs pour
notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de nos vifs remerciements et de notre
profond respect.

A notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Mohammed ALAMI,

*Professeur en Urologie et chef de service d'urologie à
l'hôpital militaire à Rabat.*

Vous m'avez fait l'honneur de me diriger dans ce travail.

*J'espère être digne de la confiance que vous avez placé en moi en me
guidant dans l'élaboration et la mise au point de ce travail.*

*Trouvez ici le témoignage de ma profonde considération et de toute mon
estime.*

*A notre maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur Rachid TANZ,
Professeur en oncologie et chef de service d'oncologie à
l'hôpital militaire à Rabat.*

*Vous avez fait l'honneur d'accepter de juger ma thèse, je vous suis très
reconnaissante*

*Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de juger notre
travail. Vos connaissances, votre savoir et votre compétences dans le
domaine d'oncologie sont admirables et nous estimons qu'elles seront source
de critiques perspicaces pour notre thèse.*

*Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et
reconnaissance.*

A notre maître et Juge de thèse

*Monsieur le Professeur Mohammed EL MARJANY,
Professeur en Radiothérapie à l'hôpital militaire à Rabat.*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de
notre thèse.*

*Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines et nous
vous prions de croire en l'expression de notre respect et reconnaissance
d'avoir accepté de juger ce travail.*

A notre maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur Hachem EL SAYEGH,
Professeur en Urologie au CHU Ibn Sina à Rabat.

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant
de siéger parmi les membres de jury de ce travail.*

*Nous vous remercions pour avoir généreusement offert votre temps et votre
bonne volonté pour examiner ce document. Votre expérience en tant que
professeur estimé dans le domaine d'urologie sera une source
d'informations, de suggestions et de remarques indispensables pour ce
travail.*

*Veuillez trouver ici le témoignage de nos vifs remerciements et de notre
profond respect.*

Liste des abréviations

PSA	Antigène spécifique de prostate
CaP	Cancer de la prostate
CPRC	Cancer de la prostate résistant à la castration
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
FSH	Follicle stimulating hormone
LH-RH	Luteinizing hormone releasing hormone
DHT	Dihydrotestostérone
PSAn	Psa nadir
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours
CRP	Protéine c réactive
LDH	Lactate deshydrogénase
PAL	Phosphatase alcaline
ACTH	Hormone adrénocorticotrope
SHBG	Sex hormone binding globulin
R	Récepteur
DHEA	Déhydroépiandrosterone
sDHEA	Sulfate de dhea
CYP17	Cytochrome p450 17a1
E2	17b-oestradiol
hCG	Hormone chorionique gonadotrope humaine
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
MR	Minéralocorticoïdes
GR	Glucocorticoïdes
RA	Récepteur aux androgènes
ADN	Acide désoxyribonucléique

LBD	Ligand binding domain
Hsp	Protéines de choc thermique / heat shock protein
ARNm	Acide ribonucléique messenger
AREs	Androgen response elements
SRC-1	Steroid receptor coactivator-1
TIF2	Transcription intermediary factor 2
AES	Amino-terminal enhancer of split
IGF-1	Insulin-like growth hormone
MAPK	Mitogen-activated protein kinases / map kinases
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase
PLCγ	Phospholipase c-gamma
PKA / PKC	Protéine kinase a / protéines kinases c
TNF	Facteurs de nécrose tumorale
FGF	Facteurs de croissance des fibroblastes
EGF	/ Facteur de croissance épidermique / epithelial
EGFR	growth factor receptor
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
TGF-α	/ Transforming growth factor alpha / transforming
TGF-β	growth factor beta
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
SNP	Single nucléotide polymorphisme
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
IRM	Imagerie par résonance magnétique
PTH	Hormone parathyroïdienne
RANK	Receptor activator of nuclear factor kappa b

RANK-L	Rank-ligand
ADT	Thérapie de privation d'androgène
BCL2	B-cell lymphoma 2
PcaP	Predisposing for prostate cancer
PG1	Prostate cancer susceptibility gene 1
IL-6	Interleukine 6
RR	Risque relatif
LNCaP	S-allylcystéine
SAC	S-allylmercaptocysteine
SHBG	Sexual hormone binding globuline
A-diol-g	Androstanediol glucuronide
AFU	Association française d'urologie
VPP	Valeur prédictive positive
TRUS	Echographie transrectale
PSADT	Temps de doublement du psa
PSAV	Vélocité du psa
PSA L	Psa libre
PSA T	Psa total
PCA3	Prostate cancer antigen 3 gene
TR	Toucher rectal
ADK	Adénocarcinome
TEP-scan	Tomographie par emission de positons couplé à un scanner
PSAMA	Prostate specific membrane antigen
ISUP	International society of urological pathology

DES	Diéthylstilbestrol
BAC	Blocage complet des androgènes
<u>BAI</u>	Blocage androgénique incomplet
AANS	Anti-androgènes non stéroïdiens
IMC	Indice de masse corporelle
HTP	Hormonothérapie
EAU	Association européenne d'urologie
ESMO	Société européenne d'oncologie médicale
OMS	Organisation mondiale de la santé
CPRC	Cancer de la prostate résistant à la castration
nm CPRC	Cprc non métastatique
mCPRC	Cprc métastatique
QV	Qualité de vie
AUA	American urology association
AAWS	Anti androgen withdrawal syndrome
PAP	Phosphatase acide prostatique
N	Nombre des patients
ATCD	Antécédents
VX	Vasculaire
TDM TAP	Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
NS	Non significatif
Syndrome	Sd
PEC	Prise en charge

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Coupe sagittale du bassin et du périnée.....	12
Figure 2 : Zones anatomiques de la prostate selon le modèle de MC NEAL.	12
Figure 3 : La vascularisation de la glande prostatique.....	12
Figure 4 : Histologie normale de la prostate : glandes avec deux couches de cellules (cellules luminales et basales) entourées par des cellules musculaires lisses.....	15
Figure 5 : Histologie de la prostate montrant les corps de robin.	15
Figure 6 : Axe hypothalamo-hypophyso-gonado-prostatique	22
Figure 7 : Schéma de la stéroïdogénèse.....	22
Figure 8 : Axe hypothalamo-hypophyso-gonado-prostatique ³⁷ , gnrh : gonadotrophin releasing hormone, lh : luteinizing hormone, acth : adrenocorticotrophic hormone	22
Figure 9 : Le gène du RA sur le chromosome X et la représentation schématique des principaux domaines du RA d'après Quingley	27
Figure 10 : Activation du RA par les androgènes et la synthèse des protéines après l'activation de la machinerie transcriptionnelle.....	27
Figure 11 : Le mode d'action non-génomique des androgènes. l'activation du ra conduit à l'activation des voies de signalisations . (oudard, 2005)	28
Figure 12 : Le mode d'action génomique du récepteur aux androgènes (ra). l'activation du ra par les androgènes et la synthèse des protéines après activation de la machinerie transcriptionnelle	28
Figure 13 : Les molécules de signalisation impliquées dans l'apparition des métastases osseuses provoquées par le cancer de la prostate ⁷²	36
Figure 14 : Carte géographique représentant la répartition du cancer de prostate dans le monde selon l'incidence en 2018 (GLOBOCAN 2018) , les taux ont été ajusté selon l'âge pour la comparaison entre les population et sont exprimés pour 100,000 personnes . ASR : taux normalisé selon l'âge	37
Figure 15 : Carte géographique représentant la répartition du cancer de prostate dans le monde selon la mortalité en 2018 (GLOBOCAN 2018) , les taux ont été ajusté selon l'âge pour la comparaison entre les population et sont exprimés pour 100,000.....	40
Figure 16 : Taux standardisé à l'âge, Incidence Prostate Cancer, Globocan 2018	41
Figure 17 : Incidence des cancers chez les hommes au Maroc (globocan 2018).....	41
Figure 18 : le taux normalisé selon l'âge de l'incidence et la mortalité du cancer de prostate aux États Unis,2008-2012. le taux est exprimé pour 100,000 dans la population.....	52
Figure 19 : Le pourcentage des nouveaux cas par groupe d'âge aux états unis, 2013-2017, SEER ²¹ 52	
Figure 21 : Localisations chromosomiques des gènes de prédisposition au cancer prostatique ⁸¹	52
Figure 20 : Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancers de la prostate (d'après Cussenot). ⁸¹	52
Figure 22 : Une IRM prostatique en séquence t2 mettant en évidence une tumeur prostatique classée t3a en coupe axiale (flèche orange : tumeur)	65
Figure 23 : Scintigraphie osseuse d'un patient atteint d'un ADK de prostate montrant une hyperfixation solitaire de l3, signe de mickey mouse.....	65
Figure 24: a : TEP-choline en vue frontale présence de 2 adénopathies hypermétaboliques; b: adénopathie iliaque interne droite distale; c: adénopathie para-rectale droite	65

Figure 25 : Histoire naturelle et paysage de la gestion du cancer de la prostate. adt = hormonothérapie ; ar = récepteur d'androgène ; rp = prostatectomie radicale ; rtx = radiothérapie13.....	77
Figure 26 : Histogramme de répartition des patients retenus pour l'étude en fonction de l'âge.	84
Figure 27 : Répartition des cas en fonction des tranches d'âge.....	85
Figure 28 : Incidence des symptômes conduisant à la découverte de l'adk de la prostate.	87
Figure 29 : Répartition des patients en fonction du psa initial.....	88
Figure 30 : Répartition des patients en fonction du stade Gleason.....	89
Figure 31 : Répartition des patients en fonction de la longueur biopsique de la tumeur (ADK= adénocarcinome).....	91
Figure 32 : Répartition du psa en fonction de la valeur moyenne, maximale et minimale.	91
Figure 33 : Répartition des patients en fonction de la présence de métastases DE NOVO OU APRÈS PROGRESSION.	92
Figure 34 : Incidence de la résistance à la castration en fonction des tranches d'âge.	93
Figure 35 : Incidence de la résistance à la castration en fonction de la presence de l'hta	94
Figure 36 : Incidence de la résistance à la castration en fonction de la presence du diabète	95
Figure 37 : INCIDENCE DE LA RÉSISTANCE À LA CASTRATION EN FONCTION DE LA PRESENCE DE L'EXISTENCE OU NON D'UN SD MÉTABOLIQUE.	96
Figure 38 : Incidence de la résistance à la castration en fonction des antécédents cardio-vasculaires.	97
Figure 39 : INCIDENCE DE LA RÉSISTANCE À LA CASTRATION EN FONCTION DU TABAC	98
Figure 40 : INCIDENCE DE LA RÉSISTANCE À LA CASTRATION EN FONCTION D'UNE EXPOSITION À L'ALCOOL.	99
Figure 41 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du délai diagnostique.	101
Figure 42 : INCIDENCE DE LA RÉSISTANCE À LA CASTRATION EN FONCTION DE LATITUDE.	102
Figure 43 : INCIDENCE DE LA RÉSISTANCE À LA CASTRATION EN FONCTION DU TAUX DU PSA INITIAL (ng/ml).....	104
Figure 44 : INCIDENCE DE LA RÉSISTANCE À LA CASTRATION EN FONCTION DU TAUX DU PSA NADIR (NG/ML).	105
Figure 45 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du délai pour atteindre le psa nadir (mois).....	106
Figure 46 : Incidence de la résistance à la castration ligne en fonction de la phosphatase alcaline (pal) (ui/l).....	107
Figure 47 : Incidence de la résistance a la castration ligne en fonction de la presence de metastases de novo ou apres progression radiologique	108
Figure 48 : Age moyen au moment du diagnostic comparé à d'autres séries.....	112
Figure 49 : Le taux moyen du psa nadir (ng/ml) dans les différentes études.....	117

Liste des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des principales altérations génomiques dans le cancer de la prostate. (the cancer genome atlas research network 2015)65	32
Tableau 2 : Incidence du cancer de prostate en Afrique du nord , globocan 2018	39
Tableau 3 : Groupes pronostiques de la classification ISUP 2016 ¹¹⁰	67
Tableau 4 : Classification de D'Amico ¹¹⁰ :	69
Tableau 5 : Bilan à réaliser avant la prescription d'une hormonothérapie110.	71
Tableau 6 : Cancer de la prostate hormono-sensible144 :	76
Tableau 7 : Cancer de la prostate résistant à la castration144 :	76
Tableau 8 : Les antécédents personnels de la population étudiée.....	86
Tableau 9 : Répartition des patients en fonction du psa initial	88
Tableau 10 : Répartition des patients en fonction du taux de la pal	90
Tableau 11 : Répartition des patients en fonction de la longueur biopsique de la tumeur :	90
Tableau 12 : Incidence de la résistance à la castration en fonction de la présence de l'âge	93
Tableau 13 : INCIDENCE DE LA RÉSISTANCE À LA CASTRATION EN FONCTION DE LA PRÉSENCE DE L'hypertension artérielle	94
Tableau 14 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du diabète.	95
Tableau 15 : INCIDENCE DE LA RÉSISTANCE À LA CASTRATION EN FONCTION DE LA PRÉSENCE DE l'existence ou non d'un sd métabolique.....	96
Tableau 16 : Incidence de la résistance à la castration en fonction des antécédents cardio-vasculaires.	97
Tableau 17 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du tabac	98
Tableau 18 : Incidence de la résistance à la castration en fonction d'une exposition à l'alcool	99
Tableau 19 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du délai diagnostique.	100
Tableau 20 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du risque selon latitude.	101
Tableau 21 : INCIDENCE DE LA RÉSISTANCE À LA CASTRATION EN FONCTION DU TAUX DU PSA INITIAL.	103
Tableau 22 : INCIDENCE DE LA RÉSISTANCE À LA CASTRATION EN FONCTION DU TAUX DU PSA NADIR (NG/DL).....	104
Tableau 23 : INCIDENCE DE LA RÉSISTANCE À LA CASTRATION EN FONCTION DU DÉLAI POUR ATTEINDRE LE PSA NADIR (mois).	105
Tableau 24 : INCIDENCE DE LA RÉSISTANCE À LA CASTRATION EN FONCTION DE LA PHOSPHATASE ALCALINE (PAL) (UI/L).....	106
Tableau 25 : Incidence de la résistance à la castration en fonction de la présence de métastases de novo ou après progression radiologique	108
Tableau 26 : Incidence de la résistance précoce à la castration en fonction des différents paramètres.	109
Tableau 27 : Comparaison entre notre série et la littérature en fonction du taux moyen du psa initial.	116

Sommaire

Introduction.....	1
Généralités	5
I. Rappel anatomique :.....	6
A. Anatomie descriptive :	6
B. L'anatomie zonale :.....	8
C. Rapports :	10
D. Vascularisation, innervation et drainage lymphatique :.....	11
II. Rappel histologique :	13
III. Rappel physiologique.....	16
A. Le rôle de la glande prostatique :.....	16
B. Contrôle de l'homéostasie prostatique :.....	16
1. Les androgènes :	16
1.1. Les androgènes testiculaires :.....	17
2. Le récepteur aux androgènes :	23
2.1. L'action des androgènes sur les cellules épithéliales prostatiques :	24
3. La régulation endocrine, paracrine , autocrine et intracrine des cellules épithéliales prostatiques :	29
IV. Rappel génétique du cancer prostatique :	30
V. Le cancer de la prostate :.....	33
1. Histoire naturelle et modalités d'extension :	33
2. Épidémiologie du cancer de prostate :.....	36
2.1. Épidémiologie descriptive :	36
2.2. Épidémiologie analytique :.....	42
3. Le dépistage du cancer de prostate :	55
4. Le diagnostic du cancer de prostate :.....	56
4.1. Clinique :.....	56
4.2. Les marqueurs prostatiques :	58
4.3. Biopsie prostatique :	61

4.4.	Imagerie :	61
4.5.	Classification :	66
5.	Traitement du cancer de la prostate métastatique :	70
5.1.	But :	70
5.2.	Moyens :	70
5.3.	Indication (AFU 2020-2021) ¹⁴⁴ :	75
Matériel et Méthodes		78
A.	Le type d'étude :	79
B.	Les critères d'inclusions et d'exclusions :	80
1.	Les critères d'inclusions :	80
2.	Le critère d'exclusion :	81
3.	Population étudiée :	81
C.	Méthode de recueil des données :	81
1.	La fiche d'exploitation :	81
2.	Méthode de recherche :	81
3.	Analyse statistique :	82
Résultats		83
A.	Descriptifs :	84
1.	Le nombre total des patients :	84
2.	Répartition selon le terrain :	85
2.1.	Les antécédents personnels :	85
2.2.	Les antécédents familiaux :	86
3.	Délai de diagnostic :	86
4.	L'examen clinique :	87
4.1.	Les symptômes :	87
5.	Les paramètres paracliniques :	88
5.1.	PSA initial :	88
5.2.	Groupe Gleason :	89

5.3.	Phosphatase alcaline PAL :	89
5.4.	Lactate déshydrogénase LDH :	90
5.5.	La longueur biopsique de la tumeur:	90
5.6.	PSA nadir :	91
5.7.	Délai d'atteindre le PSA nadir (PSAn) :	92
5.8.	Délai de survie sans résistance :	92
5.9.	Présence de métastases de novo ou après progression:	92
B.	Analytiques :	93
1.	La résistance du cancer de la prostate à la castration en fonction de l'âge :	93
2.	La résistance du cancer de la prostate à la castration en fonction des antécédents des patients :	94
2.1.	Hypertension artérielle :	94
2.2.	Diabète :	95
2.3.	Le syndrome métabolique (sd métabolique) :	96
2.4.	Antécédents cardio-vasculaires :	97
2.5.	Tabagisme :	98
2.6.	Alcool :	99
3.	La résistance du cancer de la prostate à la castration en fonction des données du diagnostic positif :	100
3.1.	Délai de diagnostic :	100
3.2.	Les données de l'histologie :	101
4.	La résistance du cancer de la prostate à la castration en fonction du PSA initial, PSA nadir et le délai d'atteindre le PSA nadir :	103
4.1.	PSA initial :	103
4.2.	PSA nadir :	104
4.3.	Délai pour atteindre le PSA nadir :	105

5. La résistance du cancer de la prostate à l'hormonothérapie de première ligne en fonction des facteurs biologiques :.....	106
5.1. La phosphatase alcaline (PAL) :	106
Discussion.....	110
A. Introduction :.....	111
B. Principaux faits :	112
C. Comparaison avec la littérature :	112
1. Épidémiologie :.....	112
2. Examens biologiques :.....	115
3. Métastases de novo / métastases après une progression:.....	119
4. Délai d'atteindre le PSA nadir :.....	119
Conclusion et limites de notre étude:.....	121
Résumés	124
.....	128
Annexe	128
.....	131
Bibliographie.....	131

Introduction

Le cancer de la prostate occupe une place importante à l'échelle mondiale. Il représente la tumeur maligne la plus fréquemment diagnostiquée chez les hommes et la 5ème cause de mortalité au monde¹. En France, 50 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2015 et plus de 70 000 les années suivantes^{2,3}. Aux États Unis, les nouveaux cas de cancer de la prostate ont été estimés à 174,650 cas en 2019⁴. Sur le plan national, le cancer de la prostate était responsable de 3990 nouveaux cas de cancer en 2018⁵.

Ces valeurs sont constamment en hausse grâce, d'une part au vieillissement de la population avec un âge moyen de diagnostic aux alentours de 70 ans⁶, et d'autre part au dépistage précoce par l'extension du dosage systématique de l'antigène prostatique spécifique (PSA) et l'utilisation des biopsies prostatiques systématisées par l'échographie transrectale⁷.

En 1941⁸, le physicien américano-canadien Charles Huggins a découvert l'androgéno-dépendance du cancer de la prostate (CaP). Ce qui lui a valu le prix Nobel^{9,10}. Il considérait d'une part que le cancer de prostate est influencé par l'activité des androgènes et que la forme métastatique de ce cancer est inhibée par le blocage androgénique. D'autre part, le cancer de prostate étant lui-même activé par les injections d'androgènes⁹.

Ces déductions ont révolutionné le monde de la médecine prouvant pour la première fois qu'un cancer pourrait être contrôlé par une hormonothérapie. Effectivement, l'homonosensibilité de cette tumeur a permis aux scientifiques de développer une hormonothérapie chimique de 1^{ère} génération notamment les agonistes ou les antagonistes de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone ou gonadolibérine) dont l'action biologique consiste à mimer celle de la neurohormone physiologique et à stimuler la synthèse des gonadotopines⁹:

l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinostimuline (LH) par l'adénohypophyse. Ces deux hormones agissent au niveau des gonades par l'activation des récepteurs aux androgènes et aboutissent à la synthèse de la testostérone et de sa forme active la dihydrotestostérone (DHT). Après un certain temps, l'hypophyse devient indifférente aux analogues GnRH et s'arrête alors de sécréter la LH. En conséquence, la production de testostérone par les testicules régresse jusqu'à devenir inexistante c'est le stade de la castration chimique. Cette diminution du taux de testostéronémie ralentit alors la croissance des cellules cancéreuses de la prostate¹¹.

De ce fait l'hormonothérapie est considérée comme la pierre angulaire du traitement du cancer de prostate métastatique avec un élargissement de ses indications pour atteindre aussi certains cas de cancer de la prostate localisé¹².

Certes, la plupart des patients atteints d'un cancer de prostate métastatique répondent initialement au traitement hormonal, malheureusement l'évolution naturelle de la maladie se fait vers la progression chez la quasimajorité^{9,13} ; c'est le stade « hormono-réfractaire » ou « résistant à la castration ». Cette dernière appellation se voit être plus précise du fait que ce cancer demeure hormono dépendant malgré la privation hormonale¹⁴.

Le but de notre étude est de rechercher les facteurs prédictifs de l'apparition de cette résistance à l'hormonothérapie de 1^{ère} ligne chez 46 patients colligés dans le service d'urologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed 5 (HMIMV- Rabat). Pour cela, on a recherché et analysé les facteurs suivants :

- âge
- syndrome métabolique (le diabète, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie)
- Antécédents toxiques (tabac, alcool)
- PSA initial, PSA nadir
- les facteurs biologiques (CRP, lactate déshydrogénase (LDH), la phosphatase alcaline (PAL))
- la présence des métastases de novo ou après une progression radiologique ou biologique
- Délai d'atteindre le PSA nadir
- les critères LATITUDE pour le cancer de la prostate métastatique de haut risque

Et nous les avons comparés aux résultats de la littérature.

Généralités

I. Rappel anatomique :

La prostate est une glande génitale exocrine annexe de l'homme , située sur le trajet et la convergence des voies spermatiques, sous la vessie , autour de la portion initiale de l'urètre, en avant du rectum et en arrière de la symphyse pubienne¹⁵ (fig.1)

La glande prostatique est impliquée dans la miction , la fertilité et l'éjaculation¹⁵. Ce qui sous-entend qu'elle soit sujette à toute atteinte pathologique et donc compromettrait l'une de ces fonctions.

A. Anatomie descriptive :

La prostate se développe dès la 9^{ème} semaine de vie intra-utérine à partir du sinus uro-génital, sous forme d'excroissance de l'épithélium urétral au-dessus et au-dessous de l'abouchement des canaux de Wolf. Ces excroissances tubulaires vont se développer en cinq lobes (antérieur, postérieur, médian, latéraux droit et gauche) qui sont séparés au début mais qui vont fusionner par la suite¹⁶ .La prostate adulte normale est un organe ferme de consistance élastique¹⁷. Elle a la taille et la forme d'une châtaigne, avec un cône aplati d'avant en arrière, une base supérieure et un sommet inférieur. Chez l'homme adulte, la prostate mesure 3cm de haut, 4cm de largeur (au niveau de sa base) et 4cm d'épaisseur avec un poids moyen de 20 g.

Elle est localisée à la base de la vessie et traversée par la portion initiale de l'urètre et également par les voies spermatiques qui s'y terminent formant ainsi le carrefour uro-génital (Fig.1)¹⁸ .

Elle présente:

- Une face antérieure plane, presque verticale, un peu oblique en bas et en avant.
- Une face postérieure convexe, très oblique en bas et en avant, divisée par gouttière médiane verticale qui permet de distinguer deux lobes latéraux.
- Deux faces latérales très convexes.
- Une face, supérieure ou sommet.
- Une extrémité inférieure ou apex, encore appelée le bec de la prostate.

La prostate est un organe sous péritonéal situé dans la partie antérieure du pelvis entre :

- Latéralement la partie antérieure des lames sacro-recto-génito-pubiennes contenant les veines latéro-prostatiques et le plexus nerveux hypogastrique.
- En bas : l'aponévrose moyenne du périnée qui recouvre les muscles transverses profonds et le sphincter strié.
- En haut : la vessie et l'aponévrose pelvienne.
- En arrière : le rectum par l'intermédiaire de l'aponévrose de Denonvilliers.
- En avant : la symphyse pubienne par l'intermédiaire de l'espace pré-prostatique contenant le plexus veineux de Santorini.

La glande prostatique est un ensemble musculo-conjonctivo-glandulaire entouré d'une capsule fibreuse. Elle est composée de cinquante de glandes tubulo-alvéolaires logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires

lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs. Ces glandes prostatiques se drainent dans 20 – 30 canalicules qui se jettent dans la lumière de l'urètre prostatique. La prostate est traversée par 3 conduits :

- L'urètre prostatique : médian, il traverse la prostate, de la base à l'apex, verticalement puis devient oblique en bas et en avant.
- Les conduits éjaculateurs : la traversent obliquement pour s'ouvrir dans l'urètre prostatique.
- L'utricule prostatique : il s'agit d'un vestige embryonnaire borgne, situé entre les conduits éjaculateurs. Il s'ouvre par une fente au niveau du veru montanum (ou colliculus séminal).

Par rapport à ces formations on distingue selon la description de Gil - Vernet :

- Une prostate intermédiaire en avant de l'urètre.
- Une prostate crâniale entre l'urètre et au-dessus des canaux éjaculateurs.
- Une prostate caudale développée entre l'urètre et au-dessous des canaux éjaculateurs.

B. L'anatomie zonale :

En 1968 McNeal a décrit cinq zones anatomiques (Fig.2)¹⁹ :

- Une zone périphérique : Elle constitue 75% de la glande prostatique, et la partie postérieure et inférieure de la glande, elle est constituée d'éléments glandulaires. C'est le siège de 70 % des cancers. Elle ne se modifie pas avec l'âge ²⁰. C'est un cancer moins bien différencié que celui de la zone de transition. Les grades de Gleason représentés

sont les grades 3,4 et 5 en combinaison, soit un score supérieur ou égal à 6 ²¹.

- Une zone de transition : Forme les 5 % du tissu prostatique restant. Elle est constituée de deux petits lobes situés autour de l'urètre juste au-dessus du veru montanum ²². Elle est le site exclusif de l'hyperplasie prostatique²³ . Cette zone donne toutefois naissance à 20 % des cancers prostatiques qui restent habituellement de bon pronostic ^{20, 21}.
- Une zone centrale : Elle est constituée de 25 % du poids de la glande prostatique et traversée par les canaux éjaculateurs. Elle est à l'origine de 10 % des cancers prostatiques ²⁰
- Une zone antérieure : Elle est constituée de stroma fibro-musculaire, elle occupe 30% de la prostate et recouvre la partie antérolatérale de la prostate. Elle ne subit aucun processus pathologique.
- Une zone sphinctérienne pré-prostatique : C'est une bande étroite qui entoure les faces latérales et postérieures de l'urètre proximal. Elle contient des fibres musculaires lisses denses et des éléments glandulaires qui sont le point de départ exclusif de l'hypertrophie prostatique du type lobe médian. Reposant sur le plancher périnéal dans l'écartement des muscles élévateurs de l'anus ; au-dessous de la vessie, à 1,5cm en arrière de la symphyse pubienne, en avant du rectum (donc elle est accessible au touche rectal(TR)).

C. Rapports :

- **Les rapports intrinsèques :**

- La prostate contient l'urètre prostatique, qui est entouré d'un sphincter lisse, au niveau de la base de la prostate.
- A sa partie moyenne, l'urètre présente une saillie dorsale, le veru montanum (ou colliculus séminal) au centre duquel s'ouvre l'utricule prostatique qui est borgne, avec de chaque côté , les orifices des canaux éjaculateurs qui traversent obliquement la prostate. .
- A sa partie distale, juste sous la prostate, l'urètre est entouré d'un sphincter strié, volontaire, qui permet la continence urinaire.

- **Les rapports extrinsèques :**

La prostate rentre en rapport:

- En haut avec le col de la Vessie;
- En bas avec le plancher pelvien ;
- En avant avec la symphyse pubienne par l'intermédiaire du fascia prostatique antérieur;
- En arrière avec le rectum par l'intermédiaire de l'aponévrose de Denonvilliers;
- Latéralement avec les pédicules vasculo nerveux génito-vésicaux, et les releveurs de l'anus.

D. Vascularisation, innervation et drainage lymphatique :

Artères : viennent des artères prostatiques, vésicale inférieure et rectale moyenne

Veines : se jettent dans le plexus veineux de Santorini et le plexus séminal qui se draine vers la veine iliaque interne par les veines vésicales.

Les lymphatiques : se rendent aux ganglions iliaques externes et hypogastriques.

Nerfs : La prostate est un organe richement innervé, par des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur, par les racines sacrées S2, S3 et S4. Il reçoit son innervation du système autonome à la fois parasympathique (cholinergique) et sympathique (non adrénérgique). Le parasympathique innerve le muscle lisse de la capsule et le stroma. Cette innervation joue un rôle important dans la fonction sécrétoire de l'épithélium prostatique.

Le système sympathique contrôle les fibres musculaires qui sont responsables de l'occlusion du col vésical au cours de l'orgasme et de l'éjaculation (Fig.3)²⁴

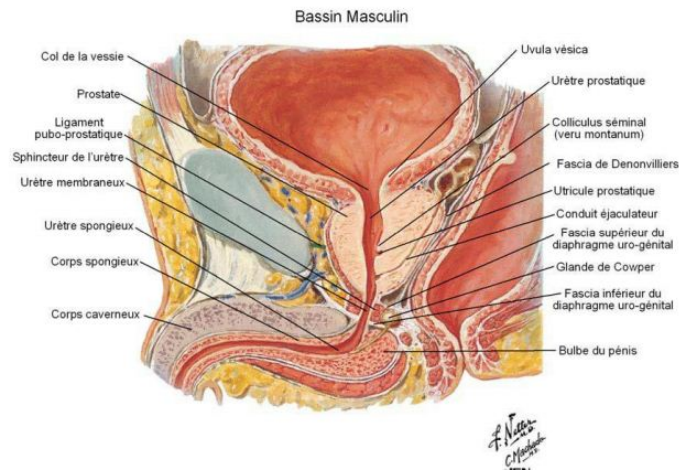


Figure 1 : Coupe sagittale du bassin et du périnée
(Atlas d'anatomie Humaine: Planche 358)

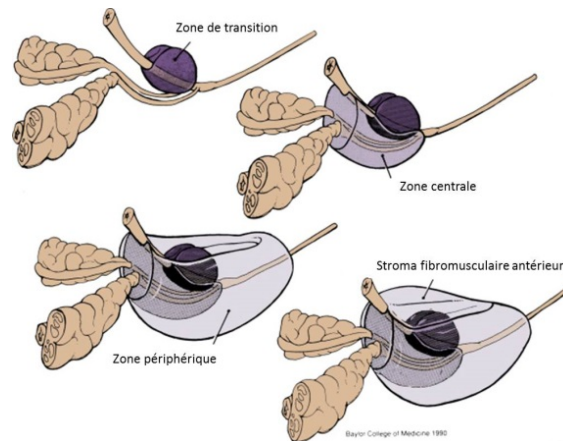


Figure 2 : Zones anatomiques de la prostate selon le modèle de MC NEAL.
(McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate1981;2:35-49.)

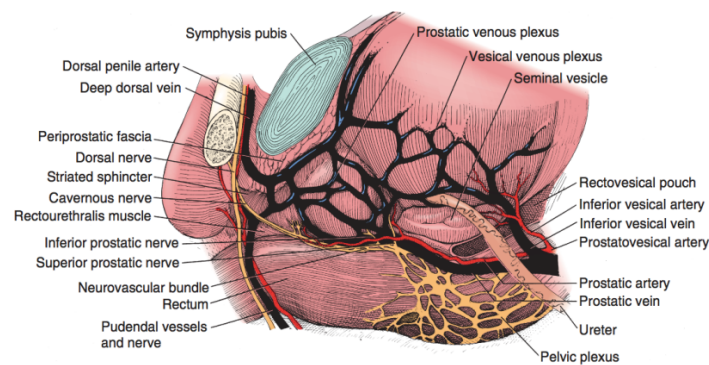


Figure 3 : La vascularisation de la glande prostatique.

(Michael S.Cookson et Brian W.Cross hinman's atlas of urologic surgery, chapter 72, 545-550).

