

THÈSE
Pour le
DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

François-Xavier RIO-SCHMIDT

Né le 28 octobre 1985

Présentée et soutenue publiquement le 28 Juin 2012

Cancer de la prostate : revue d'informations
pour le pharmacien d'officine

Président : M. Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie thérapeutique
Directeur de thèse : M. Christos ROUSSAKIS, Professeur de Biologie cellulaire et de
Génétique moléculaire
Membre du jury : M. François GAMBART, Docteur en Pharmacie

Tables des matières

1. REMERCIEMENTS	Erreur ! Signet non défini.
2. Liste des figures	4
3. PREAMBULE	5
4. LA PROSTATE	7
4.1. Histoire de la prostate	7
4.2. Généralités	9
4.2.1. Anatomie.....	9
4.2.2. Histologie.....	11
4.2.3. Physiologie.....	12
4.2.4. Hormono-dépendance	13
4.2.5. Principales pathologies liées à la prostate.....	13
4.2.5.1. La prostatite.....	13
4.2.5.2. L'hypertrophie bénigne de la prostate	15
5. Le cancer de la prostate	16
5.1. Qu'est-ce que le cancer ?	16
5.2. Classification des cancers	17
5.3. La situation en 2012	19
5.4. Biologie du cancer. Généralités	22
5.4.1. Les facteurs promoteurs de cancer.....	22
5.4.1.1. Les carcinogènes exogènes	23
5.4.1.2. Les carcinogènes endogènes	26
5.4.2. Les facteurs génétiques impliqués dans le processus de cancérisation.....	27
5.4.2.1. Les gènes impliqués dans la survenue du cancer	28
5.4.2.1.1. Les gènes de métabolisation des carcinogènes exogènes.....	28
5.4.2.1.2. Les gènes de réparation de l'ADN.....	28
5.4.2.2. Les gènes du cancer : les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur.....	29
5.4.2.2.1. Les proto-oncogènes	29
5.4.2.2.2. Les gènes suppresseurs de tumeur ou anti-oncogènes	30
5.4.2.2.3. Les gènes de dissémination métastatique	30
5.4.2.2.4. Les gènes de résistance à la chimiothérapie.....	31
5.4.2.2.5. Transformation d'une cellule saine en cellule cancéreuse.....	32
5.5. Spécificités du cancer de la prostate	35
5.5.1. Epidémiologie.....	35
5.5.2. Facteurs de risques.....	37
5.5.2.1. Le facteur héréditaire.....	37
5.5.2.2. L'âge	38
5.5.2.3. Facteur ethno-géographique.....	39
5.5.2.4. Les facteurs exogènes.....	40
5.5.3. Histopathologie.....	40
5.5.3.1. Classification histologique.....	40
5.5.3.2. Le score de Gleason	41
5.5.3.3. Les lésions précancéreuses ou HGPIN	42
5.5.3.4. Les adénocarcinomes	44
5.5.3.5. Les marqueurs d'agressivité tumorale	45
5.5.3.6. Evolution du cancer de la prostate.....	47
5.5.4. Diagnostic.....	48
5.5.4.1. Le dépistage actuel et ses outils.....	48
5.5.4.1.1. Le toucher rectal	48
5.5.4.1.2. Le PSA ou Prostatic Specific Antigen.....	50
5.5.4.2. Le dépistage futur et ses nouveaux marqueurs	51
5.5.4.2.1. Le PCA3 urinaire	51
5.5.4.2.2. Les isoformes du PSA.....	52

5.5.4.2.3.	La kalllicréine hK2	52
5.5.4.2.4.	L'EPCA-2	52
5.5.4.2.5.	La sarcosine.....	53
5.5.4.2.6.	Le PSCA.....	53
5.5.4.2.7.	L'AMACR	54
5.5.4.2.8.	Les gènes de fusion Tmprss2-ERG	54
5.5.4.2.9.	L'hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeurs.....	54
5.5.4.3.	Le dépistage en France et les recommandations	54
5.5.4.4.	Diagnostic positif du cancer.....	55
5.5.4.4.1.	Les biopsies prostatiques.....	55
5.5.4.4.2.	L'échographie prostatique.....	57
5.5.4.4.3.	L'Imagerie par Résonance Magnétique.....	57
5.5.4.5.	La stratification du risque et le bilan d'extension.....	58
5.5.4.5.1.	Les tables de Partin.....	58
5.5.4.5.2.	Classification de D'Amico	58
5.5.4.5.3.	Les calculateurs de risque.....	59
5.5.4.5.4.	Le bilan d'extension	59
5.5.5.	Les traitements du cancer de la prostate	61
5.5.5.1.	Les stratégies thérapeutiques.....	61
5.5.5.2.	Les traitements de référence	62
5.5.5.2.1.	Les traitements curatifs	62
5.5.5.2.2.	Les traitements palliatifs.....	68
5.5.5.2.3.	Les nouveaux traitements.....	69
6.	Le rôle du pharmacien d'officine face au cancer de la prostate.....	71
6.1.	Prise en charge de l'ensemble des patients.....	72
6.1.1.	Mesures hygiéno-diététiques.....	72
6.1.1.1.	La quantité totale d'énergie absorbée et l'adiposité.....	74
6.1.1.2.	Les graisses alimentaires.....	74
6.1.1.2.1.	Les graisses saturées.....	74
6.1.1.2.2.	Les acides gras polyinsaturés.....	74
6.1.1.3.	Les produits laitiers, calcium et vitamine D	75
6.1.1.4.	Le soja.....	75
6.1.1.5.	Fruits et légumes	76
6.1.1.6.	Le thé vert.....	77
6.1.1.7.	Minéraux et vitamines.....	77
6.1.2.	Les compléments alimentaires.....	78
6.2.	Prise en charge d'un patient atteint d'un cancer localisé à un stade peu avancé. 81	81
6.2.1.	Place de la surveillance active.....	81
6.2.2.	Rôle des inhibiteurs de 5 α pharéductase.....	82
6.3.	Prise en charge d'un patient atteint d'un cancer localisé et traité de manière curative.....	83
6.3.1.	Impact sur la qualité de vie.....	83
6.3.1.1.	Incontinence urinaire.....	83
6.3.1.1.1.	Les gammes de protections urinaires.....	84
6.3.1.1.2.	Les chirurgies de la continence	85
6.3.1.2.	La sexualité.....	86
6.3.1.2.1.	Les traitements médicamenteux de la dysfonction érectile.....	87
6.3.1.2.2.	La chirurgie compensatrice de la dysfonction érectile	90
6.4.	Prise en charge d'un patient atteint d'un cancer métastatique.....	91
6.4.1.	Le risque cardiovasculaire	92
6.4.2.	Le risque métabolique.....	92
6.4.3.	Le risque osseux	93
7.	Perspectives	94
8.	Annexes.....	96
9.	Bibliographie.....	104

1. Liste des figures

FIGURE 1: L'APPAREIL GENITAL MASCULIN ET LA PROSTATE	11
FIGURE 2 : VUE LATERALE DE L'APPAREIL GENITAL MASCULIN LORS D'UN TOUCHER RECTAL.....	49
FIGURE 3 : REALISATION D'UNE BIOPSIE PROSTATIQUE EN POSITION DE DECUBITUS DORSAL	56
FIGURE 4 : PROSTATECTOMIE TOTALE PAR VOIE TRANS-URETRALE	63
FIGURE 5 : APPAREIL DE RADIOTHERAPIE EXTERNE	65
FIGURE 6 : PROTOCOLE DE CURIETHERAPIE	66
FIGURE 7 : MISE EN PLACE D'UNE SONDE HIFU	70
FIGURE 8 : PRESENTATION COMMERCIALE ARKOPHARMA® : PEPINS DE COURGE	79
FIGURE 9: PRESENTATION COMMERCIALE TADENAN®.....	80
FIGURE 10 : PRESENTATION COMMERCIALE PERMIXON®.....	80
FIGURE 11 : PRESENTATION COMMERCIALE ARKOPHARMA® : SERENOA REPENS	81
FIGURE 12 : CONFIANCE® ETUI PENIEN ET PROTECTION	84
FIGURE 13 : CONFIANCE® SLIP ABSORBANT	85
FIGURE 14 : PRESENTATION COMMERCIALE CIALIS®, LEVITRA®, VIAGRA®.....	87
FIGURE 15 : PRESENTATION COMMERCIALE EDEX®.....	90
FIGURE 16 : IMPLANT PENIEN AMS AMBYCOR	91

2. PREAMBULE

C'est à l'issue de six années d'études en pharmacie que l'on peut exercer le métier de pharmacien d'officine. Occupant une place prépondérante dans la validation et la délivrance des ordonnances prescrites par les médecins, il joue avant tout un rôle central dans le conseil que requiert la prise de médicaments par le patient. Interlocuteur privilégié de ce dernier, son expertise garantit l'efficacité du traitement choisi, que la pathologie soit bénigne ou plus grave, à l'image du cancer.

En l'espèce, le développement des enseignements consacrés au cancer souligne l'importance croissante que revêt cette maladie complexe contre laquelle médecine et pharmacie sont conjointement engagées. La spécificité du cancer concerne aussi bien la prévention, le diagnostic et les traitements mis en œuvre, ce qui nécessite une forte implication du pharmacien auprès des patients.

Les stages que j'ai effectués en officine m'ont permis de découvrir la dimension relationnelle de ce travail au sein duquel le contact avec les patients - population très variée bien que majoritairement féminine - constitue un élément fondamental. De plus, ces expériences m'ont aussi fait prendre conscience des difficultés à appréhender certaines pathologies, notamment celles relatives à la prostate. En effet, les pathologies prostatiques suscitent de nombreuses interrogations chez les patients. A cet égard, il est donc nécessaire que les pharmaciens d'officine jouissent d'une vision globale de ces pathologies afin d'apporter des réponses concrètes et précises aux questions posées sur ce sujet.

Cette thèse a pour but d'analyser le rôle du pharmacien d'officine face au cancer de la prostate. Il convient, tout d'abord, d'opérer quelques rappels anatomiques et physiologiques de la prostate avant d'énoncer les principales pathologies liées à cet organe (I). Ensuite, une étude approfondie des mécanismes de la cancérogenèse permettra de cerner les enjeux pharmaceutiques avec acuité, autour d'un examen des spécificités du cancer de la prostate, notamment au niveau de son diagnostic et de son traitement (II). Enfin, la place du pharmacien dans la prise en charge du patient sera expliquée selon le degré de gravité du cancer, localisé ou métastatique (III).

La prétention de ce travail ne vise pas l'exhaustivité. Cependant, la modestie de son objectif ne doit pas se confondre avec une présentation simplificatrice ou caricaturale. Au contraire, sa finalité est de fournir une vision d'ensemble du cancer de la prostate, offrant une grille de lecture permettant de mener une action efficace de prévention et d'orientation médicale. Cette vocation se conjugue avec la volonté d'aider le pharmacien d'officine à répondre avec pertinence aux inquiétudes des patients atteints par cette maladie, dans un souci légitime d'amélioration constante de leur quotidien.

3. LA PROSTATE

3.1. Histoire de la prostateⁱ

C'est à Alexandrie, au III^e siècle avant J.-C., que débute l'histoire de la prostate. Hérophile de Chalcédoine, médecin de l'école d'Alexandrie, effectue ses premières dissections humaines. Il est alors accusé de pratiquer de véritables vivisections humaines... Après avoir consigné le résultat de ses recherches dans un traité d'anatomie qui disparaîtra dans l'incendie de la bibliothèque d'Alexandrie, Hérophile analyse l'existence de deux corps distincts, appelés *parastates*, "qui se tiennent à côté". Déjà, l'étymologie et la terminaison *state* annoncent le nom définitif de l'organe.ⁱⁱ

De nombreux siècles s'écoulent. C'est à la Renaissance, sous le scalpel des anatomistes et des artistes, que réapparaît la prostate. Léonard de Vinci ne représente pourtant sur aucun de ses dessins anatomiques le fameux organe. Au milieu du XVI^e siècle, Nicolo Massa fait mention de la prostate comme lubrificateur de la vessie. Si cette fonction est jugée fantaisiste de nos jours, ce fut néanmoins la première affirmation d'une certaine utilité de la prostate.

L'anatomiste André Vésale publie, en 1543, ses illustrations anatomiques et donne la première représentation anatomique de ce qu'il appelle le *corpus glandulosum*. Il le représente sous la forme d'un amas glandulaire pouvant jouer un rôle de sphincter et de coussinet destiné à soutenir la vessie alourdie par l'urine. On découvre ici une nouvelle approche anatomique s'intéressant à la localisation sous-vésicale de la prostate et le ressenti d'un mécanisme contigu à celle-ci susceptible d'assurer la continence de la vessie.

Dans le même temps, Ambroise Paré décrit « les prostates » comme des « carnosités » apparaissant à la suite d'une maladie vénérienne. « Ces prostates » seraient donc une manifestation pathologique. Cette affirmation se révélera, bien sûr, erronée et rejoindra les croyances populaires de l'époque.

En 1611, Caspar Bartholin donne le nom définitif de « prostate », mot dérivé du grec *prostatai* « qui se trouve en avant ». Il rangera la prostate parmi « les organes de la génération ».

Le mot masculin prostate existait depuis l'Antiquité grecque, « le » *prostatês* désignant un combattant de première ligne, un protecteur. A Rome, le prostate était le patron.

Grace à Bartholin, « la » prostate devient la combattante de première ligne, protectrice, chef et patron... Les multiples fonctions attribuées à ce si petit organe suscitent un intérêt croissant chez les chercheurs.

En 1670, l'anatomiste hollandais Reinier de Graaf montre le rôle sécrétoire de la prostate après une microdissection des ramifications de la glande.

En 1784, Diderot écrit l'essentiel dans sa célèbre *Encyclopédie* : « La prostate, glande en forme de cœur environnant l'urètre à son origine, prépare une humeur blanche, douce, abondante... qui sort avec la semence ».

A la même époque, en 1786, John Hunter réalise d'importantes observations basées sur ses dissections cadavériques. Il écrit : « La prostate... qui, chez le mâle parfait, est souple et volumineuse avec une sécrétion légèrement salée au goût, se révèle chez l'animal castré petite, flasque et ligamenteuse ».

Un siècle plus tard, Jean-Baptiste Morgagni, considéré comme le père de l'anatomie pathologique, soulignera le fait que l'élargissement de la prostate entraîne l'obstruction du canal de la vessie.

Pendant des décennies, plusieurs anatomistes comme Pallin, Lowsley, Price, Le Duc, Vernet et McNeal vont chercher et affiner leur modèle prostatique.ⁱⁱⁱ Plusieurs modèles alternatifs de l'anatomie de la prostate vont voir le jour sur une période de 50 ans.

Enfin, le modèle de JE McNeal, développé en 1983, fait toujours foi aujourd'hui, en introduisant la description anatomique zonale de la prostate.^{iv}

Ce préambule à visée historique illustre toute la difficulté à caractériser et identifier le rôle de ce petit organe, qui, au 21^e siècle, suscite encore de nombreuses interrogations chez les hommes.

La première partie de ce travail a pour but de mieux appréhender cet organe au regard de son anatomie, son histologie, sa physiologie et sa dépendance à notre système hormonal.

3.2. Généralités

3.2.1. Anatomie

La prostate est une glande fibromusculaire de forme et de taille comparables à celle d'une châtaigne. Glande génitale uniquement masculine, elle fait partie, avec les vésicules séminales, des glandes accessoires qui assurent la fabrication du liquide séminal.

Ces vésicules séminales sont deux glandes annexes situées sur la face postérieure de la prostate. Ces vésicules débouchent dans la prostate pour se relier aux canaux déférents. Le liquide séminal qu'elles produisent, riche en fructose et protéines, est l'élément nutritif du sperme. Les sécrétions prostatiques acides, riches en zinc, acide citrique et albumine, favorisent la mobilité des spermatozoïdes.

Elle pèse environ 15 g chez l'adulte de moins de 40 ans pour un volume de près de 25 cc. Son poids et son volume vont augmenter avec l'âge et peuvent parfois atteindre 100 g et 60 cc.

La prostate est située dans le petit bassin, sous la vessie, au carrefour des voies urinaires et génitales. Elle est entourée d'une capsule, de forme pyramidale inversée, dont la base est accolée au trigone vésical. Elle est traversée par l'urètre prostatique,

à la face postérieure duquel se trouvent les orifices des canaux éjaculateurs.

La limite proximale de l'urètre prostatique est entourée d'un sphincter lisse, situé à l'union du col vésical et de la base prostatique. Il est à visée génitale et sa contraction lors de l'orgasme a pour but d'empêcher l'éjaculation rétrograde. C'est un sphincter à commande involontaire et sa contraction s'assimile à un réflexe.

La limite distale de l'urètre prostatique est entourée d'un sphincter strié, situé à l'union de l'apex prostatique et de l'urètre membraneux. Il a pour but d'assurer la continence. C'est un sphincter à commande volontaire.

La vascularisation artérielle de la prostate provient essentiellement de l'artère vésicale inférieure, de l'hémorroïdale moyenne et de la honteuse interne. Les veines périprostatiques ainsi que le plexus de Santorini se trouvent sur la face antérieure de la prostate.

Son innervation provient des plexus hypogastriques sacrés. Ceux-ci contiennent également les nerfs de l'érection qui longent la glande au contact de ses bords postolatéraux. La prostate n'est pas indispensable à l'érection, mais le passage de ces nerfs à la surface de ses bords peut intervenir après une chirurgie prostatique.

Le drainage lymphatique s'effectue via les vaisseaux lymphatiques et se dirige vers les ganglions iliaques internes qui sont une voie fréquente d'extension du cancer de la prostate.

Les travaux anatomiques de Mac Neal ont permis de différencier cinq zones prostatiques distinctes, tant sur le plan anatomique que physiopathologique :

- la « zone périphérique » recouvre la partie distale de l'urètre prostatique et se prolonge en entonnoir sur les faces latérales et postérieures de la glande. Cette zone constitue près des trois quarts du poids de la glande. C'est le lieu principal de survenue des cancers.
- La « zone centrale » entoure la partie proximale de l'urètre prostatique. Elle est ouverte en avant et s'insère dans l'entonnoir de la « zone périphérique ». Elle représente près du quart du tissu glandulaire. Cependant, elle n'est le siège que de 10 % des cancers.
- La « zone de transition » contient 2 petits lobes prostatiques et se situe autour de l'urètre prostatique, à hauteur de son angulation, au niveau du veru montanum. C'est dans cette zone que se développent le quart des cancers et

l'hypertrophie bénigne de la prostate.

- La 4^e zone, appelée zone fibromusculaire, concerne la face antérieure de la prostate. Elle représente la plus grande partie de la glande et est uniquement constituée de tissus fibromusculaires sans glande.
- La 5^e zone, appelée zone des glandes périurétrales, se situe dans la paroi musculaire lisse de l'urètre. Elle représente moins de 1 % du tissu prostatique.

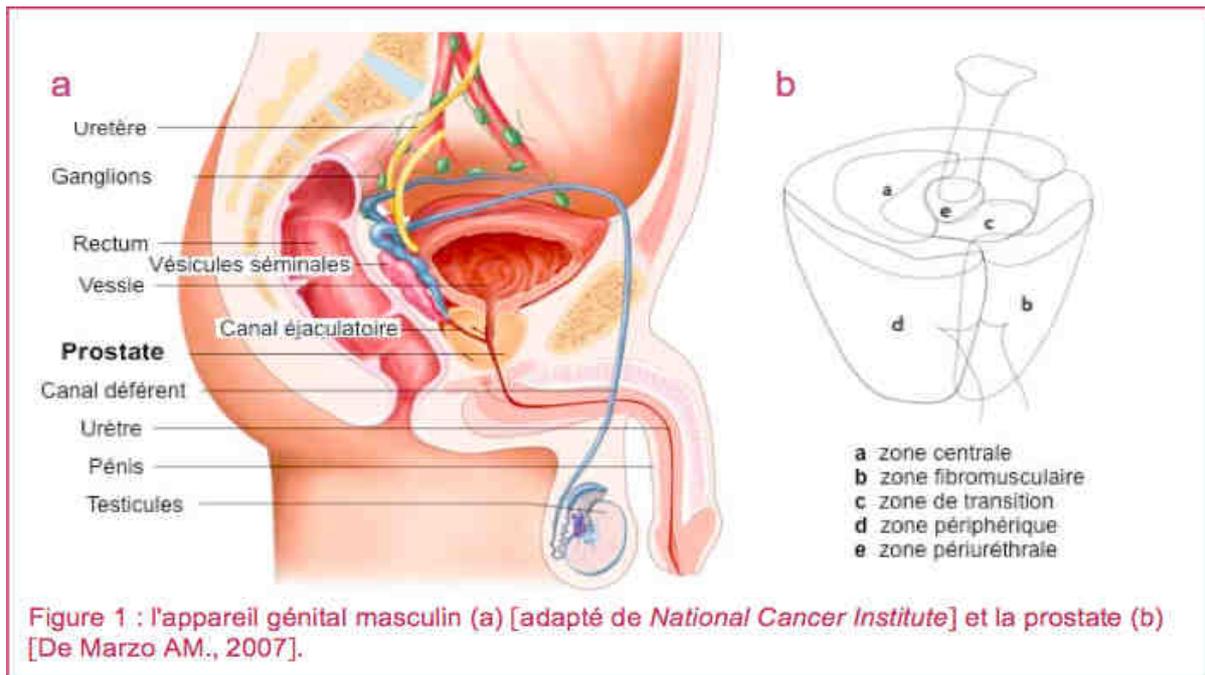


Figure 1: L'appareil génital masculin et la prostate

3.2.2. Histologie

La prostate recouvre deux types de tissus : le tissu épithélial glandulaire et le tissu mésenchymateux ou stroma conjonctif. Leurs aspects et leurs proportions relatives varient peu selon les différentes zones anatomiques.^v

Le contingent épithélial est formé de glandes à contours festonnés et revêtues de deux assises cellulaires.

La couche cellulaire interne se compose de cellules cubiques ou cylindriques sécrétant l'antigène spécifique prostatique ou « PSA : Prostatic Specific Antigen » et

la Phosphatase Acide Prostatique. Cette couche cellulaire se situe sous la dépendance hormonale des androgènes car elle possède leurs récepteurs spécifiques « RA ».

La couche basale externe se forme de cellules cubiques ou aplaties de nature épithéliale pure et non myoépithéliale. Cette couche cellulaire n'est pas sous la dépendance hormonale des androgènes puisqu'elle ne contient pas leurs récepteurs spécifiques. Cependant, elle contient des marqueurs spécifiques, à l'image des cytokératines et de la protéine p63, qui permettent d'individualiser ces cellules par rapport aux cellules sécrétrices.

Il existe de rares cellules neuroendocrines entre les cellules luminales. On en retrouve moins de 1 %. Elles ne possèdent pas de récepteurs aux androgènes et ont pour marqueur la chromogranine A.^{vi}

3.2.3. Physiologie

La fonction principale de la glande prostatique est sécrétoire. Elle forme de 10 à 20 % du liquide séminal, et donc du liquide spermatique. Pour un volume moyen d'éjaculat de 3,5 ml, les sécrétions prostatiques représentent 0,5 ml.

