

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Thèse présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat 3^{ème} cycle LMD

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Génétique Moléculaire*

N° d'ordre : 22/D3C/ 2019
N° de série : 05/BA/2019

Cancer de la prostate : gènes de susceptibilité et marqueurs génétiques

Présentée et soutenue par : BOUHOUHOU Samah née TELLOUCHE

Le 03/03/2019

Jury d'évaluation :

Présidente du jury:

SATTA Dalila

Prof. Université des Frères Mentouri, Constantine 1

Directrice de thèse :

REZGOUNE-CHELLAT Djalila

MCA. Université des Frères Mentouri, Constantine 1

Co-directeur :

DAHDOUH Abderezzak

Prof. Établissement Hospitalier Spécialisé d'Uro-Néphrologie, Constantine

Examineurs :

CHAOUI Naouel

MCA. Université des Frères Mentouri, Constantine 1

HANACHI Sabah

Prof. Université Salah Boubnider, Constantine 3

KELLIL-BENDJMANA Katia

Prof. Université Abbes Laghrour, Khenchela

**Année universitaire
2018 - 2019**

REMERCIEMENTS

ET

DÉDICACES

*Au Nom de Dieu, le Tout Miséricordieux, le
Très Miséricordieux*

AU TOUT PUISSANT ALLAH

*Merci de m'avoir tenu en bonne santé pour la
réalisation de cette thèse.*

*Merci de m'avoir donné la force et le courage
d'entreprendre ce travail.*

*Que gloire et louanges vous soient consacrées pour
l'éternité*

Remerciements

Au terme de ce travail, il m'est agréable d'adresser mes plus vifs remerciements à tous ceux qui ont contribué à sa réalisation

*Je remercie tout d'abord très chaleureusement le professeur **SATTA Dalila**, pour sa gentillesse et le degré d'humanisme dont elle fait preuve, son enthousiasme et le degré d'optimisme et le sens de convivialité que j'apprécie beaucoup. Qui n'a pas cessé, dès ma première année, de me prodiguer des conseils d'une valeur et de qualité prépondérante. Veuillez trouver ici, madame le professeur, l'expression de mon profond respect, ma profonde gratitude et de l'estime que je porte pour vous.*

*Je tiens à remercier très sincèrement le docteur **REZGOUNE-CHELLAT Djaila**, ma directrice de thèse. Pour la qualité de son encadrement, pour sa disponibilité, sa gentillesse, son soutien constant, son professionnalisme, ses conseils qui sont si précieux, qui m'ont permis de mener à bien ce travail. Ainsi son pragmatisme qui suscite mon profond respect. Veuillez trouver ici, madame, l'expression de ma profonde gratitude et de l'estime que je porte pour vous.*

*Je suis profondément reconnaissante à monsieur le professeur **DAHDOUH Abderrazak**, qui m'a ouvert les portes en m'accueillant dans ses services et également pour la confiance dont il m'honore. Ainsi que ses encouragements très précieux...
Qu'ils trouvent ici l'expression de mon profond respect et le témoignage de ma reconnaissance.*

*Je suis profondément reconnaissante au professeur **ABADI Noureddine**, et au professeur **SIFI K**, qui m'ont ouvert les portes du laboratoire de biologie et génétique moléculaire et mis à ma disposition tous les moyens disponibles pour la bonne réalisation de ce travail. Ainsi que leurs encouragements furent très précieux...
Qu'ils trouvent ici l'expression de mon profond respect et le témoignage de ma reconnaissance.*

Je tiens à remercier les membres du jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait de bien vouloir juger cette thèse, j'exprime toute ma reconnaissance aux :

Professeur KELLIL-BENDJEMANA Katia

Professeur HANACHI Sabah

Docteur CHAOUI-KHEROUATOU Naouel

Qu'ils trouvent ici l'expression de mes vifs remerciements

*Je tiens à remercier tous le personnel du laboratoire de biologie et génétique moléculaire du
CHU de Constantine, et en particulier **DADCI Y, BOULEKROUNE Z.***

*Je tiens à remercier tous le personnel du service d'urologie et de transplantation rénale,
surtout madame **Souad, Fatima, Hanane.***

*Je remercie également tous le personnel du service d'anatomie et de cytologie pathologique
de l'établissement hospitalier spécialisé d'Uro-néphrologie et transplantation rénale pour
leurs aides précieuses surtout :*

Pr BENSACI S, Dr BENABADOU A, Dr BENSEGUENI A, Dr CHAITA K,

Et aussi M^{me} Maadadi A, Batoul, Khawla et Lamiss

*Je remercie de tous mon cœur tous les patients et les témoins qui ont participé à cette étude.
Ainsi, pour l'aide qu'ils ont apporté à la recherche scientifique.*

*Mes vifs remerciements s'adressent à tous ceux qui m'ont aidé, de près ou de loin, à la
réalisation de ce modeste travail*

Dédicaces

Je dédie cette thèse à :

A la mémoire de ma très chère Maman BOURSAS Hafida,

... mon âme, j'aurais tant aimé et rêvé que tu sois présente.