II. Rappel histologique :

Sur le plan histologique , le tissu glandulaire prostatique est formé d'une cinquantaine d'unités sécrétrices tubulo-alvéolaire ramifiées soutenues par un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs et bordés d'une bande de collagène bien individualisée qui correspond à la capsule²⁵.

L'épithélium glandulaire de la prostate est bi-stratifié constitué d'acini groupés en lobules tapissés de 2 types de cellules : luminales , basales et de rares cellules neuroendocrines ²⁶.

Les cellules luminales présentent un aspect variable qui dépend entièrement du degré de la stimulation androgénique (cubique bas, inactif ou cylindrique haut, actif) et sont doublées par une couche discontinue de cellules basales aplaties adjacente à la membrane basale²⁶ (Fig.4).

Elles secrètent également une variété d'éléments qui sont déversés ensuite dans la lumière participant ainsi à la constitution du liquide séminale.

Parmi ces éléments on retrouve l'antigène spécifique de la prostate PSA , la kallicréine 3 et d'autres enzymes hydrolytiques qui servent à liquéfier le sperme. Par ailleurs , les cellules basales sont sensibles au marqueur nucléaire p63 contrairement aux cellules luminales qui ne peuvent être étudiées que par l'immunohistochimie du PSA²⁷ .

La masse glandulaire prostatique est répartie en une portion périphérique formant les glandes prostatiques principales où chaque lobule est centré sur un canal excréteur se jetant dans la lumière de la partie distale de l'urètre de part et

d'autre de la crête urétrale. La portion interne est constituée de glandes péri-urétrales qui se drainent dans les sinus urétraux, latéralement à la crête urétrale. Parfois La lumière des glandes prostatiques peut renfermer des concrétions sphériques formées de lamelles concentriques de glycoprotéines, appelés corps de Robin (ou sympexions) (Fig.5)²⁸. Ceux-ci sont absents avant la 25ème année²⁹ par contre ils se calcifient à partir d'un certain âge , généralement au-delà de la quarantaine et forment ce qu'on appelle : une lithiase prostatique²⁶.

Les cellules glandulaires sont dotées de récepteurs aux androgènes et sont considérées alors hormono-dépendantes²⁶. C'est à leur niveau que se développent la majorité des cancers prostatiques.

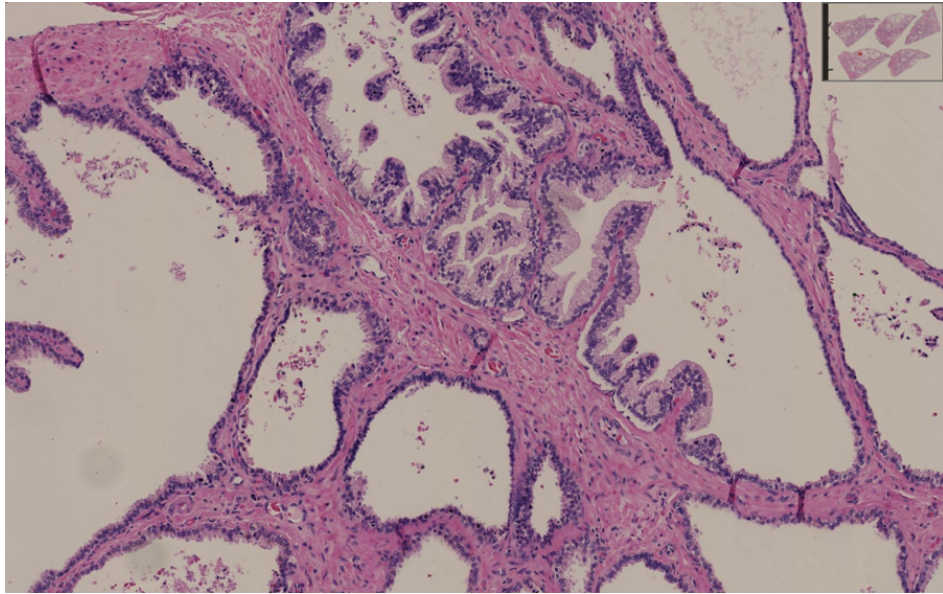


Figure 4 : Histologie normale de la prostate : glandes avec deux couches de cellules (cellules luminales et basales) entourées par des cellules musculaires lisses.

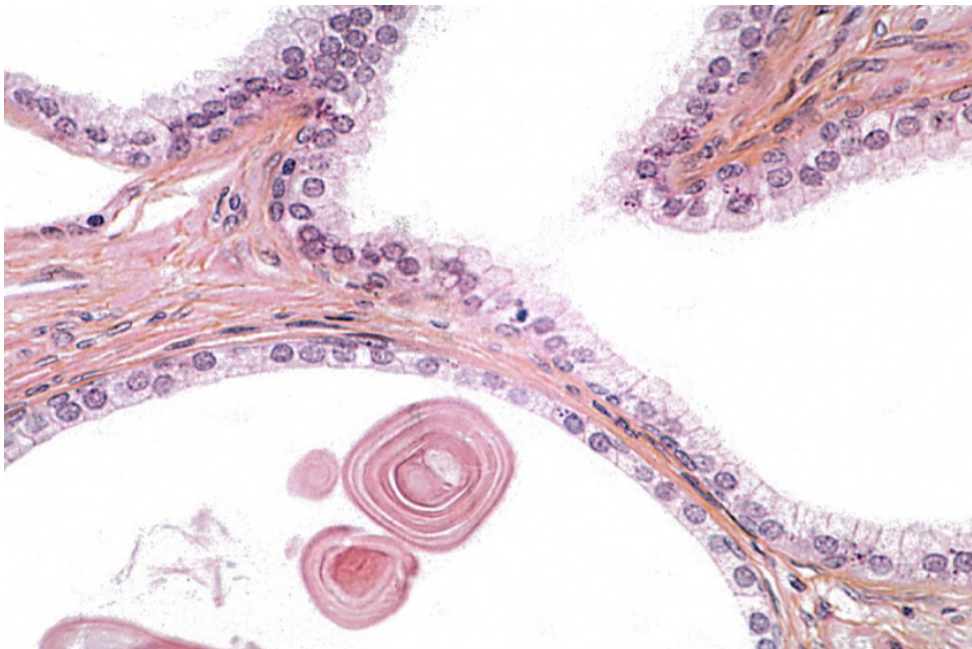


Figure 5 : Histologie de la prostate montrant les corps de robin.

III. Rappel physiologique

A. Le rôle de la glande prostatique :

la prostate est une glande exocrine. La sécrétion prostatique représente 30% du volume total de l'éjaculat. Il s'agit d'un fluide laiteux et légèrement acide (pH=6.5) en raison de la présence de citrate à de fortes concentrations. Le liquide prostatique modifie le pH trop basique des sécrétions séminales, qui pourrait nuire à la mobilité des spermatozoïdes. Il favorise la liquéfaction du sperme par son action protéolytique sur le coagulum. Son rôle protéolytique s'exprime également au niveau de la glaire cervicale pour faciliter la pénétration des spermatozoïdes³⁰.

Sur le plan urologique, la prostate joue un rôle actif dans la miction en favorisant la synergie vésico sphinctérienne.

B. Contrôle de l'homéostasie prostatique :

1. Les androgènes :

La prostate est un organe hormono-dépendant ³⁰ (Fig.6). Les androgènes produits par les testicules et les surrénales occupent un rôle important dans la reproduction et la fonction sexuelle , le développement des caractères sexuels secondaires masculins, le développement musculaire, la minéralisation osseuse, le métabolisme des graisses, la composition corporelle et les fonctions cognitives^{31, 32}. A cause de leur caractère liposoluble, les androgènes ne peuvent circuler dans le sang que lorsqu'elles sont liées à une des protéines hydrosolubles non spécifiques comme l'albumine, ou spécifiques à savoir SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) ³³.

1.1. Les androgènes testiculaires :

1.1.1. La synthèse de la testostérone, la dihydrotestostérone et l'œstradiol :

La testostérone est le principal androgène circulant (taux normal s'il est compris entre 5 - 7,5 mg / 24h chez l'homme adulte ³⁴). 95 % de la testostérone circulante se fait au niveau des cellules de leydig à partir du cholestérol ³¹⁻³⁴. La synthèse de cette hormone résulte de la stimulation des cellules de leydig par une gonadotrophine LH (hormone lutéinisante) qui agit sur des récepteurs LH-R présents au niveau de la membrane de ces cellules.

Par ailleurs la testostérone est produite en faible quantité par les surrénales et en quantité infime par le cerveau. Sa demie vie est de 12 minutes ce qui impose une fabrication continue afin de maintenir un taux de testostérone plasmatique normal ^{34, 35}.

La cascade initiale de la stéroïdogénèse se caractérise par le clivage du cholestérol en prégnenolone. Celle-ci sera convertie à la fin de ce processus en une variété de stéroïdes (DHEA ou déhydroépiandrosterone , androstènedione, progestérone...) mais essentiellement en testostérone (fig.7) .

La conversion de la prégnénolone en testostérone se fait par la voie préférentielle D5 dans le testicule et elle est régulée principalement par la LH qui est responsable de l'expression du gène CYP17 codant pour le cytochrome P450C17 ; le premier élément de la cascade de la stéroïdogénèse. La testostérone sérique est présente sous 3 formes³¹ :

- Une forme libre 2 % : la seule forme utilisable par les tissus.

- Une forme liée à SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) 45– 75% : non disponible à l'utilisation tissulaire du fait de sa dissociation difficile.
- Une forme liée à l'albumine 30 -55 % : fragile et facilement dissociée. Elle constitue avec la testostérone libre : la testostérone biodisponible .

Après son passage transmembranaire à l'intérieur de la cellule , la testostérone libre peut soit exercer son effet directement sur le récepteur aux androgènes dans les tissus dépourvus de la 5 α -réductase de type 1 ou 2 comme c'est le cas pour les muscles soit elle est transformée en l'un de ses 2 métabolites (dihydrotestostérone , 17 β - œstradiol) qui servent à renforcer et diversifier ses effets biologiques^{34,31} .

La conversion en dihydrotestostérone ou DHT, un métabolite 2 fois plus puissant que la testostérone, se fait exclusivement grâce à l'enzyme 5 α -réductase de type 1 ou 2 au niveau des cellules cibles. La 5 α -réductase de type 2 est la plus importante³⁴. On la retrouve essentiellement au niveau de la prostate, la peau, la vésicule séminale et l'épididyme. Son absence est responsable d'un pseudo hermaphrodisme masculin ³⁶.

La DHT partage une affinité 5 fois plus grande au récepteur aux androgènes que la testostérone ce qui augmente davantage son effet androgénique dans les tissus cibles³⁴. Sa liaison à la SHBG, qui a également une plus grande affinité que celle de la testostérone, permet de considérer la glycoprotéine SHBG à la fois un indicateur fort du taux de testostérone plasmatique des hommes normaux, un régulateur de la biodisponibilité tissulaire des androgènes. Aussi servirait-elle à prolonger leur clairance métabolique en empêchant le catabolisme hépatique rapide de ces stéroïdes sexuels.

La transformation de la testostérone en 17 β -œstradiol (E2) se fait grâce à une aromatasase « cytochrome P450arom » qui convertit également l'androsténone en estrone . Cette aromatisation est responsable de 75 – 90% des œstrogènes sériques de l'homme et a lieu principalement dans les tissus périphériques en particulier dans le tissu adipeux mais aussi dans d'autres sites à savoir la prostate, la peau, les reins, l'os et le cerveau . Une faible quantité d'œstradiol circulante 10 – 25% provient des cellules de Sertoli dans les testicules ³⁴. L'œstradiol est considéré comme un œstrogène puissant dont l'importance a été clairement observée chez les hommes castrés pour améliorer leur libido abaissée ce qui confirme l'utilité de la transformation tissulaire de la testostérone en œstrogène dans la fertilité masculine ^{37,38}.

1.1.2. L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique :

A partir de la période fœtale entre la 7^{ème} – 14^{ème} semaines de gestation , l'activité et le nombre des cellules de Leydig augmentent sous l'effet de l'hormone chorionique humaine (hCG)³⁴. Cette hormone présente une analogie structurelle avec la gonadotrophine LH entraînant ainsi l'activation du récepteur LH (LH-R) au niveau des cellules de Leydig. En période néo-natale , la LH est responsable de la stimulation des cellules de leydig et induit une augmentation considérable du taux de la testostérone jusqu'à le ramener au niveau de celui observé durant la puberté pendant plusieurs mois , puis ces cellules régressent en corrélation à une baisse de la testostérone^{39,40}.

De la puberté jusqu'à la fin de la vie, l'activité des testicules est contrôlée par le complexe hypothalamo-hypophysaire-gonadique (Fig.8). Ce complexe est formé de :

L'hypothalamus : libère de façon rythmique (à la fréquence de 0,5 à 1 décharge / heure) une neurohormone , la gonadolibérine GnRH (gonadotropin-releasing hormone) . Il s'agit d'un décapeptide qui stimule et régule les sécrétions des cellules gonadotropes hypophysaires pour sécréter les deux hormones gonadotrophines : la LH (hormone lutéinisante) et à moindre degré la FSH (hormone folliculo-stimulante).

L'hypophyse antérieure : en réponse à la stimulation par la GnRH , secrète deux hormones « LH et FSH » . Ces hormones une fois libérées dans la circulation sanguine générale vont agir sur les cellules cibles dans les gonades représentées par les ovaires chez la femme et les testicules chez l'homme .

Le testicule : à son niveau, la FSH favorise la spermatogenèse au sein des tubes séminifères en stimulant les cellules de Sertoli alors que la LH stimule la sécrétion d'androgènes par les cellules de Leydig et essentiellement la testostérone .

Les hormones sexuelles ont la capacité de contrôler leur sécrétion en exerçant un rétrocontrôle négatif à la fois sur l'hypothalamus et sur l'hypophyse. Cette action frénatrice , induite par la testostérone ainsi que par la DHT et l'œstradiol, a lieu de façon importante au niveau de l'hypothalamus en ralentissant le générateur des pulses hypothalamique et donc la libération de LH par l'hypophyse ³⁴.

La testostérone inhibe de façon préférentielle la sécrétion de LH .Quant à l'œstradiol , il exerce un rétrocontrôle négatif global plus puissant que celui de la testostérone et inhibe à la fois la sécrétion de la LH et de la FSH qui est aussi inhibée par une protéine, l'inhibine-b , produite par les cellules de Sertoli qui, en revanche ,n'exerce aucun effet sur la sécrétion de la LH .

D'autres hormones produites par l'antéhypophyse peuvent aussi agir sur la régulation des stéroïdes sexuels comme la prolactine qui entraîne la suppression de la sécrétion pulsatile de LH dans l'adénome hypophysaire à prolactine, les hormones thyroïdiennes quant à elles stimulent la synthèse des androgènes et l'ACTH stimule à son tour la sécrétion des androgènes surrénaliens faibles .

1.1.3. Les androgènes surrénaliens :

Les androgènes surrénaliens, représentés par le DHEA ou déhydroépiandrosterone, sulfate de DHEA (sDHEA), 11- β OH-androstènedione et adrénostérone , sont appelés des androgènes faibles du fait de leur action androgénique modeste et / ou de leur faible capacité d'être convertis en androgènes forts³¹ . Moins de 1% de testostérone produite est issue de la DHEA qui est également un précurseur des œstrogènes naturels ^{41, 42}. La sécrétion de ces hormones par la surrénale est régulée principalement par l'hypophyse par l'intermédiaire de l'ACTH qui stimule la sécrétion androgénique des cellules de la région réticulée. Cependant les stéroïdes surrénaliens n'exercent aucun rétrocontrôle négatif sur l'ACTH mais plutôt c'est le rôle du cortisol ⁴³.

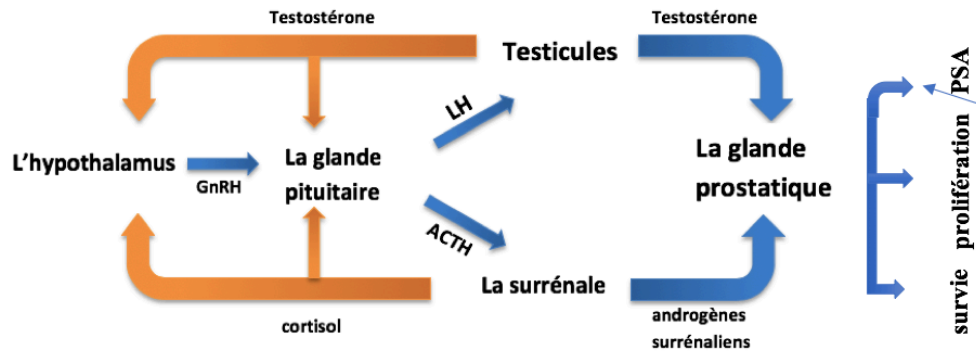


Figure 6 : Axe hypothalamo-hypophyso-gonado-prostatique

(GnRH : Gonadotrophin-releasing hormone, LH : hormone lutéinisante, ACTH : adrenocorticotrophic hormone)

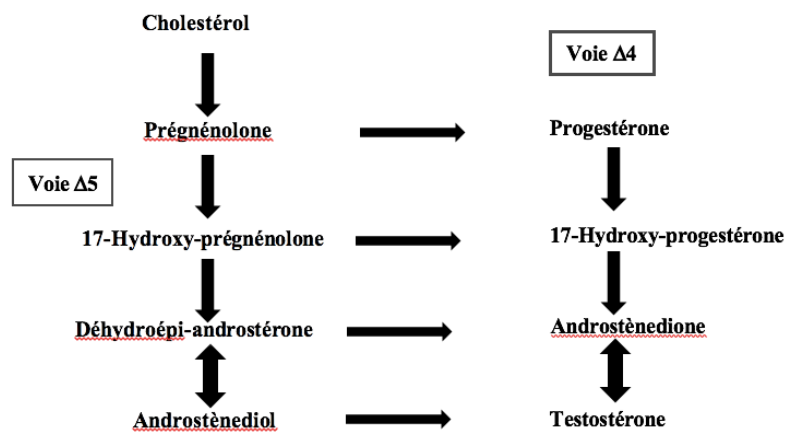


Figure 7 : Schéma de la stéroïdogénèse

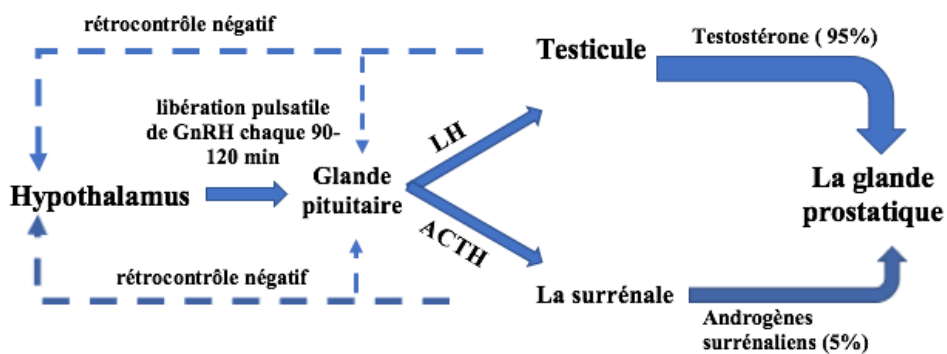


Figure 8 : Axe hypothalamo-hypophyso-gonado-prostatique³⁷, gnrh : gonadotrophin releasing hormone, lh : luteinizing hormone, acth : adrenocorticotrophic hormone

2. Le récepteur aux androgènes :

Le récepteur aux androgène (RA) est une protéine de 110-114 kDa appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires⁴⁴ qui comprend les récepteurs des stéroïdes (androgènes, œstrogène et progestérone), des minéralocorticoïdes (MR), des glucocorticoïdes (GR), des hormones thyroïdiennes, du 1-25 di-hydroxy vitamine D, des ecdysones , des proliférateurs des peroxysomes activés et des récepteurs pour lesquels aucun ligand spécifique n'est identifié dit récepteurs orphelins^{45, 46}.

Il s'agit d'un facteur de transcription ligand-dépendant permettant l'expression génomique dont la structure ,tout comme l'ensemble des récepteurs nucléaires, est composée de quatre domaines fonctionnels distincts ^{46, 47} (fig.9):

Domaine de transactivation amino-terminal ou NH2 terminal : Il représente la moitié de la protéine . Cette portion du récepteur abrite une zone fonctionnelle spécifique dénommée AF-1 qui possède un pouvoir activateur de la transcription marqué. Contrairement aux autres zones , la région amino terminal possède un allongement polyglutamine de longueur variable qui est responsable du polymorphisme génétique du RA⁴⁸ .

Domaine de liaison à l'ADN : composé de deux anses protéiques liées à leurs bases par un ion de zinc et portent le nom de « zinc fingers » . Le premier doigt est responsable de la reconnaissance de la séquence de l'ADN cible⁴⁹ tandis que le deuxième doigt participe à la formation de l'homodimère⁵⁰ et également à la stabilisation du complexe ADN-récepteur ⁵¹.

Une région charnière : localisée entre le domaine de liaison à l'ADN et le domaine carboxy-terminal , elle permet le transfert du complexe RA-ligand dans le noyau de la cellule cible grâce à un signal de localisation nucléaire, comme elle comporte également un site de phosphorylation nécessaire à l'optimisation de la transcription par le RA ⁵².

Domaine de liaison du ligand carboxy-terminal ou COOH terminal : responsable de la liaison de l'hormone (LBD : LIGAND BINDING DOMAIN), cette région du RA exprime une grande affinité particulière de liaison avec les androgènes ,favorisée davantage par l'action des protéines de choc thermiques (Hsp90 et Hsp70) . Ces protéines maintiennent le RA dans une conformation inactive qui permet la liaison avec le ligand mais qui empêche la liaison nucléaire à l'ADN.

Le récepteur aux androgènes est codé par un gène localisé au niveau du chromosome X (Xq 11-12)⁵³ proche du centromère et composé de 8 exons qui contiennent l'information finale qui sera transcrite ensuite en ARNm et au final en acides aminés³¹ .Les conséquences des mutations au niveau de ce gène dépendent du degré de sévérité allant d'une résistance aux androgènes ou une infertilité jusqu'au développement anomal des organes sexuels masculins ou un hermaphrodisme ^{31, 54}.

2.1. L'action des androgènes sur les cellules épithéliales prostatiques :

Le maintien de la croissance , de la différenciation et de la fonction de la glande prostatique sont en grande partie dépendants de l'action des androgènes sur les cellules prostatiques³¹ . Ceci se fait à travers des interactions complexes entre le récepteur aux androgènes et des co-activateurs et co-répresseurs spécifiques dans le cadre d'un mode classique génomique ou bien selon un mode non génomique faisant intervenir d'autres éléments cellulaires^{54, 55} (fig.10).

2.1.1. Le mode d'action génomique :

A l'état inactif , le récepteur aux androgènes non lié est localisé au niveau du cytoplasme et maintenu dans une conformation apte à lier l'hormone par les protéines chaperonnes du choc thermique Hsp40 , Hsp70 et Hsp90 ^{56, 57}. Seule la fraction libre de la testostérone est capable d'entrer à l'intérieur de la cellule

prostatique cible par diffusion à travers la membrane cytoplasmique⁴⁵ . Une fois à l'intérieur, celle-ci joue le rôle de ligand et subit une conversion irréversible par l'enzyme 5 α -réductase type 2 en 5 α -dihydrotestostérone (la forme 2 fois plus puissante de la testostérone) qui se lie ensuite au récepteur aux androgènes.

La formation du complexe hormone-RA conduit à la dissociation des protéines du choc thermique (Hsp) et entraîne une augmentation de la phosphorylation du récepteur accompagnée d'un changement de configuration allostérique du récepteur qui se combine à un autre formant ainsi un dimère⁵⁶ (fig.11). Celui-ci est transporté par les karyophérines , une superfamille des transporteurs de récepteur⁵⁸, à l'intérieur du noyau, ensuite il est stabilisé et fixé par ses domaines de liaison à des séquences spécifiques de l'ADN : les éléments de réponse aux androgènes (AREs ; androgen response elements).

L'homo-dimère va recruter par la suite d'autres molécules dont certaines jouent le rôle de co-activateurs⁵⁹ notamment SRC-1 (Steroid Receptor Coactivator-1) et TIF2 (Transcription Intermediary Factor 2) ou des co-répresseurs tel : AES (Amino-terminal Enhancer of Split) qui interagissent essentiellement avec la région AF-1 ⁵⁹. Il s'associe également à des facteurs de transcription et à l'ARN polymérase II.

Le remodelage chromatinien subséquent permet ainsi l'assemblage de la machinerie transcriptionnelle et l'activation de la transcription qui se fait en deux étapes ; une première réponse rapide (30min)⁶⁰ aboutissant à la production d'ARNm messagers de protéines spécifiques et la deuxième lente (12-48h) intervient dans la régulation de la synthèse de nombreuses protéines à savoir l'IGF-1 ^{56,61}.

Le transfert des ARNms , issus de la transcription au niveau des ribosomes cytoplasmiques, amorce la synthèse des protéines responsables des modifications cellulaires induites par les androgènes sur la croissance , la fonction ou la différenciation cellulaire prostatique ; à titre d'exemple l'antigène spécifique de la prostate (PSA) .

2.1.2. Le mode d'action non génomique :

Contrairement à la voie classique génomique jugée lente (30-60 min) , les voies de signalisation cellulaire non génomique sont beaucoup plus rapides^{56, 60}, nécessitant quelque secondes à quelques minutes pour activer la machinerie transcriptionnelle. Le récepteur aux androgènes une fois activé par les androgènes demeure dans le cytoplasme et va activer d'autres voies de signalisation intracellulaire (fig.12) comme la voie MAPK , PI3K / AKT ou PLC γ / PKC / PKA .

Ces voies d'activation cellulaire non-génomique sont activées soit par les androgènes stéroïdiens via les récepteurs membranaires aux androgènes couplés aux protéines G ou Src-Kinases qui sont activées même en la présence d'un faible taux d'androgènes , ou bien par les facteurs de croissance via leurs récepteurs spécifiques, le TNFa ou une élévation intracellulaire de l'AMP cyclique en réponse à une stimulation par neurotransmetteurs ou agent pharmacologique⁶².

La voie d'activation cellulaire non-génomique permet à la cellule prostatique de s'adapter au microenvironnement comme elle a prouvé son implication dans de nombreux processus cellulaires particulièrement la prolifération , la survie cellulaire et la communication intercellulaire^{61, 63}.

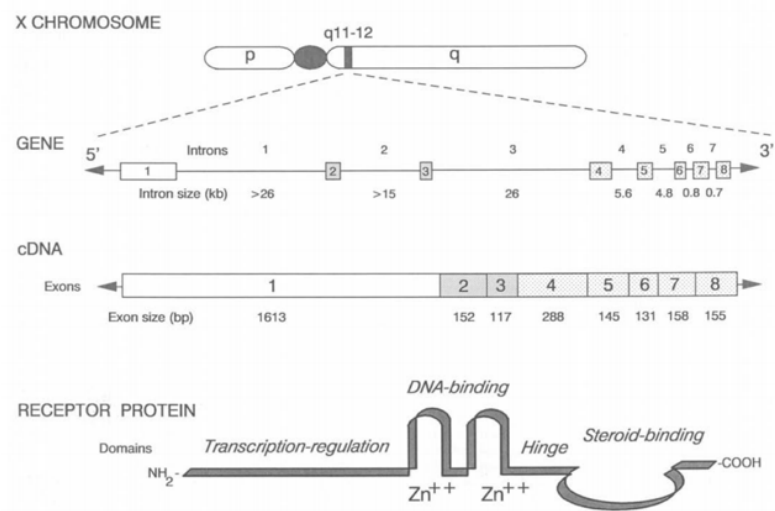


Figure 9 : Le gène du RA sur le chromosome X et la représentation schématique des principaux domaines du RA d'après Quingley

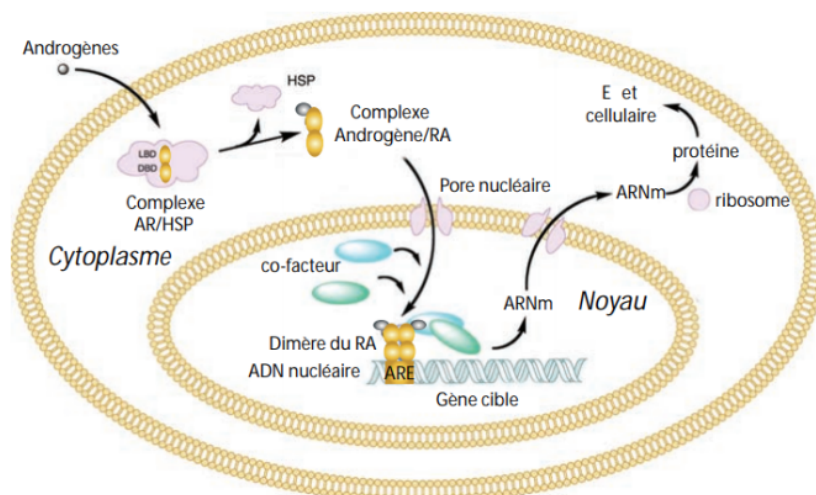


Figure 10 : Activation du RA par les androgènes et la synthèse des protéines après l'activation de la machinerie transcriptionnelle.

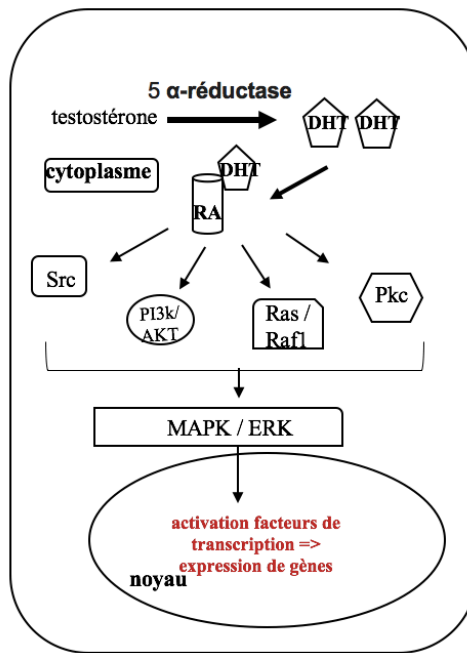


Figure 11 : Le mode d'action non-génomique des androgènes. l'activation du ra conduit à l'activation des voies de signalisations . (oudard, 2005)

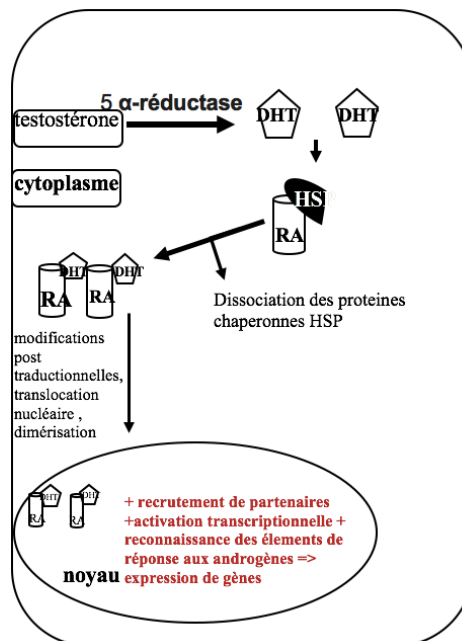


Figure 12 : Le mode d'action génomique du récepteur aux androgènes (ra). L'activation du ra par les androgènes et la synthèse des protéines après activation de la machinerie transcriptionnelle

3. La régulation endocrine, paracrine , autocrine et intracrine des cellules épithéliales prostatiques :

La régulation de la prolifération des cellules prostatiques fait intervenir trois mécanismes en parfaite symbiose : l'action hormonale , une communication directe des cellules prostatiques entre elles et les facteurs de croissance ³⁴.

Ces facteurs de régulation comprennent :

Les facteurs endocrines : secrétés par les testicules, les surrénales ou l'hypophyse et transportés par le sang. Ils sont représentés essentiellement par la testostérone, les hormones gonadotrophines (FSH et LH), la prolactine et l'insuline.

- Les signaux neuroendocrines : résultant d'une stimulation neuronale comme la sérotonine, l'acétylcholine, la noradrénaline et les autres neuropeptides.
- Les facteurs paracrines : Ce sont les facteurs de croissance qui agissent en stimulant ou en inhibant la croissance des cellules prostatiques voisines sur une courte distance (FGF , EGF , IGF , TGF- α , TGF- β ..)
- Les facteurs autocrines : il s'agit de facteurs de croissance libérés par une cellule et agissant sur la même cellule .
- Les facteurs intracrines : qui agissent sur les cellules en dehors de celle qui les a secrétés (Dihydrotestostérone ..)
- Les interactions épithélium-membrane basale
- Les interactions cellule-cellule épithéliale et du stroma

IV. Rappel génétique du cancer prostatique :

De nombreux phénomènes génétiques et épigénétiques ont été incriminés dans le développement du cancer de la prostate . Ce volet génétique fournit à la fois une meilleure analyse de cette tumeur et aussi la capacité d'identifier des biomarqueurs capables de détecter le cancer de la prostate de façon précoce et fiable ce qui contribuerait à discriminer les formes indolentes des formes agressives nécessitant une prise en charge particulière⁶⁴ .