Le liquide séminal est blanchâtre et de pH acide à 6,4. Il est riche en oligo-éléments comme le zinc et le magnésium. Il est aussi très riche en acide citrique. La prostate produit aussi de nombreux électrolytes comme le sodium, le potassium, le chlore et de nombreuses protéines et enzymes.

Parmi les enzymes les plus importantes produites par la prostate, se trouvent les phosphatases acides prostatiques, des protéases, une enzyme kallikréine-like et l'antigène prostatique spécifique « PSA pour Prostatic Specific Antigen ».

L'étude de la quantité sanguine de ces enzymes se révèle un excellent indicateur de l'activité de la glande.^{vii}

3.2.4. Hormono-dépendance

Chez l'homme, le principal androgène circulant est une hormone appelée testostérone. Le développement et le fonctionnement de la prostate sont dépendants de cette testostérone circulante.

Elle est essentielle au développement des organes génitaux masculins ainsi qu'à l'acquisition, à la puberté, des caractères sexuels secondaires.

La testostérone circulante est principalement synthétisée par les testicules, et par les glandes surrénales, dans une moindre proportion (environ 10 %).

La testostérone plasmatique libre est la forme biologiquement active. La forme libre est considérée comme telle car c'est la seule dont la diffusion dans les cellules prostatiques est passive.

Seuls 2 % de la testostérone plasmatique sont libres, le reste est lié principalement à deux protéines présentes dans le plasma : la SHBP « Sex Hormon Binding Protein » pour 57 % et l'albumine pour 41 %.

Dans la cellule prostatique, la testostérone est métabolisée en DHT « dihydrotestostérone ». Ce métabolite est rendu actif sous l'action d'une enzyme appelée la 5 α pharéductase.

La DHT est l'androgène intracellulaire le plus actif. Elle va venir se fixer sur son récepteur nucléaire aux androgènes « RA » et donc former le complexe « DHT-RA ». Le récepteur, une fois activé, peut se fixer sur des régions spécifiques du génome et ainsi déclencher des messages visant à la production d'une fonction biologique.

3.2.5. Principales pathologies liées à la prostate

On distingue 3 grandes pathologies liées à la prostate.

3.2.5.1. La prostatite

Il est difficile d'établir une définition globale de la prostatite car chaque syndrome de prostatite présente des caractéristiques distinctes.

Etymologiquement, la prostatite est une inflammation de la glande prostatique. Plus généralement, JN Krieger la définit comme telle : « Prostatite est le diagnostic posé chez un grand nombre d'hommes faisant état de divers symptômes siégeant dans la partie inférieure de l'appareil génito-urinaire et du périnée ».^{viii}

En 1998, le NIH (National Institut of Health) USA a proposé une première classification des syndromes de prostatites.⁸ Depuis cette date, la communauté scientifique de recherche en urologie a confirmé cette classification. (Annexe 1)

Les agents étiologiques responsables de la prostatite sont essentiellement des agents bactériens comme *Escherichia coli*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* etc.

Les données épidémiologiques sur la prostatite sont rares mais certaines estimations révèlent que près de 50 % des hommes éprouveraient des symptômes de la prostatite au cours de leur vie.^{ix x}

Nous n'aborderons pas ici la symptomatologie des différents types de prostatite ni même les méthodes diagnostiques.

Pour ce qui est de la prise en charge et du traitement du patient, celui-ci recevra, en fonction de l'agent bactérien mis en cause, une antibiothérapie d'une durée de trois à six semaines pouvant être prolongée jusqu'à trois mois.

Si le traitement ne donne aucun résultat satisfaisant, il faut alors orienter le patient vers un staff médical jouissant d'une expertise clinique en la matière.

3.2.5.2. L'hypertrophie bénigne de la prostate

L'hypertrophie bénigne de la prostate ou l'hyperplasie bénigne de la prostate remplace aujourd'hui les termes obsolètes de « prostatisme » ou de « maladie prostatique ». Cependant, sa définition reste peu claire. L'hypertrophie bénigne de la prostate peut être un terme générique décrivant l'apparition de changements histologiques au niveau de la glande. Cette prolifération, à la fois épithéliale et stromale, est localisée au niveau de la zone de transition.

L'étiopathogénie de l'Hypertrophie Bénigne de la Prostate (HBP) est encore imparfaitement comprise et élucidée.

Macroscopiquement, l'HBP est un adénomyofibrome. Il est dû à une prolifération du stroma fibreux qui compose la zone antérieure de la prostate et des cellules épithéliales glandulaires situées dans la zone de transition. Cette prolifération est responsable de l'adénome.

Microscopiquement, c'est un ensemble de nodules dans lesquels coexistent trois types de tissus : glandulaire, fibreux et musculaire.

D'un point de vue microbiologique, l'HBP est la résultante d'un déséquilibre entre la prolifération et l'apoptose des cellules prostatiques. Ce déséquilibre est causé par 2 facteurs : l'âge et les androgènes.

L'augmentation du volume prostatique est une condition majeure mais non suffisante pour déterminer l'expression clinique de l'hypertrophie. L'obstruction vésicale vient compléter le tableau clinique.

L'épidémiologie de l'hypertrophie est explorée depuis peu. Elle est aussi difficile à définir que l'hypertrophie elle-même.

Du point de vue clinique, la prévalence de l'hypertrophie est minime chez les hommes de moins de 40 ans. Une prévalence de 50 % chez les hommes de plus de 50 ans et de 70 % chez les plus de 80 ans est évoquée par certains.^{xi}

On remarquera qu'il est très difficile d'obtenir des données précises sur la prévalence de l'hypertrophie.

Les Troubles Urinaires du Bas Appareil (TUBA) sont le plus souvent les symptômes incitant les patients à consulter. (Annexe 2)

Le diagnostic de l'hypertrophie bénigne de la prostate repose sur l'étude et l'interprétation d'un faisceau d'arguments, à l'image de l'interrogatoire, de l'interprétation du questionnaire IPSS, et du toucher rectal.

Il n'existe actuellement aucun lien entre l'hypertrophie bénigne de la prostate et le développement d'un cancer de la prostate. Il est cependant possible de retrouver un cancer associé à un adénome prostatique. C'est par le suivi de celui-ci et devant certains éléments cliniques comme une élévation anormale du taux de PSA que le diagnostic pourra être posé.^{xii}

L'HBP est donc une pathologie bénigne de la prostate qui ne doit pas être associée chez le patient à un cancer.

4. Le cancer de la prostate

4.1. Qu'est-ce que le cancer ?

Selon l'OMS, « cancer » est un terme général appliqué à un groupe de plus d'une centaine de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes ou de néoplasmes malins.^{xiii}

Plus simplement, le cancer est un terme général qui désigne l'ensemble des maladies pour lesquelles il existe une prolifération cellulaire anarchique au sein d'un tissu du corps humain.

Une cellule normale est programmée pour se multiplier un nombre défini de fois puis mourir, selon le processus de l'apoptose.

Dans le cadre d'un cancer, les cellules dérivent toutes d'un même clone qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment. Cette cellule initiatrice du cancer possède la capacité de se multiplier indéfiniment, sans jamais passer par le stade de l'apoptose.

C'est par cette croissance incontrôlée que le cancer présente un danger extrême. La tumeur maligne va envahir les tissus sains contigus au risque de détruire de nombreuses fonctions vitales.

Les cellules résultantes nouvellement créées peuvent ainsi former une tumeur maligne ou néoplasme.

Le cancer étant une maladie évolutive, ces cellules peuvent migrer de leur lieu de prolifération et se disséminer dans l'ensemble de l'organisme pour former des métastases toujours mortelles chez l'homme.

Une métastase est la croissance d'une cellule tumorale à distance du site initialement atteint, les cellules primaires du cancer migrant par voie lymphatique ou sanguine.

Ces métastases témoignent de l'extrême gravité du cancer.

Le traitement de tout cancer ne permet pas d'avoir la certitude qu'une ou des métastases ne seront pas découvertes des semaines voire des mois ou des années plus tard.

4.2. Classification des cancers

On distingue généralement 2 types de tumeurs : solides et liquides.

Une tumeur solide désigne un cancer formé d'une tumeur principale, représentant une masse individualisée avec un certain volume, et accompagnée ou non de métastases.

Parmi ces tumeurs solides, on retrouve :

- les carcinomes ou adénocarcinomes
- les sarcomes

Les carcinomes ou adénocarcinomes sont des cancers qui se développent à partir d'un épithélium comme la peau, l'œsophage, les voies aérodigestives supérieures, le poumon, le sein, la prostate, le col utérin ou le colon.

Les sarcomes sont des cancers prenant leur essor à partir des tissus conjonctifs tels les os ou des tissus mous comme les muscles et la graisse. Il s'agit aussi de tumeurs touchant le système nerveux central.

Ces tumeurs solides représentent 90 % des cancers déclarés.

Les tumeurs liquides désignent l'ensemble des cancers atteignant les cellules sanguines. La localisation de ces cellules est diffuse, on les retrouve donc principalement dans la moelle osseuse, les ganglions ou le sang.

Parmi ces tumeurs liquides, se trouvent les leucémies, lymphomes et autres myélomes.

On peut également classer les cancers selon l'organe ou le tissu touché :

- cancer du pancréas, cancer du sein, cancer du poumon, cancer de la prostate, cancer du colon...
- cancer de la moelle osseuse ou myélome multiple
- cancer du sang ou leucémie
- lymphomes comme la maladie de Hodgkin ou le lymphome non hodgkinien
- ...

Il est possible de développer autant de cancers qu'il existe de tissus dans l'organisme.

L'incidence de certains cancers est pourtant nettement supérieure à d'autres.

4.3. La situation en 2012

Le cancer est devenu un réel problème de Santé Publique pour tous les pays industrialisés.

On estime qu'au cours de leur vie, un homme sur deux et une femme sur trois seront confrontés au cancer.^{xiv}

En 2008, la population mondiale était estimée à 6 773 281 000 personnes dont 3 414 566 000 d'hommes soit 50,41 % et 3 358 715 000 de femmes (49,59 %).

L'incidence des cancers, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas observés pendant une période et pour une population déterminée, atteignait 12 662 600 cas par an.

La mortalité liée aux cancers, sur la même période, s'élevait à 7 564 000 cas.

Le rapport mortalité/incidence était donc de 0,59.^{xv}

Pour les deux sexes confondus, les 5 cancers les plus fréquents étaient :

- Cancer du poumon
- Cancer du sein
- Cancer colorectal
- Cancer de l'estomac
- Cancer de la prostate

La même année, la population européenne (celle des 27 pays européens) était estimée à 494 770 000 personnes dont 48,82 % d'hommes (241 537 000) et 51,18 % de femmes (253 233 000).

L'incidence atteignait 2 444 600 cas et la mortalité 1 234 000 décès.

Le rapport mortalité/incidence s'élevait donc à 0,50.¹⁵

Les 5 cancers les plus fréquents pour les deux sexes confondus étaient :

- Cancer colorectal
- Cancer du sein
- Cancer de la prostate
- Cancer du poumon
- Cancer de la vessie

Toujours en 2008, la France comptait 62 036 000 personnes dont 48,61 % d'hommes (30 157 000) et 51,39 % de femmes (31 878 000).

L'incidence atteignait 300 400 cas et la mortalité 145 500 décès.

Le rapport mortalité/incidence s'élevait donc à 0,48.¹⁵

Pour les deux sexes confondus, les 5 cancers les plus fréquents étaient :

- Cancer de la prostate
- Cancer du sein
- Cancer colorectal
- Cancer du poumon
- Cancer de la vessie

Depuis plus de 30 ans, le nombre de cas de cancers est en constante augmentation. Cette augmentation de l'incidence dans l'Union Européenne et plus particulièrement en France est parfaitement corrélée avec le vieillissement de la population et les nouvelles capacités de diagnostic.

Il convient cependant de remarquer une réelle divergence entre l'incidence et la mortalité.

Entre 1980 et 2008, l'incidence des cancers a augmenté de plus de 78 %. En parallèle, l'augmentation de la mortalité a été contenue à un peu plus de 13 %.^{xvi}

Cette divergence s'explique par deux facteurs.

Le premier est l'augmentation du dépistage du cancer du sein, du cancer de la prostate et du cancer colorectal. Les campagnes de prévention, lancées par les divers gouvernements depuis une dizaine d'années, ont entraîné une augmentation significative de l'incidence de ces trois cancers. Néanmoins, ceux-ci se révèlent de mieux en mieux pris en charge et leurs pronostics sont davantage favorables à la survie du patient.

Le deuxième facteur renvoie à la diminution de l'incidence des tumeurs les plus agressives comme le cancer des voies aérodigestives supérieures, le cancer du

poumon ou les cancers digestifs. Le recul de l'incidence de ces cancers très meurtriers s'explique, notamment, par les campagnes de prévention sur le tabagisme et l'alcoolisme.

D'après les dernières projections réalisées par l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) pour l'année 2011, le nombre de nouveaux cas de cancers s'élèverait à près de 365 400 pour les 2 sexes confondus, avec 207 050 cas pour l'homme et 158 350 cas chez la femme.

Sur cette même année, on estime la mortalité à près de 147 835 décès pour les 2 sexes confondus, avec 84 645 décès pour l'homme et 63 190 décès chez la femme.

L'incidence croît de plus de 21 % depuis 2008.

La mortalité reste néanmoins quasi stable avec une augmentation d'environ 1,6 %.

Le rapport mortalité/incidence s'établit à 0,40.^{xvii}

Malgré des chiffres encourageants, le cancer est devenu la première cause de mortalité, à partir des années 1990 pour l'homme et des années 2000 pour la femme.

La mortalité par cancer devance donc la mortalité due aux maladies cardiovasculaires. Entre 35 et 64 ans, le cancer constitue la maladie mortelle la plus fréquente.

Sur la base des dernières prévisions de l'INVS, la possibilité de guérir d'un cancer atteint plus de 50 %.

On note cependant de grandes disparités entre les cancers.

Les 5 cancers les plus meurtriers en nombre de cas sont :

- Cancer du poumon : 27 790 décès, soit 19 % des décès totaux
- Cancer colorectal : 17 360 décès, soit 12 % des décès totaux
- Cancer du sein : 11 775 décès, soit 8 % des décès totaux
- Cancer de la prostate : 9 930 décès, soit 7 % des décès totaux
- Cancer du pancréas : 8 740 décès, soit 6 % des décès totaux

A eux cinq, ils sont responsables de plus d'un décès sur deux par cancer.

Les chances de survie de ces 5 cancers sont diverses :

- Cancer du poumon : < 15 %
- Cancer colorectal : > 55 %
- Cancer du sein : > 75 %
- Cancer de la prostate : > 85 %

Avec le cancer du foie et le cancer de la plèvre, le cancer du pancréas fait partie des cancers dont les chances de survie sont très faibles voire nulles.

Les chances de survie après un cancer dépendent de la précocité du diagnostic et des traitements mis en place. Certains cancers peuvent être aujourd'hui efficacement maîtrisés grâce à un diagnostic aisé et une capacité de dissémination faible ou plus facile à contenir. A l'inverse, ceux dont le diagnostic est très tardif, difficile, et dont la capacité de dissémination est élevée, sont inéluctablement mortels.

Le cancer est en France la première cause de mortalité prématurée de l'homme.

Le vieillissement de la population explique en grande partie l'augmentation du nombre de cancers. Cependant, nos modes de vie ont grandement évolué depuis 30 ans. L'impact de notre environnement est désormais pris en compte : il nous expose à de nombreux carcinogènes directs ou indirects jouant un rôle prépondérant dans la survenue de la maladie.

4.4. Biologie du cancer. Généralités.

4.4.1. Les facteurs promoteurs de cancer

La carcinogenèse est la naissance d'un cancer à partir d'une cellule transformée par plusieurs mutations. Elle résulte de l'action de substances dites carcinogènes sur notre organisme.

Ces substances entraînent des anomalies génétiques qui vont toucher l'architecture ou la séquence de l'ADN, notamment au niveau des gènes suppresseurs de tumeurs et des oncogènes.

Ces facteurs dits « promoteurs de cancer » ont des origines variées. Généralement, ils se classent en deux catégories : les facteurs exogènes et les facteurs endogènes.

4.4.1.1. Les carcinogènes exogènes

Les carcinogènes exogènes sont issus de notre environnement. L'organisme humain est soumis à leur exposition tout au long de sa vie et de manière volontaire ou involontaire.

Leur action néfaste résulte donc de l'ensemble de ces expositions, qu'elles soient de très courte durée ou étalées sur plusieurs dizaines d'années.

Les principaux facteurs exogènes sont décrits dans la liste non exhaustive ci-dessous.

Les agents chimiques occupent une place prépondérante dans notre environnement et notre mode de vie.

On retrouve ainsi :

- l'amiante, responsable des cancers bronchiques. Cette substance n'est interdite en France que depuis le 1^{er} janvier 1997.

- l'arsenic, responsable de cancers cutanés et pulmonaires. Ce métal lourd a été progressivement interdit en France à partir des années 80.

- le benzène, responsable des cancers pulmonaires, du larynx ainsi que des cancers de la vessie.

- le cadmium, responsable du cancer de la prostate.

- les hydrocarbures aromatiques polycycliques, isolés du pétrole, des goudrons et de la fumée du tabac, responsables des cancers broncho-pulmonaires et de la vessie.

- les amines aromatiques présentes dans les colorants, responsables des cancers de la vessie.

Cette liste non exhaustive de substances chimiques comporte des agents qualifiés de « perturbateurs endocriniens ».

Selon l'OMS, « les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants. »

Il convient notamment de citer les phtalates, présents dans certains plastiques, les retardateurs de flamme (mousses pour les mobiliers, équipements électroniques), les HAP (Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques, présents dans certaines sources de combustion), les pesticides organochlorés comme le chlordécone.

Le chlordécone est un perturbateur endocrinien, classé comme potentiellement cancérigène pour l'homme par le Circ (groupe 2B). Insecticide organochloré, il a été largement utilisé dans les Antilles françaises entre 1973 et 1993 pour combattre le charançon du bananier. Très stable dans l'environnement, il est à l'origine d'une importante pollution des sols et des eaux et peut contaminer certaines denrées animales et végétales. De ce fait, les habitants de ces régions sont toujours exposés au chlordécone, dont le caractère cancérigène chez le rat et la souris a été établi par des études menées dès 1989.^{xviii}

Les agents physiques occupent, eux aussi, une place capitale dans la survenue de cancers.

Ils comprennent principalement les radiations solaires de type UVB, responsables des mélanomes et autres cancers cutanés.

Les ondes électromagnétiques, de plus en plus présentes dans notre environnement depuis l'essor des technologies de télécommunication (téléphone portable, kit mains libres Bluetooth) et les technologies numériques (réseau 3G, réseau wifi), sont sujettes à la plus grande attention de la communauté scientifique.^{xix}

Leurs impacts et le risque induit font l'objet de nombreuses études en cours.

Cependant, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), qui fait partie de l'OMS, a classé, en mai 2011, les champs électromagnétiques de radiofréquences, y compris ceux émis par les téléphones portables et sans fil, comme « peut-être cancérigènes pour l'homme ». Cette décision fait suite à un groupe de travail qui a examiné plusieurs centaines d'études épidémiologiques sur le

sujet et estime qu'il existe un lien possible entre l'usage du téléphone portable et l'apparition de gliomes et de neurinomes de l'acoustique. Le lien entre exposition au téléphone mobile et tumeur cérébrale est faible (il ne s'appuie que sur des études épidémiologiques suggérant des excès de risques), mais a été considéré comme crédible.

Les agents infectieux sont actuellement responsables d'environ 18 % des cancers dans le monde, la plupart (26 %) se produisant dans les pays en voie de développement. Pour les pays développés, ils seraient responsables de 8 % des cancers.

Les principaux agents impliqués sont :

- les papillomavirus humains (HPV) associés au développement de cancers de la zone anogénitale (notamment le cancer du col de l'utérus et le cancer de l'anus) et des cancers des voies aérodigestives (en particulier le cancer de l'oropharynx) ;
 - la bactérie *Helicobacter pylori* responsable de la majorité des cancers de l'estomac ;
 - les virus de l'hépatite B et C (VHB-VHC) associés à la survenue de cancers du foie (hépatocarcinome) ;
 - le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) augmentant fortement les risques de sarcome de Kaposi, de lymphome malin non hodgkinien et de cancer du col de l'utérus (trois cancers qualifiés de « cancers classant sida »). L'infection par le VIH apparaît aujourd'hui également associée à une augmentation du risque de plusieurs autres cancers comme le cancer de l'anus, de la peau, le lymphome hodgkinien, le cancer du poumon, du foie ;
- Le virus d'Epstein-Barr (EBV) à l'origine de lymphomes de Burkitt, lymphome hodgkinien, lymphomes non hodgkiniens et de cancers du nasopharynx.^{xx}

Les facteurs alimentaires jouent un rôle prépondérant dans la survenue de cancers. Ils doivent être corrélés avec le développement du surpoids et de l'obésité.

Ces carcinogènes exogènes ne vont pas tous créer le même type de troubles. Certains, comme le tabac, vont agir directement au niveau de l'ADN en y provoquant des altérations, d'autres, comme l'alcool, vont provoquer des états inflammatoires

chroniques favorisant l'apparition et le développement de cellules cancéreuses.

Les substances ne nécessitant pas de transformation métabolique au préalable, comme le benzène, exercent leur action cancérigène sur des molécules riches en électrons (protéines, acides nucléiques).

A contrario, certaines substances comme les HAP doivent subir des modifications de structure, in situ ou in vivo, au cours de leur métabolisme pour acquérir leur pouvoir cancérigène.

4.4.1.2. Les carcinogènes endogènes

Notre organisme, sous l'effet du métabolisme et de la respiration cellulaire, produit en permanence des radicaux libres. Ces molécules, encore appelées « espèces réactives de l'oxygène », sont à la base des altérations d'origines endogènes.

Elles sont non seulement générées par le métabolisme et la respiration cellulaire mais aussi lors de réactions immunitaires ou sous l'effet d'oxydants environnementaux comme le tabac ou la pollution atmosphérique.

Il existe deux principales catégories de radicaux libres : les ROS pour « Reactive Oxygen Species » et les RONS pour « Reactive Oxygen Nitrogen Species ». Ces carcinogènes endogènes sont responsables de millions d'agressions sur le double brin d'ADN.

Ce mécanisme correspond au stress oxydatif.

Pour chaque organisme vivant, la production de ROS et de RONS est normale et ne constitue pas de danger. Il n'y a pas de stress oxydatif.

Comme à son habitude, la cellule dispose de mécanismes complexes de défense susceptibles de lutter contre ces radicaux libres.

On retrouve des mécanismes de réparation endogène avec des enzymes comme la superoxyde dismutase ou la glutathion peroxydase, ou avec des facteurs spécifiques comme la glutathion transférase ou le coenzyme Q10.

Certains mécanismes de défense sont apportés par l'alimentation et les molécules dites « antioxydantes » qui la composent. Il s'agit principalement de la vitamine C, la

vitamine E, les caroténoïdes, les lycopènes, le sélénium...

Nous étudierons en détail certaines de ces molécules dans la suite de ce travail.

En situation normale, il existe un équilibre dynamique entre la production de radicaux libres et leur neutralisation par les systèmes de défense de la cellule.