Enfin maman, mon rêve va enfin voir le jour. Je te dédie ce travail qui est proprement dit le fruit de tes immenses sacrifices et la consécration de tes grands efforts. Sans toi je ne saurais pas arriver au bout de ce long parcours. Maman tu es l'exemple de la femme et de la maman idéale, tu étais ma source de joie, de soutien, et de persévérance. Aucun mot ne saurait exprimer l'égard, la gratitude, l'amour, la profondeur de ma reconnaissance.

MERCI Maman, pour ton amour, ta tendresse et ta patience, MERCI pour tout...

Qu'Allah t'accorde sa miséricorde, et te garde en son Paradis.

A mon très cher papa El Mekki

Papa je te dédie ce travail en signe de respect, et de reconnaissance pour tout ce que tu as fait pour mon bien être, je ne saurais jamais assez-te remercier pour ta confiance, tes prières et tes encouragements qui m'ont soutenu tout le long de ma vie, tu es toujours à mes côtés quand j'en ai besoin. J'espère demeurer toujours digne de ton estime.

Puisse le tout puissant, t'accorder la santé, et une longue et heureuse vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Que ce travail soit l'exaucement de tes efforts.

A mon mari Walid

Oui Walid, on a mis ensemble le point de départ et voilà tout cela se couronne enfin grâce à Dieu. Un énorme merci pour ta patience, tes encouragements constants, tes conseils, ton soutien et ton incitation à poursuivre mon rêve, grâce à toi j'ai tenu le coup. Merci pour ton grand amour, merci d'exister dans ma vie.

Je t'aime profondément

A mon petit Mohamed Mounib

Je te souhaite une vie pleine de joie, de bonheur et de réussite

A ma très chère sœur Nabila, *merci pour tes encouragements et de m'avoir toujours poussé à faire de mon mieux*

*À mon frère **Walid** et sa femme **Soumia**, je ne sais comment vous remerciez pour l'aide précieuse que vous m'avez apporté au cours de la préparation de cette thèse, surtout les déplacements durant la période de recrutement des témoins.*

*A **Abdeljalil**, **Azzedine** et sa femme **Sara**, votre soutien moral, ainsi que vos encouragements m'ont beaucoup apporté.*

*A ma tante **Nadia** pour ses prières et bénédictions,*

*A **Fatima el Zohra**, qui m'a procuré aide et soutien, merci beaucoup.*

*A mon beau-père **Moustapha** et ma belle-mère **Adhra**, quelques mots ne permettent d'exprimer ce que j'ai pour vous ...**un grand merci** ...vous avez fait de moi votre fille, merci pour votre aide et soutien*

Avec toute mon affection, gratitude, respect et mes sincères reconnaissances.

*A mes gentils beaux-frères **Alaa** et **Tarek** pour tous ce que vous avez fait pour moi...*

A toutes mes belles-sœurs, sans exception aucune, merci.

*A mon oncle **Mohamed el-Taher** et mes tantes **Yamina** et **Aicha**, pour vos encouragements et vos prières.*

Merci à vous tous, votre amour me comble ...je vous aime de tous mon cœur. Aucune dédicace ne saurait vous témoigner ma gratitude et mon estime.

Que ce travail fasse votre fierté.

A tout ceux qui ont participé à l'élaboration de ce travail et tous ceux qui me sont chers.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AHA	Amines Hétérocyclique Aromatiques
AKT	Protein Kinase B
ALA	A-Linolenic Acid
AR	Androgen Receptor
ASR	Age-Standardised Rate
ATP	Adénosine TriPhosphate
BBP	Bleu de BromoPhénol
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
BET	Bromure d'ETHidium
BPA	BisPhenol A
BRCA	BReast CAncer gene
BSA	Bovine Sérum Albumine
CAPB	Cancer Prostate and Brain
CaP	Cancer de la prostate
CDB	Cassures Doubles Brins
CDK	Cyclin-Dependent kinase
Cdki	Cyclin-dependent kinase inhibitor
CDKN1B	Cyclin Dependent Kinase inhibitor 1B
CYP1A1	CYtochrome P450
DD3	Differential Display clone 3
DHA	Docosa Hexaenoique Acide
DHEA	DiHydroEpiAndrostérone
DHF	DiHydroFolate
DHT	DiHydrotésTostérone
DNA-PKcs	DNA-Protein Kinase catalytic subunit
DNID	Diabète Non Insulino Dépendant
DID	Diabète Insulino Dépendant
dTMP	désoxy Thymidine MonoPhosphate
dUMP	désoxyUridine MonoPhosphate
EDTA	Acide Ethylène Diamine Tétra-Acétique
EGF	Epidermal Growth Factor