Les modifications génétiques peuvent survenir à différents niveaux et concerner différents éléments en particulier le récepteur aux androgènes , les voies de signalisation PI3K -PTEN, WNT et les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN et le cycle cellulaire⁶⁵ . Ces altérations génomiques peuvent porter sur une variation de nombre de copies de segment d'ADN , des mutations de gènes , des réarrangements/ délétions / translocations ou des fusions de gènes.

Certaines de ces mutations génétiques revêtent un caractère familiale et confèrent au cancer de la prostate le statut d'un cancer hautement héréditaire⁶⁶, parmi lesquelles on retrouve la mutation du gène de susceptibilité au cancer de la prostate HOXB13 et la délétion des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN : BRCA2 , BRCA1 , ATM, CHEK2 , RAD51D , PALB2.

En Outre , l'existence d'une variété de loci de prédisposition familiale au cancer prostatique à titre d'exemple le risque associé au SNP (single nucléotide polymorphisme) rs339331 qui entraine la surexpression du gène RFX6 impliqué dans la cancérogenèse prostatique par ses interactions avec le gène HOXB13 . Ces variations génétiques ont été à l'origine de la caractérisation des formes familiales ou héréditaires du cancer de la prostate et des formes sporadiques⁶⁴.

Le cancer de la prostate familiale est défini par la présence d'au moins un apparenté de premier degré atteint du cancer de la prostate. Par contre , le cancer de la prostate héréditaire est défini par : une pénétrance du cancer prostatique au niveau de trois générations , trois apparentés de premier degré atteints du cancer de la prostate ou deux apparentés atteints du cancer prostatique avant l'âge de 55 ans⁶⁴.

Par ailleurs , les mutations génomiques les plus fréquemment rencontrées dans le cancer de la prostate sont les translocations et concernent souvent les facteurs de transcription de la famille ETS (les oncogènes ERG et ETV) et les promoteurs cibles des androgènes⁶⁵. Ces translocations ont été découvertes dans plus de la moitié des cas du cancer prostatique et impliquent en particulier une fusion de la région 5'non traduite du gène TMPRSS2 et le gène ERG (TMPRSS2 : ERG)⁶⁷.

La délétions du gène PTEN, suppresseur de la voie PI3K-AKT-mTOR et responsable du contrôle de la prolifération, la survie et le métabolisme cellulaire, est souvent présente dans le cancer de la prostate. Ainsi que la délétion du gène NKX3.1 qui est un gène régulateur du PSA , suppresseur de tumeur et responsable de la prolifération cellulaire prostatique ⁶⁵.

D'autre part , la voie de signalisation du récepteurs aux androgènes (AR signaling pathway) est la cible de multiples altérations génomiques à savoir des mutations, des amplifications, une augmentation du nombre des co-activateurs NCOA1/2 ou une baisse des corépresseurs NCOR1/2 ou un réarrangement génomique. Ces altérations sont responsables d'une activation persistante du récepteur aux androgènes et engendrent à la suite de cet évènement une résistance du cancer de la prostate à la castration ^{65, 68}.

Tableau 1 : Récapitulatif des principales altérations génomiques dans le cancer de la prostate.
(the cancer genome atlas research network 2015)⁶⁵

Le gène	L'altération génomique	Fréquence de l'altération génomique	La fonction
BRCA1 BRCA2	Délétion / mutation	1,2 % 3,0 %	Transcription, réparation de l'ADN et la recombinaison.
ATM	Délétion / mutation	7,0 %	Activation des points de contrôle du cycle cellulaire nécessaires à la réparation des dommages de l'ADN
PTEN	Délétion / mutation	17,0 %	la régulation de la survie cellulaire, la prolifération et le métabolisme énergétique
NKX3.1	Délétion	17,0 %	contrôle de la carcinogenèse prostatique et de l'invasion du cancer prostatique
AR	Amplification / mutation / réarrangement	1,2 %	L'amplification, mutations des récepteurs aux androgènes contribuent à la résistance à la castration par son activation persistante
SPOP	Mutation	12,0 %	Sa mutation cause la stabilisation des oncogènes (JNK , NCOA3 , DEK..)
ERG ETS2 ETVs	Fusion / deletion Délétion Fusion / délétion	46,0 % 14,0 % 29,0 %	L'activation ETS renforce la cancerogenèse prostatique par altération épigénétiques et instabilité du génome cellulaire

V. Le cancer de la prostate :

1. Histoire naturelle et modalités d'extension :

La grande majorité des cancers de la prostate sont représentés par les adénocarcinomes prostatiques. Ils sont d'origine et de différenciation épithéliale. la prolifération anormale de ces cellules cancéreuse finit par envahir les structures adjacentes et migrer en dehors de la prostate en empruntant la circulation lymphatique ou veineuse. Cette migration est à l'origine de la formation de colonies dans différentes parties du corps : ce sont les métastases. Ces tumeurs secondaires conservent certaines caractéristiques des cellules prostatiques d'origine notamment la sécrétion du PSA. Elles se développent principalement au niveau des os et des ganglions lymphatiques mais d'autres sites anatomiques d'implantation sont également possibles au cours de l'évolution de la maladie .

L'adénocarcinome prostatique se développent suivant trois étapes⁶⁹:

- **Le premier stade : Le cancer occulte ou latent :**

A ce stade le cancer est microscopique , son dépistage n'est pas possible par les outils actuels de dépistage : le toucher rectal ou l'imagerie (échographie ou IRM) et n'entraîne qu'une légère augmentation du taux sanguin du PSA. Néanmoins, certains de ces cancers peuvent être découverts accidentellement dans le cadre d'une ablation du tissu prostatique lors du traitement de troubles urinaires (dysurie , impériosité..) causés par une hypertrophie bénigne de la prostate .

- **Un deuxième stade : Le cancer localisé :**

Ce stade est caractérisé par un cancer strictement isolé à l'intérieur de la prostate et mis en évidence précocement par une biopsie de la prostate réalisée soit dans le cadre d'une élévation anormale du taux sanguin du PSA (>4ng/ml) ou bien dans le cadre d'une découverte de nodules prostatiques au toucher rectal. Grâce à la localisation exclusivement intra-prostatique du cancer, une guérison définitive par un traitement radical (ablation de la prostate, radiothérapie externe) est possible⁶⁵.

- **Le troisième stade : Le cancer localement avancé et métastatique (péri nerveuses, ganglionnaires et hématologiques) :**

CaP localement avancé : à partir de ce stade, le diagnostic est généralement facilement évoqué devant un syndrome du bas appareil urinaire (obstructif : dysurie, jet faible.. et/ou irritatif : pollakiurie, impériosité..) avec une élévation plus importante du PSA. Le diagnostic est confirmé par les biopsies prostatiques.

CaP métastatique :

- **Les métastases ganglionnaires :**

Ils reflètent la nature lymphophile de ce cancer en se relayant d'abord aux ganglions lymphatiques du petit bassin (obturateur et iliaque), puis aux ganglions lymphatiques autour de l'aorte et de la veine cave.

- **Les métastases hématologiques (=osseuses) :**

Dans le CaP métastatique, l'atteinte osseuse représente plus de 90 % des métastases à distance⁶⁶. D'autres localisations sont possibles : poumons, foie, glandes surrénales et très rarement le cerveau. Les métastases osseuses sont

responsables de la morbidité et mortalité élevée de cette tumeur: douleurs, fractures pathologiques, compression de la moelle épinière, une hypercalcémie mais rarement (2% des cas) ou une anémie..

Ces cellules prostatiques malignes finissent par proliférer de manière sélective dans les os du squelette axial, tels que les côtes, le bassin et la colonne vertébrale, où la moelle rouge est la plus abondante.

Lors d'une maladie osseuse métastatique, l'interaction entre les cellules tumorales avec les ostéoblastes et les ostéoclastes provoque une réponse ostéolytique, ostéoblastique ou mixte.

La réponse ostéolytique est caractérisée par la destruction de l'os normal attribuable à l'apparition de l'inactivation des ostéoblastes ainsi que du recrutement et de l'activation des ostéoclastes dans le microenvironnement osseux de la tumeur. Les lésions ostéoblastiques sont des dépôts d'os minéralisés ou calcifiés dans les lésions tissulaires. Une réponse osseuse mixte est un état dans lequel un individu présente une combinaison de composantes ostéolytiques et ostéoblastiques⁷⁰.

Le microenvironnement métastatique osseux est un ensemble d'interactions complexes tumeur-os et de mécanismes multifactoriel qui restent à élucider. Toutefois, grâce au progrès scientifiques un nombre important d'études précliniques⁷¹ et de cultures cellulaires fournissent de plus en plus de preuves démontrant ces mécanismes.

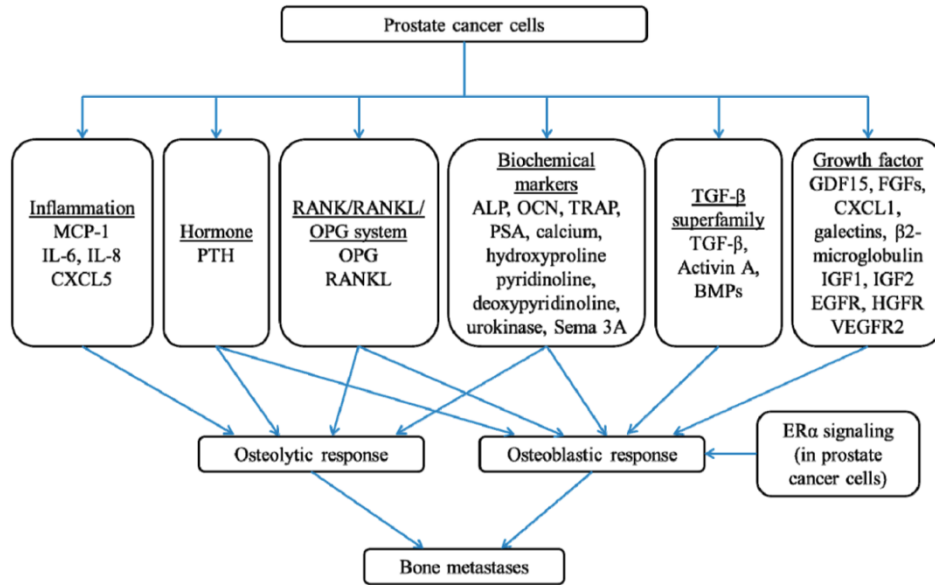


Figure 13 : Les molécules de signalisation impliquées dans l'apparition des métastases osseuses provoquées par le cancer de la prostate 72.

2. Épidémiologie du cancer de prostate :

2.1. Épidémiologie descriptive :

Le cancer de prostate constitue un vrai problème de santé publique. Il représente le 2^{ème} cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme et la cinquième cause de mortalité à l'échelle mondiale¹.

Paradoxalement, sa répartition géographique varie considérablement en fonction de certaines caractéristiques épidémiologiques : selon les pays, la race et l'incidence croissante avec l'âge.

L'analyse de cette distribution non arbitraire d'incidence et de mortalité procure une vue d'ensemble sur le rôle que jouent les différents facteurs de risque / facteurs protecteurs, et les méthodes de dépistages dans l'épidémiologie de ce cancer.

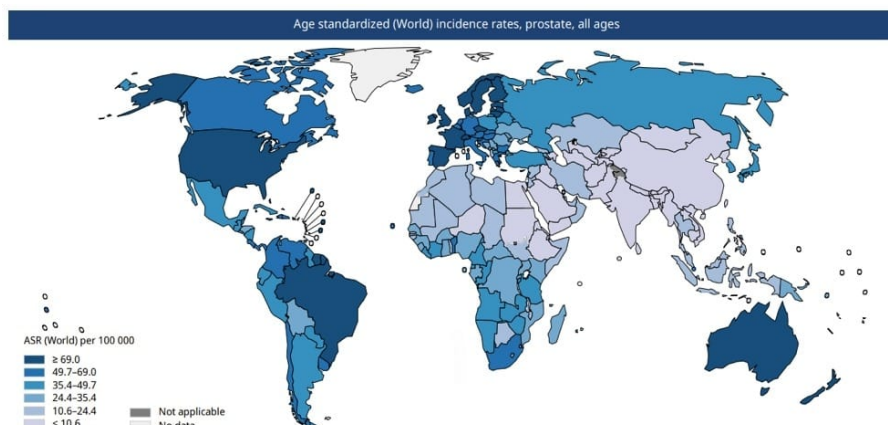


Figure 14 : Carte géographique représentant la répartition du cancer de prostate dans le monde selon l'incidence en 2018 (GLOBOCAN 2018) , les taux ont été ajusté selon l'âge pour la comparaison entre les population et sont exprimés pour 100,000 personnes . ASR : taux normalisé selon l'âge

2.1.1. Incidence et prévalence :

a) A l'échelle mondiale :

Le cancer de prostate a été responsable globalement d'environ 1,4 million de cas incidents en 2016 et d'1,276,106 nouveaux cas en 2018 , représentant 7,1 % de tous cancers confondu chez les hommes ¹.

La plus grande incidence était enregistrée en Océanie spécifiquement en Australie et nouvelle Zélande 86.4 / 100,000 personnes par an , suivi de l'Amérique du nord 73.7 / 100,000 et de l'Europe 62.1 /100000 . En revanche , les taux le plus bas étaient présent en Asie et en Afrique avec un taux de 11.5/100,000 et 26.6 /100,000 respectivement (fig.16).

Effectivement la plus faible incidence a été enregistrée au sud de l'Asie centrale à Bhutan 1.0/ 100,000 , avec un écart d'environ 190 fois de la France , Guadeloupe ayant enregistrée une incidence de 189.1 / 100,000¹.

En 2040 , l'incidence pourrait atteindre 2,3 million nouveaux cas. Particulièrement en Afrique (+120 %) suivi de l'Amérique latine et des îles Caraïbes (+110 %) et enfin de l'Asie (+30 %). Cette augmentation notable de l'incidence serait liée à l'augmentation de l'espérance de vie suite à l'amélioration de l'accès aux soins ainsi qu'un dépistage en particulier dans les pays développés. En revanche la croissance considérable de l'incidence dans les pays en voie de développement où l'usage de PSA n'est pas routinier reflèterait une occidentalisation du mode de vie à savoir l'obésité , la sédentarité et la nutrition⁷³.

b) Au Maroc :

Sur le plan national et selon un communiqué sorti en 2018 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), un organisme relevant de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le cancer de prostate occupe la 2eme place parmi les cancers les plus répandu au Maroc (16 % de tout cancer confondu chez l'homme), basculant ainsi de 18,8 / 100,000 personnes par an en 2012 à 22,7 / 100,000 personnes par an en 2018 (fig.17). Pour un patient marocain ,l'âge et le PSA moyens et médians lors du diagnostic sont décrits respectivement à $68,37 \pm 7,03$ ans (45-93ans) et $15,53 \pm 77,07$ ng/ml (2,5 - 3000 ng/ml)⁷⁴.Ce qui place le Royaume à la tête de la liste des pays nord africains à recenser des chiffres aussi haut d'incidence de cancer de prostate malgré les similarités dans le développement démographique , économique et socio culturelles qu'ils partagent. Ceci revient au fait que le dosage du taux de PSA , qui constitue depuis une vingtaine d'années un examen de routine très répandu sur le territoire marocain , rentre dans une politique de santé publique adoptée pour encourager le dépistage précoce de cancer de prostate.

Tableau 2 : Incidence du cancer de prostate en Afrique du nord , globocan 2018

Pays du nord d'Afrique	L'incidence du cancer de prostate 2018	Taux standardisé à l'âge par 100,000 personnes par an
Maroc	3990	22,7
Algérie	2578	13.0
Tunisie	819	12.0
Libye	317	15,6
Égypte	3109	9.5

2.1.2. Mortalité :

Le cancer de prostate constitue la 5^{ème} cause de mortalité dans le monde¹. Il a été responsable de 358,989 décès en 2018 ce qui représente 3,8 % des décès causés par les cancers dans la même année. A l'inverse de l'incidence, le taux de mortalité demeure stable malgré les chiffres élevés enregistrés avec moins de disparité dans la répartition géographique.

En 2018 , le plus grand taux de mortalité était présent en Afrique du Sud 26,8/100,000 , suivi des Caraïbes 25,4/100,000 et l'Afrique centrale 22,7/100,000. En contrepartie ,l'Asie a enregistré les plus faibles taux de mortalité c'est le cas dans le Sud de l'Asie 3,3 / 100,000 .

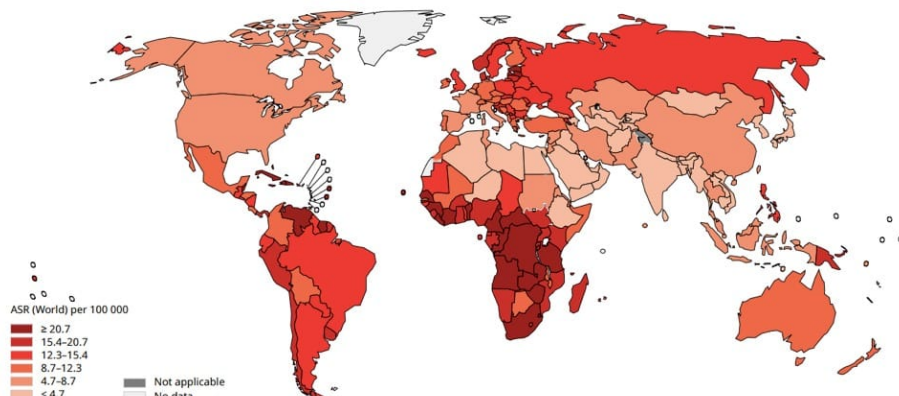


Figure 15 : Carte géographique représentant la répartition du cancer de prostate dans le monde selon la mortalité en 2018 (GLOBOCAN 2018) , les taux ont été ajusté selon l'âge pour la comparaison entre les population et sont exprimés pour 100,000

En 2018, la mortalité due au CaP dans les pays de l'Afrique du nord était responsable de 4,2% des décès en Tunisie (421 cas) , 3,5 % des décès en Algérie (1033 cas) , 2,8 % en Libye (93 cas) et 1,4 % des décès en Égypte (1237 cas) .

Au Maroc , le cancer prostatique est classé comme le 4^{ème} cancer mortel ,ayant été à l'origine de 1861 décès en 2018 ce qui correspond à 5,6 % de tout décès confondus par cancers au royaume en cette année⁷⁵. En effet le taux de mortalité du cancer de la prostate au Maroc est de 10,9 / 100.000 habitants faisant lui la deuxième cause de décès par cancer chez le patient marocain.

Ceci revient à la non vulgarisation du dépistage du CaP par le dosage du taux de PSA et du toucher rectal dans notre pays contrairement aux pays occidentaux⁷⁶. Ainsi le diagnostic du cancer prostatique au Maroc se fait malheureusement à un stade tardif voire métastatique dans la majorité des cas.

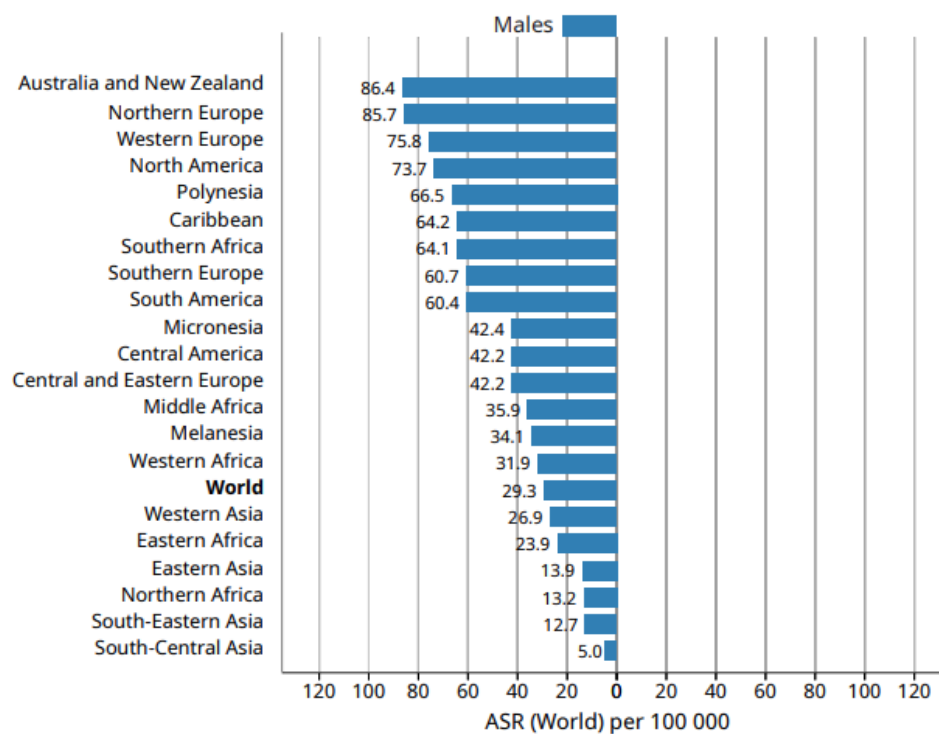


Figure 16 : Taux standardisé à l'âge, Incidence Prostate Cancer, Globocan 2018

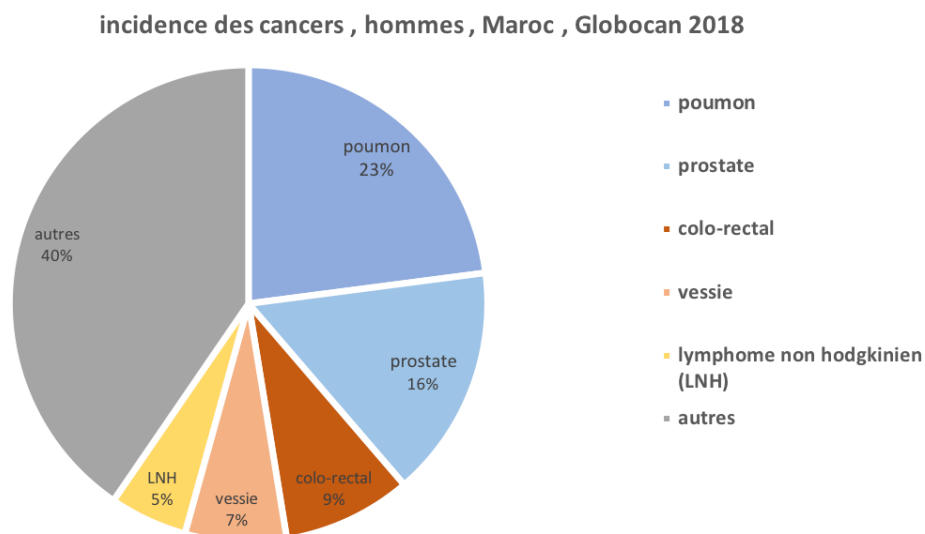


Figure 17 : Incidence des cancers chez les hommes au Maroc (globocan 2018)

2.2. Épidémiologie analytique :

Les facteurs de risque :

A l'heure actuelle, les facteurs de risque du cancer de la prostate reconnus sont : l'âge avancé, l'ethnie et les antécédents familiaux de cancer de la prostate et du sein.

D'autres facteurs ont prouvé une association positive au risque du cancer de la prostate c'est le cas pour le régime alimentaire entre facteurs protecteurs (antioxydants, Soja, Thé vert..) et d'autre favorisant (graisses animales, calcium et produits laitiers..), l'obésité, le tabagisme, l'inflammation, la sédentarité et l'exposition à des facteurs chimiques et aux irradiations.

2.2.1. Age :

L'âge est un facteur de risque établi du cancer de la prostate ⁷⁷. Dans ce cadre , plusieurs études confirment l'association positive de l'âge avancé avec l'augmentation du risque du cancer prostatique avec une moyenne d'âge de diagnostic à 66 ans⁴ .

Effectivement le cancer de la prostate est la tumeur la plus fréquente chez les sujets âgés. L'incidence dans une population masculine âgée de 50 à 59 ans, augmente jusqu'à compter 1 homme sur 52. Pour les hommes âgés de plus 65 ans celle-ci atteint les 60%. En revanche, pour les hommes âgés de moins de 50 ans seulement 1 homme sur 350 serait diagnostiqué d'un cancer de la prostate. Celui-ci est exceptionnellement diagnostiqué avant l'âge de 45 ans.⁷⁷

Presque 30 % des hommes, décédés par une cause autre que le cancer de prostate, avaient une preuve histologique du cancer prostatique au moment de l'autopsie. Ce qui est justifié par la fréquence de la forme latente de ce cancer⁷⁷ (fig.18).

2.2.2. L'origine ethnique :

Les Afro-Américains détiennent la plus grande incidence de cancer prostatique au niveau mondial (157,6/100,000) , considérée supérieure de 60% par rapport aux hommes caucasiens de l'Amérique (93,9) .C'est le cas aussi pour les hommes de race noire en provenance des îles Caraïbes et d'Europe (fig.19).

Certaines hypothèses tentent d'expliquer cette différence de répartition par une combinaison de facteurs socio-économiques et génétiques. En effet ils suggèrent l'existence d'un polymorphisme génétique en commun qui serait capable d'engendrer un type de cancer prostatique plus agressif et à un âge plus jeune chez les afro-américains par rapport aux autres ethnies. À titre d'exemple ; le polymorphisme concernant le gène codant pour l'enzyme 5 α -réductase de type 2, responsable de la métabolisation intra prostatique de la testostérone en sa forme active dihydrotestostérone, au niveau de son dernier exon sous forme de dinucléotides répétés 0 ,9 ou 18 fois. Ce dernier a été associé à un risque considérable de cancer de prostate et retrouvé quasi exclusivement dans la population afro-américaine et n'a été observé en France que chez les sujets originaire des Antilles. En outre, ce polymorphisme génétique compte aussi les variations des gènes régulant l'apoptose cellulaire (BCL2)⁷⁸ et les gènes de la suppression tumorale (EphB2)⁷⁹ qui sont associés au risque de cancer de prostate agressif.

Cependant l'incidence enregistrée chez les hommes de race noire natifs d'Afrique est 40% plus basse que celle enregistrée chez les Afro-Américain. Ce qui pourrait s'expliquer par la disparité d'accès aux soins en particulier au dépistage et à la détection précoce du cancer de la prostate⁸⁰.

2.2.3. La prédisposition génétique :

La constatation de plusieurs cas d'agrégation familiale du cancer de la prostate a permis aux chercheurs d'explorer la part des facteurs génétique dans le développement de cette tumeur. Effectivement de nombreuses études ont conclu à :

- La survenue d'une forme familiale dans 15-25 % des cas de cancer prostatique : 3 cas chez les apparentés du premier ou du deuxième degré (père, frère, oncle maternel ou paternel). Ici le risque d'être prédisposé à développer le cancer de la prostate est multiplié par 5.
- Une transmission héréditaire monogénique conforme à une transmission mendélienne est retrouvée dans 5-10 % des cas : 2 cas diagnostiqués avant 55 ans chez les apparentés du premier degré (père, frère). Cette transmission expose à 10 fois plus de risque de développer un cancer prostatique.

Dans La majorité des formes familiales comme pour les formes sporadiques, les facteurs génétiques y jouent un rôle mais dans un mode multifactoriel relevant d'une hérédité polygénique.

Par ce fait , un sujet ayant un père ou un frère qui présente un cancer de la prostate serait 2 à 3 plus exposé à développer à son tour un cancer prostatique (fig.20)⁸¹. Ce risque est d'autant plus important quand c'est un frère touché plutôt qu'un père mais aussi quand plusieurs apparentés sont atteints surtout si l'âge de diagnostic est inférieur à 55 ans.

Il est admis que la transmission héréditaire du cancer prostatique se fait selon 2 modes :

- un mode autosomique dominant (transmission par le père ou la mère atteinte)
- ou un mode gonosomique lié à l’X qui se fait par la mère à l’ensemble de ses fils qui par contre ne transmettent pas la prédisposition à leurs fils .Cette prédisposition liée au sexe saute habituellement une génération d’où l’importance d’explorer minutieusement les antécédents familiaux de tout sujet atteint.

Plusieurs locus de prédisposition ont été identifiés depuis 1996 , quand le premier locus le HPC1 , situé sur la région 1q24-25 du chromosome 1 , fut suggéré par une équipe du John-Hopkins Hospital de Baltimore⁸¹ (fig.21)⁸¹ . Actuellement 6 locus sont connus par leur pouvoir d’engendrer un cancer de la prostate : PcaP (predisposing for prostate cancer) (1q42.2-43) , HPCX (Xq27-28) , HPC20 (20q13) , HPC2 (17p11) et PG1 (prostate cancer susceptibility gene 1) (8p22-23) .

De nombreuses hypothèses tentent d’incriminer aussi la mutation des gènes BRCA1 (breast cancer gene) (17q21) et BRCA2 (13q12-13) qui prédisposent au cancer de sein héréditaire dans la prédisposition au cancer prostatique .

Ceci est dû à la présence des mutations germinales de BRCA2 chez 2 % des sujets atteints de cancer de la prostate agressif avant l’âge de 55 ans , ainsi qu’un risque de 1,4 fois plus élevé de développer un cancer prostatique chez les sujets apparentés au premier ou au deuxième degré à une femme présentant un cancer du sein .Néanmoins il n’existe à ce jour aucune étude confirmant un lien de prédisposition aux deux cancers⁸² .

Du fait de l'hétérogénéité génétique du cancer prostatique , les dernières recommandations du comité cancérologique de l'association française d'urologie encouragent à proposer un conseil oncogénétique à tout patient qui présente un de ces critères ⁸¹:

- une histoire familiale de cancer du sein héréditaire ou de l'ovaire héréditaire.
- un membre de la famille atteint d'un cancer de prostate agressif avant l'âge de 50 ans.

Ainsi qu'une surveillance étroite aux patients dont le risque est élevé afin de détecter ce cancer à un stade curable et d'améliorer leur pronostic.

2.2.4. Obésité :

Comme pour le cancer de la prostate, l'obésité atteint fortement et en grand nombre la population masculine (globalement il existe plus de 650 millions d'adultes obèses dont 39 % sont des hommes)⁸³. Ainsi une association positive entre le cancer de la prostate et l'obésité serait d'une grande valeur pour la santé publique.

Au cours de la dernière décennie plusieurs recherches épidémiologiques ont suggéré l'existence d'une corrélation forte entre l'obésité et le développement de plusieurs cancers y compris le cancer de la prostate. Dans le cas du cancer prostatique, plusieurs mécanismes pourraient expliquer ce lien :

- **Des biais de dépistage :**

- Le taux de PSA est bas chez les personnes obèses dû à l'hémodilution ⁸⁴. Ce qui empêcherait la détection du cancer de prostate à des stades précoces de faible risque.
- Une difficulté à réaliser un toucher rectal par la contrainte de ne pas pouvoir atteindre et examiner la glande prostatique dans sa totalité ⁸⁵.
- Une biopsie difficile vu la grande taille de la prostate qui est large chez les personnes obèses. Ceci diminue les chances de détecter le cancer à des stades localisés ⁸⁶.

- **Des mécanismes biologiques :**

- L'axe insuline / d'IGF -1 (insulin-like growth hormone) : largement impliqué dans la cancérogenèse de plusieurs cancers à savoir le cancer de prostate⁸⁷. Il a été démontré que l'hyperinsulinémie induite par la nutrition serait responsable de la croissance tumorale des cellules cancéreuses prostatiques plus particulièrement que ces dernières possèdent des récepteurs à l'insuline⁸⁸. Également l'association de l'obésité et l'hyperinsulinémie entraîne l'augmentation de l'IGF-1. Certaines études ont montré une augmentation du risque relatif notée à 1,9 pour une augmentation de 60ng/ml d'IGF1⁸⁹.
- Les androgènes jouent un rôle important dans la croissance et la physiologie normale de la prostate toutefois il n'existe actuellement quasi pas de preuves en faveur du lien positive entre les hormones sexuelles masculines et le risque de cancer de la prostate .Cependant la présence d'un taux élevé d'estradiol dans le sérum , résultant de l'aromatisation de la testostérone par les adipocytes et le tissu

prostatique sain⁹⁰ , serait impliqué dans le développement et la progression du cancer prostatique. De nombreuses études épidémiologiques actuelles restent sceptiques quant au degrés de solidité des preuves appuyant cette hypothèse⁹¹.

- Le taux élevé des adipokines et interleukine 6 (IL-6) ainsi qu'une faible quantité d'adiponectine circulante (connu pour son rôle anti tumoral) chez les personnes obèses contribuent à un état inflammatoire infra clinique chronique. Cet état serait responsable à son tour d'une altération de la régulation des mécanismes responsable de la prolifération , la migration et de l'apoptose cellulaire⁹² .