Cependant, cet équilibre peut parfois être rompu. Le stress oxydatif devient alors pathologique à mesure que le système de détoxification est submergé par les ROS et les RONS. Ce déséquilibre résulte d'une déficience en enzymes ou facteurs protecteurs ou un déficit en antioxydants à la suite de la surproduction de radicaux libres.

L'accumulation de ces dérivés toxiques de l'oxygène peut entraîner de nombreuses pathologies. Leur rôle dans l'apparition de cancers est clairement démontré.^{xxixxi}

Après exposition à l'un de ces facteurs, qu'il soit exogène ou endogène, l'altération peut avoir lieu au niveau de l'ADN. L'accumulation de ces altérations entraînera la formation d'un cancer qui ne sera pas observable cliniquement et n'engendrera pas de conséquences fonctionnelles. Cette grande latence, qui existe entre l'exposition aux carcinogènes et la survenue du cancer, en est la caractéristique principale.

4.4.2. Les facteurs génétiques impliqués dans le processus de cancérisation

Le cancer a pour origine l'altération de multiples gènes. Ces altérations se produisent de manière successive et touchent un grand nombre de gènes. Chacune d'elles favorise la suivante. C'est une pathologie multigénique. Il suffira de deux à trois mutations pour développer une leucémie et jusqu'à une quarantaine pour développer un cancer de la prostate.

Cette suite d'altérations se produit généralement sur une période très longue (souvent une quarantaine d'années pour le cancer de la prostate) et n'est pas aléatoire. Pour chaque type de cancer, ont été mises en évidence la spécificité de certains gènes altérés et la chronologie dans le développement du cancer.

Il existe différents systèmes géniques impliqués dans le développement et la transformation d'une cellule saine en cellule cancéreuse voire métastatique.

On distingue par ordre d'intervention dans cette suite d'événements :

- les gènes responsables d'une susceptibilité individuelle accrue de survenue de cancer.
- les gènes du cancer à proprement parler.
- les gènes intervenant à d'autres niveaux dans la cancérogenèse.

4.4.2.1. Les gènes impliqués dans la survenue du cancer

4.4.2.1.1. Les gènes de métabolisation des carcinogènes exogènes

La plupart des carcinogènes chimiques subissent, une fois dans l'organisme, un métabolisme complexe. C'est pourquoi il existe, à l'état normal, des gènes de métabolisation de ces substances carcinogènes exogènes.

Cette métabolisation se résume en deux principales étapes.

La première est une phase d'activation consistant en une oxydation le plus souvent réalisée par un cytochrome tel que le cyt P450. La deuxième étape consiste en une phase de conjugaison de type sulfo ou glucurono-conjugaison.

L'objectif est de rendre ces carcinogènes le plus hydrosolubles possible pour faciliter leur élimination par voie urinaire.

Cependant, deux problèmes existent.

Le premier est l'accumulation de ces carcinogènes exogènes dans l'organisme lorsque ces gènes de métabolisation sont défectueux.

Le deuxième est la capacité de ces carcinogènes à attaquer la cellule et des éléments comme l'ADN, du fait de leur plus grande hydrosolubilité. Ils se transforment alors en carcinogènes endogènes.

4.4.2.1.2. Les gènes de réparation de l'ADN

Les gènes de réparation de l'ADN sont capables de détecter et de réparer les lésions. Durant toute la vie de la cellule, notre patrimoine génétique est soumis à de multiples agressions. Dans la majorité des cas, ces agressions passent inaperçues

car les mécanismes de réparation corrigent les défauts.

Si ces systèmes sont défectueux, les anomalies génétiques s'accumulent rapidement. Ces mutations peuvent atteindre la structure d'un gène et provoquer la modification d'une règle de multiplication cellulaire, l'activation d'un proto-oncogène ou l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur par exemple.

Dans ce cas, la cellule peut acquérir un avantage sélectif qui lui permettra de donner naissance à un premier clone de cellules anormales dites lésions précancéreuses.

Dans ce premier clone, la probabilité qu'une nouvelle mutation apparaisse et soit sélectionnée est importante. Dans ce cas, une seconde génération de cellules anormales va apparaître.

Ainsi, par diverses étapes successives, il y aura une accumulation de plusieurs mutations et chacune donnera naissance à un clone encore plus malin que le précédent. C'est par ce phénomène que l'on développe des cellules hautement cancéreuses.

4.4.2.2. Les gènes du cancer : les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur

L'apparition d'un cancer est la résultante d'un long processus multifactoriel qui met en jeu l'activation d'oncogènes et l'inactivation d'anti-oncogènes. Ces deux grandes classes de gènes sont systématiquement associées dans le développement de la cellule cancéreuse.

4.4.2.2.1. Les proto-oncogènes

A l'état normal, nous possédons tous des proto-oncogènes.

Ce sont les régulateurs positifs de la prolifération cellulaire. Ils codent pour des protéines qui jouent un rôle physiologique capital au niveau de la croissance de la cellule et de sa différenciation.

Ces proto-oncogènes peuvent être altérés par les mécanismes de mutation ou de délétion. La conséquence directe de ces modifications sera la surexpression de leur protéine codante qui devient une onco-protéine. Lorsqu'une des deux copies de gène est modifiée, la modification de la protéine devient une modification dominante.

Cette onco-protéine, que l'on va retrouver en quantité anormale dans l'organisme, ou dans une localisation peu banale, sera à l'origine de la transformation de la cellule saine en cellule cancéreuse.

4.4.2.2. Les gènes suppresseurs de tumeur ou anti-oncogènes

Les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs codent pour des protéines dont le but est la protection de la cellule, sa réparation ou son autodestruction.

Ces protéines sont chargées de bloquer la multiplication cellulaire au cours de la phase G1, afin de la réparer après une modification.

Si la réparation est effective, la cellule poursuit son cycle de développement classique.

Si la réparation est impossible, la cellule va être poussée à la mort cellulaire programmée, encore appelée apoptose.

Ce processus par lequel les cellules déclenchent leur autodestruction est un des mécanismes les plus importants pour empêcher le développement de tumeurs.

Cependant, l'altération de deux allèles du gène suppresseur entraîne leur inactivation. Ces gènes, une fois altérés, deviendront inactifs et contribueront au processus tumoral.

4.4.2.3. Les gènes de dissémination métastatique

Les cellules cancéreuses expriment à leur surface des gènes spécifiques qui déterminent les étapes d'invasion et de dissémination métastatique.

Cette dissémination métastatique est le résultat conjoint de la surexpression de produits anormaux et la surexpression de certains gènes.

Les propriétés nécessaires à la dissémination métastatique sont acquises précocement au travers d'événements qui favorisent la croissance tumorale.

4.4.2.2.4. Les gènes de résistance à la chimiothérapie

Dès les premières séances de chimiothérapie, la cellule peut être insensible aux traitements. La résistance à la chimiothérapie est dite intrinsèque.

Elle peut également devenir acquise.

Après une phase initiale de réponse, la cellule va acquérir progressivement des propriétés lui permettant de devenir chimiorésistante.

Ces phénomènes de résistance ont de multiples origines.

Ils peuvent être dus à une surexpression de protéines membranaires. On peut prendre comme exemple le gène MDR « Multi Drug Resistant » codant pour la protéine gp 170 qui se retrouve amplifiée dans la cellule cancéreuse ayant acquis une résistance. La surexpression de la gp 170 va entraîner un flux du cytotoxique du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire. La concentration du médicament est donc diminuée et son efficacité corrélativement réduite.

Ces phénomènes peuvent aussi être la conséquence d'une modification de la cible des médicaments.

Elle peut être qualitative : il y a mutation de la cible et le cytotoxique ne la reconnaît donc plus.

Elle peut aussi être quantitative : il existe une amplification du gène codant pour la cible, ce qui entraîne une surexpression de cette cible. La quantité de cytotoxiques devient alors trop faible pour entraîner une toxicité suffisante. L'efficacité du traitement est donc remise en cause.

Après avoir analysé les principaux mécanismes de transformation d'une cellule saine en cellule tumorale, il convient d'étudier plus précisément le cancer de la prostate et ses spécificités.

4.4.2.2.5. Transformation d'une cellule saine en cellule cancéreuse

Il existe six grandes étapes de développement d'un cancer.

La première d'entre elles est l'initiation. C'est un phénomène survenant de nombreuses années avant l'apparition du cancer. L'initiation correspond à une modification d'une ou de multiples bases de la double hélice d'ADN. La majorité de ces modifications interviennent dans les immenses segments de l'ADN qui ne codent pour aucun gène. Elles n'ont ainsi aucune répercussion biologique. Cependant, elles intéressent parfois un gène utile à la division cellulaire.

Le matériel génétique d'une cellule lui permet de contrôler l'ADN et de réparer les mutations produites. Cela explique la rareté des cancers en comparaison avec le nombre quasi infini de divisions cellulaires. Toutefois, la réparation cellulaire n'est plus possible en raison de l'atteinte des gènes des protéines régulatrices. Dans la plupart des cancers humains, on retrouve une atteinte de ces gènes régulateurs et suppresseurs de tumeurs comme la protéine p53 ou la protéine du rétinoblastome pRb.

Si la cellule n'a pas pu réparer ces mutations avant sa division, elle possède un dernier mécanisme de défense pour éviter de les transmettre aux cellules filles : l'apoptose. C'est ainsi que la majorité des cellules anormales arrêtent la transmission du matériel génétique défaillant.

La deuxième étape est la promotion tumorale. Elle correspond à la prolifération plus ou moins contrôlée des cellules initiées. Un agent de promotion va exercer son action pendant de longues années. Il va ainsi faciliter la multiplication des cellules initiées. Si au cours des divisions ultérieures, une nouvelle mutation ou une nouvelle initiation interviennent, le dérèglement précédent augmentera fatalement.

La troisième étape est la promotion incontrôlée. Cette prolifération clonale est la caractéristique du cancer. De nombreuses mitoses non contrôlées interviennent à la suite de l'action d'agents initiateurs ou promoteurs. Comme analysé dans la première étape, la plupart de ces mitoses aboutissent à une apoptose car la cellule n'est pas viable. Toutefois, en raison du nombre infinitésimal de mitoses et au cours d'une

période importante de latence clinique, certaines cellules acquièrent une indépendance. Cette indépendance va leur permettre de proliférer en échappant au contrôle des facteurs de croissance. Elles acquièrent la propriété de s'auto reproduire, sans contrôle de l'organisme, et donc d'engendrer la naissance de clones cellulaires. Ces clones sont tous issus de la même cellule ayant acquis l'indépendance et sont ainsi capables de la transmettre.

L'invasion tumorale est la quatrième étape du développement d'un cancer. L'invasion de la membrane basale en constitue un phénomène majeur. Avant ce stade, on ne parle encore que d'un cancer « in situ ». Au cours des divisions cellulaires incontrôlées, certaines cellules vont perdre ou modifier leurs glycoprotéines de surface membranaire. Ces protéines assurent la reconnaissance des cellules d'un même tissu, les unes par rapport aux autres, et la constitution d'un épithélium bien organisé. Certaines cellules vont aussi acquérir la propriété de dissoudre les membranes basales. Elles vont le faire d'elles-mêmes ou en stimulant les cellules mésenchymateuses avoisinantes.

La cinquième étape du processus renvoie à la capacité de prolifération détenue par la cellule. En effet, elle nécessite des nutriments et doit pouvoir éliminer ses déchets. L'angiogenèse a pour objectif de développer un réseau de néo vaisseaux. Pour la cellule cancéreuse, c'est la garantie de posséder un système nourricier indispensable à sa survie. Tant que l'épaisseur de la tumeur est inférieure à quelques millimètres, la simple diffusion suffit à nourrir la cellule. Au-delà, elle doit acquérir ce pouvoir d'angiogenèse.

Les cellules cancéreuses vont ainsi stimuler la prolifération des cellules endothéliales des capillaires voisins. Ces capillaires forment des boucles vasculaires en direction de la tumeur pour l'irriguer et permettre son développement. La production de facteurs angiogènes peut être de deux types : soit une réaction normale à l'hypoxie des cellules cancéreuses, soit le fait d'une mutation génétique particulière.

Ces mécanismes de pénétration des membranes seront utilisés pour l'invasion des capillaires lymphatiques et sanguins. Les cellules cancéreuses s'établiront donc à distance en retraversant les membranes des organes distants, aboutissant à la naissance de métastases.

Les métastases s'établissent à deux niveaux : les métastases lymphatiques et les sanguines. Nous avons vu que l'acquisition de la mobilité et la capacité de pénétration des membranes par les cellules cancéreuses expliquaient leur présence dans ces vaisseaux.

Au niveau des vaisseaux lymphatiques, les cellules cancéreuses sont convoyées lentement vers les sites de drainage de l'organe malade. Elles atteignent ainsi les sinus corticaux du premier relais ganglionnaire. Lorsqu'elles arrivent au ganglion, on observe un processus réactionnel du type lymphadénite chronique non spécifique.

Les adénopathies cancéreuses sont le reflet du pouvoir métastatique de la tumeur et le signe de la présence probable de métastases microscopiques diffuses. Le pronostic qui en découle est nettement plus alarmant et pessimiste.

Au niveau des vaisseaux sanguins, les cellules cancéreuses pénètrent dans ces capillaires soit de façon directe, soit après un passage par le système lymphatique. On décrit des localisations préférentielles selon le type d'organe malade. Ces préférences peuvent s'établir en fonction du drainage habituel de l'organe atteint. Il en est ainsi des métastases hépatiques convoyées par voie portale pour un cancer colique. Elles peuvent également s'établir par le fait de la présence de glycoprotéines spécifiques d'adhésion des cellules cancéreuses aux capillaires des organes cibles ; par exemple, les métastases osseuses dans la cancer de la prostate.

Les principales métastases sont :

- hépatiques
- pulmonaires
- cérébrales
- osseuses
- surrenaliennes

La plupart du temps, aucun signe révélateur n'existe avant la survenue de métastases dites révélatrices.

Ces étapes de développement sont communes à tous les types de cancers, quelle que soit leur localisation.

4.5. Spécificités du cancer de la prostate

4.5.1. Epidémiologie

Après avoir détaillé les données épidémiologiques des cancers dans le sous-chapitre précédent, il est désormais nécessaire de préciser ces données pour le seul cancer de la prostate.

Toutes les données suivantes sont issues des registres de 2008.¹⁵ Les valeurs plus récentes, issues de projections mathématiques, présentent moins d'intérêt.

Le cancer de la prostate est devenu le premier cancer diagnostiqué chez l'homme, bien avant le cancer colorectal ou le cancer broncho-pulmonaire.

L'incidence du cancer de la prostate, en 2008, était de 65 800 nouveaux cas, soit un taux standardisé annuel de 118 pour 100 000 personnes. Le cancer de la prostate s'élève ainsi au premier rang des cancers chez l'homme avec une incidence frôlant les 35 %.

Les projections pour l'année 2010 estiment son incidence à 71 000 nouveaux cas. A titre de comparaison, en 1995, l'incidence était de 26 500 nouveaux cas.

Le cancer broncho-pulmonaire arrive au deuxième rang avec 24 200 nouveaux cas en 2008, soit une incidence de 13 %.

Le cancer colorectal arrive en troisième position avec 20 500 nouveaux cas pour la même année, soit une incidence de 11 %.

En 2000, l'âge moyen au diagnostic était de 74 ans. Le pic d'incidence se situait alors entre 80 et 85 ans.

En 2005, on observe une nette tendance au rajeunissement avec un pic d'incidence qui se situait entre 70 et 75 ans.

La prévalence du cancer de la prostate est difficile à évaluer.

Cependant, il est possible de s'appuyer sur différentes méthodes pour essayer de l'apprécier.

La première est l'étude de séries autopsiques, ce qui revient à étudier la prévalence historique.^{xxiii} Une première étude nous permet de trouver 12 % de lésions chez des hommes âgés de 40 à 49 ans, contre 43 % après 80 ans. Une autre étude met en évidence 35 % de cancers chez les patients âgés de 60 à 69 ans et 46 % chez ceux âgés de 70 à 81 ans.^{xxiv}

La deuxième méthode est l'analyse des registres des Affections de Longue Durée ou ALD. En France, pour l'année 2006, on recensait environ 250 000 hommes en ALD dont 17 % atteints d'un cancer de la prostate.^{xxv}

Toujours en 2008, la mortalité par cancer de la prostate était estimée à 6,8 % de la mortalité globale, les deux sexes confondus, soit 9 900 décès. La mortalité par cancer de la prostate représentait 11,7% des décès par cancer chez l'homme. Le cancer de la prostate reste la deuxième cause de mortalité par cancer.

Le cancer broncho-pulmonaire était et demeure la première cause de mortalité par cancer avec plus de 20 900 décès, soit 24,6 % de la mortalité par cancer chez l'homme et 19 % de la mortalité globale les deux sexes confondus.

Le cancer colorectal se situait, quant à lui, en troisième position, avec 9 100 décès, soit 10,8 % de la mortalité par cancer chez l'homme et 11,9 % de la mortalité globale les deux sexes confondus. De par les caractéristiques anatomiques de la prostate, il est tout à fait logique que le cancer colorectal tue davantage, tous sexes confondus...¹⁵

Il faut rappeler l'évolution de ces données entre 1980 et 2005. En effet, nous avons rappelé en introduction de ce travail l'augmentation continue de l'incidence du cancer de la prostate et la diminution progressive de la mortalité. On ne peut que se féliciter de cette baisse.

On explique ces deux phénomènes par le fait que la plupart des cancers prévalents sont diagnostiqués après un certain temps de dépistage. Une autre explication réside dans l'apparition de surdiagnostic qui pourrait modifier les pratiques médicales à l'avenir. Pour la mortalité, l'amélioration de la prise en charge thérapeutique et l'introduction du dépistage entraînent cette diminution. L'étude ERSPC^{xxvi} « European Randomized Study of Screening for Prostate » souligne une baisse de 20 % de la mortalité sur la cohorte diagnostiquée par rapport à la cohorte contrôle.

En marge de ces statistiques, les différents facteurs de risques de ce cancer doivent être analysés.

4.5.2. Facteurs de risques

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique majeur. Son incidence sans cesse croissante a donc contribué à orienter les recherches scientifiques vers l'identification de facteurs de risques.

Leur identification a pour but d'améliorer le dépistage et évidemment la prévention de ce cancer.

Nous décrivons les principaux facteurs de risques admis par la communauté scientifique ainsi qu'une partie de ceux qui suscitent la controverse.

4.5.2.1. Le facteur héréditaire

L'hérédité est le facteur de risque le mieux établi car validé par l'ensemble de la communauté scientifique.^{xxvii}

Il en existe deux formes. La première est la forme la plus fréquente et la plus décrite, elle est multifactorielle et concerne environ 95 % des cancers de la prostate. La deuxième concerne une minorité de cancers, les 5 % restants. Elle est monogénique.

La forme prédisposante multifactorielle vise la quasi-totalité des cancers de la prostate. Elle est le fruit de la combinaison défavorable de variations génétiques

fréquentes dans la population générale.^{xxviii} Il existe ainsi une dizaine de loci ou de gènes polymorphes identifiés. Ces gènes sont associés à une augmentation du risque de développer un cancer, à un phénotype plus sévère de la maladie. La sévérité de la maladie impactera surtout son évolutivité et sa capacité de réponse aux différents traitements. Le nombre de parents de premier degré atteints influe sur l'augmentation du risque relatif par rapport à la population générale. Cette augmentation varie de 1,5 à 3,5. Pour deux parents atteints, le risque relatif atteint 2. Si plus de deux parents sont atteints, il oscillerait entre 5 et 11.

En revanche, la forme prédisposante monogénique concerne une minorité de cancers de la prostate. Seuls quatre gènes ont été identifiés dans le monde. Il s'agit du gène HPCX, du gène HPC1 pour « Hereditary Prostate Cancer 1 », du gène CAPB pour « Cancer Prostate and Brain » et du gène PCaP pour « Predisposing for Cancer Prostate ». La fréquence d'apparition de ces gènes dépend de la population observée.

En France, on retrouve le plus fréquemment le gène PCaP. C'est un gène situé sur le chromosome 1. Ayant une transmission autosomique dominante, il est associé à un risque très élevé de développer un cancer de la prostate, de l'ordre de 80 %. Le phénotype associé à ce gène serait particulier : il présenterait comme caractéristiques un âge de diagnostic très précoce (aux alentours de 55 ans) et l'existence de plus de trois cas familiaux.

Certaines études mettent en évidence le rôle d'autres gènes comme BRCA2 et, à un moindre degré, BRCA1. Ces gènes se retrouvent dans les tumeurs mammaires, au cours du développement de cancers de la prostate.^{xxix}

4.5.2.2. L'âge

L'incidence du cancer de la prostate et sa prévalence historique augmentent avec l'âge. Dans un rapport destiné aux professionnels de santé, l'ANAES identifie l'âge comme un facteur de risques du cancer de la prostate.^{xxx}

4.5.2.3. Facteur ethno-géographique

Les données issues des registres mondiaux montrent qu'il existe une très grande variation d'incidence selon les pays et des disparités sont observées selon l'origine ethnique.

D'un point de vue géographique, l'incidence la plus élevée dans le monde est observée aux USA et au Canada. L'incidence la plus basse est observée en Chine, en Inde et au Japon. Pour sa part, l'Europe se situe à un taux intermédiaire entre le continent américain et le continent asiatique. On constate cependant des écarts entre les pays du nord de l'Europe à l'incidence élevée et ceux du sud à l'incidence plus basse.

D'un point de vue ethnique, il a été démontré qu'aux USA la population afro-américaine présentait un risque relatif de cancer de la prostate de 1,6 par rapport à la population américaine caucasienne. En France, les hommes d'origines africaine ou antillaise sont considérés comme des groupes à risques. Les départements d'outre-mer ont en effet des taux d'incidence proches de ceux des populations afro-américaines.

D'autre part, la prévalence du cancer serait plus importante aux USA et en Europe du Nord en comparaison avec le sud de l'Asie.

Il a aussi été démontré que la migration de population d'une zone géographique avec une faible endémie vers une zone géographique à forte endémie rétablirait le risque de la population d'accueil en termes de cancers cliniques.

Toutes ces statistiques et études tendent à prouver l'existence de facteurs exogènes liés à nos habitudes de vie.

L'analyse des habitudes alimentaires et l'étude des changements de comportement alimentaire expliqueraient en partie l'évolution de l'incidence du cancer sur le continent asiatique. En effet, l'adoption du « Western Lifestyle », mode de vie européen voire américain, pourrait expliquer ces changements depuis une quinzaine d'années.^{xxxixxxii}

4.5.2.4. Les facteurs exogènes

Parmi les facteurs exogènes, l'alimentation et certains facteurs alimentaires ont été largement étudiés et seront détaillés dans la suite de ce travail.

Certains facteurs métaboliques, qu'ils soient en lien ou non avec ces facteurs alimentaires, sont d'ailleurs sujets à controverse^{xxxiii} et seront, eux aussi, détaillés ultérieurement.

Dans la précédente partie de ce document, nous avons expliqué le rôle de certains carcinogènes exogènes comme le rayonnement et plus précisément le rayonnement UV. Dans le cas du cancer de la prostate, il semblerait que le rayonnement UV exerce un rôle protecteur par le biais de la vitamine D.

En ce qui concerne le tabagisme, il n'a pas été démontré d'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate chez les populations fumeuses. En revanche, la mortalité serait plus élevée.