2.2.5. Les facteurs alimentaires :

Les aliments favorisants :

- Les graisses :

Dans l'étude de cohorte de Giovannucci et al⁸⁹ considérée la plus fiable, ils ont constaté que les hommes consommant entre 30% et 40% de graisses ont un risque plus important de développer un cancer de prostate que les hommes consommant moins de 30 % de graisses animales.

- Calcium et produits laitiers :

Plusieurs études épidémiologiques ont constaté une association positive entre l'apport important en calcium et le risque élevé de développer un cancer de prostate avec un risque relatif (RR) de 1,39. Dans les études de La National Health and Nutrition Examination Suvey (NHANES), un taux sérique élevé de calcium était associé à un risque élevé de développer un cancer de prostate agressif avec un RR de 2,68⁹³.

- **Oligo-éléments :**

Cadmium : Il serait responsable de l'augmentation du risque de un cancer de prostate en induisant des interactions avec le zinc considéré comme un métal indispensable aux voies intracellules et présent en quantité importante dans la prostate⁹⁴ .

Sélénium : un élément essentiel ayant des caractéristique antioxydantes mais seulement lors d'un apport ne dépassant pas les 200 mcg / j . Un apport élevé de sélénium induirait une augmentation significative du risque de développer un cancer de prostate avancé et donc agressif⁹⁵ .

La vitamine E : alpha-tocophérol, cette vitamine est capable d'éliminer les radicaux libres et prévenir l'oxydation des graisses polyinsaturées. Son effet protecteur cesse si l'on dépasse une quantité supérieure à 400UI/j. Comme le sélénium, elle induirait aussi une augmentation significative du risque de développer un cancer de prostate agressif.⁹⁵

Les aliments protecteurs :

- **Les antioxydants :**

Le lycopène : un carotène responsable de la couleur rouge des fruits et légumes en particulier les tomates Le lycopène se trouve en forte quantité dans le tissu prostatique. Il est doté d'un pouvoir antioxydant très puissant capable de limiter les dégâts du stress oxydatifs fortement impliqué dans la carcinogenèse⁹⁶ . Selon le rapport World Cancer Research Fund (WCRF) en 2007 ⁹⁷, le lycopène freinerait la prolifération des cellules cancéreuses prostatiques et cet effet serait plus prononcé à des stades avancés de ce cancer .

Beta carotène : précurseur important de la vitamine A , elle possède un pouvoir antioxydant important , cependant aucune association avec la réduction du risque de cancer de prostate n'a été prouvée .

- **Le Soja :**

Son efficacité antitumorale revient aux isoflavones ayant une activité oestrogénique en particulier la génistéine et la daïdzéine . La génistéine serait capable⁹⁸ :

- D'inhiber la croissance des lignées de cancer de prostate hormono sensibles et hormono-résistant en agissant uniquement sur les cellules tumorales.
- D'induire une apoptose via de système d'adhésion cellulaire.
- D'inhiber l'angiogenèse.

- **La phytothérapie « PC-SPES » :**

Le mécanisme d'action n'est pas entièrement cerné mais l'activité phyto-œstrogène de ces plantes permet la stimulation du système immunitaire , la diminution de la production de PSA ainsi que l'expression des récepteur aux androgènes dans les lignées LNCaP comme a été démontré par Hsieh et al⁹⁹ .

- **Le thé vert :**

Exerce un effet chimio préventif significatif grâce aux polyphénols qu'il possède. Ces éléments ont une activité anti tumorale et préventive par l'inhibition d'une enzyme fortement exprimée dans le cancer prostatique « l'ornithine décarboxylase » qui est une cible transcriptionnelle du récepteur aux androgènes.

- **Ail :**

- Grâce à ses deux composés chimiques S-allylcystéine (SAC) et S-allylmercaptocysteine (SAMC) il est capable d'exercer son effet chimioprotecteur . Chu et al¹⁰⁰ ont réalisé une étude pour définir les effets du SAC sur CWR22R , xénogreffe humain résistants aux androgène d'un cancer de prostate sur des souris castrées . les résultats étaient en faveur d'une inhibition de la croissance de CWR22R corrélée à **une** nette diminution du taux de PSA sérique et du rythme de prolifération des xénogreffes.

- **Le café :**

Considéré comme le plus puissant antioxydant diététique , une association inverse du café avec le cancer de prostate agressif a été constaté dans certaines études (Cao et al 2014¹⁰¹, Discacciati et al 2014¹⁰²) .

- **La vitamine D :**

Grace à sa forme active « le calcitriol » (1,25-dihydroxyvitamine D3) permet de réguler le métabolisme du calcium et celui du phosphore, aussi de stimuler la différenciation des cellules de système immunitaire ainsi qu'une limitation de la prolifération tumorale. En addition, l'administration du calcitriol pour une durée de 3 mois a permis une réduction > 25 % du taux de PSA chez 20 % des patients ayant un cancer de prostate localisé¹⁰³. Le rôle de la vitamine D est tantôt protecteur tantôt aggravant selon la dose et la durée d'administration comme a été prouvé par les résultats contradictoires des études épidémiologiques⁹⁸ .

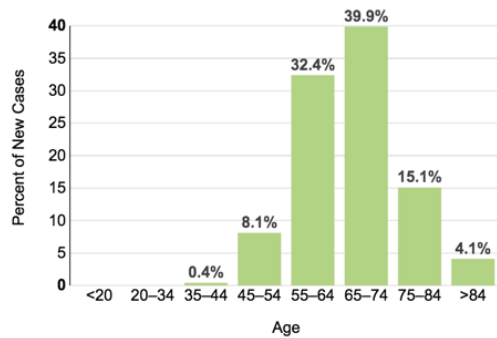


Figure 18 : le taux normalisé selon l'âge de l'incidence et la mortalité du cancer de prostate aux États Unis, 2008-2012. le taux est exprimé pour 100,000 dans la population.

Adapté "cancer statistics, 2016," r.l. siegel, k.d. miller, an

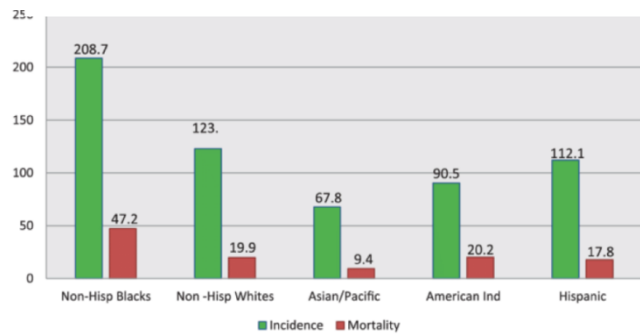


Figure 19 : Le pourcentage des nouveaux cas par groupe d'âge aux états unis, 2013-2017, SEER 21

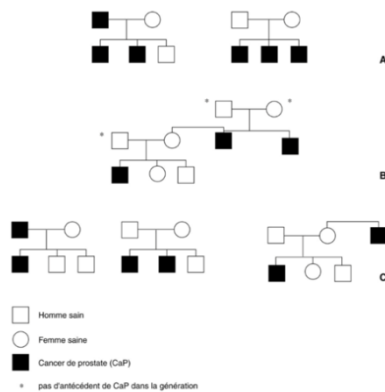


Figure 21 : Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancers de la prostate (d'après Cussenot).81

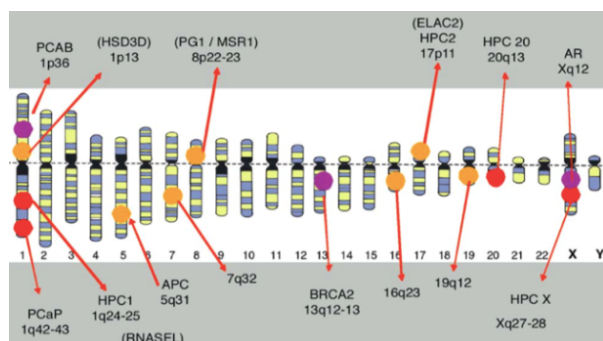


Figure 20 : Localisations chromosomiques des gènes de prédisposition au cancer prostatique81

2.2.6. Les facteurs hormonaux :

L'androgéno-dépendance du cancer prostatique dans le développement , l'entretien et la progression tumorale est manifestée à travers le récepteur aux androgènes considéré comme élément clé dans la carcinogenèse prostatique¹⁰⁴ .

A l'état normal le récepteur aux androgènes, une fois activé par la DHT (dihydrotestostérone), est responsable de la maturation normale de la glande prostatique grâce à son activité transcriptionnelle .Sa surexpression dans quasi toutes les tumeurs de la prostate y compris le cancer de la prostate résistant à la castration valide son importance dans le maintien de la progression tumorale.

Seulement, la majorité des études épidémiologiques ne soutiennent pas qu'il y ait un lien positive entre le taux des androgènes et le risque du cancer prostatique. Dans une études de cohorte¹⁰⁵ portant sur 392 cas , aucune association ni positive ni inversement significative n'a été retrouvé entre le taux de testostérone liée (albumine ou sexual hormone binding globuline « SHBG »), testostérone libre , ou SHBG et le risque de cancer de la prostate . Seul l'Androstanediol glucuronide (A-diol-g) , un métabolite circulant de la DHT et marqueur fiable de l'activité androgénique intra prostatique , a prouvé une association positive malgré qu'elle soit faible avec le risque de cancer de prostate.

Également un taux bas de testostérone a été remarqué à plusieurs reprises chez les patients ayant une forme agressive du cancer prostatique .En particulier chez les sujets âgés chez qui le taux de testostérone est généralement très bas corrélé à un rapport œstrogène/ testostérone augmenté. En revanche dans une étude prospective¹⁰⁶ récente concernant 6933 cas de cancer prostatique , leur conclusion était en faveur d'un lien positif entre un taux bas de testostérone et un risque réduit de cancer de la prostate . Sur ce sujet les données restent encore incomplètes et parfois contradictoires.

2.2.7. Le tabagisme :

Un certain nombre d'études épidémiologique suggèrent que le tabagisme augmenterait le risque de la mortalité spécifique par le cancer de prostate , ainsi que le risque de développer une forme agressive et moins différenciée du cancer prostatique .

Kenfield et al¹⁰⁷ ont réalisé la plus grande étude prospective qui discutent cette association entre le tabagisme et le cancer de la prostate . Cette étude a porté sur 5366 patients diagnostiqués par le cancer de la prostate sur une durée de 22 ans durant laquelle 524 décès par le cancer prostatique ont été enregistrés . Les patients tabagiques non sevrés étaient exposés à un risque 60 % plus élevé de mortalité par le cancer de la prostate que les patients n'ayant jamais fumé . En contrepartie Ils ont remarqué aussi que les patients sevrés depuis plus de 10 ans ou moins de 10 ans mais ayant fumé moins de 20 paquets /année avant d'être diagnostiqués par le CaP avaient les mêmes risques de mortalité par ce cancer que les non-fumeurs.

2.2.8. La taille :

La taille adulte est considérée un marqueur de l'exposition en bas âge à l'ensemble des facteurs environnementaux (tabagisme maternelle au cours de la grossesse, nutrition, facteurs socio-économiques..) et hormonaux. Malgré qu'elle soit un facteur de risque non modifiable, elle procure des hypothèses sur la carcinogenèse du cancer de la prostate.

Une méta-analyse ¹⁰⁸ de 58 études a prouvé l'existence d'une association positive entre la taille adulte et le risque globale de développer un cancer de la prostate et au risque du cancer de prostate de haut risque pour une différence de

taille de 10 cm avec un risque relatif de 1,09 et 1,12 respectivement . Ce lien plausible entre la taille et le risque de développer un cancer prostatique pourrait être expliqué par l'exposition en bas âge surtout durant la puberté ,quand la glande prostatique subit une maturation rapide , aux stimulations par les hormones de croissance en particulier l'Insuline like Growth Factor (IGF-1)¹⁰⁹ . Cette hormone dont le rôle dans la pathogénie carcinologique prostatique a été détaillée précédemment.

2.2.9. Mode de vie :

L'augmentation de l'incidence dans les pays où le dosage de PSA n'est pas largement utilisé (Japon, pays de l'Europe de l'Est , d'Afrique et d'Amérique latine) laisse suggérer que l'occidentalisation du mode de vie et les facteurs environnementaux contribuent eux aussi à la survenue du cancer prostatique . Ceci inclue en particulier l'obésité, la sédentarité et la nutrition. Shimizu et al ¹ ont démontré que l'incidence du cancer de prostate augmente chez les immigrants des pays d'émergence de faible risque(par exemple Asie) vers les pays de haut risque (par exemple les Etats Unis).

3. Le dépistage du cancer de prostate :

Dans le cadre du cancer de prostate on parlait autrefois de trois types de dépistage :

- un dépistage de masse qui s'adresse à la population générale par le biais de moyens et tests de diagnostics pré cliniques définis.
- un dépistage ciblé qui vise une population cible du fait de son exposition à des facteurs de risque reconnus à savoir les antécédents familiaux

- un dépistage individuel qui cherche à dépister une affection au stade pré clinique chez un sujet isolé.

Actuellement selon les dernières recommandations de l'AFU (association française d'urologie) (2018-2020) seul le dépistage individuel est recommandé et s'adresse de façon exclusive aux patients en bon état fonctionnel et dont la survie est prolongée et estimée à 10-15 ans¹¹⁰.

4. Le diagnostic du cancer de prostate :

4.1. Clinique :

4.1.1. Circonstances de découverte :

Le diagnostic du CaP peut se faire devant une :

- formes **asymptomatiques** qui représentent la majorité des cas vu l'histoire naturelle de cette tumeur. Le CaP est généralement diagnostiqué à l'occasion d'un toucher rectal anormal ou d'un dosage du PSA élevé. Ces deux examens sont réalisés dans le cadre d'un dépistage ou à la demande du patient qui sera bien informé. Un diagnostic fortuit de cette tumeur pourrait se faire aussi lors d'une étude histologique des coupeaux de résection de prostate ou d'une adénomectomies.
- forme **symptomatique**, un CaP peut être révélé par des symptômes du bas appareil urinaire à savoir les troubles mictionnels (dysurie , pollakiurie , impériosité mictionnelle, une rétention vésicale complète ou incomplète) une insuffisance rénale qui serait la conséquence d'une obstruction urétrale bilatérale précédée généralement par des troubles mictionnels inaperçus et les douleurs. Ces douleurs souvent osseuses, traduisent des métastases osseuses,

une douleur lombaire unique, une compression radiculaire (sciatique) ou rarement une compression médullaire avec paraplégie.

4.1.2. L'examen clinique :

Souvent l'examen clinique ne fournit pas spécialement de preuves orientant vers une étiologie néoplasique surtout quand il s'agit des formes localisées au début non accessibles au physicien à l'examen. Toutefois, d'autres signes évocateurs du cancer de la prostate ou d'une de ses complications peuvent être décelés lors de l'examen clinique :

- Gros rein ;
- Globe vésical ;
- Foie métastatique ;
- Œdème d'un des membres inférieurs ;
- Déficit neurologique.

- **Le toucher rectal :**

Environ 18% des cas de CaP sont détectés par le TR suspect seul, quel que soit le taux de PSA¹¹¹. Un TR suspect chez des patients avec un taux de PSA <2 ng /ml a une valeur prédictive positive (VPP) de 5 à 30%¹¹². Un TR anormal est associé à un risque accru de grade ISUP plus élevé et est une indication de biopsie¹¹³.

- **Examen des aires ganglionnaires :**

Le caractère lymphophile de l'adénocarcinome prostatique joue un rôle important dans la dissémination lymphatique de la tumeur surtout au niveau des ganglions de la région pelvienne. L'examen clinique des aires ganglionnaires reste indispensable¹¹⁴.

4.2. Les marqueurs prostatiques :

4.2.1. Dosage du PSA sérique (PSA : antigène spécifique de la prostate)

Le risque du cancer de prostate augmente avec les valeurs du PSA total¹¹⁵. Le PSA est très spécifique du tissu prostatique et non du cancer de prostate, car il peut être élevé dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, la prostatite aiguë ou chronique, l'infection urinaire et lors de toutes manipulations de la glande prostatique. La sensibilité et la spécificité d'un PSA supérieur à 4ng/ml dans le diagnostic du CaP sont de 57% et 68% respectivement¹¹⁶. La spécificité du PSA peut atteindre 96% pour un PSA >10ng/ml. Quant à la valeur prédictive positive (VPP) du PSA, elle est de 49% si on a un PSA > 4ng/ml et de 75% si le PSA est > 10ng/ml¹¹⁶. De même la valeur prédictive négative (VPN) du PSA dans la détection du CaP est de l'ordre de 90% ; en d'autres termes pour un PSA < 4ng/ml, un patient sur 10 a un cancer de la prostate et 9 n'en ont pas¹¹⁷.

4.2.2. Autres formes du PSA :

- **Densité du PSA :**

C'est le rapport du taux de PSAT par le volume de prostate déterminé par l'échographie transrectale (TRUS). Une densité supérieure à 0,15ng/ml serait en faveur d'un risque accru de cancer prostatique¹¹⁸.

- **La cinétique du PSA : la vitesse et le temps de doublement du PSA :**

L'analyse de la cinétique du PSA peut être réalisée à l'aide de deux outils : la vitesse du PSA total (PSAV) au cours d'une évolution linéaire et le temps de doublement du PSA (PSADT) qui s'applique au cours d'une évolution exponentielle.

La croissance du PSA devenant ensuite exponentielle, le PSADT devra être préférentiellement utilisé. Plus le PSADT est court, plus la maladie est considérée comme agressive avec un risque de progression¹¹⁵.

4.2.3. Rapport PSA libre / PSA total :

L'Antigène Spécifique de Prostate (PSA) existe dans le sérum sous deux fractions : un PSA libre et un PSA liés aux protéines (alpha 2 macroglobuline, alpha 1 antichromotrypsine). La mesure du rapport PSA libre / PSA total permet d'augmenter la spécificité de la détection du cancer de la prostate chez les patients ayant un PSA sérique entre 4 ng / ml et 10 ng / ml et un toucher rectal sans anomalie. Son dosage ne se fait pas en première intention, il est réservé aux patients avec un PSA total dans la zone grise, chez qui une première série de biopsies était normale sans preuve de néoplasie et pour lesquels la poursuite de l'élévation du PSA pose l'indication d'une nouvelle série de biopsies¹¹⁷. Ainsi le dosage de ce rapport conduit à réduire le taux de biopsies inutiles et de poser plus précocement dans un suivi périodique l'indication pertinente de ces prélèvements¹¹⁵.

Un rapport de PSA L/PSA T supérieur à 20 % est plus en faveur d'une hyperplasie bénigne de la prostate, alors qu'un rapport de moins de 10 % est surtout en faveur d'un cancer de prostate ou d'une prostatite.

4.2.4. Autres marqueurs prostatiques :

- **PCA3 / TMPRSS2-ERG:**

Le PCA3 est un gène non codant surexprimé par les cellules du cancer de la prostate. Son utilisation peut contribuer à améliorer la spécificité du dépistage et à réduire le nombre de biopsies inutiles, tant à la biopsie initiale qu'aux biopsies répétées.

Après au moins trois massage prostatique, on récupère 20 à 30 ml d'urine de première prise. Les cellules prostatiques sont libérées dans les urines ce qui permet de mesurer les ARNm de PCA3 et du PSA.

En utilisant un seuil de 35 pour le PCA3¹¹⁹ (seuil optimal calculé à partir des statistiques), il a été démontré que le test PCA3 était plus performant que le PSA pour prédire les résultats de la biopsie prostatique. L'examen reste coûteux en pratique courante.

TMPRSS2 code pour une protéase des cellules prostatiques et son expression est contrôlée par les androgènes. Bien que le rôle de la protéine de fusion génique TMPRSS2-ERG dans le cancer de prostate ne soit pas bien compris, des résultats récents ont montré que la surexpression de l'ERG pourrait être un biomarqueur utile pour le diagnostic du cancer prostatique. Une étude récente a suggéré que l'application de ce panel de biomarqueurs du PCA3 combiné à la fusion TMPRSS2-ERG au diagnostic clinique pourrait éviter 35 % de biopsies de la prostate négatives, ne manquant que 10 % des hommes ayant un cancer prostatique avec un score de Gleason de 7¹²⁰.

- **ProPSA / Phi PSA :**

Le [-2] ProPSA est un sous-type de PSA, qui est presque exclusivement exprimé par les cellules cancéreuses de la prostate (contrairement au PSA total). Le calcul de l'indice Phi basé sur les mesures de [-2] proPSA, PSA total et PSA libre permet de prédire le risque d'une biopsie positive: plus l'indice phi est élevé, plus le risque d'un cancer est important. De plus, la valeur de Phi semble être liée au score de Gleason¹²¹.

- **Marqueurs prostatiques du futur :**

La recherche se concentre désormais sur les facteurs génomiques. Par exemple, le SChLAP1 a été validé pour le pronostic du cancer agressif de la prostate et il est suggéré que l'intégration des tests génomiques pourrait faire progresser le diagnostic du cancer de la prostate grâce à l'identification précoce des patients à haut risque¹²².

4.3. Biopsie prostatique :

Les biopsies prostatiques sont essentielles pour affirmer le diagnostic de cancer de la prostate, à l'exception des cas de cancer de découverte fortuite à l'examen histologique sur des copeaux de résection endoscopique ou de pièce d'adénomectomie dans un contexte d'hypertrophie bénigne de la prostate.

4.4. Imagerie :

4.4.1. Échographie :

- **Échographie sous-pubienne :**

Cet outil d'imagerie a l'avantage d'être anodin, facilement disponible et à coût bas, il offre la possibilité d'évaluer le volume prostatique, le résidu post-mictionnel et la structure de la glande prostatique en temps réel en particulier devant des signes urinaire. L'échographie sus pubienne est réalisée à vessie pleine et permet aussi d'apporter des renseignements sur la vessie, et les voies excrétrices supérieures. Le plus souvent elle est complétée par l'échographie endorectale.

- **Échographie endorectale :**

L'échographie endo-rectale seule manque de spécificité et de sensibilité pour détecter le cancer de prostate. Elle reste l'outil de référence pour réaliser une biopsie de prostate qui peut être redue sensible par l'injection de microlobules , d'élastographie et les technique de fusion d'image avec l'IRM.

4.4.2. IRM pelvienne :

L'IRM prostatique doit être multiparamétrique avec des séquences morphologiques en T1 avec des coupes axiales, et des coupes multi-plans sagittales, axiales et coronales en T2. La préparation rectale au préalable par un lavement est indispensable pour obtenir une vacuité rectale. L'imagerie par résonance magnétique avec antenne endorectale est considérée comme la technique de référence¹²³ permettant de repérer plus de lésions significatives et de mieux estimer la longueur de la tumeur ainsi que le score de Gleason.

Pour le diagnostic du cancer de la prostate, la séquence T2 est la plus intéressante, et la séquence T1 est la séquence de repérage. Ainsi l'adénocarcinome prostatique apparaît en T1 en iso-signal par rapport au tissu normal (rarement en hyposignal) et en T2 le cancer de prostate est toujours en hypo-signal. Par conséquent il est plus visible au niveau de la zone périphérique qui est en hyper signal par rapport à la zone de transition (figure 22)¹²⁴.

Elle a aussi pour rôle de fournir des informations concernant l'extension extra-capsulaire et l'atteinte ganglionnaire.

4.4.3. IRM corps entier :

L'IRM corps entier grâce à sa disponibilité, son coût et le manque d'irradiation, elle est désormais réalisable en routine et permet de détecter les métastases à distance par rapport au PET scan. Elle facilite grandement l'interprétation et la sensibilité dans de nombreux cas (lymphadénopathie, infiltration médullaire). Sa spécificité est de 92 à 94 % et sa sensibilité n'est pas encore établie¹¹⁰.

Ses indications sont similaires à celles de la scintigraphie osseuse. Une indication plus récente a été proposée pour étudier la réponse à de nouvelles thérapies des métastases osseuses¹²⁵ à cause de la non fiabilité de la scintigraphie osseuse.

4.4.4. Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP):

La tomodensitométrie TAP est recommandée en cas de tumeur à haut risque, un score de Gleason élevé (8- 10) , un PSA > 20ng/ml ou une tumeur stade T3 ou T4 au toucher rectal. Les caractéristiques sémiologiques principaux sont la taille et la forme. Un ganglion est suspect sur TDM dès que sa taille dépasse 8 mm pour les ganglions pelviens et 10 mm en ce qui concerne les ganglions rétro péritonéaux .Cependant ceci nécessite une confirmation histologique du fait de la fréquence de faux positifs.

4.4.5. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie reste l'examen de référence pour la recherche des métastases osseuses par la présence de foyers d'hyperfixation. Sa limite reste sa faible spécificité (fig.23)¹²⁶.

4.4.6. Tomographie par émission de positons (TEP-scan):

La TEP au 18F-Choline ou au 11C-Choline : est un examen d'imagerie fonctionnelle récent qui permet d'analyser l'activité métabolique des organes ayant capté le radiotracer « la choline ». Il associe un scanner (tomographie aux rayons X) à une tomographie de répartition d'un élément moyennement radioactif « radiotracer » émetteur de positons (fig.24)¹²⁷. La choline, étant impliquée dans la synthèse des membranes cellulaires, possède une affinité particulière pour les cellules prostatiques. Ainsi le cancer de prostate est

constitué de cellules riches en dérivés de cette molécule et par conséquent plus leur concentration est élevée, plus la prolifération des cellules cancéreuses est importante. La TEP scan à la choline peut détecter l'existence de zones atteintes que les autres techniques ne repèrent pas : La scintigraphie osseuse présente un taux de spécificité faible alors que l'IRM et les scanners conventionnels sont peu sensibles pour la détection des ganglions pathologiques inférieurs à 10 mm de diamètre¹²⁸.

De ce fait, cette technique d'imagerie est réservée aux patients à risque élevé ou très élevé d'extension ganglionnaire et/ou métastatique. Sa spécificité varie de 42 à 56% et sa sensibilité varie de 94 à 99%. Néanmoins un risque de faux négatif pour des ganglions < 5mm est possible¹¹⁰.

La TEP scan au PSMA-Ga68 (ou TEP scan au prostate spécifique Membrane Antigène marquée au gallium 68). Le Ga68 est un traceur radioactif utilisé pour éclairer les régions spécifiques du corps. Les cellules cancéreuses prostatiques expriment de façon importante le PSMA. La TEP scan au PSMA-Ga68 permet de détecter de façon fiable ces cellules¹²⁹. La spécificité du PSMA-PET a été identifiée à 98 %, contre 91 % pour la tomодensitométrie et la scintigraphie osseuse. Sa sensibilité est identifiée à 85 % contre seulement 38 % pour les scanners et scintigraphie osseuse¹³⁰.

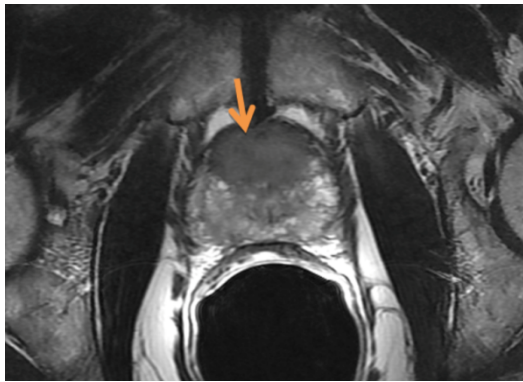


Figure 22 : Une IRM prostatique en séquence t2 mettant en évidence une tumeur prostatique classée t3a en coupe axiale (flèche orange : tumeur)

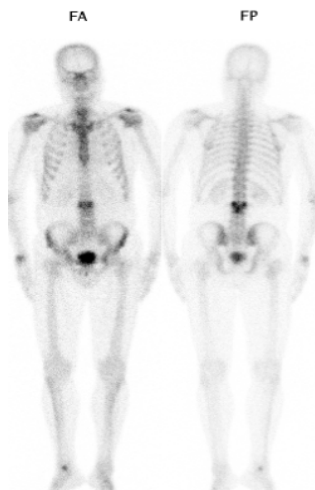


Figure 23 : Scintigraphie osseuse d'un patient atteint d'un ADK de prostate montrant une hyperfixation solitaire de l3, signe de mickey mouse

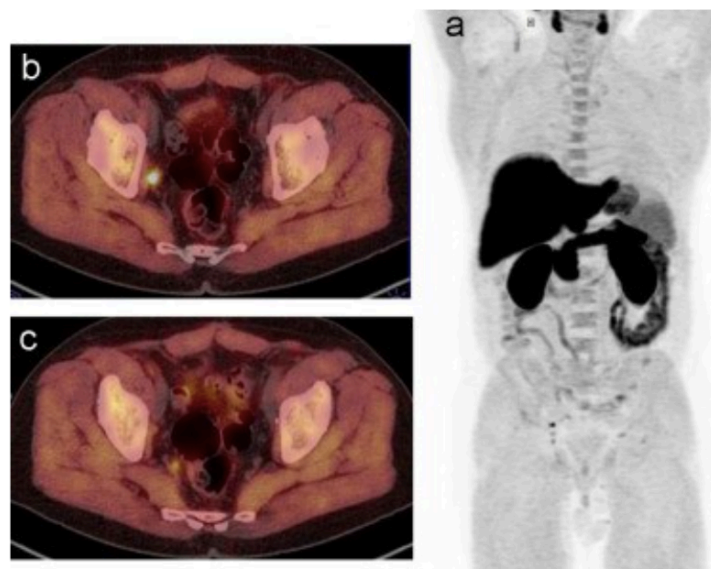


Figure 24: a : TEP-choline en vue frontale présence de 2 adénopathies hypermétaboliques;
b: adénopathie iliaque interne droite distale; c: adénopathie para-rectale droite

C'est la TEP-PSMA qui donne les résultats les plus performants pour le staging ganglionnaire pré chirurgical par rapport à toutes les autres techniques d'imagerie. Malgré que le prix élevé soit un problème pour l'utilisation courante en pratique, le TEP -scan est utile pour les patients¹³⁰ :

- qui ont été traités pour un cancer de la prostate localisé mais dont le taux de PSA est en hausse (CaP avec récurrence biologique)
- qui ont un cancer de la prostate métastatique au moment du diagnostic
- qui sont diagnostiqués avec un cancer de la prostate à haut risque qui semble localisé (aucune tumeur n'est visible au scanner ou à la scintigraphie osseuse).

4.5. Classification :

4.5.1. Le score histopronostic de Gleason :

le score de Gleason est l'un des facteurs de pronostic les plus importants, qui permet de déterminer le traitement indépendamment du stade mais aussi d'évaluer l'agressivité et l'évolutivité du cancer prostatique. Défini par Gleason en 1966, ce système de grading a été revu au cours des conférences de consensus de l'ISUP (International Society of Urological Pathology) en 2016 où une nouvelle classification a été proposée : le score de Gleason devait être quantifié de 6 à 10.

Tableau 3 : Groupes pronostiques de la classification ISUP 2016¹¹⁰

Groupe 1	Anciennement score de Gleason 6 (3+ 3)	Bon pronostic
Groupe 2	Score de Gleason 7 (3 majoritaire)	Pronostic moyen
Groupe 3	Score de Gleason 7 (4 majoritaire)	Pronostic moyen
Groupe 4	Score de Gleason 8 (4+4 , 3+5 ou 5+3)	Mauvais pronostic
Groupe 5	Score de Gleason 9 ou 10	Très mauvais pronostic

Il comporte 5 grades architecturaux en fonction du degré de différenciation de la tumeur prostatique : plus il est élevé, plus les cellules sont anormales et plus le cancer est agressif. Il est déterminé en additionnant le grade des deux contingents tumoraux prédominants et les plus agressifs.

4.5.2. Classification TNM :

- **Clinique : (TNM 2016)**¹¹⁰

T : Tumeur primitive

- TX : tumeur primitive non évaluée
- T0 : tumeur primitive non retrouvée
- T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie
 - T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu prélevé avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
 - T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5

- T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA
- T2 : Tumeur limitée à la prostate :
 - T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins.
 - T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes.
 - T2c : tumeur atteignant les 2 lobes.
- T3 : extension au- delà de la capsule
 - T3a : extension extra- capsulaire uni- ou bilatérale
 - T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
- T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)

N : Ganglions régionaux

- NX : ganglions régionaux non évalués
- N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : atteinte ganglionnaire régionale
- N1 mi : métastase ganglionnaire $\leq 0,2$ cm (optionnel)

M : Métastases à distance

- MX : métastases à distance non évaluées
- M0 : absence de métastase à distance
- M1 : métastases à distance
 - M1a : atteinte des ganglions non régionaux
 - M1b : atteinte osseuse
 - M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

- **Pathologique : pTNM¹¹⁰**

- pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale.
- pT2 : tumeur limitée à la prostate, quelle que soit sa localisation.
- pT3 : tumeur dépassant les limites de la prostate :
 - pT3a : extension extraprostatique uni ou bilatérale incluant le col vésical
 - pT3b : envahissement des vésicules séminales uni ou bilatérale.
- pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne).

R : Reliquat tumoral postopératoire ou marges d'exérèse chirurgicales :

- Rx : marges d'exérèse non évaluées
- R0 : marges d'exérèse négatives
- R1 : atteinte microscopique des marges d'exérèse (focale ou étendue)
- R2 : atteinte macroscopique des marges d'exérèse.

4.5.3. Score D'Amico :

Grâce à la classification de D'Amico, les tumeurs prostatiques peuvent être classées en fonction de leur agressivité potentielle au moment du diagnostic.

Tableau 4 : Classification de D'Amico¹¹⁰ :

	PSA sérique	Score de Gleason	Clinique
Faible risque (et...et)	≤ 10 ng/mL.	≤ 6	T1c ou T2a
Risque intermédiaire (ou...ou)	$10 < \text{PSA} \leq 20$ ng/mL	7	T2b
Risque élevé (ou...ou)	> 20 ng/mL	> 7 (8, 9 ou 10)	T2c

5. Traitement du cancer de la prostate métastatique :

5.1. But :

- Améliorer la survie globale
- Améliorer la survie sans progression
- Améliorer les symptômes liés aux lésions métastatiques → améliorer la qualité de vie

5.2. Moyens :

5.2.1. Déprivation androgénique :

a. Castration chirurgicale :

Il s'agit d'une procédure la moins morbide, mais son impact psychologique n'est pas négligeable. Il peut s'agir soit de l'orchidectomie ou de la pulpectomie.

b. Hormonothérapie :

➤ Hormonothérapie de 1^{ère} ligne :

La déprivation androgénique a été pour longtemps le standard pour le traitement du cancer métastatique hormono-naïf, sur la base des travaux précurseurs de Huggins et Hodges en 1941. Différents médicaments d'HTP sont disponibles : les agonistes de LHRH, les antagonistes de la LHRH , les anti-androgènes non stéroïdiens (nilutamide, flutamide, bicalutamide) , les anti-androgènes stéroïdiens (acétate de cyprotérone ou médroxyprogestérone)^{131,132}et les œstrogènes qui ont été abandonnées vu leur toxicité cardiovasculaire.

- Complications :

L'HTP est associée à plusieurs effets secondaires à savoir les bouffées de chaleur, la perte de libido, les troubles de l'érection, les troubles cognitifs, la fatigue, la dépression, l'ostéoporose, la gynécomastie, l'anémie, la perte de masse musculaire et le syndrome métabolique avec un risque cardiovasculaire accru .

- **Bilan et surveillance de l'hormonothérapie de 1^{ère} ligne :**

Avant le début du traitement, des paramètres cliniques et paracliniques doivent être recueillis. La valeur du PSA après 6 mois de castration est un facteur pronostique, important pour juger de la sensibilité à l'hormonothérapie. Sa valeur est liée au temps de survie sans rechute^{133, 134}. La durée moyenne pendant laquelle le PSA diminue est de 18 à 24 mois, puis le taux augmente à nouveau, ce qui définit la dépendance hormonale, mais si le taux continue d'augmenter, on peut dire qu'il s'agit d'une résistance hormonale. Au contraire si un abaissement du PSA survient par la suite on parle d'un cancer de prostate hormonosensible^{135, 136}.

Tableau 5 : Bilan à réaliser avant la prescription d'une hormonothérapie¹¹⁰.

Clinique	Interrogatoire	facteurs de risque cardiovasculaires ; facteurs d'ostéoporose ; facteurs de risque de chute ; trouble de l'humeur (mini-GDS) ; trouble de la sexualité (Urolife)
	Pression artérielle	
	Poids	
	Taille	
	Périmètre abdominale et IMC	
Paraclinique	Bilan lipidique complet	Triglyceride , Cholesterol total , HDL , LDL
	Glycémie à jeun	
	Vitamine D	
	Ostéodensitométrie	

➤ **Hormonothérapie de 2^{ème} ligne :**

- **L'acétate d'abiratéronne :**

L'acétate d'abiratéronne est un inhibiteur sélectif de l'isoforme 17 du cytochrome P450 (CYP17), un régulateur clé de la synthèse extra gonadique des androgènes.

La dose recommandée est de 1000 mg d'abiratéronne par jour plus 10 mg de prednisone par jour par voie orale.

Les effets secondaires courants de l'abiratéronne comprennent l'hypokaliémie, l'hypertension et l'œdème péricardique.

- **Enzalutamide :**

Il s'agit d'un puissant antagoniste des récepteurs AR non stéroïdiens . En plus d'agir comme un bloqueur des récepteurs androgéniques, l'enzalutamide perturbe également la translocation du récepteur androgénique du cytoplasme (où il est inerte) vers le noyau (où il agit comme facteur de transcription), tout en empêchant la liaison du récepteur androgénique au complexe transcriptionnel au niveau des éléments de l'ADN réagissant aux androgène¹³⁷.

L'un des avantages potentiels de l'enzalutamide par rapport à l'abiratéronne est l'absence d'obligation d'administration simultanée de corticostéroïdes. Les effets secondaires étaient minimes et comprenaient la fatigue, la diarrhée et les bouffées de chaleur. Des convulsions ont été observées chez environ 1 % des patients traités à l'enzalutamide

Autres HTP de nouvelle génération : Apalutamide , Darolutamide .

5.2.2. Chimiothérapie :

➤ **Docetaxel :**

est un médicament de la famille des taxanes. Il agit en induisant l'apoptose dans les cellules cancéreuses ¹³⁸. la dose est de 75 mg/m²/ 3semaines. Une meilleure tolérance a été observée pour un dosage de 50mg/m² toutes les 2 semaines, selon les données actuelles, sans perte d'efficacité par rapport au dosage standard^{139, 140}.

➤ **Cabazitaxel :**

C'est un agent de la deuxième génération de taxanes. Il a été démontré que le cabazitaxel est actif à la fois sur les tumeurs sensibles au docétaxel ainsi que sur celles présentant une résistance primaire ou acquise au docétaxel. Le traitement de deuxième intention pour le mCPRC résistant au docetaxel est une combinaison du cabacitaxel administré par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines à des doses croissantes de 10 à 25 mg/m² et de prednisone oral à une dose de 10 mg / jour¹⁴¹.

5.2.3. Immunothérapie :

➤ **Spileucel-T (Provenge®) :**

Le Spileucel-T est un vaccin personnalisé qui est dérivé de cellules dendritiques CD54+ autologues, la principale classe de cellules présentatrices d'antigènes, qui sont aphérisées à partir d'individus et traitées avec une protéine de fusion recombinante composée de phosphatase acide prostatique (PAP) et de facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF)¹⁴². Ce vaccin est indiqué pour les hommes présentant une mCPRC asymptomatique ou peu symptomatique sans métastases viscérales ou douleur liée au cancer nécessitant des narcotiques.

5.2.4. Traitement de l'os :

L'intérêt de la prévention des complications des métastases osseuses par des inhibiteurs de résorption osseuse a été démontré en phase de résistance à la castration, mais jamais en phase de sensibilité à la castration¹⁴³. Ils ne sont donc recommandés au stade hormono sensible, que dans la prise en charge de l'ostéoporose après avis rhumatologique. Avant toute prescription de médicament protecteur de l'os, un avis dentaire est recommandé vu le risque de l'ostéonécrose de la mâchoire.

- Biphosphonate : Les bisphosphates inhibent la résorption osseuse associée à l'activité des ostéoclastes et ont des effets cliniques sur les complications osseuses et la douleur. L'acide zolédronique (4 mg en injection IV lente toutes les 4 semaines) est le plus puissant des bisphosphonates actuels en raison de sa grande biodisponibilité dans les os.
- Inhibiteur du RANKL (dénosumab) : Le dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) humanisé qui cible le RANKL, ligand du récepteur du RANK (Receptor Activator of NF-κB) administré à la dose de 120 mg une fois par mois. Le RANKL régule le remodelage osseux en se liant au RANK, qui est exprimé par les ostéoclastes, ce qui entraîne l'activation des ostéoclastes et favorise la différenciation des ostéoclastes immatures. À la dose standard, le dénosumab est plus efficace que l'acide zolédronique, avec une incidence d'événements liés au squelette plus faible et un délai d'apparition de la première complication squelettique plus retardé

- radium-223 (Alpharadin®) : radio-isotopes ont une affinité intrinsèque pour les os et s'accumulent rapidement dans les lésions osseuses métastatiques.

5.2.5. Traitement local :

La Chirurgie : Très peu de données prospectives sont actuellement disponibles. La chirurgie ne peut donc pas être recommandée dans cette situation, hors essai clinique.

La Radiothérapie prostatique : Deux essais randomisés ont évalué l'impact d'une RT prostatique sur la SG chez des patients présentant une maladie métastatique d'emblée, HORRAD et STAMPED, et qui ont conclu à un intérêt chez les patients métastatique de faible volume (CHAARTED).

5.3. Indication (AFU 2020-2021)¹⁴⁴ :

5.3.1. Définitions :

Cancer de la prostate de haut volume (CHAARTED) : Métastases viscérales ou/et ≥ 4 métastases osseuses (dont au moins une en dehors du pelvis et rachis)

Cancer de la prostate de haut risque (LATITUDE) : ≥ 2 facteurs de risque :
Au moins 3 lésions osseuses, Métastases viscérales, $\geq$ Gleason 8

Stade	Charge tumorale	Options thérapeutiques	Description	Grade de recommandation
M1 synchrones	Haut volume/ Haut risque	SAd* + Acétate d'abiratéron ou Enzalutamide ou Apalutamide	Amélioration de la SG	Fort
		SAd* + Docétaxel	Amélioration de la SG	Fort
		Traitement local	Non recommandé	Fort
		Médicaments ciblant l'os	Non recommandés	Fort
	Bas volume/ Bas risque	SAd* + Acétate d'abiratéron ou Enzalutamide ou Apalutamide	Amélioration de la SG	Fort
		Radiothérapie prostatique	Amélioration de la SG	Fort
		Traitement local des métastases (oligométastases)	Pas de données suffisantes pour formuler des recommandations	

* SAd : suppression androgénique (immédiate et continue).

M1 métachrones	Hormonothérapie immédiate et continue	- symptomatique : pour éviter les complications graves - asymptomatique : pour retarder les symptômes et retarder les complications	Fort
	SAd* + Enzalutamide ou Apalutamide	Améliorent la survie sans progression radiologique	Fort
	Hormonothérapie intermittente	Pauci-métastatique, asymptomatique, motivé, informé, PSA < 4 ng/mL après 6-9 mois de HT	Faible
	Traitement local des métastases (oligométastases)	Pas de données suffisantes pour formuler des recommandations	

Tableau 6 : Cancer de la prostate hormono-sensible¹⁴⁴ :

CPRC		Grade
CPRCm 1 ^{re} ligne - SAd seule à la phase d'hormonosensibilité	Poursuite de la SAd	Fort
	Pas d'indication à la réalisation de manipulation hormonale avec un antiandrogène de 1 ^{re} génération.	Fort
	Il n'existe pas de facteur prédictif clairement identifié pour choisir le traitement le plus adapté entre une HTNG et une chimiothérapie.	Fort
	En cas de tumeur à différenciation neuroendocrine, ou d'un échappement rapide après SAd initiale, une chimiothérapie est préconisée si l'âge et l'état général le permettent.	Faible
- SAd + HTNG à la phase d'hormonosensibilité	Docétaxel conseillé.	Faible
- SAd + docétaxel à la phase d'hormonosensibilité	HTNG conseillée.	Faible
	Il est recommandé d'initier un traitement par dénosumab pour 24 mois, au diagnostic de résistance à la castration en cas de métastases osseuses.	Fort
CPRCm ≥ 2 ^e ligne	Poursuite de la suppression androgénique.	Fort
	La chimiothérapie de référence après échec du docétaxel est le cabazitaxel.	Fort
	Privilégier une chimiothérapie si la 1 ^{re} ligne de traitement était une HTNG.	Fort
	Après docétaxel, l'acétate d'abiratéron et l'enzalutamide ont montré un bénéfice en SG.	Fort
	En cas de progression rapide sous HTNG avant ou après docétaxel, la chimiothérapie de 2 ^e ligne est le cabazitaxel.	Fort
	En cas d'altération des gènes de réparation de l'ADN, un essai thérapeutique avec les inhibiteurs de PARP peut être proposé.	Fort

Tableau 7 : Cancer de la prostate résistant à la castration¹⁴⁴ :

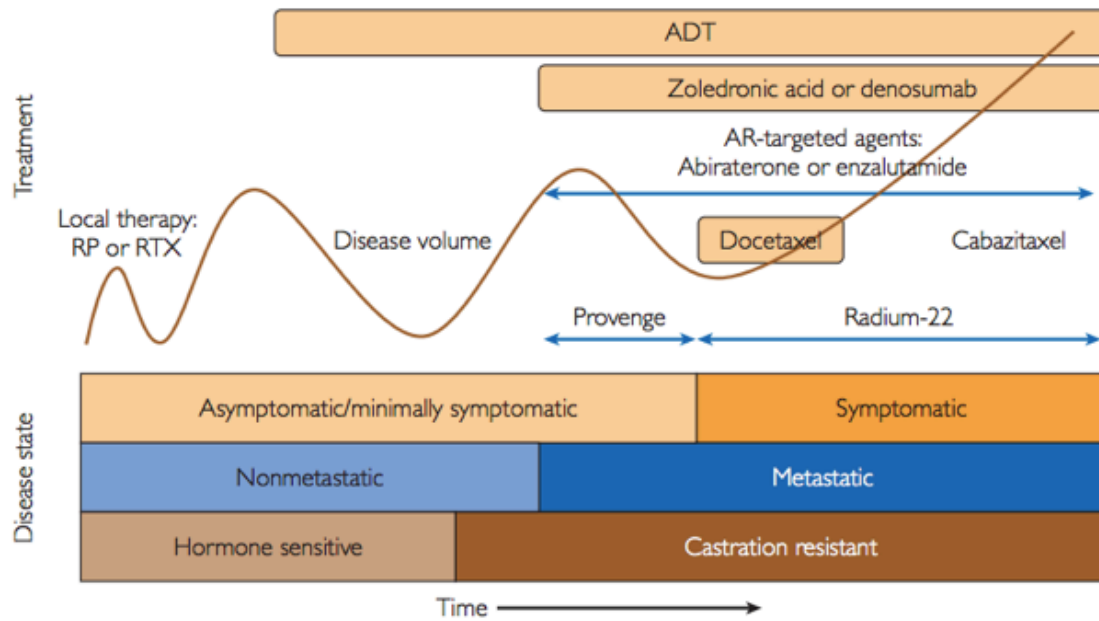


Figure 25 : Histoire naturelle et paysage de la gestion du cancer de la prostate. adt = hormonothérapie ; ar = récepteur d'androgène ; rp = prostatectomie radicale ; rtx = radiothérapie¹³

*Matériel
et
Méthodes*

A. Le type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 46 patients colligés dans le service d'urologie de l'Hôpital Militaire Mohammed 5 de Rabat (HMMV) sur une période de 5 ans allant de novembre 2013 à juillet 2018. Tous les patients présentaient un cancer de la prostate métastatique sous hormonothérapie de 1^{ère} ligne.

Le recueil des données était assuré par une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux, les comptes rendus radiologiques et anatomopathologiques disponibles aux archives des services d'Urologie et d'Oncologie de l'HMMV.

Étaient recueillis :

- l'âge
- Les antécédents :
 - médicaux :
 - diabète
 - hypertension artérielle
 - hypercholestérolémie
 - cardio-vasculaire
 - chirurgicaux
 - toxiques (tabagisme et alcool)
- Les données paracliniques : PAL, LDH, CRP, PSA initial.
- Les classifications et score : le score de Gleason de la biopsie de la prostate, le stade DAMICO, la classification TNM.
- Le type de traitement reçu.
- PSA nadir, Testostéronémie
- Le délai d'atteindre PSA nadir

L'objectif de l'étude est de mettre en évidence les facteurs de risque prédisposant à la résistance précoce à la castration. En se basant sur la durée moyenne de deux ans, rapportée dans la littérature par différentes études (Axel S Merseburger et al¹⁴⁵, T Karantanos¹⁴⁶, Silvana Giacintia¹⁴⁷) pour progresser vers un CPRC. On a considéré un délai de résistance de 2 ans comme référence pour analyser l'incrimination des facteurs de risque dans la prédisposition au CPRC. Par ailleurs on a défini toute résistance avant 2 ans comme une résistance précoce et après 2 ans comme une résistance tardive.

Pour analyser les deux paramètres biologiques (PSA initial et PSA nadir) et le délai pour atteindre le PSA nadir , on s'est servi de la valeur médiane de chacun de ces facteurs. Ainsi, la valeur médiane du :

- PSA initial : 150 ng/ml
- PSA nadir : 1,17 ng/ml
- Délai pour atteindre le PSA nadir : 9 mois

Afin d'analyser le rôle de l'âge avancé dans la résistance précoce à la castration une valeur de 75 ans a été fixée , correspondant à la définition récente¹⁴⁸ du sujet âgé .

L'impact des métastases étaient analysé en ayant recours aux critères de LATITUDE pour stratifier les patients selon faible risque ou haut risque.

B. Les critères d'inclusions et d'exclusions :

1. Les critères d'inclusions :

Nous avons retenu tout patient atteint d'un cancer de la prostate métastatique ayant bénéficié d'une hormonothérapie de 1^{ère} ligne pour laquelle il présente une résistance à la castration biologique ou radiologique.

2. Le critère d'exclusion :

CPRC traité par une hormonothérapie de 2^{ème} ligne ou par chimiothérapie.

3. Population étudiée :

Sur les 54 dossiers qui ont été étudiés, 46 ont été retenus selon les critères sus cités.

C. Méthode de recueil des données :

1. La fiche d'exploitation :

Le recueil des données était réalisé sur un questionnaire préétabli (voir annexe)

2. Méthode de recherche :

La recherche était effectuée en utilisant la base de recherche présente sur la bibliothèque de :

- Medline
- Pub Med
- Hinari
- Science direct et
- Clinical Key
- African Index Medicus

En utilisant les mots clés suivant :

- Cancer de la prostate
- Dépistage du cancer de la prostate
- Diagnostic du cancer de la prostate
- Cancer de la prostate métastatique

- Récepteur aux androgènes et cancer de la prostate
- Cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)
- Prise en charge du cancer de la prostate métastatique
- Hormonothérapie de première ligne et cancer de la prostate métastatique
- Nouvelles thérapies dans le cancer de la prostate métastatique

3. Analyse statistique :

La saisie des données, ainsi que leur analyse étaient réalisées à l'aide du logiciel SPSS 23 pour IOS (IBM corporation, ARMONK, NEW YORK, U.S.) . Concernant l'analyse des données, deux typologies d'analyse étaient choisies :

- Analyse uni - variée : qui sert uniquement à décrire les différentes variables impliquées dans l'étude.
- Analyse bi – variée : l'étude de la relation entre deux variables jugées utiles pour étayer les résultats de notre étude.

Les variables qualitatives étaient décrites en effectifs et pourcentages et l'étude comparative était réalisée par la méthode de comparaison de pourcentages Khi Deux de Pearson ou selon la méthode de Fisher Exact (au cas où l'effectif attendu était inférieur à 5 dans la méthode de Khi Deux). Un $P < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

Résultats

A. Descriptifs :

1. Le nombre total des patients :

Pour notre étude nous avons colligé 46 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ;

Répartition selon l'âge : La moyenne d'âge de nos patients au moment du diagnostic était de 74 ans $\pm$ 9,2 années (57-92 ans). La distribution des âges est illustrée par l'histogramme ci-dessous.

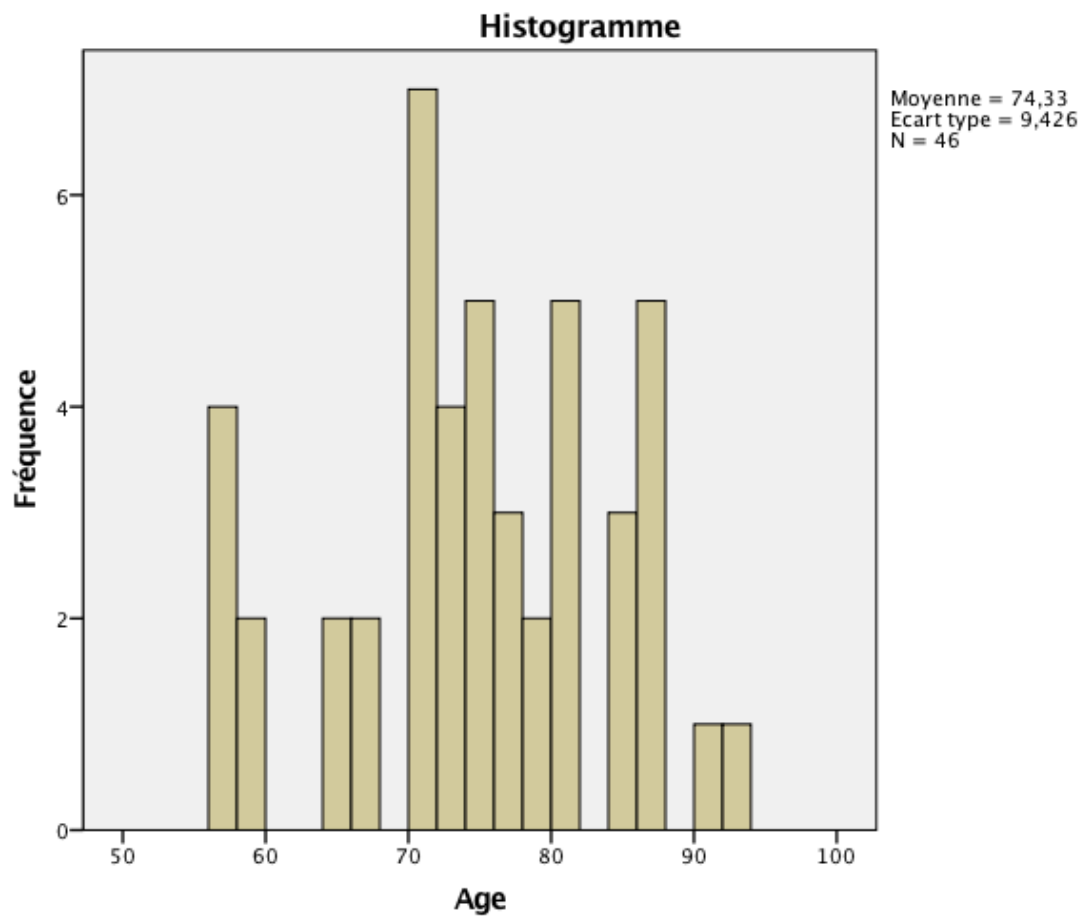


Figure 26 : Histogramme de répartition des patients retenus pour l'étude en fonction de l'âge.

L'analyse de la répartition des patients a été divisée en deux catégories (graphique 1). Notre échantillon se compose de deux catégories analytiquement similaires. Ainsi vingt-trois patients (soit 50 %) se trouvaient dans la tranche d'âge inférieur à 75 ans et vingt-trois patients avaient un âge supérieur ou égal à 75 ans.

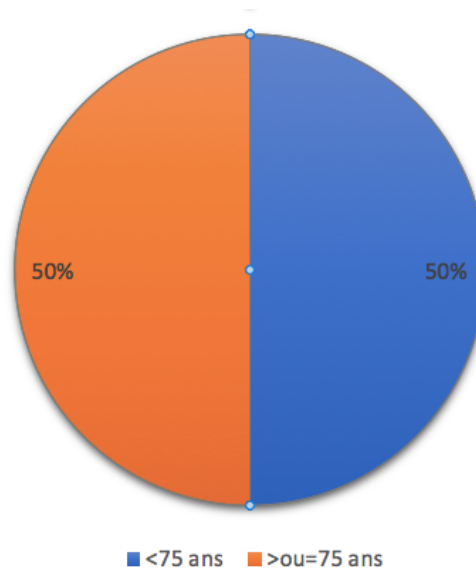


Figure 27 : Répartition des cas en fonction des tranches d'âge.

2. Répartition selon le terrain :

2.1. Les antécédents personnels :

41,3% de nos patients (n=19) étaient porteurs de maladies chroniques associées. Les antécédents médicaux renseignés les plus fréquents étaient l'hypertension artérielle et le diabète avec 34,8 % (n=16) et 21,7 % (n=10) respectivement. Un total de 21 patients étaient porteurs d'un syndrome métabolique caractérisé par un ensemble de troubles comprenant l'hypertension artérielle, l'insulino-résistance, l'excès de poids avec obésité centrale et la dyslipidémie.

En ce qui concerne les antécédents toxiques, 23,9% (n=11) étaient tabagiques et 8,7 % (n=4) étaient énoïques .

Dix patients (21,7%) étaient opérés pour résection trans-urétrale de la prostate, deux patients pour une cataracte (4,34%), deux patients pour valvulopathie (4,34%), un patient pour une hernie discale et un autre patient pour une hernie inguinale.

Tableau 8 : Les antécédents personnels de la population étudiée

Antécédent	Nombre de cas	Pourcentage
Aucun	13	28,2%
Diabète	10	21,7%
Hypertension artérielle	16	34,7%
Hypercholestérolémie	1	2,2%
ATCD cardio-vx	3	6,5%
Obésité (IMC>25)	7	15,2%
Tabagisme	11	23,9%
Alcool	4	8,7%
Antécédents personnels chirurgicaux	18	39,1%

2.2. Les antécédents familiaux :

Dans notre série, 3 cas avaient un antécédent de cancer de la prostate ou de cancer du sein soit 6,5% .

3. Délai de diagnostic :

Le délai de diagnostic moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic clinique était de 47,6 jours $\pm$ 46,93 (7-240 jours).

4. L'examen clinique :

4.1. Les symptômes :

Les patients de notre étude rapportaient différents symptômes lors de la première consultation. Ces signes fonctionnels étaient subdivisés entre :

- dysurie dans 34,8% des cas(n=16)
- une douleur pelvienne avec un taux de 8,7% (n=4)
- une hématurie chez 4,3% des patients (n=2)
- Asymptomatique dans 52,2 % des cas (n=24)

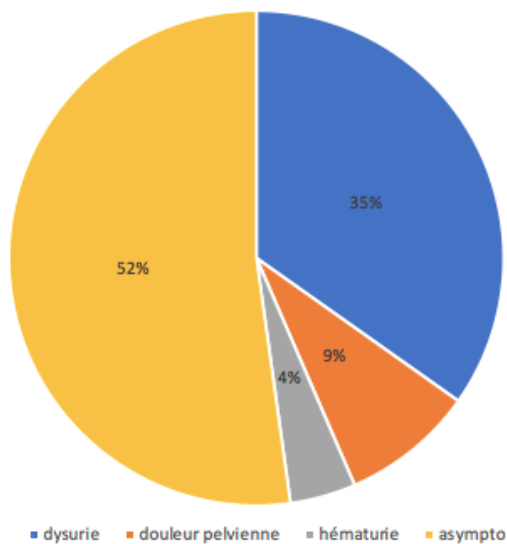


Figure 28 : Incidence des symptômes conduisant à la découverte de l'adk de la prostate.

5. Les paramètres paracliniques :

5.1. PSA initial :

Le PSA initial était indiqué dans 38 dossiers parmi 46 . La valeur minimale du PSA dans notre série est de 9,96 ng/ml, la maximale est de 9650 ng/ml avec un taux moyen de 723,45 ng/ml.

Les résultats analysés sont répartis en 2 groupes en fonction de la valeur médiane du PSA de l'échantillon qui est de 150 ng/ml :

≤ 150 ng/ml : PSA ≤ 150

> 150 ng/ml : PSA > 150

Tableau 9 : Répartition des patients en fonction du psa initial

	Fréquence (n)	Pourcentage valide %
PSA ≤ 150	22	57,9%
PSA > 150	16	42,1%

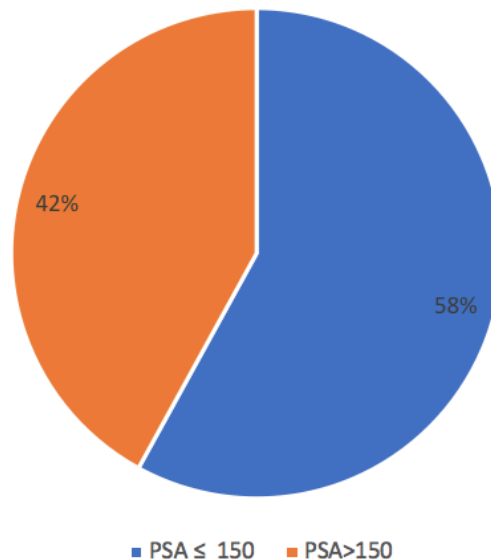


Figure 29 : Répartition des patients en fonction du psa initial.

5.2. Groupe Gleason :

Pour la distribution basée sur le groupe de Gleason des patients, les résultats sont les suivants: 2,6% des patients étaient classés groupe 1(n=1), 15,4%(n=6) en groupe 2, de même 15,4% (n=6) étaient classés groupe 3, 38,5% (n=15) étaient classés groupe 4 et 28,2% des patients (soit n=11) avaient un groupe 5.

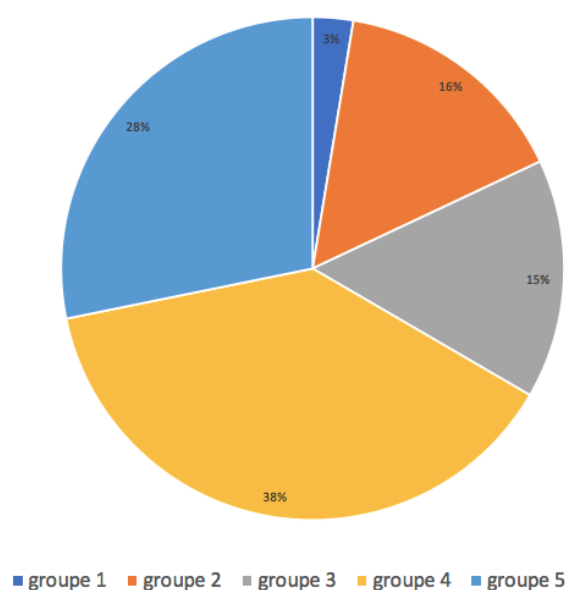


Figure 30 : Répartition des patients en fonction du stade Gleason

5.3. Phosphatase alcaline PAL :

Dans notre série, la phosphatase alcaline était notée sur 12 dossiers (26 % des patients). La valeur moyenne était de PAL = 405,72 UI/L (84-2200 UI/L)

Les résultats sont divisés en 2 catégories en fonction de la valeur normale de la PAL.

- ≤ 129 UI/L
- > 129 UI/L

Tableau 10 : Répartition des patients en fonction du taux de la pal .

Valeur de la PAL (UI/L)	Nombre des patients	Pourcentage valide%
≤ 129	5	41,7%
> 129	7	58,3%

5.4. Lactate déshydrogénase LDH :

L'échantillon de notre étude ne comptait que 2 patients qui avaient la valeur de la LDH mentionnée sur leurs dossiers. Les deux valeurs étaient 119 UI/L et 485 UI/L .

5.5. La longueur biopsique de la tumeur:

La longueur biopsique de la tumeur était indiquée chez 41% des patients (n=19). Une valeur moyenne de 62% était rapportée sur les rapports biopsiques (10-100%).

Les résultats sont répartis en 2 groupes en fonction de la valeur médiane de la longueur biopsique de la tumeur de notre étude qui est de 50% :

- $\leq 50\%$
- $> 50\%$

Tableau 11 : Répartition des patients en fonction de la longueur biopsique de la tumeur :

la longueur biopsique de la tumeur	Nombre des patients	Pourcentage valide%
$\leq 50\%$	8	42,1%
$> 50\%$	11	57,9%

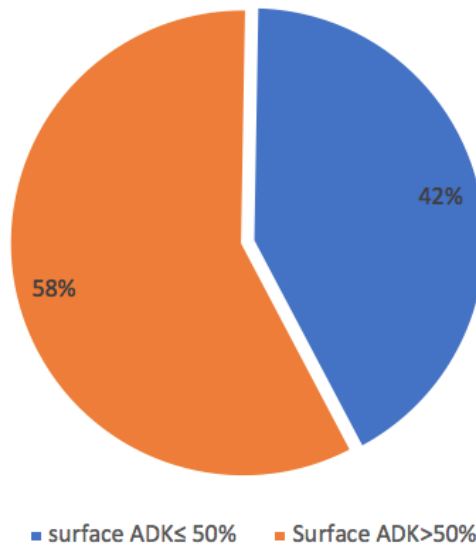


Figure 31 : Répartition des patients en fonction de la longueur biopsique de la tumeur (ADK= adénocarcinome)

5.6. PSA nadir :

Le taux moyen du PSA nadir de notre étude est de 46 ng/ml avec une minimale de 0,08 ng/ml et une maximale chiffrée à 1 100,73 ng/ml.