La consommation d'alcool ne semble pas être un facteur de risques pour ce cancer.

L'exposition aux divers toxiques utilisés en milieu professionnel ne sont également pas des facteurs de risques, bien que certains pesticides dont le chlordécone semblent liés au développement de tumeurs prostatiques.

4.5.3. Histopathologie

4.5.3.1. Classification histologique

Il existe de nombreux types histologiques de tumeurs malignes de la prostate.

En 2004, l'OMS a effectué une mise à jour de la classification de ces tumeurs malignes.

Il en ressort que le type histologique le plus représenté est l'adénocarcinome acineux. Il représente 95 % des tumeurs retrouvées.^{xxxiv}

Il existe trois critères de malignité : l'organisation architecturale de la tumeur, la présence d'une anaplasie nucléaire et les signes d'invasion stromale.

L'organisation des structures glandulaires de la tumeur est incontestablement le critère le plus important.

On distingue donc quatre grands types de structure glandulaire :

- à cellules indépendantes
- à structure trabéculaire
- à structure glandulo-papillaire
- à acinis petits, intermédiaires et grands

4.5.3.2. Le score de Gleason

Le score de Gleason, initialement décrit en 1974, reste la méthode de scoring la plus utilisée pour caractériser une tumeur.

Son calcul se déroule en deux étapes.

La première se résume à grader les différents contingents cellulaires de l'adénocarcinome.

La deuxième consiste, elle, à additionner les grades des deux contingents les plus représentés en volume avec le score obtenu précédemment.

Il existe cinq grades dans la classification de Gleason.^{xxxv} Ces cinq grades correspondent au degré de différenciation des structures glandulaires tumorales.

Le score varie donc de 2 à 10. Si la tumeur est homogène, on multiplie le grade par 2. Dans cette classification, plus le score sera élevé, moins la tumeur sera différenciée. A contrario, plus le score sera faible, plus la tumeur sera différenciée.

La valeur pronostique du score est importante, car sa corrélation avec la mortalité par cancer de la prostate est démontrée et établie. En outre, il est désormais également corrélé avec le volume tumoral, l'extension en dehors de la capsule et la fréquence des métastases.

4.5.3.3. Les lésions précancéreuses ou HGPIN

La communauté scientifique a longtemps suspecté l'hypertrophie bénigne de la prostate comme précurseur du cancer. De nombreuses entités histologiques ont été proposées comme précurseurs de ce cancer.

Les résultats d'études biochimiques et génétiques ont permis d'exclure l'hypertrophie bénigne de la prostate comme précurseur et seule la Prostatic Intraepithelial Neoplasia ou PIN a été retenue comme lésion précancéreuse. Cette affirmation s'est appuyée sur des arguments épidémiologiques, morphologiques et moléculaires sérieux.

C'est en 1986 que Mc Neal et Bostwick décrivent les caractéristiques de cette lésion. Elle est classée en deux grades, la Low Grade Pin ou LGPIN et la High Grade Pin ou HGPIN.^{xxxvi} Il est établi que seule la HGPIN a une signification clinique. Il est donc recommandé de ne rapporter que ce type de lésions devant le manque de reproductibilité de diagnostic et l'absence d'arguments sur le risque de cancer des LGPIN.

Histologiquement, la HGPIN présente une prolifération épithéliale glandulaire normale au niveau des acinis et des canaux excréteurs. On distingue certaines atypies cellulaires. Il n'y a pas d'invasion au niveau du stroma. En revanche, la membrane basale se révèle souvent altérée.

Comme décrit par Bostwick, on distingue quatre types de HGPIN : la forme papillaire la plus fréquente, la forme plane, la forme cribiforme et la forme micropapillaire.

Ces lésions HGPIN se développent de manière multifocale avec comme zone élective prioritaire la zone périphérique de la prostate.

Sur le plan moléculaire, les HGPIN présentent les mêmes caractéristiques que l'adénocarcinome. On retrouve ainsi une aneuploïdie fréquente, des remaniements chromosomiques avec une perte de 8p et un gain de 8q, un raccourcissement des télomères, une hyperméthylation de GSPT1, une surexpression de p53, Bcl2, c-myc et AMACR (Alpha Methyl Acyl CoA Racemase) et la présence du gène de fusion TMPRSS2-ERG. Toutes ces caractéristiques communes montrent la continuité des lésions dysplasiques entre les HGPIN et l'adénocarcinome.

Sur le plan clinique, les HGPIN sont totalement asymptomatiques et, selon les études les plus récentes, ne modifient pas le PSA.

D'un point de vue épidémiologique, des similitudes entre les HGPIN et l'adénocarcinome ont été établies. Il en ressort que les groupes à risques, et particulièrement les populations africaines, afro-américaines et antillaises, semblent les mêmes.

La prévalence des lésions HGPIN a été évaluée sur autopsies et biopsies de la prostate. Elle se révèle plus importante sur les séries autopsiques que sur les séries de biopsies. On retrouve 8 % de PIN chez des patients dans la troisième décennie (30 à 39 ans). Cette prévalence augmente au rythme des décades avec respectivement 23 % pour la quatrième, 29 % pour la cinquième, 49 % pour la sixième, 53 % pour la septième et 67 % pour la huitième. Cette HGPIN apparaît donc environ dix ans avant l'adénocarcinome.

Sur les séries biopsiques, la prévalence moyenne de HGPIN serait de l'ordre de 4 %.

On constatera aussi que la prévalence de HGPIN est plus importante sur des prostates déjà atteintes d'un adénocarcinome que sur celles indemnes de cancers.

Enfin, après la découverte d'une première série de HGPIN sur biopsies, il a été démontré que le risque de cancer était de 22 %, ce qui explique pourquoi certains spécialistes recommandent la réalisation d'une deuxième série de biopsies un an après la découverte. Néanmoins, aucune différence significative sur le risque de cancer de la prostate sur une deuxième série de biopsies n'a été prouvée. Au contraire, de nouveaux marqueurs prédictifs de l'évolution de ces HGPIN, comme la

présence d'AMACR, permettent d'affiner le risque de cancer et surtout de diminuer le nombre de biopsies inutiles.

4.5.3.4. Les adénocarcinomes

Leur localisation est dite multifocale. 70 % d'entre eux siègent en majorité au niveau de la zone périphérique. La zone de transition regroupe 20 % des cancers, les 10% restants relevant de la zone centrale.

Cette multifocalité est désormais clairement établie.^{xxxvii} Les différentes études permettent d'établir une fréquence variable entre 60 % et 90 %.

Les mécanismes de la cancérogenèse conduisant à cette multifocalité sont, eux, encore peu ou mal compris. On distingue deux hypothèses qui semblent imbriquées. La première est celle de l'hétérogénéité cellulaire. Au début de la cancérogenèse, il existerait plusieurs clones cellulaires qui, années après années, évolueraient en différents contingents tumoraux de par leur taille et leur différenciation.

La deuxième hypothèse voudrait que l'hétérogénéité tumorale résulte de l'accumulation d'anomalies chromosomiques et de l'acquisition d'une certaine instabilité pour un seul contingent cellulaire peu différencié ayant une dissémination intraprostatique secondaire.

La localisation et le siège de la tumeur jouent aussi un rôle pronostique. Ainsi, les tumeurs de la zone de transition présentent une nature indolente, des scores de Gleason plus bas, et restent localisées au niveau de la prostate. Cependant, les taux de PSA et les volumes tumoraux se révèlent plus importants que pour les tumeurs siégeant au niveau de la zone périphérique. Dans ces tumeurs de la zone de transition, les marqueurs d'agressivité tumorale comme p53 ou Bcl2 et le gène de transition TMPRSS2-ERG ne sont pas ou sont peu exprimés.

4.5.3.5. Les marqueurs d'agressivité tumorale

Comme nous l'avons décrit précédemment, les marqueurs d'agressivité tumorale sont identifiés et retrouvés, aussi bien dans les lésions de type HGPIN que dans l'adénocarcinome. Ce sont ces marqueurs qui, de par leur étude histologique et/ou moléculaire, permettent de mieux comprendre le mécanisme de cancérogenèse propre au cancer de la prostate.

Nous présenterons ici les cinq marqueurs d'agressivité tumorale les plus représentés dans les lésions précancéreuses ou cancéreuses.

Le premier mécanisme impliqué dans la croissance tumorale et l'agressivité de la tumeur est l'aneuploïdie. Les études suggèrent que les tumeurs de petit volume, c'est-à-dire de moins de 0,02 cm³, sont diploïdes tandis que les tumeurs de plus de 2 cm³ sont aneuploïdes. Ces dernières auraient une extension extra prostatique plus importante dans la majorité des cas étudiés.

Le deuxième mécanisme a été décrit brièvement dans la partie sur les mécanismes de la cancérogenèse. Il s'agit des réarrangements chromosomiques. Cette étape précoce de la cancérogenèse et ces réarrangements ne sont pas spécifiques et concernent tous les types de tumeurs. Cependant, dans l'adénocarcinome prostatique, le chromosome 8 est le plus souvent concerné par ces réarrangements, soit par délétion soit par gain de matériel chromosomique. Les délétions du bras court du chromosome 8 et donc la perte d'hétérozygotie LOH de ses régions 8p12-21 et 8p22 aboutissent à des tumeurs de plus gros volumes dont le score de Gleason s'avère plus élevé.

Le troisième mécanisme concerne l'amplification de l'oncogène c-myc qui est associé à un haut pouvoir métastatique des lésions.^{xxxviii} Des voisins de c-myc, à savoir huit variants génétiques situés sur le locus 8q24, semblent être fréquents dans les populations concernées dont le risque de cancer est élevé.

Le quatrième mécanisme est sans conteste le plus décisif dans la découverte des mécanismes de cancérogenèse, et principalement dans celui du cancer de la prostate. Il s'agit de la découverte du gène de fusion TMPRSS2-ERG.^{xxxix} Celui-ci se décompose en un gène TMPRSS2, dont la transcription est régulée par les

androgènes, et le gène ERG codant pour un facteur de transcription appartenant à la famille ETS. Dans cette famille ETS, figurent, outre les nombreux candidats à la fusion, des fusions multiples. Elles aboutissent à la création de nombreux isoformes de TMPRSS2-ERG. Il a été montré que le gène de fusion TMPRSS2-ERG est exprimé dans environ 50 % des cancers de la prostate. Il représente aussi le sous-type le plus fréquent de fusion de la famille ETS : on le détecte dans 85 % des cas et dans près de 20 % des lésions précancéreuses de type HGPIN.

Ce gène TMPRSS2-ERG est donc prédictif non seulement de l'agressivité tumorale et donc de tumeurs plus avancées mais aussi d'une augmentation de la mortalité spécifique et de taux de métastases plus élevés.

Enfin, le dernier mécanisme, lui aussi décrit brièvement dans la partie « gènes responsables de la cancérogenèse », est l'hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeurs. Elle est reconnue comme une étape précoce dans la transition entre les lésions précancéreuses HGPIN et l'adénocarcinome. Elle concerne surtout quatre gènes :

- GSTP1 impliqué dans la détoxification cellulaire
- RASSF1 impliqué dans le signal de transduction
- RAR beta2 impliqué dans la régulation par les androgènes
- APC impliqué dans l'adhésion cellulaire et l'invasion

Cette hyperméthylation est donc associée à une perte d'expression de ces gènes et entraîne de ce fait une capacité invasive plus importante. GSTP1, qui est le gène le plus étudié, est hyperméthylé dans environ 70 % des lésions HGPIN et environ 90 % des cancers de la prostate.^{xi}

Ces différents marqueurs permettent d'améliorer la connaissance sur les mécanismes de cancérogenèse spécifique aux lésions précancéreuses de type HGPIN et à l'adénocarcinome. Mais au-delà des connaissances apportées, ces marqueurs pourraient devenir de nouveaux outils pour le dépistage de ces lésions et ainsi faciliter la distinction des tumeurs dites indolentes des tumeurs les plus agressives.

4.5.3.6. Evolution du cancer de la prostate

Nous avons vu précédemment que l'incidence et la prévalence du cancer de la prostate variaient en fonction de différents facteurs, dont l'âge et l'origine ethno géographique.

Les études réalisées à partir d'échantillons autopsiques permettent d'estimer le nombre de cancers sur une tranche d'âges donnée et chez des patients décédés d'autres causes. Il s'agit de la prévalence histologique. Les résultats sont très variables. Ainsi, une étude sur une population blanche des USA révèle une prévalence histologique de 35 % entre 60 et 69 ans et de 46 % entre 70 et 81 ans. Une autre étude sur une cohorte similaire retrouve 67 % de cancers de la prostate après 80 ans. Toujours aux USA, une étude sur une série d'hommes âgés de plus de 50 ans d'origine afro-américaine révèle une prévalence de 37 %. Au Japon, sur cette même tranche d'âges, la prévalence se révèle de 16 points inférieure.^{xii}

Cette prévalence histologique est différente de la prévalence clinique des cancers dits significatifs. La proportion de cancers dits indolents et de cancers agressifs n'est pas rigoureusement définie.

Pour certaines équipes, seuls 8 % des cancers de la prostate évolueraient. Pour d'autres, le fait que la prévalence histologique révèle, dans 67 % des cas, un cancer de la prostate chez des patients décédés d'une autre cause, confirme cette première affirmation sur le caractère peu ou pas évolutif de ce cancer.

Au regard des données épidémiologiques exposées au début de ce travail, le ratio entre l'incidence et la mortalité est d'environ de 8 aux USA et de 6,5 en France. Ce ratio élevé explique justement la différence entre les cancers diagnostiqués et les cancers évolutifs. L'amélioration de la prise en charge du patient et la qualité des traitements constituent naturellement un biais à l'explication de ce ratio.

Il est patent que l'introduction du dépistage par le PSA a nettement fait diminuer la prévalence histologique de ce cancer.

Les travaux de Chodak et al. en 1994, ainsi que ceux d'Albertsen et al. en 1995, tendent à prouver la lenteur de l'évolution du cancer de la prostate pendant une dizaine ou une quinzaine d'années après le diagnostic, avant même l'apparition d'éventuelles métastases.^{xlii}

Le cancer de la prostate étant très ostéophile, 85 % des patients décédés de cancer de la prostate présentent des métastases osseuses.

Actuellement la plus utilisée, la classification des tumeurs TNM 2009 rappelle l'évolution naturelle de ce cancer comme nous l'avons décrit. Sa dernière mise à jour a été effectuée en 2009 selon l'American Joint Committee. (Annexe 3)

Dans cette classification, l'adénocarcinome se développe initialement au sein de la prostate (stade T1/T2), avant de franchir la capsule (stade T3) et d'envahir les organes voisins que sont le rectum, la vessie et les vésicules séminales (stade T4).

Cette partie, à la fois très théorique et très statistique sur le cancer de la prostate s'avère essentielle pour en aborder plus facilement l'aspect clinique avec son diagnostic, sa classification, son scoring, son bilan d'extension et ses traitements.

4.5.4. Diagnostic

4.5.4.1. Le dépistage actuel et ses outils

4.5.4.1.1. Le toucher rectal

S'il est un examen que tous les patients redoutent, c'est bien le toucher rectal ou dans le jargon médical TR.

Il consiste à palper la face postérieure de la prostate au travers de la paroi du rectum. Il donne ainsi accès à la zone périphérique de la prostate.

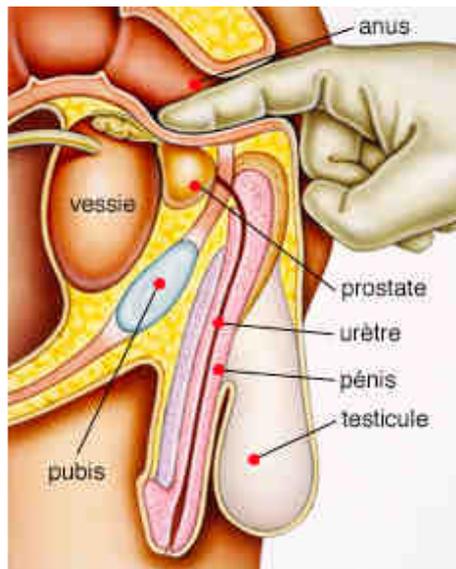


Figure 2 : Vue latérale de l'appareil génital masculin lors d'un toucher rectal

C'est un examen redouté et c'est aussi un examen aux performances médiocres. Même s'il est toujours recommandé en France et en Europe comme un outil de dépistage, le toucher rectal ne permettrait de détecter que 10 % à 18 % des cancers de la prostate.

Il ne permet de déceler que des tumeurs de volume significatif (supérieur à 0,2 ml). L'élévation du PSA n'est pas toujours présente. Si une anomalie est palpée durant le toucher rectal, elle indique la nécessité d'une réalisation de biopsies prostatiques. Concernant le lien entre le toucher rectal et le taux de PSA, on remarque qu'un taux de PSA inférieur à 4 ng/ml correspond à une Valeur Prédictive Positive (VPP) égale à 9 %.

Cet examen se révèle donc utile car nécessaire pour le diagnostic. Néanmoins, ce n'est en aucun cas la seule méthode pour confirmer un cancer de la prostate.

4.5.4.1.2. Le PSA ou Prostatic Specific Antigen

Le gène qui code pour le PSA se situe sur le chromosome 19 et sa transcription est régulée par un récepteur aux androgènes. Le PSA est une glycoprotéine à activité protéase de la famille des kallikréines. Comme nous l'avons vu lors de la présentation histologique de la prostate, il est produit par l'épithélium glandulaire de la prostate. Sécrété dans la lumière des canaux excréteurs, il forme une partie du liquide séminal. Sa principale fonction est de dégrader des protéines de ce liquide que sont les sémonogélines I et II.^{xliii}

Il circule dans le sang périphérique sous forme essentiellement complexée et inactive. Le PSA est complexé avec l'alpha1-antichymotripsine, l'alpha2-macroglobuline ou encore l'alpha1-antitrypsine.

Le dosage sérique du PSA total a été initié dans les années 1990 afin d'améliorer la détection du cancer de la prostate. Le PSA est une protéine spécifique d'organe qui s'élève dans la majorité des cas de cancer. Cependant, elle n'est pas spécifique des tumeurs. Comme analysé dans le cadre des pathologies comme la prostatite ou l'HBP, l'élévation du taux de PSA peut résulter d'autres causes que le cancer.

Le dosage du PSA est utilisé comme une variable dichotomique, c'est-à-dire que lorsque sa valeur est supérieure à un seuil, il est considéré comme pathologique et entraîne la réalisation de biopsies.

Le seuil actuellement utilisé en France est de 4 ng/ml. Les performances rapportées à ce seuil sont, selon un rapport de l'ANAES de 2004, une sensibilité équivalente à 75 %, une spécificité de 90 %, une valeur prédictive positive de 30 % et une valeur prédictive négative de 90 %. Ce seuil de 4 ng/ml pour le dosage du PSA faciliterait le diagnostic de la grande majorité des tumeurs à un stade intra-capsulaire.

Cependant, l'étude PCPT Prostate Cancer Prevention Trial a révélé des résultats différents et une sensibilité de l'ordre de 25 % pour un seuil de détection à 4 ng/ml. C'est pourquoi certains chercheurs recommandent l'abaissement du seuil à 3 ng/ml, ce qui permettrait d'augmenter sensiblement la spécificité. Le problème majeur de l'abaissement de ce seuil serait le surdiagnostic.^{xliv}

La définition d'un seuil de dépistage n'est pas évidente. Le dosage du PSA total n'est pas l'outil idéal bien qu'il soit le plus utilisé.

4.5.4.2. Le dépistage futur et ses nouveaux marqueurs

4.5.4.2.1. Le PCA3 urinaire

Le gène PCA3/DD3 ou Prostate Cancer Gene 3 est surexprimé par les tissus prostatiques tumoraux dans 95 % des cas. Il est ainsi 66 fois plus exprimé dans un tissu tumoral que dans un tissu sain. Sa recherche s'effectue sur les urines et après un massage prostatique. Même s'il n'est pas traduit, on le retrouve sous forme d'ARNm détectable via RT-PCR.³⁹

Les résultats sont rendus sous forme d'un score qui peut aller de 4 à 125. Ce score est en fait le rapport entre ARNm PCA3 et ARNm PSA.

Si le score est inférieur à 25, il permet de rassurer le patient quant à son risque de cancer et ainsi d'éviter une série de biopsies inutiles. Inversement, si le score est supérieur à 35, le patient devra subir une série de biopsies ayant une forte probabilité d'être positives.

Le PCA3 présente une meilleure spécificité que le PSA. Il a, en revanche, une faible sensibilité.

C'est pourquoi, l'utilisation du PCA3 urinaire peut être utile en deuxième intention lorsqu'une première série de biopsies s'est révélée négative et que l'on souhaite poser l'indication d'une deuxième série.

De plus, certaines études révèlent que le PCA3 urinaire pourrait être un marqueur d'agressivité tumorale, avec des taux plus faibles en cas de tumeur de bas grade.

Il va de soi que l'utilisation du PCA3 urinaire n'est pas remboursée par la Sécurité Sociale aujourd'hui.

4.5.4.2.2. Les isoformes du PSA

Le PSA est synthétisé sous la forme d'un pré-pro-peptide inactif. Après une double série de clivages, on aboutit à deux isoformes, eux aussi inactifs, que sont le BPSA et le pPSA.

La première forme a été identifiée dans l'hypertrophie bénigne de la prostate. Dans ce cadre, son taux s'est révélé plus élevé que pour une prostate saine.

La deuxième forme a été identifiée dans le cancer de la prostate en relation avec le BPSA. Ainsi dans les tissus tumoraux, on retrouve un taux de BPSA abaissé et un taux de pPSA augmenté.

Ces deux isoformes pourraient être utilisés sous forme de rapport avec le PSA pour en améliorer les performances.

4.5.4.2.3. La kallibréine hK2

A l'instar du PSA, la hK2 est une enzyme qui appartient à la famille des kallibréines. On retrouve cette protéase dont le rôle est de cliver le pro-PSA en isoformes BPSA et pPSA, comme nous l'avons décrit précédemment.

Il est donc logique que son expression soit augmentée dans le cancer de la prostate. De par son action dans la réaction de clivage qui permet la détection des isoformes du PSA, il est normal que le dosage de cette hK2 couplé à celui du PSA ait pour effet d'accroître leurs sensibilités et leurs spécificités.

4.5.4.2.4. L'EPCA-2

L'EPCA-2 pour Early Prostate Cancer Antigen est une protéine de la structure nucléaire des cellules de la prostate. Selon Leman et al., elle serait un marqueur tumoral plus sensible et plus spécifique que le PSA.

En 2007, l'équipe de Leman et al. retrouvait une sensibilité de 94 % et une spécificité de 92 % pour cette protéine, le PSA n'obtenant qu'une spécificité de 65 % sur le même groupe d'étude.

En 2009, cette même équipe mettait également en évidence des résultats similaires pour des isotopes de EPCA-2.

Cette protéine serait donc un meilleur marqueur tumoral que le PSA et pourrait être aussi un marqueur d'agressivité tumorale en permettant de distinguer les cancers localisés des cancers extracapsulaires.³⁹

4.5.4.2.5. La sarcosine

C'est une glycoprotéine qui résulte de la méthylation de la glycine.