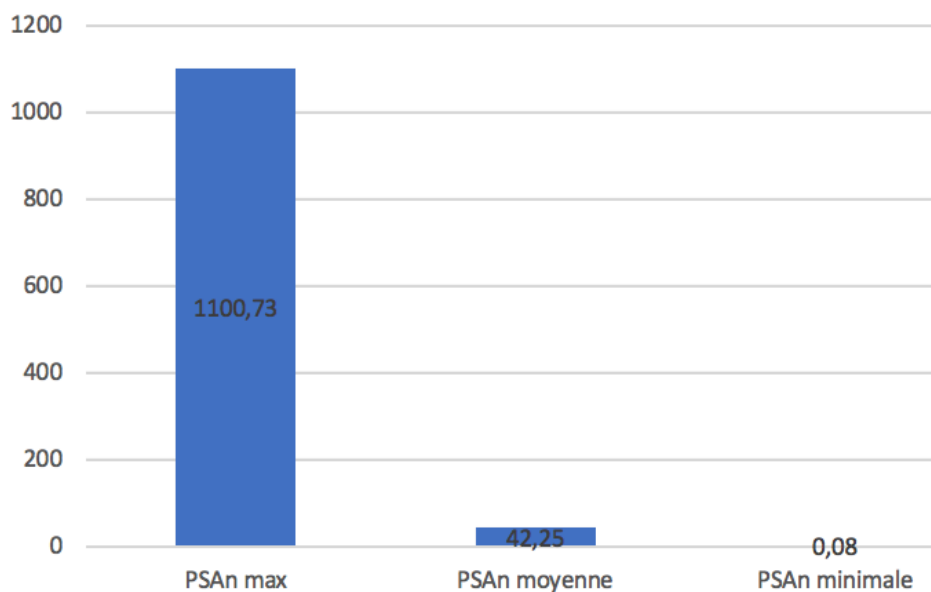


Figure 32 : Répartition du psa en fonction de la valeur moyenne, maximale et minimale.

5.7. Délai d'atteindre le PSA nadir (PSAn) :

Le délai moyen d'atteinte du nadir du PSA est de 10 mois $\pm$ 7, avec des extrêmes allant du 2mois à 36 mois.

5.8. Délai de survie sans résistance :

Le délai moyen de la survie sans résistance à la castration est de 15,76 mois $\pm$ 8,98 (7-58 mois).

5.9. Présence de métastases de novo ou après progression:

63% (n=29) étaient porteurs d'un cancer prostatique métastatiques de novo contre 37% (n=17) ayant progressé après un traitement local, prouvé à l'IRM pelvienne / TDM TAP / Scintigraphie osseuse / TEP Scan à la choline réalisés dans le cadre d'un bilan d'extension.

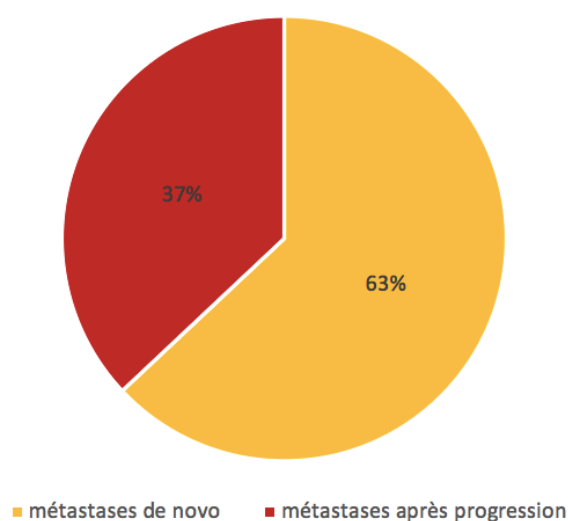


Figure 33 : Répartition des patients en fonction de la présence de métastases de novo ou après progression.

B. Analytiques :

1. La résistance du cancer de la prostate à la castration en fonction de l'âge :

Dans le but d'analyser l'effet du facteur âge sur la résistance du cancer de la prostate à l'hormonothérapie de première ligne, nous avons stratifié l'âge de l'échantillon en 2 catégories : Age inférieur à 75 ans et âge supérieur ou égal à 75 ans.

Tableau 12 : Incidence de la résistance à la castration en fonction de la présence de l'âge

Catégorie	Nombre	La résistance		Khi deux P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
Age inférieur à 75 ans	22	68,2% n=15	31,8% n=7	NS = 0,36
Age supérieur à 75 ans	19	57,9 % n=11	42,1% n=8	
Total	41			

68,2% des patient âgés de moins de 75 ans ont développé la résistance à la castration en un délai inférieur a 2 ans par rapport à 57,9% des patient âgés de plus de 75 ans ($p < 0,05$). Cette différence n'étant pas significative, l'âge avancé ne représente pas un facteur de risque de résistance dans notre étude.

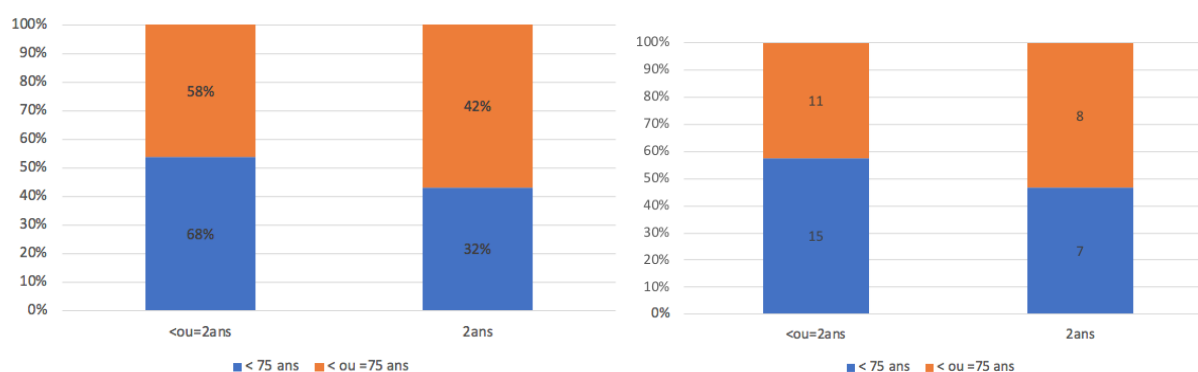


Figure 34 : Incidence de la résistance à la castration en fonction des tranches d'âge.

2. La résistance du cancer de la prostate à la castration en fonction des antécédents des patients :

2.1. Hypertension artérielle :

Parmi les 16 patients ayant rapporté une HTA, 4 avaient des données manquantes.

Tableau 13 : Incidence de la résistance à la castration en fonction de la présence de l'hypertension artérielle

Catégorie	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2 ans	>2 ans	
Sans HTA	29	69% n=20	31% n=9	NS = 0,213
Avec HTA	12	50% n=6	50% n=6	
Total	41			

50% (n=6) des patients hypertendus ont résisté à la castration avant deux ans contre 69% (n=20) chez les patients non hypertendus, sans différence significative retenue.

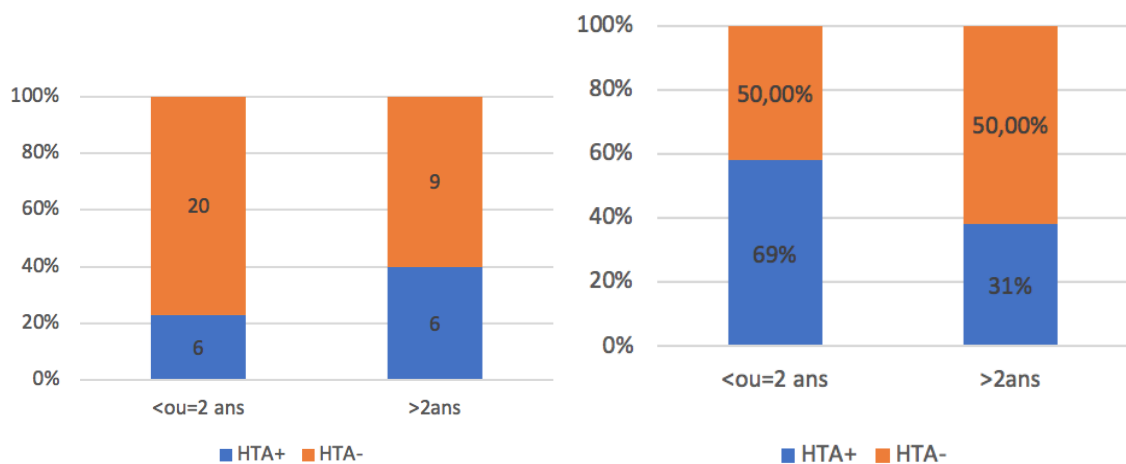


Figure 35 : Incidence de la résistance à la castration en fonction de la présence de l'HTA

2.2. Diabète :

Seulement 6 patients diabétiques avaient un délai de résistance sur leurs dossiers pour l'analyse statistique.

Tableau 14 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du diabète.

Catégorie	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2 ans	>2 ans	
Diabétique	6	66,7% n=44	33,3% n=2	NS=0,620
Non diabétique	36	62,9% n=22	37,1% n=13	
Total	42			

La résistance à la castration précoce était similaire chez les patients diabétiques et non diabétiques (66,7 % et 62,9% respectivement) avec une différence non significative (p=0,62).

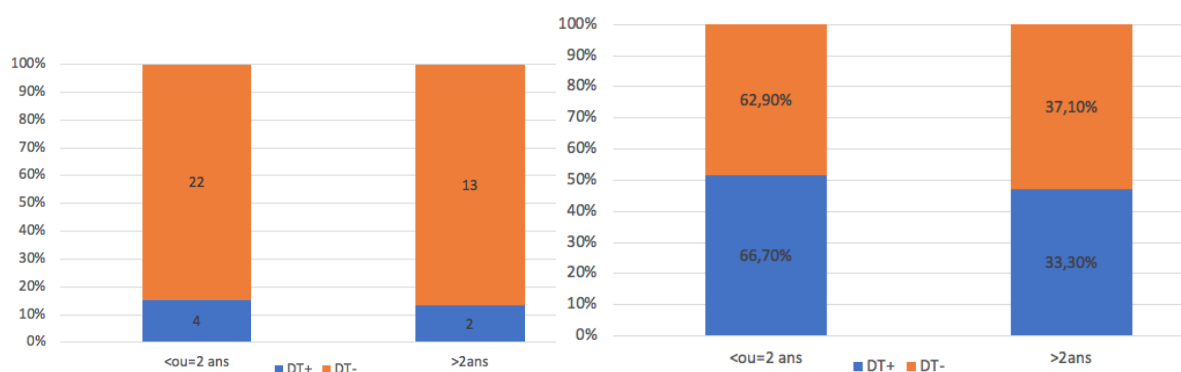


Figure 36 : Incidence de la résistance à la castration en fonction de la présence du diabète

2.3. Le syndrome métabolique (sd métabolique) :

17 patients avaient rapporté l'existence d'une des composantes du syndrome métabolique caractérisé par un ensemble de troubles comprenant l'hypertension artérielle, le diabète, l'excès de poids avec obésité gynoïde et la dyslipidémie.

Tableau 15 : Incidence de la résistance à la castration en fonction de la présence de l'existence ou non d'un sd métabolique.

Catégorie	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
Sans sd métabolique	24	66,7% n=16	33,3% n=8	NS=0,530
Avec sd métabolique	17	58,8% n=10	41,2% n=7	
Total	41			

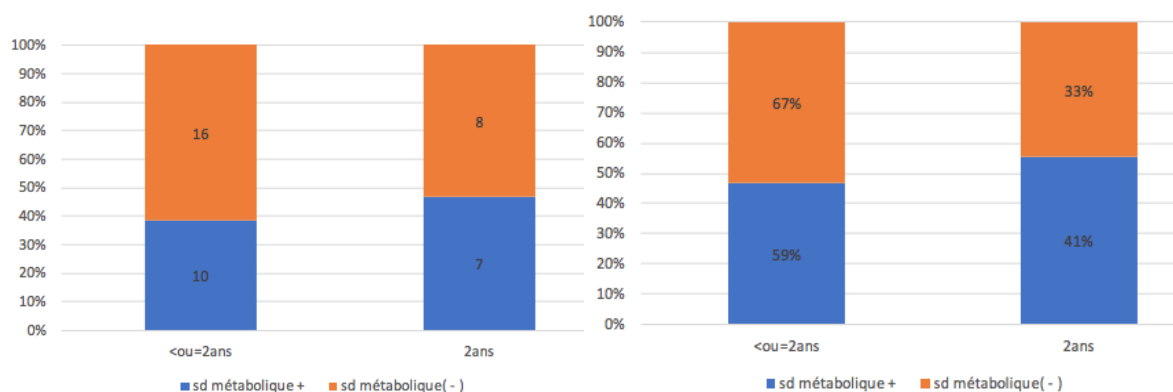


Figure 37 : Incidence de la résistance à la castration en fonction de la présence de l'existence ou non d'un sd métabolique.

il n'a pas été objectivé de différence significative chez les patient ayant un syndrome métabolique et qui ont précocement résisté à la castration par rapport à ceux ne l'ayant pas ($p=0,53$).

2.4. Antécédents cardio-vasculaires :

6,5% ($n=3$) des patients avaient un ATCD cardiovasculaire.

Tableau 16 : Incidence de la résistance à la castration en fonction des antécédents cardio-vasculaires.

Catégorie	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2 ans	>2 ans	
Sans antécédents cardio-vasculaire	38	63,2% n=24	36,8% n=14	NS=0,701
Avec antécédents cardio-vasculaire	3	66,7% n=2	33,3% n=1	
Total	41			

Il n'existe pas de différence significative entre les patients ayant un ATCD cardio vasculaire par rapport aux patients ne l'ayant pas dans la résistance précoce à la castration ($p= 0,7$).

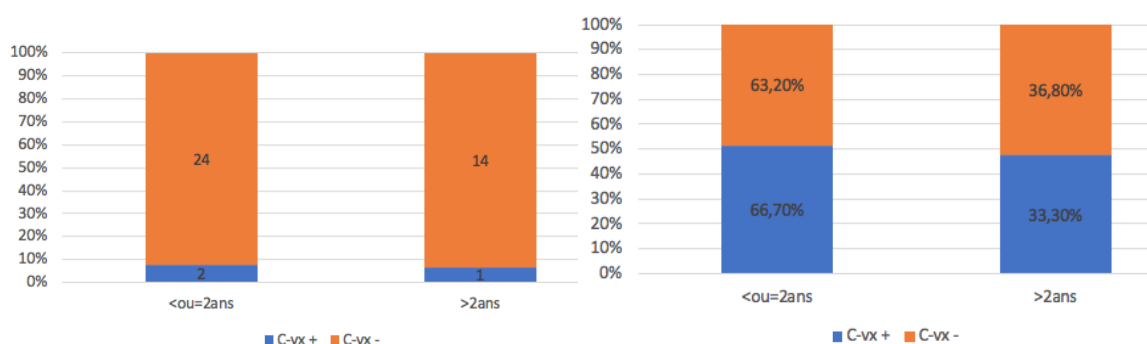


Figure 38 : Incidence de la résistance à la castration en fonction des antécédents cardio-vasculaires.

2.5. Tabagisme :

Dans notre étude, 23,9% (n=11) étaient tabagiques mais uniquement 9 parmi eux avaient la notion du délai de résistance mentionnée sur leurs dossiers.

Tableau 17 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du tabac

Catégorie	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
Sans tabagisme	32	59,4% n=19	40,6% n=13	NS=0,273
Avec tabagisme	9	77,8% n=7	22,2% n=2	
Total	41			

L'analyse des données n'a pas montré une différence statistiquement significative entre les deux groupes (p=0,273).

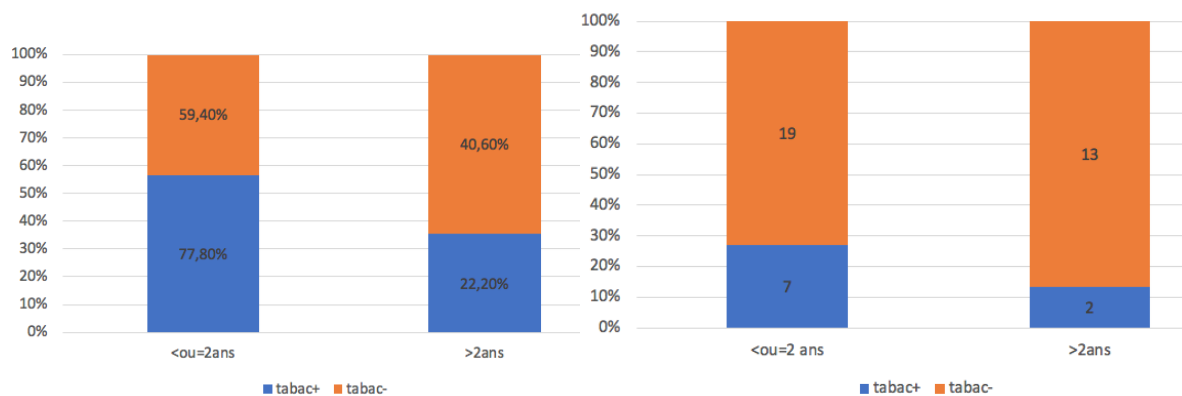


Figure 39 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du tabac

2.6. Alcool :

4 patients sur les 46 patients ayant une résistance à l'hormonothérapie de 1^{ère} ligne avaient des habitudes énoiques.

Tableau 18 : Incidence de la résistance à la castration en fonction d'une exposition à l'alcool

Catégorie	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
Antécédents d'alcool absent	38	63,2% n=24	36,8% n=14	NS=0,701
Antécédent d'alcool présent	3	66,7% n=2	33,3% n=1	
Total	41			

L'analyse statistique a montré que 63,2% (n=24) des patients sans antécédents d'alcool ont résisté précocement à la castration. Une incidence presque similaire a été observée dans le groupe des patients ayant un antécédent d'alcool avec un taux de 66,7% (n=2) . La différence n'est pas significative (P=0,7) .

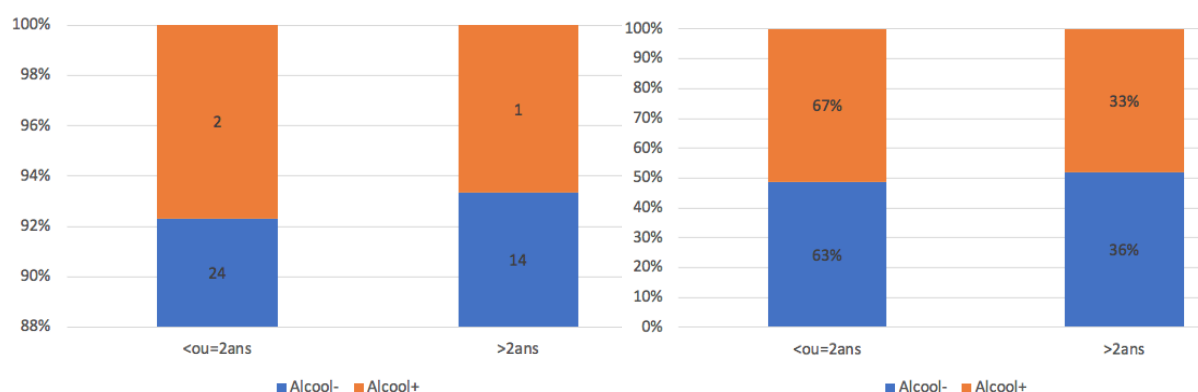


Figure 40 : Incidence de la résistance à la castration en fonction d'une exposition à l'alcool.

3. La résistance du cancer de la prostate à la castration en fonction des données du diagnostic positif :

3.1. Délai de diagnostic :

Afin de préciser la durée exacte qui s'est écoulée depuis le début des symptômes jusqu'à la confirmation du diagnostic, on a calculé la période entre la première consultation et l'obtention de la preuve histologique. Ce délai a été établi pour 29 patients parmi 46 patients dans notre étude.

Un délai de 47 jours, correspondant à la valeur moyenne de notre échantillon, a été désignée pour des raisons statistiques.

Tableau 19 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du délai diagnostique.

Délai de diagnostique	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
≤ 47 jours	17	82,4% n=14	17,6% n=3	NS=0,07
>47 jours	12	50% n=6	50% n=6	
Total	29			

Le test de Khi deux a été remplacé par le test statistique de Fisher car il n'était pas applicable. L'analyse statistique ne rapporte pas de différence significative concernant l'incidence de la résistance précoce du cancer de la

prostate à l'hormonothérapie de première ligne selon un délai de diagnostique long supérieur à 47 jours ou court inférieur à 47 jours.

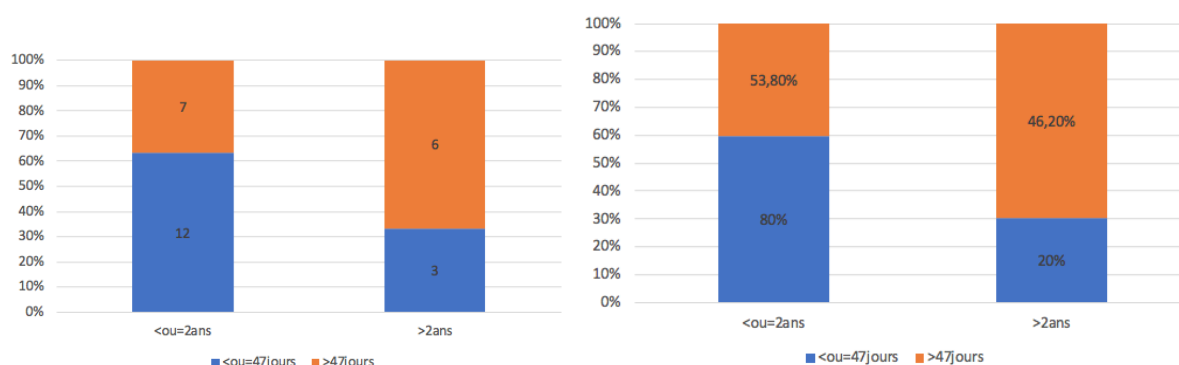


Figure 41 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du délai diagnostique.

3.2. Les données de l'histologie :

3.2.1. Classification LATITUDE selon le risque :

Tableau 20 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du risque selon latitude.

LATITUDE	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
Faible risque	20	45% n=9	55% n=22	<0,05
Haut risque	20	85% n=17	55% n=3	
Total	40			

85% (n=9) des patients classés haut risque ont présenté des symptômes de résistance dans les deux premières années du traitement par l'hormonothérapie de première ligne. Contre seulement 45% dans la catégorie des patients classés faible risque.

Statistiquement cette différence est hautement significative ($p=0,009$).

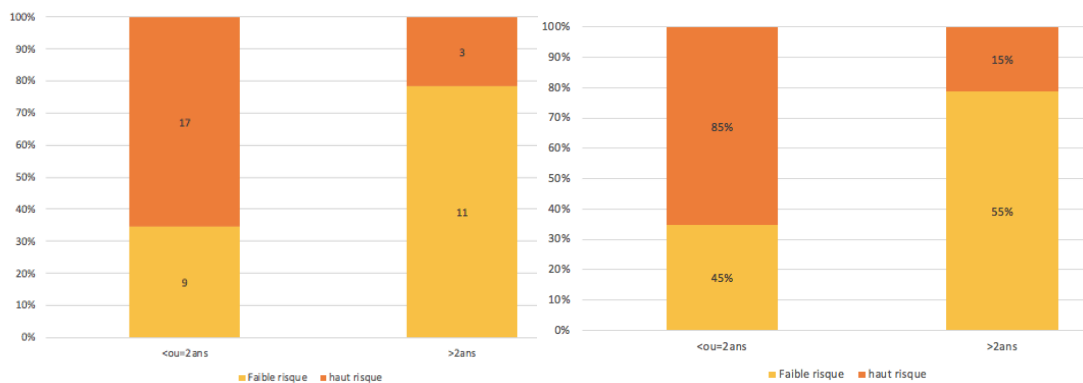


Figure 42 : Incidence de la résistance à la castration en fonction de latitude.

4. La résistance du cancer de la prostate à la castration en fonction du PSA initial, PSA nadir et le délai d'atteindre le PSA nadir :

4.1. PSA initial :

Tableau 21 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du taux du psa initial.

PSA initial en ng/ml	Incidence	La résistance		Khi deux P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
PSA ≤ 150	19	47,4% n=9	52,6% n=10	<0,05
PSA>150	14	92,9% n=13	7,1% n=1	
Total	33			

La grande majorité des patients ayant un taux de PSA initial dépassant une valeur de 150ng/dl au moment du diagnostic ont développé une résistance à la castration chimique de première ligne dans un délai ne dépassant pas deux ans avec une incidence de 92,9% (n=13). Dans le groupe des patients avec un taux inférieur ou égal à 150ng/ml une incidence de 47,4% (n=9) était notée voire environ la moitié de ce groupe avait présenté des signes de résistance précoce . La différence était statistiquement hautement significative .

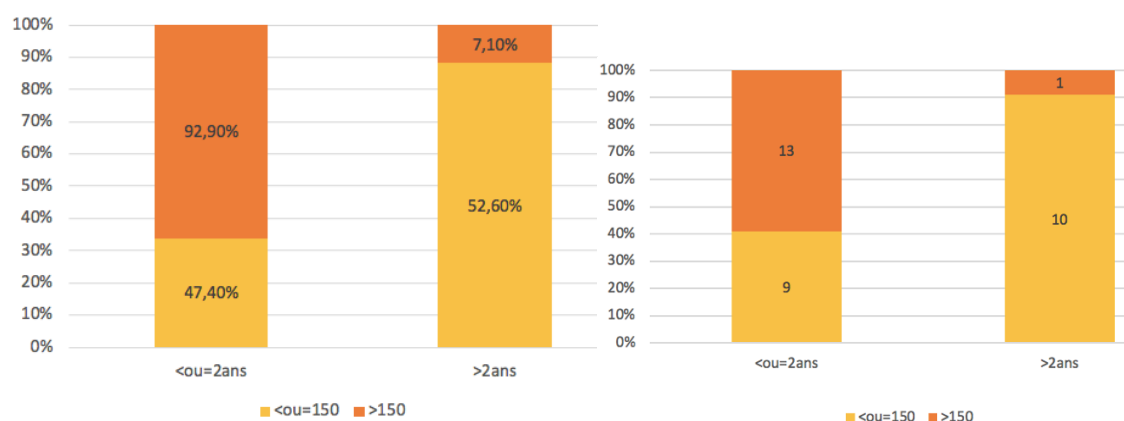


Figure 43 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du taux du psa initial (ng/ml).

4.2. PSA nadir :

D'un total de 46 dossiers , 34 contenaient une preuve de la valeur du PSA nadir du patient concerné .

PSA nadir en ng/ml	Incidence	La résistance		Fisher exact
		≤ 2ans	>2ans	P<0,05
≤ 1,17	16	43,8% n=7	56,3% n=9	<0,05
>1,17	18	83,3% n=18	16,7% n=3	
Total	34			

Tableau 22 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du taux du psa nadir (ng/dl).

L'incidence de la résistance précoce à l'hormonothérapie de première ligne était de 83,3% (n=18) dans le groupe des patients avec un PSA nadir dépassant 1,17ng/ml contre 43,8% pour les valeurs de PSA nadir inférieures ou égales à 1,17 ng/ml . Ce qui représente une différence statiquement significative (p=0,019) .

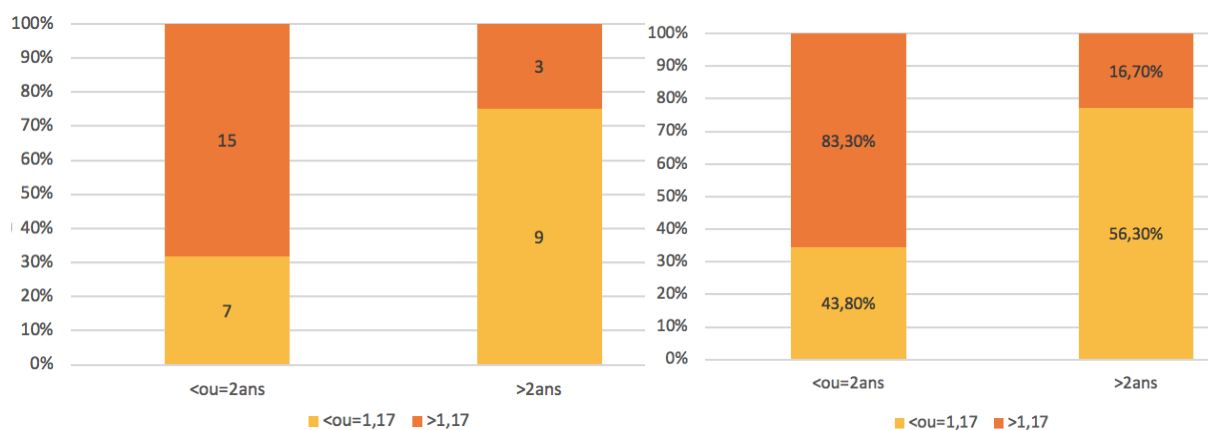


Figure 44 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du taux du psa nadir (ng/ml).

4.3. Délai pour atteindre le PSA nadir :

Les résultats statistiques de ce groupe ont révélé que 93,8% (soit n=15) des patients ayant atteint le PSA nadir en une période ne dépassant pas 9 mois ont résisté précocement à la castration contre 40% (n=6) pour les patients ayant pris plus de 9 mois pour arriver au PSA nadir. Une différence statistique significative a été notée (p=0,002).

Tableau 23 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du délai pour atteindre le psa nadir (mois).

Le délai pour atteindre PSA nadir	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
≤ 9 mois	16	93,8% n=15	6,2% n=1	<0,05
>9 mois	15	40% n=6	60% n=9	
Total	31			

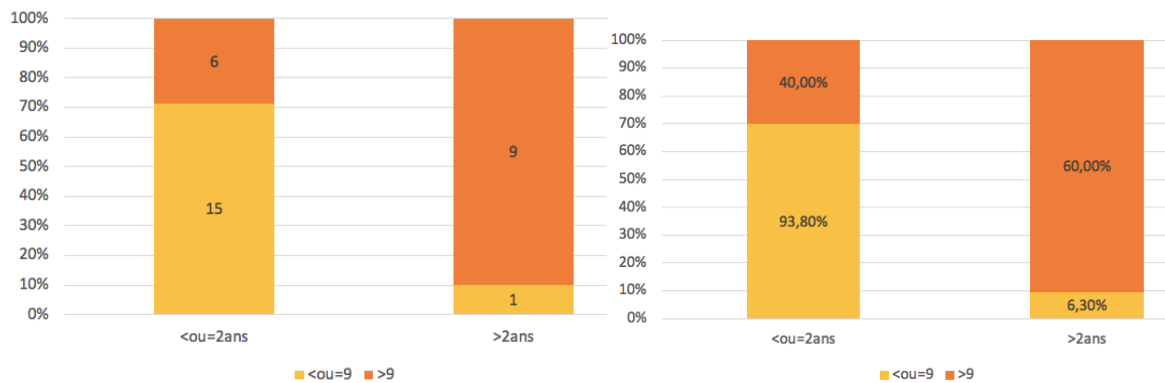


Figure 45 : Incidence de la résistance à la castration en fonction du délai pour atteindre le psa nadir (mois).

5. La résistance du cancer de la prostate à l'hormonothérapie de première ligne en fonction des facteurs biologiques :

5.1. La phosphatase alcaline (PAL) :

Tableau 24 : Incidence de la résistance à la castration en fonction de la phosphatase alcaline (PAL) (UI/L)

La phosphatase alcaline (UI/L)	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
≤ 129	5	40% n=2	60% n=3	<0,05
>129	7	100% n=7	0% n=0	
Total	12			

Tous les patients ayant des taux de PAL supérieurs à 129UI/L au moment du diagnostic ont résisté précocement à la castration avec une incidence de 100% (n=7), contre seulement 40% des patients avec une PAL initiale inférieure ou égale à 129 UI/L. Statistiquement, cette différence est fortement significative (p=0,045).

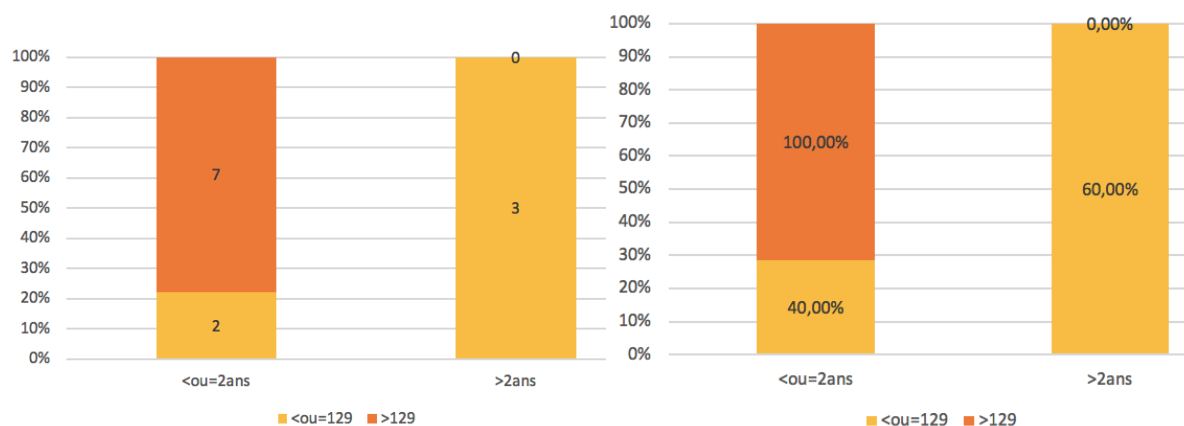


Figure 46 : Incidence de la résistance à la castration ligne en fonction de la phosphatase alcaline (pal) (ui/l)

La résistance du cancer de la prostate à la castration chez les patients métastatiques de novo en comparaison avec les patients ayant progressé sous traitement local :

63% (n=29) de nos patients présentaient un cancer de la prostate métastatique de novo et 37% (soit n=17) présentaient une progression radiologique après un traitement local. Uniquement 27 patients avec un CP métastatiques de novo avaient la notion du délai de résistance sur leurs dossiers . C'est le cas aussi pour les patients avec un cancer de la prostate métastatique avec une progression radiologique , seulement 14 dossiers avaient la notion du délai de résistance.

Tableau 25 : Incidence de la résistance à la castration en fonction de la présence de métastases de novo ou après progression radiologique

Catégorie	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
Métastases de novo	27	70,4% n=19	29,6% n=8	NS=0,173
Métastases après progression	14	50% n=7	50% n=7	
Total	41			

Cette différence n'est pas statistiquement significative (P=0,173).

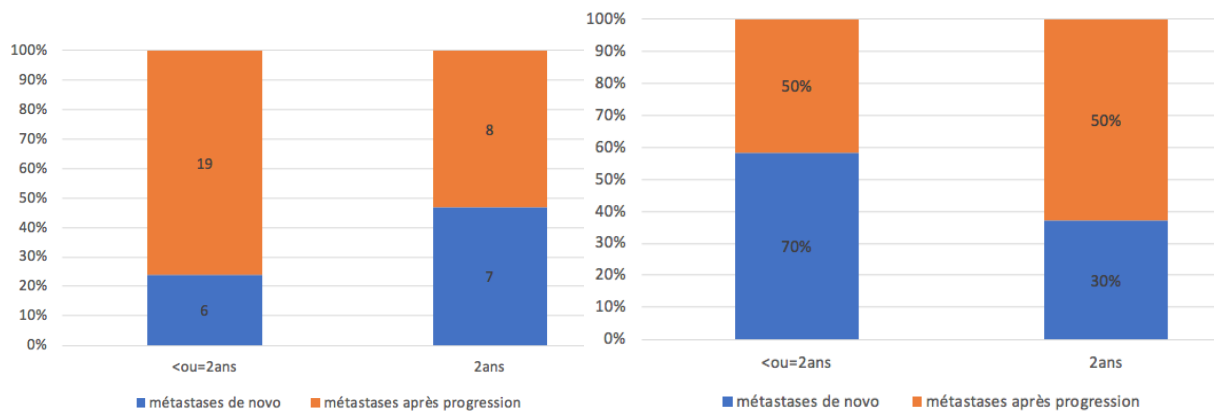


Figure 47 : Incidence de la résistance à la castration en fonction de la présence de métastases de novo ou après progression radiologique

Tableau 26 : Incidence de la résistance précoce à la castration en fonction des différents paramètres.

Variables		N	Incidence de la résistance précoce ≤2ans (n)	P		
				Khi deux de Pearson	Fisher exacte	Sig.
Age		41		0,360		NS
	Inférieur à 75 ans		68,2%(7)			
	Supérieur à 75 ans		57,9%(11)			
Antécédents	Diabète	41	66,7%(4)		0,622	NS
	Hypertension artérielle	41	50%(6)		0,213	
	Hypercholestérolémie	40	100%(1)		0,634	
	Cardio-vasculaire	41	68,7%(2)		0,701	
	Tabac	41	77,8%(7)		0,273	
	Alcool	41	66,7%(2)		0,701	
	Sd métabolique	41	58,8%(10)		0,530	
Clinique	Délai de diagnostique	29			0,07	
Histologie	Risque LATITUDE	40				***
Biologie	PSA initial >150ng/dl	33				***
	PSA nadir>1,17ng/dl	34				
	Délai pour atteindre PSA nadir <9mois	31				
	Phosphatase alcaline (PAL)	12				
Métastases de novo ou après progression	Métastases de novo	27			0,173	NS
	Métastases progression	14				

N=nombre totale des patients

NS =Non significatif

***=Hautement significatif

Discussion

A. Introduction :

Au moment du diagnostic, 77% des cas de cancer de la prostate sont localisés ; dans 13 % des cas ils présentent une localisation ganglionnaire secondaire et 6 % présentent des métastases à distance¹⁴⁹. Le taux de survie relative à 5 ans pour les cancers de la prostate localisés et régionaux est de 100 %, contre 30,5 % pour les cas métastatiques¹⁶⁰.

On distingue deux forme de la maladie métastatique :

- maladie métastatique de novo : le patient est d'emblée métastatique au moment du diagnostic
- maladie métastatique ayant progressée après un traitement local.

L'hormonothérapie de première ligne est indiquée comme le traitement initial, cependant après la réponse initiale, presque tous les patients finiront par progresser biologiquement ou cliniquement. À ce stade, la maladie est appelée cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC). La survie médiane du CPRC est de l'ordre de 15 à 36 mois, bien que les taux de survie exacts varient en fonction du volume métastatique de la maladie.

Le CPRC est une maladie chronique. Le traitement à ce stade vise à retarder l'apparition des symptômes, améliorer la survie et la qualité de vie.

Les informations épidémiologiques sur le CRPC sont toutefois rares . Dans une étude de cohorte rétrospective anglaise réalisée en 2012¹⁵⁰ , au sein d'une population de 11 600 patients atteints d'un cancer de la prostate , 3277 (28 %) avaient développé un CPRC pendant la période d'étude, avec un taux d'incidence de 8,3 /personnes-années .

Une autre étude transversale française a estimé la prévalence et l'incidence du CPRCm respectivement à 62 et 21 cas pour 100 000 hommes en 2014¹⁵¹.

B. Principaux faits :

Notre étude rejoint la littérature en termes de données sociodémographiques, cliniques et biologiques des patients atteints de CPRC. Notre étude n'a pas démontré statistiquement que l'âge avancé expose à la résistance précoce à la castration d'autant plus qu'on a constaté que l'incidence diminuait avec l'âge avancé ce qui est étayé dans de nombreuses études.

Par ailleurs, deux paramètres biologiques chez nos patients étaient statistiquement significatifs : le PSA initial et le PSA nadir. Ceci est conforme aux résultats de la littérature.

C. Comparaison avec la littérature :

1. Épidémiologie :

L'âge au moment du diagnostic :

L'âge moyen de nos patients était de $74 \pm 9,2$ ans ce qui s'approche des données de la littérature qui rapportent un âge moyen de 65 ans chez les patients présentant un CPRC. L'étude de Sofia España¹⁵² a enregistré une moyenne d'âge identique à notre étude $74 \pm 9,2$ ans. L'étude de Ting-Ting Lin et al.¹⁵³ avait noté un âge moyen de $70 \pm 8,15$ ans .

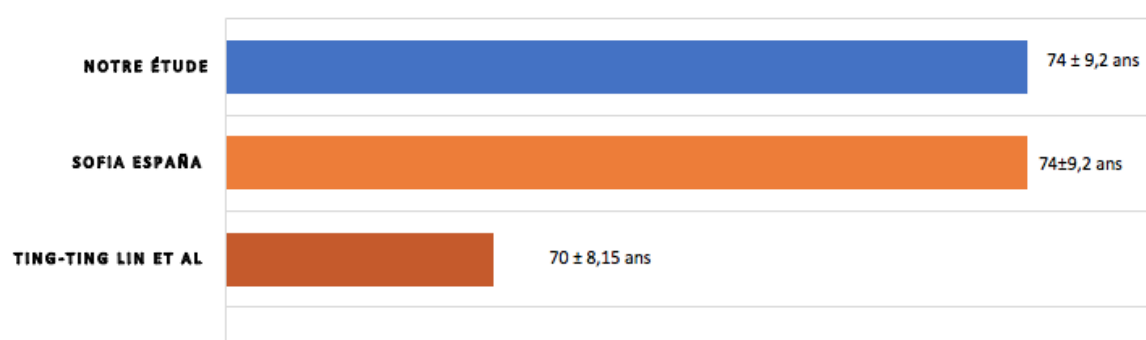


Figure 48 : Age moyen au moment du diagnostic comparé à d'autres séries.

Notre étude n'a pas trouvé un lien significatif entre un âge avancé et la survenue de la résistance précoce à la castration ($P < 0,05$), même si on a remarqué une décroissance de l'incidence de la résistance à la castration avec l'âge avancé. Cela était noté dans l'étude de Kumar Sureka¹⁵⁴ et Smaletz et al.¹⁵⁵. Ces auteurs avaient constaté que l'âge avancé était lié au développement retardé de la résistance à la castration. Néanmoins, il est préétabli que l'âge avancé (≥ 75) est associé à une survie globale médiocre²⁷³.

Délai de diagnostic :

Le délai de diagnostic moyen dans notre étude était de 47,6 jours. Ce délai moyen se rapproche de celui retrouvé dans la littérature. Aux Royaumes Unis, il est de 56 jours et dans une étude Canadienne il est de 53 jours.

Notre étude n'a pas mis en évidence un lien significatif entre un délai de diagnostic ≤ 47 jours, > 47 jours et la résistance précoce à la castration ($p = 0,07$) , quoiqu'il existe une tendance numérique croissante à la résistance précoce à la castration avec un délai de diagnostic court ≤ 47 jours.

Dans la littérature, le délai de diagnostic n'a pas été lié à une progression du cancer de la prostate vers la résistance à la castration. Toutefois deux études^{156, 157} sur le cancer de la prostate avaient fait état d'une association positive entre un délai de diagnostic long et la survie/mortalité.

Le délai de diagnostic est important non seulement pour des raisons cliniques, mais surtout pour son implication psychologique sur les patients. L'expérience de l'attente peut avoir d'autres effets délétères sur les patients atteints du cancer de la prostate, notamment l'anxiété et la dysfonction sexuelle¹⁵⁸.

Terrain :

Dans notre série les comorbidités médicales les plus fréquentes étaient l'hypertension artérielle (34,8%), et le diabète (21,7%). L'hypercholestérolémie, un IMC > 25 et les antécédents cardio-vasculaires étaient rapporté chez 2,2 % , 15,2 % et 6,5 % des cas.

Le tabagisme chronique est retrouvé chez 23,9% de nos patients (n=11). Tandis que 8,7 % des patients étaient émoliques.

Notre étude n'a retrouvé aucun lien statistiquement significatif entre l'existence d'un syndrome métabolique avec la prédisposition à la résistance précoce à la castration médicale ($P < 0,05$). Toutefois, dans l'étude rétrospective de J. Flanagan et al¹⁵⁹. Les auteurs avaient démontré que les différentes composantes du syndrome métabolique, notamment un IMC > 30, l'hypertension, un faible taux de HDL à jeun et un diabète, avaient un effet statistiquement significatif sur le temps de progression du PSA dans l'analyse multivariée. Dans le même sens une étude récente américaine avait noté que le syndrome métabolique est un facteur de risque de développement précoce du CPRC et que l'utilisation de statines est un facteur de protection contre le CRPC¹⁶⁰.

Dans l'étude de Daniel E. Spratt¹⁶¹, les auteurs avaient démontré une diminution du développement du cancer de la prostate résistant à la castration chez les patients diabétiques sous metformine par rapport aux patients diabétiques sous autres anti diabétiques oraux ($p = 0,01$).

Notre échantillon n'avait pas montré que l'exposition au tabac ou à l'alcool était associée à un risque plus élevé de développer un CPRC. Pourtant dans la littérature le tabagisme chronique est étroitement lié au développement précoce

d'une récurrence biologique et d'un CPRC. C'est le cas de l'étude de Moreira et al¹⁶², où ils ont constaté une tendance à l'augmentation du risque du CPRC chez les fumeurs actifs. En effet, Les risques de développer une CPRC chez les fumeurs étaient près de 2,5 fois plus élevés que chez les non-fumeurs.

2. Examens biologiques :

PSA initial :

La moyenne du PSA dans notre série était de 723,45 ng/ml, et 42,1 % des patients avaient un taux de PSA > 150ng/ml au moment du diagnostic. Ces chiffres étaient supérieurs à ceux retrouvés dans l'étude de Yamada et al¹⁶³ où le taux moyen de PSA initial était de 334,94 ng/ml/ .

Dans notre étude, nous avons prouvé statistiquement l'existence d'un lien entre un PSA initial >150ng/ml et la survenue de la résistance précoce à la castration ($P < 0,05$). Dans le même sens Kumar Sureka¹⁶⁴ a remarqué qu'un PSA initial élevé est un facteur prédictif de la résistance à la castration ($p = 0,01$). De manière semblable à notre étude, Yamada et al¹⁶³ avaient noté qu'un taux élevé de PSA au moment du diagnostic était significativement lié à une mauvaise réponse à l'hormonothérapie de première ligne ($P < 0,037$) ce qui entraîne la progression du cancer de la prostate métastatique vers un CPRCm. Cependant ce n'était pas le cas dans une étude analytique rétrospective réalisée au sein des services d'urologie et d'oncologie de l'HMMI de Meknès⁷⁴ qui n'avait pas retrouvé un significatif entre un PSA initial élevé est un facteur de risque de résistance précoce à la castration.

Tableau 27 : Comparaison entre notre série et la littérature en fonction du taux moyen du psa initial.

	<u>Notre série</u>	<u>Yamada et al¹⁶³</u>	<u>Kumar Sureka¹⁶⁴</u>	<u>Étude de l'HMMI Meknès⁷³</u>
Taux moyen PSA initial (ng/ml)	723,45	334,94	135	213,9
Délai de survie sans résistance à la castration (mois)	15,76	10,3	17,7	16,25
P	<0,05	<0,05	<0,05	NS

NS : non significatif

Stratification du risque selon les critères de LATITUDE :

Notre étude a mis en évidence un lien hautement significatif entre les patients classés haut risque selon les critères de LATITUDE et la progression précoce vers une résistance à la castration (p=0,009).

Ceci était rapporté aussi par une étude belge qui a noté qu'un stade haut risque selon les critères de LATITUDE est capable de prédire la progression précoce vers un cancer de la prostate résistant à la castration et la survie globale¹⁶⁵.

PSA nadir :

Le taux moyen du PSA nadir de notre échantillon était de $46,25 \pm 187,83$ ng/ml . Cette valeur reste élevée en comparaison avec la littérature. Jiang¹⁶⁶, dans son étude avait noté une moyenne du PSAn à 24,45 ng/ml. De même, Lin¹⁶⁷ a objectivé un taux moyen du PSAn à 3,23 ng/ml et Huang¹⁶⁸ avait trouvé un PSAn à 0,19 ng/ml.

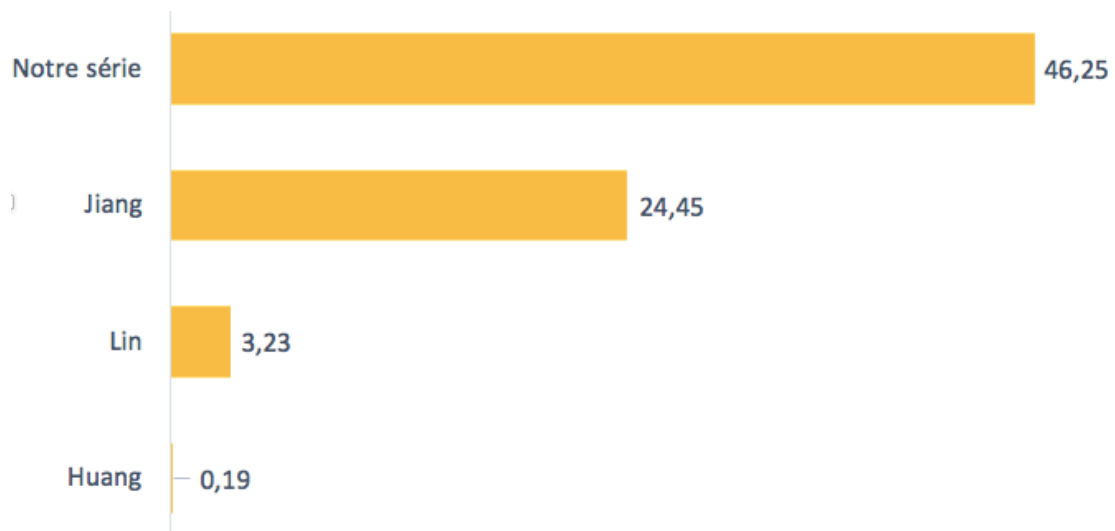


Figure 49 : Le taux moyen du psa nadir (ng/ml) dans les différentes études.

Notre étude a permis de faire un lien statistiquement significatif entre un PSAn >1,17 ng/ml et la progression rapide vers la résistance à la castration ($P < 0,05$). Dans le même sens, Lin¹⁶⁷ avait également montré qu'un PSAn > 0,2 ng/ml était associé à une faible survie sans progression par rapport à PSAn $\leq 0,2$ ng/ml ($P < 0,001$). La survie sans progression était plus faible chez les patients présentant un taux de PSAn plus élevé. Huang¹⁶⁹ de la même manière avait prouvé que les patients présentant un PSAn plus élevé avaient un risque significativement plus élevé de progression du cancer de la prostate vers un CPRC par rapport à ceux présentant un PSAn plus faible ($P < 0,001$).

Jiang et al.¹⁷⁰, dans son étude avait démontré que les patients dont le PSAn était plus élevé étaient plus susceptibles d'évoluer vers un CRPC ($P < 0,001$). Ceci pourrait s'expliquer par l'élimination rapide des cellules cancéreuses prostatiques hormono-sensibles ce qui induit un environnement propice à la croissance des cellules aboutissant au CPRC¹⁶⁶. En outre, la suppression rapide du récepteur des androgènes peut avoir un impact négatif sur la progression de la maladie, car le récepteur des androgènes peut agir comme un suppresseur de la tumeur¹⁷¹.

PAL :

Dans notre étude, nous avons noté un taux moyen de la PAL à 405,72 UI/L. Ce taux moyen qui est beaucoup très élevé par rapport à ceux retrouvés dans la littérature. Lv Wei¹⁷² et Jiang¹⁷³, rapportent dans leurs études un taux moyen de PAL respectivement de 96,5 UI/L et 98 UI/L. L'analyse statistique a divisé nos patients en deux groupes (≤ 129 UI/L , >129 UI/L).

Dans une analyse uni-variée et multivariée chinoise, Wei¹⁷⁴ avait déduit qu'une valeur élevée de la PAL initiale est un facteur pronostique du délai nécessaire à l'évolution vers CPRC chez les patients ayant reçu une castration médicale ($p < 0,001$). De manière semblable, Jiang¹⁷⁵ et Mori¹⁷⁶ avaient conclu qu'un taux élevé de la PAL initiale était statistiquement hautement liée à la progression rapide vers le CPRC .

Notre étude vient de confirmer le constat retrouvé dans la littérature. Selon lequel une PAL > 129 UI/L au moment du diagnostic est liée à la résistance précoce à la castration. Il a été également démontré que chez les patients atteints de CPRC, les taux de base élevés de la PAL étaient associés à des résultats plus défavorables notamment l'évolution vers l'altération de l'état général, des complications squelettiques et une diminution de la survie. De plus, un taux élevé de la PAL était corrélé à une maladie osseuse métastatique très étendue¹⁷⁶.

LDH :

La valeur de LDH n'a pas pu être statistiquement analysée dans notre étude compte tenu de l'insuffisance des données. Cependant, dans la littérature une valeur élevée de la LDH lors du diagnostic est fortement liée à la progression vers un CPRC .

Ceci est prouvé dans une analyse multivariée¹⁷⁷ qui avait montré que l'expression élevée des LDH était un facteur prédictif significatif du délai d'apparition de la résistance à la castration ($p = 0,02$). Une autre analyse multivariée japonaise¹⁷⁸ avait prouvé que le niveau de la LDH était un facteur prédictif significatif des patients dont le traitement primaire de privation androgénique avait été jugé comme échec thérapeutique. Par conséquent, la LDH ajoute une valeur pronostique supplémentaire et peut être utile pour reconnaître les patients qui ont besoin d'un traitement agressif après l'échec de la castration.

3. Métastases de novo / métastases après une progression:

Nos patients étaient répartis en 2 groupes (métastases de novo , métastases après une progression). Aucun lien statistiquement significatif n'avait été démontré dans notre étude entre la présence de métastases (de novo ou après une progression) et la progression rapide vers un CPRC ($p=0,173$).

Notre série rejoint les constats retrouvés dans la littérature. Guo-Wen Lin¹⁷⁹ avait noté que l'envahissement ganglionnaire et les métastases à distance n'avaient aucun lien avec la survie sans résistance à la castration.

Cependant, Cho¹⁸⁰ avait constaté dans son étude que la présence des métastases ganglionnaires à distance était un facteur pronostique significatif de la réduction du temps de progression vers le CPRC.

4. Délai d'atteindre le PSA nadir :

Le délai moyen pour atteindre le PSAn dans notre étude était de $10,58 \pm 7,33$ mois. Ce délai ne diffère pas de façon importante de ceux rapportés par Ji¹⁸¹ et Lin¹⁶⁷ avec respectivement des délais moyens de 9 mois et 8,10 mois.

Au sein de notre étude, nous avons procédé à la répartition des patients en 2 groupes en fonction du délai d'atteindre le PSAn (≤ 9 mois , > 9 mois). Par conséquent, on avait noté l'existence d'un lien statistiquement significatif entre un délai court pour atteindre le PSAn et la survenue d'une résistance précoce à la castration ($p < 0,05$).

Nos résultats étaient similaires à ceux de Lin¹⁶⁷, Jiang¹⁷⁰, Akbay¹⁸² qui avaient également trouvé qu'un délai court pour atteindre le PSAn était significativement associé à la progression rapide vers le CPRC ($p < 0,001$). Une autre analyse uni variée et multivariée chinoise¹⁸³ a démontré statistiquement que les patients dont le PSA diminue rapidement au cours de la phase initiale de l'hormonothérapie sont plus susceptibles d'évoluer vers un CPRC.

Néanmoins deux études^{184, 74} ont constaté qu'un délai plus long pour atteindre le PSAn était lié à un risque plus élevé de développer un CPRC.

*Conclusion et limites
de notre étude:*

Le cancer de la prostate métastatique est une entité complexe par ses différentes composantes en partant du concept du développement hormono-dépendant de cette tumeur, sa réponse initiale positive au traitement et sa capacité à s'adapter par la suite à un environnement dépourvu d'androgènes. En dépit des nombreux arsenaux thérapeutiques pour la prise en charge du cancer de la prostate métastatique, la maladie progresse vers la résistance à la castration.

Le pronostic médiocre des patients atteints d'un CPRC, justifie les nouvelles stratégies thérapeutiques cherchant à personnaliser le traitement en fonction du statut de chaque patient afin d'améliorer leur qualité de vie et la survie globale. Une meilleure compréhension des facteurs de risque initiaux communs entre les patients présentant un CPRC est devenue actuellement une nécessité. Effectivement, elle permettrait d'optimiser le traitement de telle manière à s'adapter à chaque profil, tare et d'éviter les effets secondaires néfastes engendrés par l'hormonothérapie.

Selon notre étude, les facteurs prédictifs de la résistance à la castration seraient :

- Un stade haut risque selon les critères de LATITUDE
- PSA initial élevé
- PSA nadir (PSAn) > 1,17 ng/ml
- PAL élevé au moment du diagnostic > 129 UI/L
- Un délai court d'atteindre PSAn $\leq$ 9 mois

Ces différents facteurs s'avèrent indispensables dans la prise en charge de chaque cas de CPRC. Le médecin traitant, en tenant compte de ces éléments, pourrait accélérer la prise en charge en proposant une hormono-chiomiothérapie

d'emblée pour chaque patient ayant un PSA initial au-delà de 150 ng/ml et/ou une PAL > 129 UI/l et/ou un CaP métastatique de haut risque. Le médecin qui va prendre en charge (PEC) le malade pourrait également proposer des consultations plus rapprochées pour suivre l'évolution du PSA nadir dans le temps.

Limites de l'étude :

L'analyse statistique de notre travail a connu certaines limites :

- la taille de l'échantillon
- manque de données concernant certains facteurs de risque

Résumés

Résumé :

Titre : Les facteurs de risque de résistance du cancer de la prostate à l'hormonothérapie de première ligne.

Auteur : Fadwa Fatih

Mots clés : Cancer de la prostate résistant à la castration, facteurs de risque, hormonothérapie de première ligne, Maroc.

Introduction :

L'hormonothérapie est le pilier du traitement systémique du cancer de prostate métastatique. Cependant, la majorité des patients évoluent vers un CPRC.

L'objectif de ce travail est de dresser les facteurs prédictifs d'une résistance à la castration chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique traités par une hormonothérapie de 1^{ère} ligne.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique incluant 46 patients traités, pour un cancer de la prostate métastatique, par une hormonothérapie de première ligne à l'Hôpital Militaire Mohammed 5 de Rabat (HMMV) entre novembre 2013 et juillet 2018 (soit une période de 5 ans).

Les éléments analysés sont les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, les antécédents du patient, les données biologiques et radiologiques.

Résultats :

Les facteurs prédictifs de la résistance à la castration dans notre échantillon sont :

Un stade haut risque selon les critères de LATITUDE

PSA initial élevé

PSA nadir (PSAn) > 1,17 ng/ml

PAL élevé au moment du diagnostic > 129 UI/L

Un délai court d'atteindre PSAn $\leq$ 9 mois

Conclusion :

Les facteurs de risque prédictifs d'une résistance précoce au traitement hormonal de première ligne chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique dans notre série étaient similaires à ceux décrits dans la littérature.

Nous préconisons une PEC rapide d'emblée par une hormono-chimiothérapie chez tout patient atteint d'un cancer de la prostate métastatique et présentant l'un des éléments incriminés dans notre étude.

Abstract

Title: Risk factors for prostate cancer resistance to first-line androgen deprivation therapy (ADT).

Author: Fadwa Fatih

Keywords: Castration resistant prostate cancer, risk factors, androgen deprivation therapy, Morocco.

Introduction:

Androgen deprivation therapy is the mainstay of systemic treatment for metastatic prostate. However, the majority of patients progress to CRPC.

The aim of this study is to identify factors that predict castration resistance in men with locally advanced or metastatic prostate cancer treated with first line ADT.

Methods:

This is a retrospective and analytical study including 46 patients treated for advanced or metastatic prostate cancer with first-line ADT at the Military Hospital Mohammed 5 of Rabat (HMMV) between November 2013 and July 2018 (a period of 5 years).

The elements analyzed were sociodemographic, clinical, patient history, biological and radiological data Results :

Predictive factors for castration resistance in our sample are:

- A high-risk stage according to the LATITUDE criteria
- High initial PSA
- PSA nadir (PSAn) > 1.17 ng/ml
- Elevated PAL at diagnosis > 129 IU/L
- Short time to reach PSAn ≤ 9 months

Conclusion:

The risk factors predictive of early resistance to first-line hormonal therapy in patients with metastatic prostate cancer in our series were similar to those described in the literature.

We advocate early treatment with hormonal chemotherapy in any patient with metastatic prostate cancer who has any of the elements identified in our study.

ملخص

العنوان : عوامل خطر مقاومة سرطان البروستاتا للعلاج الهرموني للخط الأول

المؤلف: فدوى فاتيح

الكلمات المفتاحية: سرطان البروستاتا المقاوم للإخصاء، عوامل الخطورة، العلاج الهرموني للخط الأول، المغرب

المقدمة

العلاج الهرموني هو دعامة علاج سرطان البروستاتا واسع الانتشار، و لبعض حالات سرطان البروستاتا المتأخر موضعيا. غير أن غالبية المرضى يتطورون الى سرطان البروستاتا المقاوم للإخصاء يكمن هدف هذه الدراسة في جرد العوامل التنبؤية لمقاومة الإخصاء لذي اشخاص مصابين بسرطان البروستاتا المتأخر موضعيا او الواسع الانتشار الذين يخضعون للعلاج الهرموني المواد والأساليب يتعلق الأمر بدراسة تاريخية و تحليلية تضم 46 مريضا يعالجون بسبب سرطان البروستاتا المتأخر او الواسع الانتشار عن طريق العلاج الهرموني في المستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط بين نوفمبر 2013 و يوليو 2018 أي فترة 5 سنوات ، تتعلق العناصر التي تم تحليلها بالخصائص الاجتماعية الديموغرافية، والسريرية، و بسوابق المريض و بالمعطيات البيولوجية و الإشعاعية

النتائج

العوامل التنبؤية لمقاومة الإخصاء في العينة هي مرحلة عالية الخطورة وفقا لمعايير لاتينود مستضد البروستات الأولي النوعي عالي نظير مستضد البروستات النوعي < 1. 17 نانوغرام /ديسيلتر الفوسفاتيز القلوي < 129 وحدة دولية الترق فترة زمنية قصيرة للوصول إلى نظير مستضد البروستات النوعي < 9 شهور

خاتمة

العناصر التنبؤية لخطر المقاومة المبكرة للعلاج الهرموني للخط الأول لدى المرضى المصابين بسرطان البروستاتا المنتشر او المتأخر موضعيا في عينتنا ، كانت شبيهة بتلك الموصوفة في الدراسات ذات الصلة و نوصي بالعلاج السريع منذ البداية بالعلاج الهرموني- الكيميائي الذي كل مريض مصاب بسرطان البروستاتا المتأخر ظهرت عليه أحد العناصر المحددة في دراستنا.

Annexe

Fiche d'exploitation :

Patient n° :

- Age :
- Délai dg :
- Dg :
- ATCDS : Personnels : ATCD médicaux :
- ATCS chirurgicaux :
- ATCD Toxique :

Familiaux :

- Poids :
- IMC :
- Classification :
 - ➡ Clinique :
 - ➡ TR :
 - ➡ Histologique (score Gleason) :
 - ➡ IRM :
 - ➡ TNM :
 - ➡ Score Pirads :
 - ➡ Score d'Amico :

Biologie :

- PSA initial :
- Lactate déshydrogénase (LDH) :
- Phosphatase alcaline (PAL) :

- CRP :
- Castration chirurgicale / chimique :
 - ➡ Si chimique, préciser la molécule / continue / intermittente :
- Testostéronémie : Avant hormonothérapie :
 - Après hormonothérapie :
- PSA après hormonothérapie : 1^{ère} valeur : Date :
 - 2^{ème} valeur : Date :
 - 3^{ème} valeur : Date :
- PSA nadir :
- Le délai pour atteindre PSA nadir :
- Scintigraphie osseuse Tc99 : Initial :
 - Après résistance :
- TDM Thoraco-abdomino-pelvien (TAP): Initial:
 - Après resistance:
- Mortalité (si oui, la cause du décès) :

Bibliographie

- [1]. Mucci LA, Wilson KM, Giovannucci EL. Epidemiology of prostate cancer. *Pathol Epidemiol Cancer*. 2016;10(2):107-125. doi:10.1007/978-3-319-35153-7_9
- [2]. Kleinclauss F, Thiery-Vuillemin A. Prise en charge du cancer de la prostate oligo-métastatique. *Progrès en Urol*. 2019;29:S20-S34. doi:10.1016/s1166-7087(19)30167-8
- [3]. Le cancer de la prostate - Les cancers les plus fréquents. Accessed August 15, 2020. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
- [4]. American Cancer Society. Prostate Cancer What is prostate cancer ? *Am Cancer Soc*. Published online 2016:88.
- [5]. IARC. Morocco. Globocan 2018. 2019;136:1-2.
<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/504-morocco-factsheets.pdf>
- [6]. Recommandations pour la prise en charge du cancer de la prostate chez l'homme âgé : un travail du comité de cancérologie de l'association française d'urologie | Urofrance.<https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-pour-la-prise-en-charge-du-cancer-de-la-prostate-chez-lhomme>
- [7]. Boccon-Gibod L. Cancer de la prostate : stratégies diagnostique et thérapeutique. *EMC - Trait médecine AKOS*. 2006;1(1):1-7. doi:10.1016/s1634-6939(06)75444-8
- [8]. Tang et al. 2005. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone*. 2008;23(1):1-7. doi:10.1016/j.critrevonc.2012.05.003.Predicting

- [9]. Huggins C, Hodges C V. Studies on prostatic cancer i. the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941;1(4):293-297. doi:10.3322/canjclin.22.4.232
- [10]. Liao S. *Huggins, Charles Brenton (1901-1997), Surgeon and Nobel Laureate*. Vol 1. Oxford University Press; 2002. doi:10.1093/anb/9780198606697.article.1202114
- [11]. Hormonothérapie du cancer de la prostate - Société canadienne du cancer. Accessed August 15, 2020. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/treatment/hormonal-therapy/?region=qc>
- [12]. Hormone Therapy for Prostate Cancer (ADT) | Prostate Cancer Foundation. <https://www.pcf.org/about-prostate-cancer/prostate-cancer-treatment/hormone-therapy-prostate-cancer/>
- [13]. Park JC, Eisenberger MA. Advances in the Treatment of Metastatic Prostate Cancer. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(12):1719-1733. doi:10.1016/j.mayocp.2015.10.010.
- [14]. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1148-1159. doi:10.1200/JCO.2007.12.4487
- [15]. Uro-Genitale Uro-Gé.
- [16]. A V, M D. *Anatomie de La Prostate EMC Néphrologie-Urologie.*; 1993.
- [17]. Gary D S, Charles B B in C. *Traité de medecine interne.* (première édition français).