On retrouverait des taux de sarcosine plus élevés sur des échantillons de tissus tumoraux prostatiques et métastatiques. On retrouverait également chez 42 % des patients présentant un cancer localisé et chez 79 % des patients présentant un cancer métastasé des taux de sarcosine plus élevés que chez un groupe sain. La corrélation entre les taux élevés de sarcosine et sa présence dans les tissus tumoraux ou métastasés est donc évidente.

De plus, sur des séries in vitro, l'ajout de sarcosine à des cultures cellulaires prostatiques favoriserait leurs capacités invasives.

La sarcosine est donc un nouveau marqueur détectable dans les urines et un témoin de l'agressivité tumorale.

4.5.4.2.6. Le PSCA

Le PSCA pour Prostate Stem Cell Antigen est une glycoprotéine que l'on retrouve ancrée à la surface des cellules prostatiques.

Sa détection dans le sang comme dans les urines semble possible, mais les techniques en sont encore au stade expérimental.

Ce marqueur semble être un marqueur d'agressivité tumorale et il existe une corrélation entre l'élévation de son taux et le score de Gleason. Il semblerait que le PSCA soit aussi un marqueur d'échappement des tumeurs au traitement hormonal.

4.5.4.2.7. L'AMACR

L'AMACR pour Alpha Méthyl Acyl CoA Racemase est une enzyme impliquée dans le métabolisme oxydatif et la synthèse des acides gras. Comme nous l'avons vu précédemment, elle est surexprimée dans les lésions précancéreuses de type HGPIN et dans l'adénocarcinome prostatique.

Déjà utilisée pour l'aide au diagnostic de ces HGPIN, elle pourrait aussi l'être comme marqueur périphérique du cancer de la prostate.

4.5.4.2.8. Les gènes de fusion TMPRSS2-ERG

Les gènes de fusion TMPRSS2-ERG et ses isoformes ont été classés comme des marqueurs de l'agressivité tumorale. Ils sont caractéristiques de tumeurs avancées et souvent volumineuses.

Leur détection après massage prostatique donnerait de bons résultats, tant en termes de spécificité avec 93 % que de valeur prédictive positive avec 94 %. Il existe cependant un défaut de sensibilité d'environ 37 %.

4.5.4.2.9. L'hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeurs

Comme détaillé précédemment, les gènes suppresseurs de tumeurs les plus fréquemment hyperméthylés sont GSTP1, RASSF 1, RAR Beta2 et APC. Ces quatre facteurs sont des signes, eux aussi, d'agressivité tumorale. L'utilisation de ces quatre gènes hyperméthylés comme marqueurs serait un test performant afin de détecter le cancer de la prostate. Si l'on effectuait une combinaison de ces quatre gènes lors de la détection, la sensibilité et la spécificité seraient de l'ordre de 85 %.³⁹

4.5.4.3. Le dépistage en France et les recommandations

En France, seuls les cancers du sein et les cancers colorectaux font l'objet d'un dépistage de masse ciblant l'ensemble de la population. La Haute Autorité de Santé a récemment rappelé que le cancer de la prostate ne rentrait pas dans ce dépistage large et qu'il devait rester un dépistage individuel après information du patient. C'est

uniquement dans ce cas qu'il s'avère pertinent.^{xiv}

De son côté, l'Association Française d'Urologie (AFU) recommande un dépistage individuel systématique à partir de 50 ans. Ce dépistage doit s'étaler jusqu'à 75 ans pour les hommes dont l'espérance de vie dépasse 10 ans, ce qui semble relativement difficile à estimer au quotidien. L'AFU a proposé d'adapter en conséquence les modalités du dépistage en fonction de l'âge du patient.

C'est ainsi que pour les hommes entre 45 et 54 ans, on ne dépistera que les groupes à risques, à savoir les hommes d'origine africaine ou antillaise, les hommes ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate. De 55 à 69 ans, le dépistage est systématique. Enfin de 70 à 75 ans, le dépistage suit les recommandations de la HAS et devient individuel après information du patient.

La fréquence du dépistage est déterminée par la première valeur de PSA total chez les hommes de 55 à 69 ans. A savoir, lorsque le PSA est inférieur à 1 ng/ml, un dépistage sera effectué tous les trois ans. Quand le PSA est supérieur à 1 ng/ml, le dépistage deviendra annuel. Pour les hommes plus jeunes situés dans la tranche d'âges 45 ans / 54 ans, si le PSA est inférieur à 0,6 ng/ml, le dépistage a lieu tous les 5 ans.

Cela étant, la fréquence du dépistage sera modulée par la cinétique du PSA total et le résultat du toucher rectal.

4.5.4.4. Diagnostic positif du cancer

Le diagnostic positif de l'adénocarcinome prostatique s'effectue grâce aux biopsies prostatiques et à l'imagerie médicale. Nous détaillerons brièvement ces méthodes de diagnostic.

4.5.4.4.1. Les biopsies prostatiques

Les biopsies sont réalisées en consultation, le patient ayant reçu préalablement une antibioprophylaxie le plus souvent à base de fluoroquinolones. Les biopsies sont effectuées par voie endorectale et sous contrôle échographique. Après une

préparation rectale, on réalise une anesthésie locale par des injections périprostatiques de lidocaïne et par l'application de gel lidocaïné.

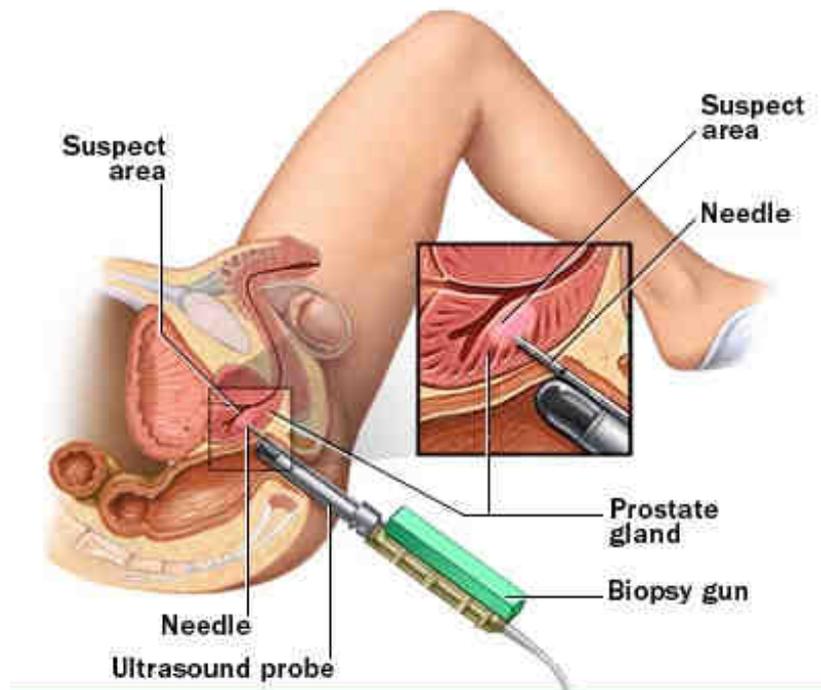


Figure 3 : Réalisation d'une biopsie prostatique en position de décubitus dorsal

Le protocole classique comporte six biopsies réalisées en sextant, soit trois à gauche et trois à droite, de l'apex jusqu'à la base. Pour optimiser le rendement, les pratiques actuelles tendent à multiplier le nombre de biopsies pour atteindre 10 à 12 biopsies par patient.^{xlvi}

Les biopsies prostatiques sont considérées comme un examen standard. Il existe cependant des complications, les plus graves étant extrêmement rares. Les plus fréquentes sont les complications hémorragiques bénignes, de durée limitée dans le temps, et les complications infectieuses.

L'inconfort et la douleur liés à cet examen restent très fréquents mais n'entravent pas leur réalisation.

La fréquence des biopsies semble évoluer avec les nouvelles pratiques médicales. La réalisation de biopsies itératives est une situation de plus en plus fréquente. Trois cas aboutissent à cette indication.

Le premier est la présence de lésions de type HGPIN lors de la première série de biopsies.

Le deuxième est, bien entendu, la forte suspicion clinique ou biologique de cancer de la prostate après une première série négative.

Le dernier cas est la surveillance active ou la surveillance avec traitement différé qui nécessitent de réaliser régulièrement des biopsies de contrôle.

Avant la réalisation d'une énième série de biopsies, il est recommandé de contrôler le dosage du PSA total et d'effectuer un nouveau toucher rectal. Les marqueurs cités précédemment peuvent être une aide précieuse à la décision avant de réaliser de nouvelles séries de prélèvements.^{xlvii}

4.5.4.4.2. L'échographie prostatique

Ce type d'imagerie est demandé devant l'apparition de signes fonctionnels urinaires ou devant un nodule palpé au toucher rectal.

L'échographie sert à distinguer un cancer localisé d'un cancer extra capsulaire. Elle permet la visualisation de l'effraction capsulaire et éventuellement le développement d'un cancer controlatéral.

Devant une échographie normale, le résultat n'est pas forcément exempt de cancer. C'est pourquoi, l'échographie prostatique n'est en rien recommandée comme une méthode diagnostique. Son usage est le plus fréquemment réservé au guidage des biopsies.

4.5.4.4.3. L'Imagerie par Résonance Magnétique

L'IRM prostatique est un outil complémentaire après une première série de biopsies négatives. Elle n'a pas d'indication réelle en première intention. C'est un examen performant pour l'analyse de la zone périphérique.

Elle permet de détecter des nodules de taille supérieure à 5 mm de diamètre.

L'IRM prostatique est actuellement réalisée à distance des biopsies. Il est recommandé d'attendre une vingtaine de jours au minimum, voire parfois deux à trois mois entre ces deux examens. La résorption de l'hématome prostatique a lieu grâce à ce temps de latence, l'hémorragie étant le principal artefact de l'IRM.

En pratique, l'IRM prostatique est réalisée en préopératoire afin de déterminer

l'existence d'une effraction capsulaire et/ou d'un envahissement des vésicules séminales.

A l'avenir, l'IRM prostatique a vocation à devenir un outil utile au dépistage avant de réaliser les premières séries biopsiques. Les arguments majeurs avancés par différents auteurs sont le caractère non invasif de cet examen, une excellente valeur prédictive négative qui frôle les 95 % évitant ainsi des biopsies inutiles, et donc l'élimination du risque hémorragique post biopsie.^{xlviii}

4.5.4.5. La stratification du risque et le bilan d'extension

Le cancer de la prostate pose deux problèmes importants : la pertinence de son dépistage et de son diagnostic ainsi que l'évaluation de son évolution clinique. Il en résulte la distinction entre un cancer indolent et un cancer évolutif. Il en découle le choix du traitement le plus approprié et le moins délétère pour le patient. Afin d'aider les cliniciens et d'associer les patients à prendre une décision, de multiples approches pour stratifier le risque et le calculer ont été développées.

4.5.4.5.1. Les tables de Partin

Historiquement, il s'agit de la première approche de stratification du risque. Elle a été développée par Partin et al. dans les années 1990 et a conduit à l'élaboration de tables prédictives : les tables de Partin. Ces tables permettent d'évaluer la probabilité d'évolution de la maladie et de la classer en quatre stades : tumeur localisée à la prostate, rupture capsulaire, envahissement des glandes séminales et invasion ganglionnaire, tout cela en combinant le stade clinique, le score de Gleason et le taux de PSA initial.^{xlix} (Annexe 4)

4.5.4.5.2. Classification de D'Amico

C'est actuellement la classification la plus utilisée en France. Elle a été élaborée par D'Amico et al. en 1997 et permet de classer les tumeurs en fonction de leur risque de récurrence après un traitement radical de type radiothérapie ou chirurgie.

Comme les tables de Partin, elle se base sur le stade clinique, le score de Gleason et le dosage du PSA initial.

Les cancers localisés sont classés en trois groupes : à faible risque de rechute, à risque intermédiaire et à risque élevé.

4.5.4.5.3. Les calculateurs de risque

Pour atteindre une évaluation encore plus personnalisée et traiter chaque patient au mieux, les équipes de recherche ont mis au point des calculateurs de risque. Ils sont créés à partir de nomogrammes tous différents les uns des autres.

Tout d'abord, un nomogramme est un outil statistique permettant d'intégrer plusieurs variables et de donner un résultat en fonction de chacune de leur valeur.

Les nomogrammes sont tous basés sur l'âge du patient, le taux de PSA initial, le stade clinique selon la classification TNM et encore le score de Gleason. Certains intègrent le résultat des biopsies et surtout leurs nombres. A ce titre, certains nomogrammes proposent de calculer le risque de cancer avant la biopsie, le risque de rechute après traitement, voire le risque de développer des métastases.

Ces outils de calcul de probabilité sont mis à disposition des cliniciens et des équipes soignantes pour les aider à affiner leur stratégie thérapeutique.

4.5.4.5.4. Le bilan d'extension

Pour adapter la stratégie thérapeutique au mieux pour le patient, il est indispensable de réaliser le bilan d'extension préthérapeutique. Celui-ci intègre les données du toucher rectal, du dosage du PSA total, toutes les données histologiques (comme le nombre de biopsies atteintes, le score de Gleason ou encore l'étendue tumorale des biopsies), et toutes les données de l'imagerie. La précision de ce bilan est donc primordiale pour que la prise en charge du patient soit optimisée au maximum.

Ce bilan s'articule autour de trois axes : l'extension locale ou T-Staging, l'extension ganglionnaire ou N-Staging et l'extension métastatique ou M-Staging, et selon la classification TNM.

Le premier niveau d'évaluation est celui de l'extension locale ou T-Staging. On va distinguer les tumeurs localisées de type T1-T2 et les tumeurs localement avancées dites extra capsulaires de type T3-T4.

Pour ce faire, l'imagerie médicale est un outil plus fiable que l'examen classique du toucher rectal et de la mesure du PSA total qui ont tendance à minorer le stade tumoral. L'échographie prostatique, comme nous l'avons vu précédemment, est un outil peu fiable car on estime que 60 % des tumeurs pT3 ne seront pas détectées avec cet examen. En revanche, l'IRM prostatique est plus performante pour les tumeurs intraprostatiques et l'analyse de la capsule. Pour les lésions extracapsulaires, elle se heurte à un manque de sensibilité important qui relaie cet examen à son utilisation dans le cadre du bilan préthérapeutique. Le scanner pelvien est, quant à lui, l'outil le plus performant pour déterminer l'extension extracapsulaire des tumeurs. C'est d'ailleurs l'examen de référence avant un traitement par radiothérapie, afin de déterminer la dose à administrer au patient.

La combinaison IRM + Scanner pelvien pourrait devenir les examens de référence pour l'évaluation de cette extension locale. Cependant, le manque de disponibilité de l'IRM rend ces pratiques limitées.¹

Le deuxième niveau d'évaluation est celui de l'extension ganglionnaire ou N-Staging. Il convient de s'intéresser aux chaînes pelviennes et aux chaînes lombo-aortiques et de rechercher des adénopathies éventuelles.

Les cliniciens utilisent les outils de stratification du risque cités précédemment pour déterminer s'il est nécessaire de faire ce bilan d'extension. En France, selon la classification de D'Amico, seuls les patients présentant un risque de rechute à dix ans, intermédiaire à élevé, bénéficient d'une imagerie de recherche. L'examen d'imagerie de référence est le scanner abdomino-pelvien mais l'IRM abdomino-pelvienne peut être une alternative.

Pour les patients à risque élevé ou ayant une imagerie positive retrouvant des adénopathies, la méthode la plus sûre reste la lymphadénectomie pelvienne ou curage ganglionnaire pelvien.

Le dernier niveau d'évaluation est celui de l'extension métastatique ou M-Staging. Pour détecter les métastases qui, dans le cancer de la prostate, sont le plus souvent osseuses, l'examen de référence est la scintigraphie aux biphosphonates marqués

avec le technétium 99m. Les performances de cet examen sont relativement satisfaisantes, car il parvient, du fait de sa grande sensibilité, à détecter des lésions chez des patients asymptomatiques avec radiographies normales. La spécificité reste cependant médiocre. Toujours selon la classification de D'Amico, seuls les patients à risque intermédiaire ou élevé sont indiqués pour ce type d'examen.^{li} La présence de métastases, et en l'espèce de métastases osseuses, reste un facteur pronostique majeur en dehors de tous les autres paramètres.

4.5.5. Les traitements du cancer de la prostate

La prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate repose sur des modalités bien établies en France comme dans le monde entier. On distingue deux voies de traitements pour ce cancer.

La première concerne les cancers dits localisés et les modalités thérapeutiques proposées sont à visée curative. Il s'agit de la prostatectomie radicale, de la radiothérapie externe, de la curiethérapie et de la surveillance active.

La deuxième vise les cancers dits avancés et les modalités thérapeutiques proposées sont, cette fois, à visée essentiellement palliative. Il s'agit, dans la majorité des cas, d'une association entre une hormonothérapie et une radiothérapie externe.

De nouvelles techniques sont actuellement en cours d'évaluation dans les différents centres de prise en charge du cancer. Nous aborderons ces nouvelles modalités que sont la HIFU ou Ultrasons Focalisés de Haute Intensité et la cryothérapie.

Avant de détailler les différents traitements du cancer de la prostate, il est important de comprendre la ou les stratégie(s) thérapeutique(s) pouvant être mise(s) en place.

4.5.5.1. Les stratégies thérapeutiques

Dans le cadre de la prise en charge d'un cancer, quel qu'il soit, la mise en place de la stratégie thérapeutique résulte d'une décision collégiale. Celle-ci est discutée lors de Réunions de Concertation Pluridisciplinaires ou RCP et fait intervenir l'ensemble des acteurs de soins pour ce type de pathologie.

Une fois le diagnostic du cancer de la prostate établi et l'évaluation du stade du cancer réalisée, il sera nécessaire d'évaluer au mieux la stratégie adéquate. Elle tient compte de l'état général du patient, de ses comorbidités, de son espérance de vie, des caractéristiques carcinologiques et de ses préférences en matière de soins.

En France, les patients dont l'espérance de vie est estimée supérieure à dix ans se verront proposer des traitements curatifs. Pour évaluer l'espérance de vie, il est recommandé d'utiliser les tables d'espérance de vie moyenne de la population établies par l'INSEE. L'ajustement de l'espérance de vie se fait en prenant en compte les comorbidités du patient. Pour cela, il existe l'ICED Index of CoExistent Disease. Celui-ci évalue quatorze affections médicales comme les affections cardiovasculaires, pulmonaires, hépatiques ou rénales... et les classe selon quatre niveaux de sévérité. Le résultat de ce score, associé à l'âge de diagnostic du patient, offre une estimation de l'espérance de vie de celui-ci. En pratique, et lors de RCP, l'espérance de vie est établie en fonction de l'âge, des comorbidités, de l'état général du patient et de l'expérience clinique.

Les recommandations de prise en charge des cancers de la prostate sont complexes et dépendent de nombreux critères cités précédemment. L'expérience du centre de prise en charge du patient est également un critère non négligeable quant à la stratégie choisie.

4.5.5.2. Les traitements de référence

4.5.5.2.1. Les traitements curatifs

Le traitement curatif principal et le plus connu est le traitement chirurgical ou prostatectomie radicale. Cette technique vise à retirer l'ensemble de la glande prostatique ainsi que les vésicules séminales. La voie historique pour cette chirurgie est la voie périnéale. Cependant, plusieurs autres voies ont été développées afin d'améliorer le confort de chirurgie et de diminuer les effets secondaires. A ce jour, les voies les plus utilisées sont la voie laparoscopique et la voie rétropubienne. La chirurgie assistée par robotique commence à trouver sa place et semble être prometteuse pour limiter les conséquences néfastes de cette chirurgie.^{lii}

Ces différentes techniques sont au cœur de nombreux débats au sein des différentes

équipes de chirurgie. Les débats actuels portent sur la préservation des nerfs érecteurs tout en gardant le meilleur résultat carcinologique possible. La fréquence des complications en fonction des différentes techniques est aussi discutée.

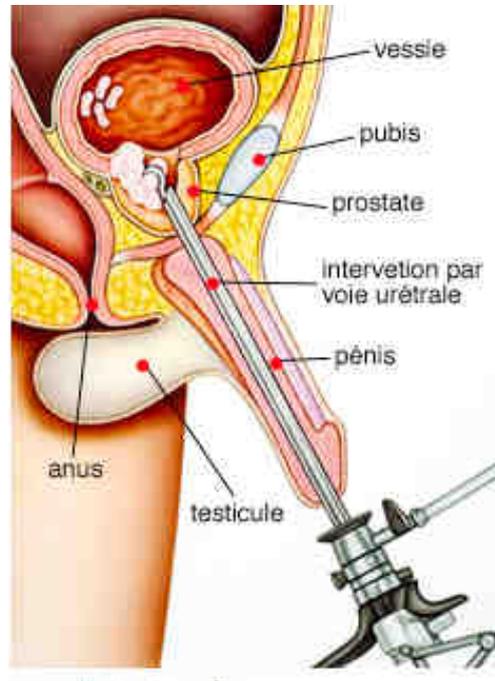


Figure 4 : Prostatectomie totale par voie trans-urétrale

Les complications après une prostatectomie totale se révèlent être de deux types : les complications per/postopératoires immédiates et les complications postopératoires tardives.

Les complications per/postopératoires immédiates sont les hémorragies majeures nécessitant parfois une transfusion, les plaies rectales, les plaies urétérales, les infections, les hématomes ou fistules.

Les complications postopératoires tardives sont majoritairement l'incontinence urinaire et la dysfonction érectile. On retrouve plus rarement une sténose de l'urètre et une incontinence anale dans 5 % des cas.

L'incontinence urinaire peut être classée en trois grades de sévérité croissante :

- légère : survenant à l'effort et nécessitant le port d'une protection par jour
- modérée : nécessitant le port de plus d'une protection par jour
- totale : nécessitant le port d'un appareillage

Cette incontinence est maximale dans les premières semaines suivant l'intervention.

Elle est réévaluée sur des périodes de 6 à 12 mois. Sa fréquence rapportée est très variable. Si l'on regroupe les publications des différents organismes que sont l'OMS, l'ANAES, l'EAU ou l'ACS, on retrouve une fréquence variable comprise entre 4 et 50 %.

La dysfonction érectile dépend de la préservation ou non des bandelettes contenant les nerfs érecteurs. Les techniques de préservation sont le plus souvent réalisables du fait de la découverte du cancer à un stade peu avancé. L'âge au moment du diagnostic et le niveau de la fonction érectile avant le traitement jouent un rôle important sur la préservation de cette fonction. A contrario de l'incontinence urinaire et sur les bases statistiques des mêmes organismes, il semble que la fréquence d'apparition de la dysfonction érectile varie entre 20 et 80 %.^{liiiiv}

Comme nous l'avons vu précédemment, les différentes techniques de chirurgie par voie retropubienne ou laparoscopique n'engendrent pas de différence significative sur ces complications. Seule la durée d'hospitalisation, moins longue avec la technique laparoscopique, se dégage en faveur de celle-ci.