- [18]. Netter F.H, M.D. Atlas d'Anatomie Humaine. Masson, édition 2004.
- [19]. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981;2:35-49.
- [20]. C R, B S. *Imagerie de La Prostate : Indications , Applications et Perspectives* . Elsevier 2.; 2005.
- [21]. P P, A V, D M, X L, L L. Cancer de la prostate : les aspects cliniques , biologiques et histopathologiques utiles au radiologue . 2006;(JRadiol 2006; 87 :):189-200.
- [22]. RO F, M T. *Hypertrophie Benigne de La Prostate* . *Encyclopédie Médicale Chir (Editions Scientifiques et Médicales Nephrologie-Urologie)*. 18550th-A-10th ed.; 2000.
- [23]. L L, A V, D M, P P. Echographie et biopsies de la prostate . *J Radiologie* 2006 ; 87 : 201-9. In: Editions F. ; 2006:201-209.
- [24]. Michael S.Cookson et Brian W.Cross hinman's atlas of urologic surgery, chapter 72 , 545-550.
- [25]. Ittmann M. Anatomy and histology of the human and murine prostate. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(5).
doi:10.1101/cshperspect.a030346
- [26]. Couchou-meillot A, Chalard C, Bouchoucha R, Ambille M, Caliez O. Etude anatomique et comparative de la prostate de l ' homme , du chien et du rat . :1-15.
- [27]. Cnci O. Item 156 : Tumeurs de la prostate. 2002;307:1-8.
- [28]. HS - La prostate. Accessed April 2, 2021.
<https://www.histology.be/atlas/HSH/general/right/HS-Mal-GlAn-Prostat.htm>

- [29]. Histologie des organes. Accessed November 10, 2020. <https://doc-pedagogie.umontpellier.fr/MEDECINE/histologieLV/index.php?module=detail&subaction=res&vue=2&itm=43&resid=212&g=0&d=1>
- [30]. FOURNIER G., VALLERI A., CUSSENOT O. Cancer de la prostate. Epidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. Annales d'Urologie 2004.
- [31]. Dohle GR, Smit M, Weber RFA. Androgens and male fertility. *World J Urol.* 2003;21(5):341-345. doi:10.1007/s00345-003-0365-9
- [32]. Blanchard Y, Robaire B. Le mode d'action des androgenes et la 5 α -reductase. *Medecine/Sciences.* 1997;13(4):467-473. doi:10.4267/10608/401
- [33]. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol.* 2015;4(3):365-380. doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2015.05.02
- [34]. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte | Urofrance. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/physiologie-des-androgenes-chez-lhomme-adulte>
- [35]. ROMMERTS F.: Testosterone: An overview of biosynthesis, transport, metabolism and non genomic actions. In: Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. Nieschlag E., Behre H.M., eds., Cambridge, Cambridge University Press, 2004, 1-37.
- [36]. WILSON J.D., GRIFFIN J.E., RUSSELL D.W.: Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Endocr Rev*, 1993, 14, 577-593.
- [37]. Schulster M, Bernie AM, Ramasamy R. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian J. Androl.* 2016;18:435. doi: 10.4103/1008-682X.173932.

- [38]. Swerdloff RS, Wang C. Androgen deficiency and aging in men. *West J Med.* 1993;159(5):579-585.
- [39]. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: Minipuberty. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(2):73-80. doi:10.1159/000362414
- [40]. MULLER J., SKAKKEBAEK N.E.: The prenatal and postnatal development of the testis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1992, 6, 251-271.
- [41]. Antoniou-Tsigkos A, Zapanti E, Ghizzoni L, et al. Adrenal Androgens. [Updated 2019 Jan 5]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- [42]. LABRIE F.: Intracrinology. *Mol Cell Endocrinol*, 1991, 78, C113-118.
- [43]. Allen MJ, Sharma S. Physiology, Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) [Updated 2020 May 29]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500031/>.
- [44]. Miyamoto H, Messing EM, Chang C. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: Current status and future prospects. *Prostate.* 2004;61(4):332-353. doi:10.1002/pros.20115
- [45]. So AI, Hurtado-Coll A, Gleave ME. Androgens and prostate cancer. *World J Urol.* 2003;21(5):325-337. doi:10.1007/s00345-003-0373-9
- [46]. Jenster G, van der Korput HA, van Vroonhoven C, van der Kwast TH, Trapman J, Brinkmann AO. Domains of the human androgen receptor involved in steroid binding, transcriptional activation, and subcellular localization. *Mol Endocrinol.* 1991;5(10):1396-1404. .

- [47]. Griffin E, Mcphaul J, Wilson D, Medicine I. Resistance *. 2015;(November):1474-1478.
- [48]. Choong CS, Wilson EM. Trinucleotide repeats in the human androgen receptor: A molecular basis for disease. *J Mol Endocrinol.* 1998;21(3):235-257. doi:10.1677/jme.0.0210235
- [49]. Berg JM. DNA binding specificity of steroid receptors. *Cell.* 1989;57(7):1065-1068. doi:10.1016/0092-8674(89)90042-1
- [50]. BROWN T.R.: Androgen Action. In: Contemporary Endocrinology: Androgens in Health and Disease. Bagatell C.J., Bremner W.J., eds., Totowa, NJ, Humana Press Inc., 2003, 23-44.
- [51]. QUIGLEY C.A.: The androgen receptor: Physiology and physiopathology. In: Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. Nieschlag E., Behre H.M., eds., Berlin, Springer-Verlag, 1998, 33-106.
- [52]. ZHOU Z.X., KEMPPAINEN J.A., WILSON E.M.: Identification of three proline-directed phosphorylation sites in the human androgen receptor. *Mol Endocrinol*, 1995, 9, 605-615.
- [53]. Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, et al. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *Am J Hum Genet.* 1989;44(2):264-269.
- [54]. Lamb DJ, Weigel NL, Marcell M. Androgen receptors and their biology. *Vitam Horm.* 2001;62:199-230. doi:10.1016/s0083-6729(01)62005-3
- [55]. ROY A.K., LAVROSKY Y., SONG C.S., AL. E.: Regulation of androgen action. *Vitam Horm*, 1999, 55, 309-352.
- [56]. Pouj N. Action moléculaire des androgènes et relation structure-fonction du récepteur des androgènes. Published online 2000:793-802.

- [57]. FANG Y., FLISS A.E., ROBINS D.M., CAPLAN A.J.: Hsp90 regulates androgen receptor hormone binding affinity in vivo. *J Biol Chem*, 1996, 271, 28697-28702.
- [58]. Nguyen MM, Harmon RM, Wang Z. Characterization of karyopherins in androgen receptor intracellular trafficking in the yeast model. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(6):2768-2779. Published 2014 May 15.
- [59]. BERREVOETS C.A., DOESBURG P., STEKETEE K., TRAPMAN J., BRINKMANN A.O.: Functional interactions of the AF-2 activation domain core region of the human androgen receptor with the amino-terminal domain and with the transcriptional coactivator TIF2 (transcrip.
- [60]. CATO A.C., NESTL A., MINK S.: Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways. *Sci STKE*, 2002, 2002, RE9.
- [61]. Leotoing L, Leotoing L. La nucléophosmine , un nouveau partenaire du récepteur des androgènes . Implication dans le cancer de la prostate To cite this version : HAL Id : tel-00703383 Thèse. Published online 2012.
- [62]. PIETRAS R.J., SZEGO C.M.: Specific binding sites for oestrogen at the outer surfaces of isolated endometrial cells. *Nature*, 1977, 265, 69-72.
- [63]. Oudard S, Medioni J, Scotté F, Banu E. Actualité dans le cancer de la prostate. *Bull Cancer*. 2005;92(10):865-873.
- [64]. JEAN-F. TOMB, WHITE O, KERLAVAGE AR, et al. Enhanced Reader.pdf. *Nature*. 1997;388:539-547.
- [65]. Wang G, Zhao D, Spring DJ, Depinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev*. 2018;32(17-18):1105-1140. doi:10.1101/gad.315739.118
- [66]. England TN. Analyses of Cohorts of Twins from Sweden , Denmark , and Finland. *Medicine (Baltimore)*. 2000;343(2):78-85.

- [67]. Tomlins SA, Bjartell A, Chinnaiyan AM, et al. ETS Gene Fusions in Prostate Cancer: From Discovery to Daily Clinical Practice. *Eur Urol.* 2009;56(2):275-286. doi:10.1016/j.eururo.2009.04.036
- [68]. Zhang L, Jiao M, Li L, et al. Tumorspheres derived from prostate cancer cells possess chemoresistant and cancer stem cell properties. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(4):675-686. doi:10.1007/s00432-011-1146-2
- [69]. Les différents stades du cancer de la prostate | MediPedia. Accessed March 17, 2021. <https://fr.medipedia.be/cancer-prostate/evolution/les-differents-stades-du-cancer-de-la-prostate>
- [70]. Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. *Gene.* 2004;341(1-2):19-39. doi:10.1016/j.gene.2004.06.044
- [71]. Yin JJ, Pollock CB, Kelly K. Mechanisms of cancer metastasis to the bone. *Cell Res.* 2005 Jan;15(1):57-62. doi: 10.1038/sj.cr.7290266. PMID: 15686629.
- [72]. Wong SK, Mohamad NV, Giaze TR, Chin KY, Mohamed N, Ima-Nirwana S. Prostate cancer and bone metastases: The underlying mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10). doi:10.3390/ijms20102587
- [73]. Baade PD, Youlten DR, Krnjacki LJ. International epidemiology of prostate cancer: Geographical distribution and secular trends. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53(2):171-184. doi:10.1002/mnfr.200700511
- [74]. Mr. Youssef EL FELLAH Thèse numéro 124/17.
- [75]. Registry RC. 36 910 558. 2020;747:19-20.

- [76]. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *Am J Mens Health*. 2018;12(6):1807-1823. doi:10.1177/1557988318798279
- [77]. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(12):1-19. doi:10.1101/cshperspect.a030361
- [78]. Hatcher D, Daniels G, Osman I, Lee P. *Molecular Mechanisms Involving Prostate Cancer Racial Disparity*. Vol 1.; 2009.
www.ajtr.org/AJTR904002
- [79]. Robbins CM, Hooker S, Kittles RA, Carpten JD. EphB2 SNPs and sporadic prostate cancer risk in African American Men. *PLoS One*. 2011;6(5):1-5. doi:10.1371/journal.pone.0019494
- [80]. Wu I MCD in prostate cancer in AA men: what primary care physicians can do. *CCJM* 2012 M-20. doi: 10. 3949/ccjm. 79a. 11001. P 22550073. No Title.
- [81]. Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O. Prostate cancer. Epidemiology. Risk factors. Pathology. *Ann Urol (Paris)*. 2004;38(5):187-206. doi:10.1016/j.anuro.2004.07.001
- [82]. Cussenot O, Cancel-tassin G. M / S : médecine sciences Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate Genetic susceptibility to prostate cancer Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. Published online 2021.
- [83]. Principaux repères sur l'obésité et le surpoids.
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

- [84]. Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *J Am Med Assoc.* 2007;298(19):2275-2280. doi:10.1001/jama.298.19.2275
- [85]. Chu DI, De Nunzio C, Gerber L, et al. Predictive value of digital rectal examination for prostate cancer detection is modified by obesity. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011;14(4):346-353. doi:10.1038/pcan.2011.31
- [86]. Jones JS. Re: Virtual Cystoscopy by Intravesical Instillation of Dilute Contrast Medium: Preliminary Experience. T. A. Kishore, G. K. George and S. Bhat *J Urol*, 175: 870-874, 2006. *J Urol.* 2006;176(3):1251. doi:10.1016/j.juro.2006.04.065
- [87]. Venkateswaran V, Haddad AQ, Fleshner NE, et al. Association of diet-induced hyperinsulinemia with accelerated growth of prostate cancer (LNCaP) xenografts. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(23):1793-1800. doi:10.1093/jnci/djm231
- [88]. Cox ME, Gleave ME, Zakikhani M, et al. Insulin Receptor Expression by Human Prostate Cancers. 2009;40(August 2008). doi:10.1002/pros.20852
- [89]. Mantzoros CS, Tzonou A, Signorello LB, Stampfer M, Trichopoulos D, Adami HO. Insulin like growth factor 1 in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Br J Cancer.* 1997;76(9):1115-1118. doi:10.1038/bjc.1997.520
- [90]. Carruba G. Estrogen and prostate cancer: An eclipsed truth in an androgen-dominated scenario. *J Cell Biochem.* 2007;102(4):899-911. doi:10.1002/jcb.21529

- [91]. Yao S, Till C, Kristal AR, et al. Serum estrogen levels and prostate cancer risk in the prostate cancer prevention trial: A nested case-control study. *Cancer Causes Control*. 2011;22(8):1121-1131. doi:10.1007/s10552-011-9787-7
- [92]. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: Weighing the evidence. *Eur Urol*. 2013;63(5):800-809. doi:10.1016/j.eururo.2012.11.013
- [93]. Skinner HG, Schwartz GG. Serum calcium and incident and fatal prostate cancer in the national health and nutrition examination survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(9):2302-2305. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0365
- [94]. Elghany, Naima Abd, et al. "Occupation, Cadmium Exposure, and Prostate Cancer." *Epidemiology*, vol. 1, no. 2, 1990, pp. 107–115. JSTOR www.jstor.org/stable/20065640. A 14 J 2021. No Title.
- [95]. van den Brandt PA, van't Veer P, Alexandra Goldbohm R, et al. A Prospective Cohort Study on Dietary Fat and the Risk of Postmenopausal Breast Cancer. *Cancer Res*. 1993;53(1):75-82.
- [96]. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(5):391-398. doi:10.1093/jnci/94.5.391
- [97]. Latest research on tomatoes, lycopene & prostate cancer | World Cancer Research Fund International. Accessed January 14, 2021. <https://www.wcrf.org/int/blog/articles/2014/12/latest-research-tomatoes-lycopene-prostate-cancer>
- [98]. Ravery V. Cancer de la prostate. *Cancer la prostate*. 2003;(Springer-Verlag France , Paris).

- [99]. Chen S, Ruan Q, Bedner E, et al. Effects of the flavonoid baicalin and its metabolite baicalein on androgen receptor expression , cell cycle progression and apoptosis of prostate cancer cell lines. Published online 2001:293-304.
- [100]. Chu Q, Lee DTW, Tsao SW, Wang X, Wong YC. S-allylcysteine , a water-soluble garlic derivative , suppresses the growth of a human androgen-independent prostate cancer xenograft , CWR22R , under in vivo conditions. Published online 2006:925-932. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06639.x
- [101]. Cao S, Liu L, Yin X, Wang Y, Liu J, Lu Z. Coffee consumption and risk of prostate cancer : a meta-analysis of prospective cohort studies. 2014;35(2):256-261. doi:10.1093/carcin/bgt482
- [102]. Discacciati A, Wolk A. Lifestyle and Dietary Factors in Prostate Cancer Prevention. doi:10.1007/978-3-642-45195-9
- [103]. Matsushita M, Fujita K. Influence of Diet and Nutrition on Prostate Cancer. 2020;(Ci):1-18.
- [104]. Debes JD, Tindall DJ. The role of androgens and the androgen receptor in prostate cancer. 2002;187:1-7.
- [105]. Stocks T, Rinaldi S, Bergh A, Kaaks R. Androgens and Prostate Cancer Risk : A Prospective Study. 2007;1237(February):1230-1237. doi:10.1002/pros
- [106]. Hormones E, Cancer P, Group C, Hormones TE, Collaborative PC. Endogenous Sex Hormones and Prostate Cancer : A Collaborative Analysis of 18 Prospective Studies. 2008;100(3). doi:10.1093/jnci/djm323

- [107]. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and Prostate Cancer Survival and Recurrence. 2011;02115.
- [108]. Zuccolo L, Harris R, Gunnell D, et al. Height and Prostate Cancer Risk : A Large Nested Case-Control Study (ProtecT) and Meta-analysis. 2008;17(September). doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0342
- [109]. A NE. participant data reveals an association between circulating levels of University of Bristol - Explore Bristol Research. Published online 2016.
- [110]. Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, et al. French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Prostate cancer. *Prog en Urol*. 2018;28(12):S79-S130. doi:10.1016/j.purol.2018.08.011
- [111]. Richie, J.P., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42: 365.
- [112]. Carvalhal, G.F., et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*, 1999. 161: 835.
- [113]. Okotie, O.T., et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 2007. 70: 1117.
- [114]. Le curage ganglionnaire dans le cancer de la prostate : une mise au point du comité de cancérologie de l'association française d'urologie | Urofrance. Accessed March 17, 2021.
- [115]. Pneumologie S De. Diagnostic et bilan d ' extension. Published online 2007:11-13.
- [116]. Cancer de la prostate. *La revue du praticien* 1994, 44,5 : 573-622.

- [117]. Haute Autorité de Santé. Référentiel de pratiques: Détection précoce du cancer de la prostate. Published online 2013.
http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/urologie/D2_uro_005/co/Module_HBP_2.html
- [118]. Dépistage du cancer de la prostate | Urofrance. Accessed January 19, 2021. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/dépistage-du-cancer-de-la-prostate>.
- [119]. Ploussard G, de la Taille A. The role of prostate cancer antigen 3 (PCA3) in prostate cancer detection. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(10):1013-1020. doi:10.1080/14737140.2018.1502086
- [120]. Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(17):5103-5108. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-0700
- [121]. Dosage du [-2]proPSA et calcul du Phi dans le cancer de la prostate | Eurofins Biomnis. Accessed January 22, 2021. <https://www.eurofins-biomnis.com/fr-int/biomnis-live/lumière-sur-international/dosage-2proPSA-calcul-phi-cancer-de-prostate/#>
- [122]. Srinivas pentyala1-4, terry whyard2, sahana pentyala1, john muller1, john pfail1, sunjit parmar1, carlos g. Helguero1 and sardar khan2 4. Prostate cancer markers: An update (Review). doi:10.3892/br.2016.586

- [123]. PARTIE C. Chapitre I. Apport de l'imagerie dans le cancer de prostate. | Urofrance. Accessed January 23, 2021. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/partie-c-chapitre-i-apport-de-limagerie-dans-le-cancer-de-prostate>
- [124]. Biparametric MRI May Suffice for Prostate Cancer Detection - Renal and Urology News. Accessed January 24, 2021. <https://www.renalandurologynews.com/home/news/urology/prostate->.
- [125]. Tombal B, Rezazadeh A, Therasse P, Van Cangh PJ, Vande Berg B, Lecouvet FE. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton enables objective measurement of tumor response on prostate cancer bone metastases. *Prostate* 2005;65(2):178—87.
- [126]. KUSS R. Traitement du cancer de la prostate. *Presse Med.* 1951;59(27):545.
- [127]. Imagerie du cancer de la prostate: IRM et imagerie nucléaire | Urofrance. Accessed January 24, 2021. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/imagerie-du-cancer-de-la-prostate-irm-et-imagerie-nucleaire>.
- [128]. bilan d'extension du cancer de la prostate -Intérêt du PET SCAN choline. Accessed January 24, 2021. <https://urologie-davody.fr/cancer-de-la-prostate/diagnostic/interet-du-pet-scan-choline/>.
- [129]. Benefits of PSMA-PET scans for prostate cancer diagnosis | PCFA. Accessed January 24, 2021. <https://www.prostate.org.au/news-media/news/benefits-of-psma-pet-scans-for-prostate-cancer-diagnosis/>
- [130]. Thomas TS, Pachynski RK. *Treatment of Advanced Prostate Cancer*.
- [131]. Shim M, Bang WJ, Oh CY, Lee YS, Cho JS. Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the

chemical castration of patients with prostate cancer: Goserelin versus triptorelin versus leuprolide. *Investig Clin Urol*. 2019;6.

- [132]. Small EJ, McMillan A, Meyer M, Chen L, Slichenmyer WJ, Lenehan PF, et al. Serum prostate-specific antigen decline as a marker of clinical outcome in hormone-refractory prostate cancer patients: association with progression- free survival, pain end points .
- [133]. Terris MK, Klonecke AS, McDougall IR, Stamey TA. Utilization of bone scans in conjunction with prostate-specific antigen levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 1991;32:1713—7.
- [134]. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281: 1591—7.
- [135]. Crook JM, Szumacher E, Malone S, Huan S, Segal R. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* 1999;53:530—4.
- [136]. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al: Development of a second-generation antian-drogen for treatment of advanced prostate cancer, *Science* 324:787—790, 2009.
- [137]. Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M, et al: Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer, *Cancer Res* 71:6019—6029, 2011.
- [138]. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2020 Update:

- Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer[Formula presented]. *Eur Urol*. 2021;79(2):263-282. doi:10.1016/j.eururo.2020.
- [139]. Puente J, Grande E, Medina A, Maroto P, Lainez N, Arranz JA. Docetaxel in prostate cancer: a familiar face as the new standard in a hormone-sensitive setting. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(5):307-318. doi:10.1177/1758834017692779.
- [140]. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase III trial - FIRSTANA. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3189-3197. doi:10.1200/JCO.2016.
- [141]. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *n engl j med*. 2010;363(5):411-433. doi:10.1056/NEJMoa1001294.
- [142]. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate - 19/12/20 French ccAFU guidelines – update 2020–2022: prostate cancer Doi : 10.1016/S1166-7087(20)30752-1 F. Rozet a, b, * , P. Mongiat-Artus .
- [143]. *Prog Urol*, 2020, 12, 30, S136, suppl. 12S.
- [144]. Merseburger AS, Alcaraz A, von Klot CA. Androgen deprivation therapy as backbone therapy in the management of prostate cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9:7263-7274. doi:10.2147/OTT.S117176
- [145]. Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. Published online 2013. doi:10.1038/onc.2013.206

- [146]. Tamada S, Iguchi T, Kato M, et al. *Time to Progression to Castration-Resistant Prostate Cancer after Commencing Combined Androgen Blockade for Advanced Hormone-Sensitive Prostate Cancer*. Vol 9.; 2018. Accessed March 28, 2021. www.oncotarget.com
- [147]. Ibrahim Nourine. In uence des comorbidités sur la prise en charge du diabète de type 2 de la personne âgée. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2016. hal-01932239.
- [148]. American Cancer Society. Facts & Figures 2021. American Cancer Society. Atlanta, Ga. 2021. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> on March 15, 2019. Noone AM, Howla.
- [149]. Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: A longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiol.*2012;36(6):e349-e353. doi:10.1016/j.canep.2012.07.012.
- [150]. Thurin NH, Rouyer M, Gross-Goupil M, et al. Epidemiology of metastatic castration-resistant prostate cancer: A first estimate of incidence and prevalence using the French nationwide healthcare database. *Cancer Epidemiol.* 2020;69. doi:10.1016/j.canep.2020.101833
- [151]. España S, de Olza MO, Sala N, et al. Psa kinetics as prognostic markers of overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *Cancer Manag Res.* 2020;12:10251-10260. doi:10.2147/CMAR.S270392
- [152]. Lin TT, Chen YH, Wu YP, et al. Risk factors for progression to castration-resistant prostate cancer in metastatic prostate cancer patients. *J Cancer.* 2019;10(22):5608-5613. doi:10.7150/jca.30731

- [153]. Sanjoy Kumar Sureka, Ruchir Maheshwari, Shalini Agnihotri, Nilay Mitash, Shamim Ahmad & Anil Mandhani Predictors for progression of metastatic prostate cancer to castration resistant prostate cancer in Indians.
- [154]. 7. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, Verbel DA, McMillan A, Regan K, et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3972-82. metastatic castration-resistant prostate cancer.
- [155]. Tørring ML, Frydenberg M, Hansen RP, Olesen F, Vedsted P (2013) Evidence of increasing mortality with longer diagnostic intervals for five common cancers: a cohort study in primary care. *Eur J Cancer* 49(9):2187–2198.
- [156]. O'Brien D, Loeb S, Carvalhal GF, McGuire BB, Kan D, Hofer MD, Casey JT, Helfand BT, Catalona WJ (2011) Delay of surgery in men with low risk prostate cancer. *J Urol* 185: 2143–2147.
- [157]. Christiaan Stevens, BSc, MSc, MD, FRCPC;* Susan J. Bondy, PhD;† D. Andrew Loblaw, BSc, MD, MSc, FRCPC CW times in prostate cancer diagnosis and radiation treatment *CUAJ* Volume 4 No. 4 August 10. ind. 2437/22/10 9:48 P. *Wait Times in Prostate Cancer Diagnosis and Radiation Treatment* *CUAJ* Volume 4 No. 4 August 10. Indd 2437/22/10 9:48 PM.; 2010.
- [158]. Flanagan J, Gray PK, Hahn N, et al. Presence of the metabolic syndrome is associated with shorter time to castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(4):801-807. doi:10.1093/annonc/mdq443
- [159]. Mp79-18 impact of metabolic diseases and drugs on prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy Jiun-Hung Geng*, Mark

Pomerantz, Kathryn Penney, Junaid Nabi, Christopher Sweeney, Lorelei Mucci, Adam Kibel, Boston, MA. 2020;203(4):2020.

- [160]. Spratt DE, Zhang C, Zumsteg ZS, Pei X, Zhang Z, Zelefsky MJ. Metformin and prostate cancer: Reduced development of castration-resistant disease and prostate cancer mortality. *Eur Urol.* 2013;63(4):709-716. doi:10.1016/j.eururo.2012.12.004
- [161]. Moreira DM, Aronson WJ, Terris MK, et al. Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy: Results from the SEARCH database. *Cancer.* 2014;120(2):197-204. doi:10.1002/cncr.28423
- [162]. Yasutaka Yamada, Shinichi Sakamoto, Yoshiyasu Amiya, Makoto Sasaki¹, Takayuki Shima, Akira Komiya, Noriyuki Suzuki, Koichiro Akakura, Tomohiko Ichikawa HN. Treatment strategy for metastatic prostate cancer with extremely high PSA level: reconsidering the value of vintage therapy.
- [163]. Sureka SK, Maheshwari R, Agnihotri S, Mitash N, Ahmad S, Mandhani A. Predictors for progression of metastatic prostate cancer to castration-resistant prostate cancer in Indians. *Indian J Med Res Suppl.* 2016;143(May):68-73. doi:10.4103/0971-5916.191783
- [164]. Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, et al. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naïve metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHAARTED and LATITUDE trial. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2018;36(4):158.e13-158.e20. doi:10.1016/j.urolonc.2017.12.009
- [165]. Sasaki T, Onishi T, Hoshina A. Nadir PSA level and time to PSA nadir following primary androgen deprivation therapy are the early survival

- predictors for prostate cancer patients with bone metastasis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011; 14(3): 248-52.
- [166]. Lin TT, Chen YH, Wu YP, et al. Risk factors for progression to castration-resistant prostate cancer in metastatic prostate cancer patients. *J Cancer.* 2019;10(22):5608-5613. doi:10.7150/jca.30731.
- [167]. Huang S, Bao B, Wu M, et al. Impact of Prostate-Specific Antigen (PSA) Nadir and Time to PSANadir on Disease Progression in Prostate CancerTreated With. 2011;1197(100). doi:10.1002/pros.21334
- [168]. Li GJ, Huang C, Song G, Li XS, Song Y, Zhou LQ. Predictive factor analysis of time to progression of castration-resistant prostate cancer after androgen deprivation therapy. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2017; 49(4): 657-662.
- [169]. Ji G, Song G, Huang C, He S, Zhou L. Rapidly decreasing level of prostate-specific antigen during initial androgen deprivation therapy is a risk factor for early progression to castration-resistant prostate cancer: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).*
- [170]. Isaraworawanich Y, Tangpaitoon T, Vanichakarn D, Noppakulsatit P. PSA Nadir and Time to PSA Nadir Following Androgen Deprivation Therapy are the Predictors for Castration-Resistant Prostate Cancer in Patients with Metastatic Prostate Cancer. 2021;1(1):1-5.
- [171]. Lv W, Shang H, Pei X, et al. A simple prognostic model involving prostate-specific antigen, alkaline phosphatase and albumin for predicting the time required to progress to castration-resistant prostate cancer in patients who received androgen deprivation therapy. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(1):61-67. doi:10.1007/s11255-016-1456-z

- [172]. Western Pacific Region Index Medicus. Accessed March 11, 2021.
<http://wprim.whooc.org.cn/admin/article/articleDetail?WPRIMID=709610&articleId=710095>
- [173]. Lv W, Shang H, Pei X, et al. A simple prognostic model involving prostate-specific antigen, alkaline phosphatase and albumin for predicting the time required to progress to castration-resistant prostate cancer in patients who received androgen deprivation.
- [174]. Western Pacific Region Index Medicus.
<http://wprim.whooc.org.cn/admin/article/articleDetail?WPRIMID=709610&articleId=710095>.
- [175]. Mori K, Janisch F, Parizi MK, et al. Prognostic value of alkaline phosphatase in hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(2):247-257.
doi:10.1007/s10147-019-01578-9.
- [176]. Fukuokaya W, Kimura T, Honda M, et al. Prognostic significance of lactate dehydrogenase-5 expression in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy and androgen receptor axis-targeted agents. *J Clin Oncol*. 2019;37(7_suppl):300-300.
doi:10.1200/jco.2019.37.7_suppl.300
- [177]. Kobayashi T, Namitome R, Hirata Y, et al. Serum Prognostic Factors of Androgen-deprivation Therapy among Japanese Men with De Novo Metastatic Prostate Cancer. *Anticancer Res*. 2019;39(6):3191-3195.
doi:10.21873/anticancer.13457
- [178]. Clézardin Philippe. Pathophysiology of bone metastases and new molecular targets involved in bone remodelling. *Bulletin du Cancer*. nov 2013;100(11):1083-91.

- [179]. Guinney J, Wang T, Laajala TD, et al. Prediction of overall survival for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: development of a prognostic model through a crowdsourced challenge with open clinical trial data. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):132-142.
doi:10.1016/S1470-2045(16)30560-5
- [180]. Ji G, Song G, Huang C, He S, Zhou L. Guangjie Ji, MD, Gang Song, MD, PhD , Cong Huang, MD, Shiming He, PhD, Liqun Zhou, MD, PhD. :1-5.
- [181]. Akbay E, Bozlu M, Çayan S, Kara PÖ, Tek M. Prostate-specific antigen decline pattern in advanced prostate cancer receiving androgen deprivation therapy and relationship with prostate-specific antigen progression. 2017;5538(May). doi:10.1080/13685538.2017.
- [182]. Huang F-M, Li X-H, Liang Y. [Risk factors for early castration-resistant prostate cancer after androgen deprivation therapy for bone-metastatic prostate cancer]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2018;24(8):690-694.
<http://europepmc.org/abstract/MED/30173426>.
- [183]. Guo-Wen Lin, Ding-Wei Ye, Hui-Xun Jia, Bo Dai, Hai-Liang Zhang, Yao Zhu, Guo-Hai Shi, Chun-Guang Ma. Development of a preliminary nomogram to predict progression of bone scan for castration-resistant prostate cancer.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفى الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة : 2021

رقم: 125

عوامل خطر مقاومة سرطان البروستاتا للعلاج الهرموني للخط الأول

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة فدوى فاتيح

المزودة في 30 يناير 1996 بتمارة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان البروستاتا؛ الإخصاء؛ عوامل الخطر؛ العلاج الهرموني للخط الأول؛ المغرب

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد أحمد عامر
مشرف	أستاذ في جراحة المسالك البولية السيد محمد علمي
عضو	أستاذ في جراحة المسالك البولية السيد رشيد الطنز
عضو	أستاذ في علم الأورام الطبية السيد هاشم السائع
عضو	أستاذ في جراحة المسالك البولية السيد محمد المرجاني
	أستاذ في الطب الإشعاعي