La radiothérapie externe est une autre solution thérapeutique du cancer localisé de la prostate. Les techniques de radiothérapie évoluent sans cesse et se sont très largement améliorées, notamment grâce à l'imagerie médicale. La technique actuellement recommandée est celle de la radiothérapie conformationnelle avec modulation de l'intensité IMRT. Cette radiothérapie conformationnelle permet de cibler les tissus tumoraux et d'épargner au maximum les tissus sains environnants pour un même résultat carcinologique. Cette technique a aussi favorisé l'accroissement et l'escalade des doses utilisées avec une dose maximale de l'ordre de 80 Gy. La durée du traitement est d'environ 8 à 9 semaines. Il est en outre possible d'effectuer une irradiation des chaînes ganglionnaires citées précédemment. L'irradiation est recommandée pour les patients à risque intermédiaire ou élevé.^{lv}



Figure 5 : Appareil de radiothérapie externe

Les complications de la radiothérapie externe sont de deux types selon le degré de toxicité (aiguë ou tardive).

En effet, la toxicité aiguë regroupe les symptômes urinaires irritatifs et les symptômes gastro-intestinaux tels que diarrhée, hémorroïdes et rectite. Selon l'ACS, cette toxicité aiguë intervient dans environ 50 % des cas.

La toxicité tardive rassemble les mêmes symptômes urinaires ou gastro-intestinaux auxquels il faut ajouter la dysfonction érectile, le risque de cancers radio-induits et l'oedème des membres inférieurs. Quant au risque de cancers radio-induits, il serait doublé pour le cancer du rectum et de la vessie chez les patients ayant subi une radiothérapie externe. Comme pour les suites de prostatectomie totale, la fréquence d'apparition de ces symptômes varie énormément en fonction des organismes d'étude. On retrouve des complications urinaires dans 3 à 36 % des cas et des complications gastro-intestinales dans 5 à 35 % des cas. Pour ce qui est de la dysfonction érectile, on observe une apparition moins fréquente des symptômes que

chez un patient ayant subi une prostatectomie totale et surtout une nette amélioration deux ans après le traitement. Une certitude apparaît : l'apparition d'une toxicité tardive est liée avec l'intensité des symptômes de toxicité aiguë.

La curiethérapie est la troisième technique thérapeutique à visée curative. Elle consiste à placer une ou des sources radioactives au sein de la prostate. Les implants utilisés sont permanents et perdent leur activité radiotoxique progressivement. En procédant par implantation, les doses radioactives distribuées au patient sont plus faibles et plus étalées dans le temps, le but principal étant de diminuer les effets secondaires pour le patient. L'implantation se fait en zone périphérique à distance de l'urètre. C'est une procédure de courte durée, de l'ordre d'une à deux heures, effectuée sous anesthésie générale. Les implants sont marqués avec des sources de faible énergie comme l'Iode 125 ou le Palladium 103. Il existe aussi des implants temporaires marqués avec de l'Iridium 192. Afin d'évaluer la qualité de l'implant, il est recommandé d'effectuer une dosimétrie de contrôle un mois après l'implantation.

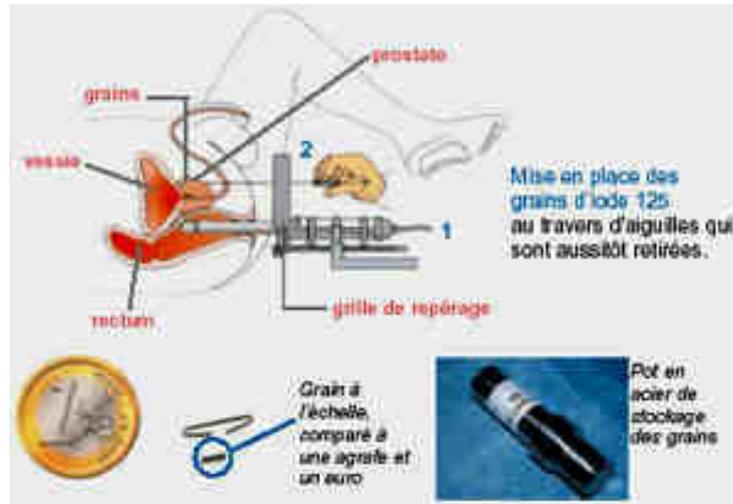


Figure 6 : Protocole de curiethérapie

Comme avec les deux techniques précédentes, les complications de la curiethérapie se décomposent en une toxicité immédiate et une toxicité tardive.

La toxicité immédiate regroupe les troubles urinaires et principalement la rétention aiguë d'urines.

La toxicité tardive regroupe la dysfonction érectile, les troubles urinaires et rectaux.

Ceux-ci sont du même ordre que lors de la radiothérapie externe et leur fréquence se rapproche de cette dernière technique.

Il est important d'informer les patients des mesures de radioprotection suite à cette implantation . Le risque frappant principalement les enfants et les femmes enceintes, le patient devra mettre en place une filtration de ses urines et se protéger avec un préservatif lors des rapports sexuels. Cette démarche devra s'effectuer pendant environ deux semaines, les grains radioactifs étant relargués progressivement dans les urines et le sperme. Le patient devra aussi prévenir tout praticien ou clinicien de l'existence de son implant pendant une période de trois ans. Enfin, si le patient décédait, l'incinération serait interdite pour une durée similaire.

La surveillance active est la dernière mesure faisant partie des stratégies curatives.^{lvi} Elle s'adresse à des sujets jeunes dont le cancer de la prostate est probablement très localisé et indolent. C'est un protocole de surveillance strict et continu dans le temps qui a pour but de détecter et de dépister très précocement tout signe d'évolution histologique ou biologique du cancer.

Le protocole de surveillance active respecte les critères d'inclusion suivants : classification de la tumeur au stade T1 ou T2a, dosage du PSA inférieur à 10 ng/ml, score de Gleason inférieur ou égal à 6, cinétique du PSA stable, nombre de biopsies envahies inférieur à un tiers. En outre, l'extension tumorale sur les biopsies doit être inférieure à 50 % de la carotte.

Le protocole de surveillance qui en découle est issu de l'étude SurACap de 2008. Il consiste à effectuer (chez les patients inclus) un toucher rectal tous les six mois, un dosage du PSA total tous les trois mois et des biopsies de prostate tous les ans avec au moins dix prélèvements. Ce protocole doit s'effectuer sur une durée de deux ans. Ensuite, un second protocole d'une durée de huit ans est instauré. Il contient un toucher rectal, un dosage du PSA total tous les six mois et des biopsies de prostate tous les deux ans.

Néanmoins, si le patient venait à sortir des critères d'inclusion de ce protocole de surveillance active, la mise en place d'un traitement curatif avec les méthodes citées précédemment serait de rigueur.

Il n'existe pas d'effets secondaires à cette surveillance active. Les seuls effets secondaires peuvent résulter des méthodes de dépistage elles-mêmes utilisées dans ce protocole. Cependant, nous ne manquerons pas de parler des retentissements sur le moral du patient avec de tels protocoles de surveillance.

4.5.5.2.2. Les traitements palliatifs

Nous avons étudié le caractère hormono-dépendant de la prostate dans son descriptif anatomique et histologique. Il convient aussi de souligner que la majorité des cancers de la prostate sont sous dépendance hormonale. Dans les travaux les plus historiques cités au début de ce travail, il a même été démontré que la castration exerçait un rôle prédominant sur le développement de la prostate et donc sur le contrôle tumoral. Cette castration ne s'effectue pas par voie chirurgicale, mais par blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire. C'est le traitement de choix des cancers dits métastasés, et son utilisation a été étendue à d'autres cas.

L'hormonothérapie est le traitement le plus fréquent, en raison de sa facilité d'instauration et de sa réversibilité. Le blocage est donc hormonal. Les modalités de ce blocage sont variées.^{lvii} (Annexe 6)

Il est possible de réaliser un blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire simple par un agoniste de la LH-RH, un blocage androgénique double avec un duo agoniste de la LH-RH et anti-androgène ou encore un blocage androgénique triple avec un trio agoniste de la LH-RH, un anti-androgène et un inhibiteur de la 5 α pharéductase.

Aujourd'hui, l'hormonothérapie est utilisée en permanence ; son utilisation, encore intermittente, est en cours d'évaluation en ce qui concerne l'altération de la survie du patient et la diminution des effets secondaires.^{lviii}

Les complications de l'hormonothérapie sont multiples et peuvent, dans certains cas, engager le pronostic vital du patient. Ces complications graves sont une augmentation du risque cardiovasculaire associé aux complications métaboliques. En effet, il est établi que l'hormonothérapie augmente le risque vis-à-vis de l'obésité par une prise de poids, une diminution de la masse musculaire et une augmentation de la masse grasse. L'hormonothérapie induit aussi une insulino-résistance et donc un risque de diabète avec des taux d'insuline plus élevés chez les patients traités par

agoniste de la LH-RH. Enfin, l'hormonothérapie est responsable de dyslipidémie importante avec une élévation du cholestérol total, du HDL et des triglycérides.

Il est donc indispensable de prendre en charge les patients traités par hormonothérapie dans le cadre de leur cancer car l'ensemble de ces facteurs augmentent lors de ces traitements.^{lix}

Les autres complications découlent du traitement hormonal à savoir : une perte de libido, la dysfonction érectile, des bouffées de chaleur, une gynécomastie et une altération des fonctions cognitives.

L'hormonothérapie par blocage androgénique est le traitement de première intention du cancer de la prostate métastatique. Cependant, la réponse aux traitements est souvent limitée dans le temps et le cancer devient résistant entre quatorze et trente mois après l'initiation de celui-ci. Il devient alors un cancer de la prostate résistant à la castration ou CRPC.

En cas de résistance, la chimiothérapie sera le traitement de première intention chez le patient symptomatique. La chimiothérapie la plus utilisée actuellement est celle au docetaxel associé avec de la prednisone.^{lx}

4.5.5.2.3. Les nouveaux traitements

Comme analysé précédemment, certains traitements curatifs ont pour principal effet secondaire l'atteinte des tissus sains proches de la tumeur. Même si ces techniques comme la radiothérapie ont énormément évolué avec le temps, ces risques demeurent. C'est pourquoi de nouvelles techniques se développent et sont testées par les différentes équipes de soins. Il s'agit de traitements dits focalisés adaptés à des cancers localisés de la prostate.

La première technique est celle des Ultrasons Focalisés de Haute Densité ou HIFU. Ces ultrasons de haute densité sont capables de détruire des tissus mous comme les tumeurs s'ils sont délivrés sous forme de faisceau focal. Les tirs d'ultrasons vont provoquer de petites lésions, ce qui explique le nombre élevé de tirs effectués par le praticien lors d'une séance d'HIFU (entre 400 et 600). La destruction de la tumeur

est possible selon deux modes : par la chaleur ou via le phénomène de cavitation du tissu.

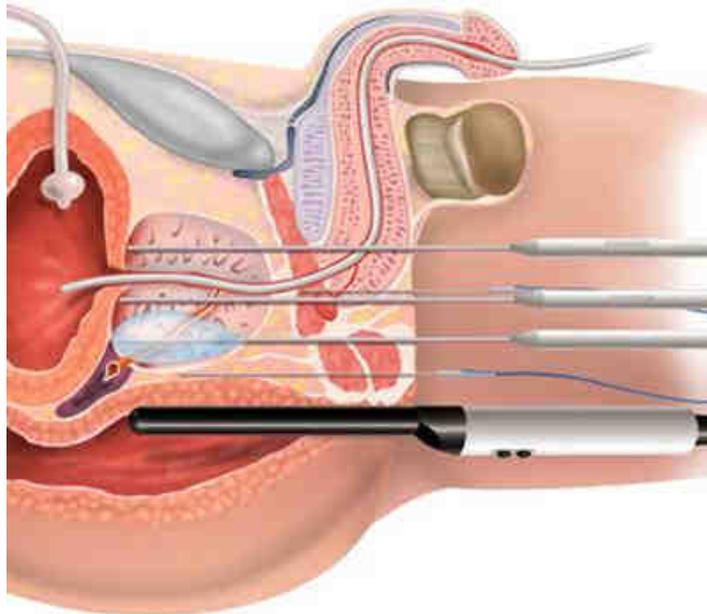


Figure 7 : Mise en place d'une sonde HIFU

A l'issue de la séance d'HIFU, un important phénomène de réaction inflammatoire tissulaire va apparaître. Il est envisageable de réaliser une deuxième séance à condition qu'elle soit suffisamment distante de la première.

Les effets secondaires inhérents à cette technique semblent être une rétention urinaire aiguë souvent due au phénomène inflammatoire intense qui résulte de l'irradiation, une hématurie et des infections urinaires. Ces effets se retrouvent à court terme. Les effets à long terme sont similaires à ceux des autres techniques citées précédemment. Bien que nous ne disposions pas du recul nécessaire pour appréhender cette technique avec précision, il semblerait que la fréquence de la dysfonction érectile et le niveau de l'incontinence urinaire soient plus faibles.

La deuxième technique en évaluation est la cryothérapie. Elle consiste en la destruction des tissus par l'application de très basses températures de l'ordre de – 40 °. Le mécanisme de destruction résulte de plusieurs phénomènes que sont : l'apoptose induite par le froid, la dénaturation des protéines par déshydratation, la rupture des membranes cellulaires par la cristallisation et des phénomènes de thrombose vasculaire.

Les complications de la cryothérapie sont similaires à celles relevées dans l'HIFU : on constate une fréquence plus importante de patients atteints de dysfonction érectile. Si le traitement est unifocal avec cryogénéisation d'un seul côté de la prostate, il semblerait que la fréquence diminue. La fréquence d'incontinence urinaire reste identique.

Ces deux méthodes de prise en charge du cancer de la prostate présentent des résultats encourageants. Néanmoins, l'absence de recul et de comparaison par rapport aux techniques validées incite à la prudence. Les candidats à ces techniques restent les patients récusés des protocoles de prostatectomie totale ainsi que ceux dont l'espérance de vie ne dépasse pas dix ans.

5. Le rôle du pharmacien d'officine face au cancer de la prostate

Dans la première partie de ce travail, j'ai souhaité reprendre quelques bases anatomiques et physiologiques pour mieux comprendre le fonctionnement de la prostate, son rôle, son interaction avec les autres systèmes de l'organisme. J'ai aussi abordé de manière succincte les principales pathologies pouvant toucher la prostate, à savoir la prostatite et l'hypertrophie bénigne de la prostate.

La deuxième partie a été consacrée à la compréhension approfondie des mécanismes de formation du cancer de la prostate. Nous en avons abordé les facteurs de risques, les caractéristiques biologiques, le diagnostic et la prise en charge du patient dans le cadre d'un traitement.

Cette troisième partie se veut plus pratique, plus adaptée au quotidien du pharmacien. En effet, le pharmacien d'officine est le professionnel de santé le plus accessible en France.

Plus de 22 000 officines accueillent les patients quotidiennement sans prise de rendez-vous.

Le pharmacien est souvent la première personne à qui le patient va confier ses interrogations sur les symptômes qu'il ressent, sur les examens que son médecin lui a conseillé de pratiquer, sur les traitements dont il a entendu parler etc.

En outre, le pharmacien sera en première ligne pour expliquer le traitement que devra suivre le patient et ainsi s'assurer de sa bonne prise en charge et de sa bonne observance.

Du fait de la complexité et de l'évolutivité de cette pathologie prostatique, le pharmacien va être confronté à des groupes de patients distincts tels que les patients atteints d'un cancer localisé à un stade peu avancé, ceux atteints d'un cancer localisé et traités de manière curative et enfin ceux atteints d'un cancer métastaté.

Le pharmacien ne remplit pas le même rôle pour chaque groupe de patients. Il convient donc d'analyser la diversité de ses missions.

5.1. Prise en charge de l'ensemble des patients

5.1.1. Mesures hygiéno-diététiques

Tout d'abord, le pharmacien a pour mission de rappeler certaines mesures hygiéno-diététiques qui permettent d'améliorer le confort urinaire du patient et de limiter l'apparition de troubles urinaires du bas appareil consécutifs à l'apparition de son cancer.

Ces règles sont :

- Boire régulièrement tout au long de la journée et au moins 1,5 l d'eau. Cela va permettre d'éviter une trop grande stagnation des urines dans la vessie et de prévenir une infection.
- Vider entièrement sa vessie à chaque miction et essayer d'espacer régulièrement les mictions tout au long de la journée.
- Réduire l'apport de boissons une à deux heures avant un long trajet assis ou avant de se coucher afin de réduire la stase urinaire.
- Limiter la consommation de certains aliments comme les épices, l'alcool ou le café qui contribuent à augmenter légèrement l'inflammation et le volume prostatique.
- Préférer la consommation régulière d'aliments riches en acides gras polyinsaturés et en vitamines antioxydantes.
- Eviter la position assise trop longtemps qui favorise la rétention urinaire.
- Maintenir une activité physique régulière comme la marche, mais éviter les sports, comme le vélo, qui compriment la prostate.

Il est étudié, depuis de nombreuses années, l'influence de certains facteurs alimentaires comme facteurs promoteurs ou protecteurs d'adénocarcinome prostatique. Il est aussi fréquent de voir dans les articles de presse grand public, dans des émissions de télévision, radio etc. des diététiciens ou médecins revendiquant de nouveaux régimes « anti-cancers ». Il est donc normal que le patient atteint d'un cancer localisé ou le patient souhaitant prévenir l'apparition d'un cancer soient réceptifs et demandeurs de conseils sur ces aliments ou vitamines « miracles ».

Il est primordial que le pharmacien exerce son rôle primaire d'information sur l'état des connaissances dans ce domaine. Cependant, il n'existe pas de preuves d'aliments exerçant une action anti-cancer, sinon de simples idées, études, résultats pouvant corroborer ces dires. Nous allons passer en revue les principaux facteurs nutritionnels ayant fait l'objet d'études et possiblement impliqués dans le cancer de la prostate.

5.1.1.1. La quantité totale d'énergie absorbée et l'adiposité

Un apport énergétique élevé provoque une élévation de l'IGF1 qui est un facteur de croissance prostatique.

L'adiposité contribue, elle, à réduire l'adiponectine, facteur inhibant la croissance des cellules prostatiques et élève l'IL6 et la leptine qui sont des facteurs de croissance des cellules prostatiques.^{lxi}

Il semble raisonnable de conseiller aux patients de retrouver un poids idéal correspondant à leur âge et à leur taille et de mettre en place un régime normocalorique dans le cadre de leur alimentation quotidienne.

5.1.1.2. Les graisses alimentaires

5.1.1.2.1. Les graisses saturées

La consommation excessive de graisses saturées d'origine animale joue un rôle central dans la survenue du cancer de la prostate. De nombreuses études ont fait état d'une augmentation du risque de décès par cancer de la prostate et d'un risque élevé de récidives après prostatectomie quand la consommation en graisses saturées était importante voire excessive.^{lxii lxiii}

La prévention de l'adénocarcinome prostatique nécessite une réduction de la consommation des graisses animales dans l'alimentation. Il a été prouvé qu'une réduction de 10 % de l'apport en graisses saturées permettait d'abaisser le PSA de 4 % sur un an.^{lxiv}

5.1.1.2.2. Les acides gras polyinsaturés

Les Acides Gras Polyinsaturés (AGPI) comprennent les AGPI de la série des oméga-6 et ceux de la série des oméga-3. Ces AGPI sont principalement apportés par les huiles d'origines végétales comme le tournesol et le maïs pour les oméga-6 et le colza et le soja pour les oméga-3. Les poissons gras sont aussi une source importante d'oméga-3.

Les données sur les relations entre les oméga-6 et les oméga-3 et le cancer de la

prostate sont insuffisantes pour tirer la moindre conclusion.^{lxv}

Cependant, la réduction des graisses alimentaires et le rééquilibrage des apports oméga-6/oméga-3 chez des patients atteints d'un cancer localisé et non traité provoquerait une diminution des facteurs inflammatoires dans le tissu prostatique mais n'aurait aucun impact sur le taux de PSA.^{lxvi}

5.1.1.3. Les produits laitiers, calcium et vitamine D

Le calcium contenu dans les produits laitiers semble favoriser le cancer de la prostate. Il réduirait le taux 1-25(OH)2D3 qui est le métabolite actif de la vitamine D.

C'est le métabolite actif de cette vitamine D qui se révèle protecteur vis-à-vis de l'adénocarcinome prostatique. C'est un facteur antiprolifératif, pro-apoptotique et différenciateur des cellules tumorales humaines.^{lxvii} C'est pourquoi il existe un rapport inversement proportionnel entre l'exposition aux UV et le risque de cancer de manière générale.^{lxviii}

5.1.1.4. Le soja

Comme nous l'avons exposé dans les facteurs de risques de l'adénome prostatique et dans les données épidémiologiques, il existe une corrélation entre la mortalité par cancer de la prostate et la consommation de soja en fonction de chaque pays. Le soja étant l'apport protéique principal des pays asiatiques, il est normal que l'incidence du cancer de la prostate soit plus faible dans ces pays.^{lxix}

Le soja contient des isoflavones qui ont une propriété estrogène-like, à savoir de réduction de l'expression des récepteurs aux androgènes et aux estrogènes. Cette activité aura donc une incidence sur le développement tumoral.

Même si certaines études soulignent l'effet bénéfique de la consommation ou de la supplémentation journalière en soja, d'autres sur les dérivés de soja et les extraits d'isoflavones ne semblent pas démontrer un effet certain sur le cancer de la prostate.^{lxx}

5.1.1.5. Fruits et légumes

La tomate et la pastèque sont très riches en lycopène. Le lycopène est le pigment principal de ces deux fruits.

La courge et la carotte sont très riches en carotène. Le beta-carotène ou provitamine A est le pigment principal de nombreux fruits et légumes.

Quant à l'astaxanthine, c'est le pigment principal des crustacés.

Tous ces pigments ont un point commun, au-delà de leur appartenance à la famille des caroténoïdes. Ce sont tous des antioxydants ayant une action protectrice sur le cancer en général et plus particulièrement sur le cancer de la prostate pour les éléments cités.

Il a été ainsi démontré une réduction du taux de PSA après trois semaines de supplémentation en lycopène. Il faut cependant plus que tripler l'apport journalier en lycopène. C'est notamment la raison pour laquelle les populations du Sud sont moins touchées au regard de leur régime dit méditerranéen.^{lxxilxxiilxxiii}

La grenade, et plus particulièrement son jus, est le fruit à la mode ces dernières années. On lui prête énormément de vertus bénéfiques, notamment sur le cancer. Ces vertus sont dues à l'acide gallic polyphenol, principal principe actif extrait de ce jus et puissant antioxydant. Même si les données cliniques sont encore faibles, on peut constater que le jus de grenade entraîne une inhibition de la croissance des cellules tumorales ainsi qu'une réduction du taux de PSA.^{lxxiv}

Grâce à leurs composés organo-sulfurés, l'ail et les oignons auraient une action inhibitrice sur la croissance des cellules prostatiques.^{lxxv}

Les crucifères auraient, eux aussi, une action inhibitrice sur la croissance cellulaire prostatique grâce à l'isothiocyanate.^{lxxvi}

Enfin, la procyanidine que l'on retrouve dans les pépins de raisins et dans le vin rouge aurait, elle aussi, une action inhibitrice sur la croissance cellulaire.^{lxxvii}

5.1.1.6. Le thé vert

Le thé vert est riche en polyphénols antioxydants et en catéchines. Ce sont ces deux composés qui ont une action sur la croissance de lignée tumorale identifiée dans le cancer de la prostate.

Néanmoins, il semble que seule la consommation quotidienne de thé vert, sur une période d'environ quarante ans, exerce une action protectrice vis-à-vis de l'adénocarcinome.^{lxxviii}

5.1.1.7. Minéraux et vitamines

Le sélénium est un élément essentiel. Son mécanisme d'action n'est pas parfaitement élucidé mais il interférerait avec le métabolisme oxydatif. Il a été montré que plus le sol était riche en sélénium plus l'incidence du cancer de la prostate était faible. On en trouve une quantité importante dans les champignons, par exemple dans de bons bolets ! Le sélénium est utilisé dans certains protocoles cliniques, associé à la vitamine E, pour former des cocktails antioxydants lors de protocoles de chimiothérapie.

La vitamine E ou alphanatocophérol pour sa forme la plus active est un antioxydant liposoluble intracellulaire puissant. Il complexe les radicaux libres et participe à la stabilisation de la membrane cellulaire. Son apport quotidien est principalement fourni par les huiles végétales comme le tournesol. Certaines études montrent une diminution de l'incidence du cancer de la prostate après supplémentation en vitamine E.

Ces deux composés font l'objet, depuis les résultats de l'étude SELECT Selenium and vitamine E Prostate Cancer Prevention Trial, d'une remise en cause profonde. Cette étude majeure n'a démontré aucun effet bénéfique sur le cancer seul ou en association versus placebo.^{lxxix}

Le zinc est un autre élément dont la baisse intracellulaire dans les cellules tumorales entraînerait un pouvoir de développement et de progression de ces cellules. La restauration d'un niveau élevé de zinc au niveau intracellulaire n'a pour l'instant pas

été démontrée. De plus, le résultat des études en cours ne semble pas pouvoir conclure de l'intérêt d'une supplémentation en zinc.^{lxxx}

Pour conclure ce sous-chapitre, la prévention du cancer de la prostate ou la diminution de sa progression nécessitent, en premier lieu, l'information et l'éducation du patient en matière d'alimentation. On ne pourra que conseiller de limiter les apports énergétiques, de diminuer la consommation de graisses saturées pour préférer les AGPI et notamment les oméga-3. Les boissons comme le jus de grenade ou le thé vert peuvent être conseillées sans risque. L'apport en vitamine D devra également être surveillé et adapté. Enfin, la supplémentation en diverses vitamines et minéraux devra être expliquée et conditionnée à de multiples réserves sans oublier qu'un antioxydant mal utilisé peut devenir un prooxydant !

5.1.2. Les compléments alimentaires

Il est très fréquent que les patients viennent à la pharmacie chercher des compléments alimentaires leur permettant de prévenir certaines pathologies, ou de diminuer les troubles liés à une pathologie existante.

Dans le cadre d'un cancer de la prostate, qu'il soit localisé ou métastasé, le pharmacien ne peut proposer de compléments alimentaires ayant une action sur celui-ci. Comme nous l'avons décrit dans le sous-chapitre précédent, les vitamines ou minéraux à visée antioxydante n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Ils font même l'objet d'une sérieuse remise en cause depuis les résultats de l'étude SELECT.

Les autres compléments alimentaires sont des composés phytothérapeutiques. Ils n'auront aucune action sur l'adénocarcinome. Cependant, ils pourront être proposés au patient pour soulager certains symptômes urinaires.

Les mesures phytothérapeutiques sont représentées par trois extraits de plantes.

Rarement prescrits mais souvent utilisés par les patients en automédication, les pépins de courge ou Cucurbita pepo sont riches en acide linoléique, cucurbitine, vitamine E et phytostérols. Ces composés permettraient de réduire l'inflammation, de limiter la croissance du tissu prostatique et donc de limiter le volume prostatique. Cette activité modératrice sur l'augmentation du volume prostatique contribuerait ainsi à soulager l'inconfort de la vessie et à faciliter la miction.

Leur mécanisme d'action reste inconnu et leur efficacité n'a pas été démontrée dans des études versus placebo ou versus princeps.^{lxxxix}

Néanmoins, devant l'absence d'interactions médicamenteuses et d'effets secondaires, leur utilisation n'est pas remise en cause.

Plusieurs laboratoires commercialisent les pépins de courge sous forme de gélules, comme le laboratoire Arkopharma®. La posologie est d'une gélule matin et soir.



Figure 8 : Présentation commerciale Arkopharma® : Pépins de courge

Les deux autres compléments phytothérapeutiques sont, eux, prescrits par le médecin généraliste ou l'urologue.

Il s'agit de l'extrait d'écorce de prunier d'Afrique *Prunus africanus* commercialisé en France sous le nom de Tadenan® et de l'extrait de baies de palmier de Floride *Serenoa repens* commercialisé en France sous le nom de Permixon® et également sous diverses licences comme avec Arkopharma®.

Leur principe actif ne peut être isolé et leur mécanisme d'action reste inconnu. Une action antiandrogénique, antioestrogénique, anti-inflammatoire voire d'inhibition de certains facteurs de croissance a été évoquée. Néanmoins, certaines études ont évalué ces composés comme supérieurs versus placebo et ayant une activité similaire à l'alphabloquant tamsulosine et à l'inhibiteur de la 5 α pharéductase finastéride. Comme pour les pépins de courge, ces composés n'ayant montré aucune interaction médicamenteuse ni aucun effet secondaire, leur utilisation n'est pas remise en cause.



Figure 9: Présentation commerciale Tadenan®



Figure 10 : Présentation commerciale Permixon®



Figure 11 : Présentation commerciale Arkopharma® : Serenoa repens

5.2. Prise en charge d'un patient atteint d'un cancer localisé à un stade peu avancé

Ce patient fait partie du premier groupe de la classification établie par D'Amico. Il peut être traité par un protocole dit de surveillance active, par médicament type inhibiteur de 5 α pharéductase ou par méthode curative comme la radiothérapie externe ou la prostatectomie radicale.

Dans le premier cas, la place du pharmacien sera de rappeler les mesures préventives d'hygiène et de diététique détaillées précédemment pour limiter la croissance tumorale, la place et le déroulement de la surveillance active ou encore le rôle du traitement médicamenteux.

Dans le deuxième cas, les méthodes curatives étant plus lourdes et entraînant une diminution importante de la qualité de vie du patient, son rôle sera d'apporter des solutions pratiques pour améliorer cette qualité de vie et ouvrir la discussion sur les thérapeutiques proposées par son urologue.

5.2.1. Place de la surveillance active

Certains patients présentent un cancer dit indolent et surtout très localisé. Ces patients sont soumis à une surveillance active qui vise à détecter le plus précocement possible une éventuelle évolution biochimique ou histologique du cancer.

Le principal point noir de ce type de protocole réside dans la dimension anxiogène de la surveillance à laquelle le patient est soumis. En effet, on comprend l'anxiété qui résulte de la découverte d'un cancer. Bien que celui-ci soit décrit comme localisé et indolent, comment se contenter d'une surveillance ? Pourquoi le spécialiste ne donne-t-il pas de traitements médicamenteux ? Pourquoi n'opère-t-il pas ? Pourquoi ? Pourquoi ?

Le pharmacien sera probablement l'un des premiers à recevoir cette avalanche non exhaustive de questions. En l'espèce, son rôle est, bien sûr, de réexpliquer le bénéfice et le risque de ce genre de protocoles.

Il est possible d'imaginer la lassitude devant de tels protocoles de surveillance qui peuvent durer dix ans. Cette même lassitude peut causer une rupture dans la surveillance, un déni de réalité devant certains symptômes susceptibles de faire basculer le patient hors du protocole et de le propulser dans des traitements curatifs plus lourds.

Devant ces interrogations, cette anxiété, cette lassitude, et tous les autres sentiments humains entourant une maladie comme le cancer de la prostate, le pharmacien devra s'évertuer à expliquer le protocole, l'intérêt de cette surveillance et ne pas hésiter à réorienter son patient vers le spécialiste s'il ne prend pas la mesure de l'importance d'une telle surveillance.

5.2.2. Rôle des inhibiteurs de 5 α pharéductase

Outre l'action des inhibiteurs de 5 α pharéductase, le pharmacien doit rappeler au patient l'importance de ce type de traitement. En effet, les récentes études montrent une réelle efficacité dans le ralentissement de la croissance tumorale avec ce type de traitement médicamenteux. Les études MTOPS et combAT ont permis de démontrer l'efficacité du dutastéride dans le cancer localisé et son association avec un alphabloquant comme la tamsulosine semble renforcer son effet bénéfique.

Durant l'essai PCPT^{lxxxii}, il a été observé une diminution du risque de développer un cancer de la prostate de l'ordre de 24 % sous finastéride.

Durant l'essai REDUCE^{lxxxiii}, il a été observé la diminution du risque de développer un cancer de la prostate de l'ordre de 25 % sous dutastéride.

Cependant, devant l'absence de données suffisantes sur la mortalité spécifique et les effets secondaires de ces deux molécules, il n'est pas possible de recommander cette chimioprévention médicamenteuse.

L'utilisation des inhibiteurs de 5 α pharéductase rentre donc dans le cadre de protocoles cliniques inédits et peut être qualifiée d'essai clinique.

Le rôle du pharmacien est ici décisif afin de rassurer le patient ayant ce type de traitement. Son cancer peut rester à un stade peu avancé et localisé sous l'effet de ces molécules. La bonne observance du traitement est donc primordiale pour limiter le risque d'évolution de son cancer.

5.3. Prise en charge d'un patient atteint d'un cancer localisé et traité de manière curative

Le pharmacien est ici confronté à un patient qui ne lui présentera peut-être pas d'ordonnance pour un traitement médicamenteux. En effet, la prostatectomie radicale, la radiothérapie externe ou la curiethérapie ne sont pas associées à un protocole médicamenteux.

L'impact négatif de ces traitements sur la qualité de vie des patients est réel. Le pharmacien d'officine dispose d'éléments médicamenteux et d'appareillage pouvant rendre une partie de cette qualité de vie.

5.3.1. Impact sur la qualité de vie

5.3.1.1. Incontinence urinaire

Comme nous l'avons vu, l'ensemble des traitements curatifs entraîne une survenue importante de troubles de la continence. Ces troubles sont les principaux facteurs de la dégradation de la qualité de vie du patient.

Comment prévenir des mictions impérieuses diurnes et/ou nocturnes ? Comment exercer son travail ou une activité sans se soucier de son incontinence ?

Tous les patients se posent ce type de questions. Cependant ils n'en parleront

probablement jamais à leur pharmacien, ni même à leur médecin.

Pourtant, le pharmacien dispose de protections, de garnitures, de couches qui peuvent rendre un confort, une qualité de vie et une forme de dignité aux patients atteints d'incontinence urinaire.

Ces « petits appareillages » ont énormément évolué ces dernières années et le pharmacien aura une solution à proposer à chaque patient en fonction de chaque type de gênes.

5.3.1.1.1. Les gammes de protections urinaires

En France, deux grandes marques de protections urinaires existent : Tena® et Confiance®.

S'il n'est pas nécessaire de s'attarder sur l'ensemble des gammes, il convient de présenter quelques produits pouvant répondre à l'attente des patients.

Pour les fuites modérées dues à des mictions impérieuses, des efforts, il existe des protections anatomiques à glisser dans le slip ou des étuis péniers à coller. Ces protections ont une conception qui les rend discrètes. Leur forme anatomique est parfaitement adaptée pour l'homme. Elles sont conçues dans des tissus micro-aérés et présentent un dispositif anti-odeur de longue durée.



Figure 12 : Confiance® étui pénien et protection

Pour les fuites plus importantes et les fuites diurnes, il existe des slips absorbants qui présentent l'avantage de se mettre et de s'enlever comme un slip classique. Ils sont plus absorbants que les protections ou les étuis tout en gardant une finesse qui les rendent discrets sous un pantalon ou un short. Le maintien est optimal pour le patient, ce qui garantit une grande sécurité lors de n'importe quelle activité.



Figure 13 : Confiance® slip absorbant

Enfin, il existe des changes complets ou couches. Ils sont utilisés pour les fuites importantes et principalement les fuites nocturnes. Ils disposent de multiples maintiens anatomiques, d'une triple épaisseur de tissus absorbants, d'un serrage élastique. Leur épaisseur les rend moins discrets (pour les versions jour), mais encore une fois, ils procurent une sécurité optimale au patient.

5.3.1.1.2. Les chirurgies de la continence

Si le patient ne souhaite pas utiliser de protections contre son incontinence urinaire, l'urologue pourra lui proposer certaines réponses chirurgicales. Le but ici est que le pharmacien prenne connaissance des techniques utilisées en chirurgie pour éventuellement pouvoir en discuter avec un patient qui ne souhaite plus utiliser de moyens « mécaniques » pour résoudre ses problèmes de continence.

La première technique est celle de la bandelette sous-urétrale. Cette technique est utilisée depuis plus de 15 ans pour les femmes et n'a été introduite qu'en 2007 pour les hommes.

Elle consiste à insérer une bandelette en nylon tressé sous le canal de l'urètre et ainsi effectuer une compression sur le canal pour qu'il n'y ait pas de fuite quand le patient est debout. Cette bandelette exerce un effet « fauteuil » sur le canal de l'urètre.

Le patient ne devra pas effectuer d'efforts pendant un mois après l'opération. Cette technique est utilisée en première intention pour l'incontinence d'effort.

La deuxième technique est utilisée pour traiter les incontinenances sévères. Il s'agit de la pose d'un sphincter artificiel. Une manchette remplie de liquide est placée autour de l'urètre, à la manière d'une bague. Elle est reliée à une pompe implantée sous la peau du testicule. Lorsque le patient veut vider sa vessie, il appuie sur la pompe qui chasse l'eau de la manchette. L'urètre n'est plus comprimé et libère l'urine. Quelques minutes plus tard, la manchette se remplit de nouveau et resserre l'urètre.

Enfin, la technique la plus prometteuse, toujours en phase de développement et de recherche, est celle de la thérapie cellulaire. L'objectif de cette thérapie cellulaire est de réparer le muscle déficient - le sphincter urétral - par une injection de cellules musculaires qui ont été prélevées chez le patient lors d'une biopsie puis multipliées en culture.

5.3.1.2. La sexualité

Les troubles de la sexualité sont l'autre point noir des traitements curatifs de l'adénocarcinome prostatique. La dysfonction érectile peut toucher, dans certains cas, huit hommes sur dix. En plus d'être un élément dégradant de la qualité de vie, surtout chez un homme jeune, la dysfonction érectile renvoie l'image d'un patient impuissant et souvent touché dans son amour-propre. Il est fréquent que les patients atteints de dysfonction érectile et dont le médecin a prescrit une aide médicamenteuse ne se rendent pas dans leur pharmacie habituelle par peur éventuelle d'un jugement ou d'une honte vis-à-vis de ces troubles.

Pourtant le pharmacien est souvent le plus apte à passer du temps avec ce patient,

en lui expliquant les différents traitements que l'urologue lui a proposés. Le patient sera ainsi rassuré sur le fait qu'il n'est pas le seul à utiliser ce type d'aides médicamenteuses.

5.3.1.2.1. Les traitements médicamenteux de la dysfonction érectile

Les plus connus sont issus de la famille des inhibiteurs de phosphodiesterase5 et sont commercialisés sous le nom de Viagra® (Sildénafil), Cialis® (Tadalafil) ou Levitra® (Vardénafil).



Figure 14 : Présentation commerciale Cialis®, Levitra®, Viagra®

Toutes ces molécules améliorent la rigidité pénienne par des mécanismes de contrôles locaux mais n'ont aucune action sur le système nerveux central.

Elles ont une efficacité comparable sur l'érection, de l'ordre de 70 à 90 % dans l'ensemble de la population masculine, sous réserve d'une stimulation sexuelle appropriée, et partagent globalement les mêmes effets secondaires, interactions médicamenteuses et contre-indications. □ Les trois molécules diffèrent toutefois, les unes des autres, sur le plan de la pharmacocinétique, de la fenêtre thérapeutique, de l'influence des repas et de leur spécificité vis-à-vis des autres phosphodiésthérasés, bien qu'elles soient toutes les trois de puissants et sélectifs inhibiteurs de ces PDE5.

Les trois molécules ont des contre-indications communes :

- Hypersensibilité aux dérivés nitrés, quelle que soit la voie d'administration, donneurs de NO. Il s'agit de vasodilatateurs utilisés dans les cas d'angor. Les effets des IPDE5 et des dérivés nitrés étant cumulatifs, il peut se produire une importante chute de tension artérielle par vasodilatation générale pouvant potentiellement provoquer un infarctus du myocarde. □ Il en est de même pour le nitrite d'amyle plus connu sous le nom de « poppers ».

- Maladie cardiaque et pour laquelle l'activité sexuelle est déconseillée (l'activité sexuelle s'accompagnant d'un certain risque cardiaque)

□- Antécédents cardiovasculaires :

o Infarctus du myocarde au cours des 90 derniers jours, □

o Angor instable ou douleurs angineuses pendant les rapports sexuels, □

o Insuffisance cardiaque ≥ à la classe 2 de la classification NYHA (New York Heart Association) au cours des 6 derniers mois, □

o Troubles du rythme non contrôlés, □

o Hypotension artérielle (< 90/50 mm Hg), □

o Hypertension artérielle non contrôlée, □

o Accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois.

- Perte de la vision d'un oeil due à une Neuropathie Optique Ischémique Antérieure non Artéritique (NOIAN).

En outre, la tolérance et l'efficacité de l'association des IPDE5 à d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations. □ Les effets secondaires les plus communément rapportés sont les céphalées, les troubles dyspeptiques, les sensations vertigineuses et les rougeurs de la face. Ils sont la conséquence de leurs propriétés vasodilatatrices.

Le deuxième type de traitement que le médecin urologue peut proposer à ses patients est l'Injection Intra Caverneuse ou IIC.

L'IIC est une méthode consistant à faire pénétrer des principes actifs directement dans le pénis. Plus précisément, cela consiste à s'injecter sur la face latérale de la verge un principe actif ou un mélange de plusieurs principes actifs dans un des corps caverneux.

Plusieurs produits sont destinés à cette voie d'administration : l'alprostadil, la papavérine, le moxisylyte, la phentolamine. Le médicament entraîne un relâchement des fibres musculaires lisses des artères et des corps caverneux. Cela permet au sang d'affluer dans la verge.

Moins de 15 minutes après l'injection, même sans stimulation sexuelle (rappelons que ce n'est pas le cas des IPDE5), les préliminaires du rapport sexuel ne sont donc « en théorie » pas nécessaires, le pénis atteint automatiquement une rigidité complète. Celle-ci dure entre 30 et 60 minutes.

Il est fort possible que l'érection perde une fois l'éjaculation. Une surveillance régulière trimestrielle est recommandée, notamment au cours de la période des premières auto-injections pendant laquelle un ajustement de la posologie peut être nécessaire.

L'alprostadil est la molécule la plus utilisée dans le cadre des injections intra caverneuses. Actuellement, l'alprostadil est commercialisé sous trois noms de spécialités : EDEX® (Schwarz-UCB Pharma) CAVERJECT® (Pfizer) et CAVERJECT Dual® (qui est le CAVERJECT® en boîte de deux seringues).



Figure 15 : Présentation commerciale Edex®

5.3.1.2.2. La chirurgie compensatrice de la dysfonction érectile

Le recours à l'implantation d'une prothèse est la solution ultime. Il s'agit de prendre en charge des dysfonctions érectiles résistant aux traitements pharmacologiques de première et deuxième intentions (respectivement IPDE5 per os et IIC) ou s'il existe des contre-indications à leur utilisation.

Il peut s'agir également de patients qui refusent ces traitements en raison de leur mauvaise tolérance, de leur coût important ou d'une efficacité incomplète. Quelle qu'en soit la raison, l'intervention est réalisée chez des patients réellement motivés.

Actuellement, il existe trois types de prothèses à classer en deux catégories :

→ les non remplissables, ou prothèses non hydrauliques,

→ les remplissables, ou prothèses hydrauliques.

Il y a un type de prothèse non remplissable et deux de prothèses remplissables. La différence essentielle entre ces deux technologies réside dans le fait que les implants hydrauliques entraînent une augmentation du volume de la verge. Deux fabricants, AMS et COLOPLAST, se disputent le marché et produisent des prothèses équivalentes sur les trois modèles.

L'objectif de la prothèse est de permettre au patient d'obtenir une rigidité suffisante pour permettre le coït et ensuite (les technologies progressant) de pouvoir revenir à un état de flaccidité dans un souci de confort et d'esthétisme.

Les implants hydrauliques trois-pièces sont à ce jour les prothèses les plus utilisées dans le monde. □ Leur succès tient au fait de leur simplicité d'utilisation et de leur fiabilité (97,5 % à 5 ans selon le laboratoire Coloplast et supérieure à 70 % à 10 ans. C'est ce type d'implant qui donne l'aspect le plus naturel à la verge, au repos et en érection.



Figure 16 : Implant pénien AMS Ambycor

5.4. Prise en charge d'un patient atteint d'un cancer métastatique

Dans la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer métastasé, le pharmacien a un rôle essentiel dans la prévention des risques inhérents à son traitement. Ce patient pouvant ressentir la même dégradation de qualité de vie, tant sur le plan de la sexualité que de la continence, les conseils prodigués dans les sous-chapitres précédents s'appliquent de la même façon.

Le traitement du cancer métastatique par une hormonothérapie présente de multiples complications que sont l'élévation des risques cardiovasculaire, métabolique et osseux.

5.4.1. Le risque cardiovasculaire

Pour le pharmacien, le but consiste à mettre en garde le patient sur l'élévation du risque cardiovasculaire et donc sur la nécessité d'avoir un suivi cardiologique régulier et complet.

De plus, il est possible de savoir s'il dispose déjà d'un traitement cardiovasculaire, grâce à l'historique du patient ou à son dossier médical personnel. Si tel est le cas, il est primordial que le pharmacien réoriente le patient vers son cardiologue pour que celui-ci réévalue le traitement avec la mise en place de l'hormonothérapie.

5.4.2. Le risque métabolique

Dans le cadre de l'hormonothérapie, le risque métabolique augmente considérablement.

Le développement d'une insulino-résistance peut entraîner un risque de diabète.

Les dyslipidémies entraînent de surcroît une augmentation du risque cardiovasculaire.

L'augmentation du rapport masse grasse/masse maigre contribue au développement d'une obésité.

Il est donc essentiel de rappeler certaines règles hygiéno-diététiques au patient. Il pourra aussi lui être conseillé de consulter un diététicien pour mettre en place un régime apte à contrer ces désordres métaboliques.

La pratique d'une activité physique dépendra, bien évidemment, de son état de santé et de sa capacité à effectuer un effort même modéré.

5.4.3. Le risque osseux

La principale localisation des métastases issues du cancer de la prostate est osseuse.

En fonction de son atteinte osseuse, le patient sera classé comme à risque de fractures osseuses ou non à risque.

Le pharmacien joue un rôle clef dans la prévention de ce risque, se résumant au rappel de règles hygiéno-diététiques. La consommation de produits riches en calcium et la supplémentation en vitamine D après bilan sanguin permettront de prévenir au maximum ce risque osseux.

L'activité physique est également déterminante dans la prévention du risque de fractures, puisqu'elle permet de diminuer les risques d'ostéoporose.

6. Perspectives

Devant les projections pour les années à venir et l'augmentation continue du nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate, quelles sont les perspectives ?

A l'heure où je clôture ce travail, de nombreux articles de presse fleurissent et s'interrogent sur le diagnostic, voire le surdiagnostic du cancer de la prostate. Les méthodes de dépistage actuelles comme la mesure du PSA ou le toucher rectal restent des méthodes fiables. La montée en puissance de nouveaux marqueurs comme le pPSA ou le PCA3 à la sensibilité et la spécificité plus importantes? contribuera à affiner le dépistage de l'adénome prostatique. Néanmoins, le dépistage permet une prise en charge souvent très précoce du patient et contribue à la mise en place de protocoles ou de traitements moins lourds pour celui-ci.

Les traitements curatifs de l'adénome prostatique comme la radiothérapie externe et la curiethérapie ne devraient pas évoluer de manière significative dans les prochaines années. Le traitement chirurgical par prostatectomie radicale évoluera, quant à lui, vers des techniques dites micro-invasives limitant les effets secondaires comme l'incontinence urinaire ou la dysfonction érectile.

L'innovation viendra des traitements palliatifs avec l'utilisation de plus en plus courante d'outils comme l'Ablatherm HIFU ou la cryothérapie.

Elle dépendra aussi de nouveaux anti-androgènes comme le MDV3100 ou l'abiraterone qui, dans le cadre d'un traitement hormonal, permettront d'éviter le phénomène de résistance de la tumeur à l'hormonothérapie.

Si l'échappement hormonal venait à se confirmer, de nouvelles chimiothérapies en cours d'évaluation semblent prometteuses. L'une d'entre elles, à base de cabazitaxel, obtiendrait actuellement des résultats encourageants.^{lxxxiv}

Face à l'arrivée de ces nouveaux traitements, le pharmacien d'officine devra renforcer ses connaissances autour de cette maladie complexe et multifactorielle. A cet égard, une vision d'ensemble des problématiques concernant le dépistage, le diagnostic et le traitement du cancer de la prostate constitue la meilleure garantie d'efficacité des conseils et indications émis par le pharmacien. En effet, seule une connaissance approfondie des spécificités de la maladie et de son évolution permet

d'accompagner avec succès le patient, aussi bien au stade de la prévention que du traitement.

La survenue du cancer de la prostate est le résultat d'un long processus qui s'échelonne sur plusieurs années voire décennies.

Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé que le patient va le plus côtoyer. C'est pourquoi il devra rester à son écoute, être en alerte devant l'évocation de certains symptômes, exercer son analyse critique devant certaines allégations « anti-cancer » et surtout jouer son rôle d'aiguilleur vers les spécialistes que sont les urologues.

Le pharmacien d'officine est aussi le professionnel le plus apte à entendre, comprendre les problèmes du quotidien de ces patients. En plus de son rôle d'écoute, il se doit d'être le plus compétent possible pour proposer et disposer de matériels visant à améliorer au maximum la qualité de vie de ces patients.

Il peut notamment proposer certaines mesures hygiéno-diététiques et phytothérapeutiques (compléments alimentaires) visant à renforcer le confort urinaire et prévenir l'apparition de troubles significatifs, dans le cadre d'une simple hypertrophie de la prostate. L'analyse des symptômes dont souffre le patient revêt ici une importance fondamentale : la nature de la pathologie déterminant le traitement, une erreur d'appréciation peut fortement altérer la qualité du suivi.

Le cas des patients diagnostiqués et traités doit être appréhendé avec prudence par le pharmacien, du fait du caractère évolutif de la pathologie.

Enfin, le rôle du pharmacien doit s'adapter à l'évaluation de la gravité du cancer afin de conseiller les patients de manière appropriée, qu'il s'agisse des mesures susceptibles d'améliorer la qualité de vie ou de la prévention des risques inhérents aux traitements mis en place.

La maîtrise de l'ensemble des questions entourant cette pathologie demeure le préalable indispensable à la réussite de son action, et plus globalement, au succès du suivi médical à long terme.

7. Annexes

Annexe 1 : Classification NIH des prostatites

Tableau 2. Classification du National Institute of Health		
Catégorie	Définition	Description
I	Prostatite bactérienne aiguë	Infection aiguë de la prostate
II	Prostatite bactérienne chronique	Infection urinaire récurrente/ infection chronique de la prostate
III	Prostatite abactérienne chronique/syndrome pelvien douloureux chronique	Inconfort ou douleur de la région pelvienne/symptômes mictionnels et sexuels variables/pas d'infection démontrée
IIIA	Syndrome pelvien douloureux chronique inflammatoire	Nombre excessif de leucocytes dans le sperme/liquide prostatique exprimé/3 ^e verre
IIIB	Syndrome pelvien douloureux chronique non inflammatoire	Nombre insignifiant de leucocytes dans le sperme/liquide prostatique exprimé/3 ^e verre
IV	Prostatite inflammatoire asymptomatique	Evidence d'une inflammation sur les biopsies prostatique/ dans le sperme/liquide prostatique exprimé/3 ^e verre

Annexe 2 : Liste des Troubles Urinaires du Bas Appareil TUBA

Les symptômes sont de deux types.

On distingue les symptômes obstructifs dits de vidange comme :

- Sensation de miction incomplète
- Poussée
- Jet intermittent
- Jet faible
- Jet étalé ou double
- Attente
- Gouttes retardataires
- Mictions par regorgement
-

Des symptômes irritatifs dits de stockage comme :

- Pollakiurie nocturne
- Pollakiurie diurne
- Besoins impérieux
- Mictions impérieuses

Annexe 3 : Classification TNM 2009 du cancer de la prostate

Classification TNM 2009

T Tumeur primitive

- TX : tumeur primitive non évaluée
- T0 : tumeur primitive non retrouvée
- T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal ni visible en imagerie
 - T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué
 - T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué
 - T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du taux de PSA.
 - La classification de l'American Joint Committee intègre le score de Gleason pour différencier le T1a du T1b :
 - T1a < 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
 - T1b > 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5.
- 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 deux lobes
 - T2c : tumeur atteignant les deux 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 paroi pelvienne)

Annexe 3 : Suite

N Ganglions régionaux

- NX : ganglions régionaux non évalués
- N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : atteinte ganglionnaire régionale
- N1 mi : métastase ganglionnaire < 0,2 cm

Métastases à distance

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

Classification pathologique pTNM

- pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
- pT2 : tumeur limitée à la prostate
 - pT2a : tumeur limitée à un demi-lobe ou moins
 - pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe, mais pas des deux lobes
 - pT2c : tumeur bilatérale
- pT3 : extension extra-prostatique
 - pT3a : extension extra-prostatique uni ou bilatérale incluant le col vésical
 - pT3b : envahissement des vésicules séminales uni ou bilatéral
- pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou paroi pelvienne)

Annexe 3 : Suite

Reliquat tumoral postopératoire

- RX : présence de résidu tumoral non évalué
- R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu)
- R2 : reliquat tumoral macroscopique

Annexe 4 : Tables de Partin

Gleason Score	Finding	T1c	T2a	T2b	T2c
2-4	Prostate Confined	80	65	57	54
	Capsule Presentation	20	35	43	46
	Seminal Vesicle Involvement	0	0	0	0
	Lymph Node Involvement	0	0	0	0
5-6	Prostate Confined	62	42	33	30
	Capsule Presentation	33	47	52	51
	Seminal Vesicle Involvement	4	6	8	6
	Lymph Node Involvement	2	4	8	13
3+4	Prostate Confined	37	20	14	11
	Capsule Presentation	43	49	47	42
	Seminal Vesicle Involvement	12	16	17	13
	Lymph Node Involvement	8	14	22	33
4+3	Prostate Confined	27	14	9	7
	Capsule Presentation	51	55	50	43
	Seminal Vesicle Involvement	11	13	13	10
	Lymph Node Involvement	10	18	27	38
8-10	Prostate Confined	22	11	7	6
	Capsule Presentation	50	52	46	41
	Seminal Vesicle Involvement	17	19	19	15
	Lymph Node Involvement	11	17	27	38

Annexe 5 : Classification de D'Amico

- le cancer de la prostate localisé à faible risque
 - TNM : \leq T2a (et)
 - Score de Gleason : \leq 6 (et)
 - Valeur du PSA (ng/ml) : \leq 10
- le cancer de la prostate à risque intermédiaire
 - TNM : T2b (ou)
 - Score de Gleason : 7 (ou)
 - Valeur du PSA (ng/ml) : 10-20
- le cancer de la prostate localisé à risque élevé
 - TNM : \geq T2c (ou)
 - Score de Gleason : \geq 8 (ou)
 - Valeur du PSA (ng/ml) : $>$ 20

Annexe 6 : Les traitements hormonaux

Tableau 44. Les traitements hormonaux

Type	DCI	Posologie	Principaux effets secondaires	Type de traitement
Analogues LHRH	Buséreléline	1 inj s/c / 2 mois	- Bouffées de chaleur - Disparition libido et impuissance - Allergie rare	Première intention
	Triptoréline	1 inj s/c ou i.m/3 mois	- Idem	Première intention
	Triptoréline	1 inj s/c/ 4 sem	- Idem	Première intention
	Leuproréline	1 inj s/c/3 mois	- Idem	Première intention
	Leuproréline	1 inj s/c/4 sem	- Idem	Première intention
	Goséréline	1 inj s/c/12 sem	- Idem	Première intention
Goséréline	1 inj s/c/28 jours	- Idem	- Idem	Première intention
Antiandrogènes non stéroïdiens	Nilutamide	1 cp/j	- Troubles de l'accommodation et vision des couleurs perturbée - Effet antabuse - Pneunopathie rare	Première intention associé aux analogues LH-RH ou seul
	Bicalutamide	1 à 3 cp/j	- Quelques effets digestifs - Gynécomastie si utilisé seul	Première intention, associé aux analogues LH-RH ou seul
	Flutamide	3 cp/j	- Troubles digestifs, nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles hépatiques	Première intention, associé aux analogues LH-RH ou seul
Anti-androgènes stéroïdiens	Cyprotérone Acétate	4 à 6 cp/j	- Impuissance - Insuffisance veineuse - Troubles hépatiques	Première intention, seul ou associé aux analogues LH-RH
Oestrogènes	Fosfestrol	1 à 7 cp/j	- Phlébites - Troubles digestifs - Insuffisance veineuse	Deuxième intention
	Fosfestrol	3 à 6 amp/j	- Idem	Deuxième intention
	Estramustine Diéthylstibestrol	4 à 6 gélules/j	- Idem	Deuxième intention Deuxième intention

DCI : Dénomination commune internationale

8. Bibliographie

-
- i Site de l'académie du Var, Berutti André, « Propos sur la prostate », consulté le 06/11/2011 : <http://www.academieduvar.org/oeuvres/prive/mensuel2009/Mens%2003%20-%20Berutti%20-%20La%20prostate%20-%20Communication.pdf>
- ii Oesterling JE. The origin and development of benign prostatic hyperplasia. An age – dependent process. J Androl 1991 ; 12(6) : 348-55.
- iii Timms Barry G. Prostate development : a historical perspective. Differentiation. 2008. 76 :565-577
- iv McNeal JE. The zonal anatomy of prostate. Prostate 1981 ; 2 (1) : 35-49.
- v Cosset Jean-Marc et al. 2007. Cancer de la prostate : prise en charge de la maladie et de ses séquelles. John Libbey. VIII. P. 1-4
- vi Cosset Jean-Marc et al. 2007. Cancer de la prostate : prise en charge de la maladie et de ses séquelles. John Libbey. VIII. P. 24-25
- vii Site InfoCancer consulté le 12/11/2011 : <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-masculins/cancer-prostate/maladie/la-prostate.html>
- viii Krieger JN et al. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA 1999 ; 282 :236-7
- ix Bruyère F. et al. Recommandations de bonnes pratiques cliniques du comité infectiologie de l'AFU. Prog Urol. 2008. 18 1-23
- x Krieger JN et al. Epidemiology of prostatitis. Int J Antimicrob Agents. 2008 ; 31 :S85-S90
- xi Roehrborn CG. Mc Connell JC. Etiology, physiopathology, epidemiology and natural history of BPH. Wein AJ et al. editors. Campbell-Welsh Urology. 2007.
- xii Fourcade R. Tahan H. Hypertrophie bénigne de la prostate. EMC. (Elsevier Masson SAS,

Paris). Urologie. 18-550-A-10. 2000

- xiii Site de l'OMS consulté le 8/12/2011 : <http://www.who.int/topics/cancer/fr/>
- xiv Site de l'INVS consulté à plusieurs reprises 12/2011 : <http://www.invs.sante.fr>
- xv Site de IARC Globocan 2008 consulté à plusieurs reprises en 2011 : <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
- xvi Belot A. et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. INVS. 12/2008. 132p
- xvii Site de l'INVS consulté en 12/2011 : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Projections-Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>
- xviii Tordjman I. Cancers et substances chimiques. <http://www.e-cancer.fr>. 2009.
- xix Site de l'institut national du cancer consulté en 2012 : <http://www.e-cancer.fr/prevention/environnement-et-cancers/ondes-electromagnetiques>
- xx Site de l'institut national du cancer consulté en 2012 : <http://www.e-cancer.fr/prevention/environnement-et-cancers/agents-infectieux>
- xxi Toullec A. et al. Oxydative stress promote myofibroblast differentiation and tumor spreading EMBO molecular medicine. 2. 211-230.20120
- xxii Lauren G. et al. Oxydative stress contributes by enhancing pancreatic angiogenesis and insulin signaling cell metabolism. 7 : 113-124. 2008
- xxiii ANAES. Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate. 1999.
- xxiv Crawford ED. Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. Urology. 2009 ; 73 : S4-S10
- xxv HAS. Guide ALD 30. Cancer de la prostate. 2008

-
- ^{xxvi} Schoder FH. Et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009. 26 ;360 (13) : 1320-1328.
- ^{xxvii} Debré B. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate. 318 Sénat. 1582 Assemblée nationale. 2009.
- ^{xxviii} Heidenrath et al. European association of Urology. Guidelines on prostate cancer. 2007.
- ^{xxix} Cancel-Tassin G. et al. PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. *Eur J Hum Genet*. 2001 ; 9 (2) : 135-142
- ^{xxx} ANAES. Elements d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate, Documents à l'usage des professionnels de santé. Recommandations. 2004.
- ^{xxxi} Hsing AW. Et al. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr*. 2007 : 86 (3) : S843-857.
- ^{xxxii} Chang IH. Et al. The clinical significance in healthy men of the association between obesity related plasma hemodilution and tumor marker concentration. *J Urol*. 2009. 181 (2) : 567-572
- ^{xxxiii} Wackers KM. Et al. Association of diabetes with prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2009 ; 169 (8) : 937-945
- ^{xxxiv} Vandebos F et al. Cancers de la prostate : classification histologique. *Oncologie*. 2004 ; 6(6) :385-393
- ^{xxxv} Egevad L. Recent trends in Gleason grading of prostate cancer : I. Pattern interpretation. *Anal Quant Cytol Histol*. 2008 ; 30 :190-198
- ^{xxxvi} Epstein JI. Precursor lesions to prostatic adenocarcinoma. *Virchows Arch*. 2009 ; 454(1) 1-16
- ^{xxxvii} Andreoiu M. et al. Multifocal prostate cancer : biologic, prognostic and therapeutic implications. *Hum Pathol*. 2010 ; 41(6) : 781-786
- ^{xxxviii} Hsing AW. Et al. Androgen and prostate cancer : is the hypothesis dead ?. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2008 ; 17 (10) : 2525-2530
- ^{xxxix} Tomlins SA. Et al. ETS gene fusions in prostate cancer : from discovery to daily clinical practice. *European Urology*. 2009 ; 56 (2) : 275-286

-
- ^{xl} Lin DW. Beyond PSA : utility of novel tumor markers in the setting of elevated PSA. *Urologic Oncology*. 2009 ; 27 (3) : 315-321
- ^{xli} Dall'Era MA . et al. Active surveillance for early stage prostate cancer : review of the current literature. *Cancer*. 2008 ; 112 (8) : 1650-1659
- ^{xlii} Chodak GW et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 1994 ; 330 (4) : 242-248
- ^{xliii} Balk SP et al. Biology of PSA. *J Clin Oncol*. 2003 ; 21 (2) : 383-391
- ^{xliv} Thomson IM et al. Assesing prostate cancer risk : results from the PCPT Trial. *J Natl. Cancer Inst*. 2006 ; 98 (8) : 529-534
- ^{xlv} HAS. Dépistage du cancer de la prostate, Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiées en 2009. 2010.
- ^{xlvi} Ouzzane A et al. Recommandations pour la bonne pratique des biopsies prostatiques. *Prog Urol*. 2010.
- ^{xlvii} Eichler et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer : a systematic review. *J Urol*. 2006 ; 175 : 1605-1612
- ^{xlviii} Cornud F et al. IRM quantitative dynamique et localisation tumorale d'une tumeur prostatique non palpable. *Prog Urol* 2009 ; 19 : 401-413
- ^{xliv} Partin AW et al. Combination of PSA, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi institutional update. *JAMA*. 2007 ; 277 (18) : 1445-1451
- ⁱ Hovels AM et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer : a meta analysis. *Clin Radiol*. 2008 ; 63 : 387-395
- ⁱⁱ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for treatment of prostate cancer. 2010
- ⁱⁱⁱ Ficarra V et al. Retropubic, laparoscopic, and robot assisted radical prostatectomy : a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009 ; 55 : 1037-1063
- ⁱⁱⁱⁱ Ayyathurai R et al. Factors affecting erectile function after radical retropubic prostatectomy : results

from 1620 patients. BJU Int. 2008 ; 101 :833-836

^{liv} Nelles JL et al. Impact on nerve sparing on surgical margins and biochemical recurrence : results from the SEARCH data-base. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2009 ; 12 : 172-176

^{lv} Dearnaley DP et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer : a randomised trial. Lancet. 1999 ; 353 : 267-272

^{lvi} Staerman F et al. Place de la surveillance active dans le cancer de la prostate à faible risque de progression. Prog Urol . 2010

^{lvii} Iversen P. Antiandrogen monotherapy : indications and results. Urology. 2002 ; 60 :64-71

^{lviii} Calais da silva FE et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer : results from a randomised phase 3 study of the south european urological group. 2009 ; 115 :3437-45

^{lix} Smith MR et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. J Urol. 2006 ; 175 :136-139

^{lx} Tannock IF et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004 ; 351 : 1502-1512

^{lxi} Fontana L et al. Long term low protein, low calorie diet and endurance exercise modulate metabolic factors associated with cancer risk. Am J Clin Nutr. 2006 ; 84 (6) : 1456-1462

^{lxii} Chung WK. Leibel RL. The links between obesity, leptin and prostate cancer. Cancer J . 2006 ; 12(3) : 201-6

^{lxiii} Fair WR et al. Cancer of the prostate : a nutritional disease ?. Urology . 1997 ; 50 :840-8

^{lxiv} Parsons JK et al. Dietary modifications in patients with prostate cancer on active surveillance : a randomized multicentre feasibility study. BJU Int. 2008 ; 101 :1227

^{lxv} Bounoux M. Razanamahefa L. Acides gras alimentaires et cancers : état des connaissances actuelles et perspectives. Réseau Nacre 2003.

^{lxvi} Aronson WJ et al. Modulation of omega3/omega6 polyunsaturated ratios with dietary fish oils in men with prostate cancer. Urology. 2001 ; 58 (2) : 283-8

-
- ^{lxvii} Schartz GG et al. 1,25-Dihydroxy-16-ene-23-yne-vitamin D3 and prostate cancer cell proliferation in vivo. *Urology*. 1995 ; 46 (3) : 365-9
- ^{lxviii} Corder EH et al. Vitamine D and prostate cancer : a prediagnostic study with stored sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1993 ; 2 (5) : 467-72
- ^{lxix} Yan L. Spitznagel EL. Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men. *Int J Cancer*. 2005 ; 117 (4) : 667-9
- ^{lxx} Balk E et al . Effects of soy on health outcomes. *AHRS Publication*. 2005 ; 126 :1-8
- ^{lxxi} Krinsky NI. Overview of lycopene, carotenoids and disease prevention. *Proc Soc Exp Biol Med* . 1998 ; 218 :95-97
- ^{lxxii} McCann SE et al. Intakes of selected nutrients, foods, and phytochemicals and prostate cancer risk in western NY. *Nutr Cancer*. 2005 ; 53 (1) : 33-41
- ^{lxxiii} Giovannucci E et al. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1995
- ^{lxxiv} Malik A et al. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 ; 102 :14813-8
- ^{lxxv} Galeone C et al. Onion and garlic use and human cancer. *Am J Nutr Clin* 2006 ; 84 (5) : 1027-32
- ^{lxxvi} Kolonel NL et al. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer : a multiethnic case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000. ;9 (8) : 795-804
- ^{lxxvii} Singh RP et al. Grape seed extracts inhibits advanced human prostate tumor growth and angiogenesis and upregulates insulin like factor binding prostein 3. *Int J Cancer*. 2004 ; 108 : 733-40
- ^{lxxviii} Jian L et al. Protective effect of green tea against prostate cancer : a case control study in southeast china. *Int J Cancer*. 2004 ; 108 :130-5
- ^{lxxix} Lippman SM . Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers : the selenium and vitamin e cancer trial SELECT. *JAMA*. 2008
- ^{lxxx} Francklin RB. Costello LC. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers. *Arch Biochem Biophys*. 2007 ; 463 :211-7

^{lxxx} Actualités pharmaceutiques N°480. 2008.

^{lxxxii} Thompson IM. Et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med. 2003 ; 349 : 215-24

^{lxxxiii} Andriole GL et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med. 2010 ; 362-1192-202

^{lxxxiv} Mathieu R et al. Current advances in castration resistant prostate cancer. SLM Urology. 2010

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

Année de la Soutenance
2012

Nom - Prénoms : RIO-SCHMIDT Francois-Xavier, Jean, Claude

Titre de la Thèse : Cancer de la prostate : revue d'informations pour le pharmacien d'officine.

Résumé de la thèse :

Le cancer est devenu un problème majeur de Santé Publique pour l'ensemble des pays industrialisés.

En France, l'incidence du cancer de la prostate frôle les 35 %, ce qui en fait le cancer le plus diagnostiqué. Malgré l'amélioration de la prise en charge depuis de nombreuses années, il reste la deuxième cause de mortalité par cancer.

Le but de ce travail est de proposer une revue d'informations sur cette pathologie. Après avoir rappelé les notions d'anatomie, de physiologie de la prostate, nous expliquerons les différentes étapes de la cancérogenèse qui amènent au développement de l'adénocarcinome prostatique. Nous aborderons également les différents traitements proposés au patient et leurs effets sur sa qualité de vie. A cet égard, nous nous interrogerons sur le rôle et la place du pharmacien d'officine dans cette prise en charge et sur les moyens, les connaissances qu'il peut développer pour sensibiliser, mener des actions de prévention et améliorer le quotidien de ses patients.

MOTS CLÉS :

CANCER, PROSTATE, DIAGNOSTIC, PRISE EN CHARGE, PHARMACIEN OFFICINAL, QUALITE DE VIE

JURY : PRÉSIDENT : M. Jean-Michel Robert, Professeur de Chimie

thérapeutique,

Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Christos Roussakis, Professeur de Biologie cellulaire et de Génétique moléculaire