LISTE DES ABRÉVIATIONS

EPA	Eicosa Pentaenoique Acide
ER-α	Estrogen Receptor- α
ER-β	Estrogen Receptor- β
ERG	ETS Related Gene
ETS	E26 Transformation-Specific
ETV1	ETS variant 1
FAD	Flavin-Adénine-Dinucléotide
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblast Growth Factor
GSTP1	Glutathion-S-Transférase P 1
HAP	Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
HBP	Hypertrophie Bénigne de la Prostate
Hcy	Homocystéine
HGF	Hormone Growth Factor
hk2	human kallikrein 2
HOXB13	HOMeoboX B13
HPC	Hereditary Prostate Cancer
HTA	HyperTention Artérielle
IGFI,II	Insulin-like Growth Factor I,II
ISUP	International Society of Urological Pathology
MET	METHionine
MTHFR	Méthylène Tétra Hydro folate Réductase
MS	Méthionine Synthase
MYC	MYC proto-oncogene
NBS1	Nijmegen Breakage Syndrome 1
NHEJ	Non-Homologous End-Joining
NKx3.1	NK3 homeobox 1
NNK	4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone
NNN	N'-NitrosonorNicotine
p53	tumor protein p53
PAP	Phosphatase Acide Prostatique
PCA3	Prostate Cancer Associated 3
PCaP	Predisposing for Prostate Cancer

LISTE DES ABRÉVIATIONS

PCR	Polymerase Chain Reaction
PHI	Prostate Health Index
PIN	Prostatic Intraepithelial Neoplasia
PI3K	PhosphoInositide 3-OH Kinase
PG1/MSR1	Prostate cancer susceptibility Gene 1/Macrophage Scavenger Receptor 1
PSA	Prostatic Specific Antigene
PTEN	Phosphatase and TENsin homolog
RAG1	V(D)J Recombination-Activating Gene 1
RAG2	V(D)J Recombination-Activating Gene 2
Rb	Rétinoblastome
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
RH	Recombinaison Homologue
RTUP	Résection TransUrétrale de la Prostate
RSS	Recombination Signal Sequence
SAM	S-Adénosyl-Méthionine
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
Tdt	Terminal deoxynucleotidyl transferase
THF	Tétra Hydro Folate
TGF-α	Transforming Growth Factor - α
TGF-β_1	Transforming Growth Factor - β_1
TMPRSS2	Transmembrane Protéase Serine 2
TNF	Tabac Non Fumé
TR	Toucher Rectal
TS	Thymidylate Synthase
V(D) J	V (Variable), D (Diversity) et J (Joining)
WHO	World Health Organization
XLF	XRCC4-Like Factor
XRCC4	X-Ray Cross Complementing group 4
5αRD2	5 α -réductase de type 2

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Position de la prostate dans l'appareil urogénital masculin.....	3
Figure 2 :	Anatomie zonale de la prostate selon McNeal.....	4
Figure 3 :	La prostate.....	5
Figure 4 :	Représentation schématique de l'histologie d'une glande prostatique humaine.	6
Figure 5 :	L'incidence standardisée et le taux de mortalité par cancer prostatique dans le monde, 2012.....	10
Figure 6 :	Distribution géographique du taux d'incidence par cancer prostatique dans le monde, 2012.....	11
Figure 7 :	Distribution géographique du taux de mortalité par cancer prostatique dans le monde, 2012.....	11
Figure 8 :	Les différents stades d'évolution du cancer de la prostate.....	18
Figure 9 :	Schéma représentant le score de Gleason modifié selon l'ISUP.....	20
Figure 10 :	Formation du gène de fusion <i>TMPRSS2-ERG</i>	27
Figure 11 :	Structure schématique du gène, des polymorphismes et de la protéine MTHFR.....	32
Figure 12 :	Répercussions métaboliques de l'activité de la MTHFR.....	33
Figure 13 :	Représentation schématique des différents domaines de la protéine XRCC4....	34
Figure 14 :	Rôle de la protéine XRCC4 dans la réparation des extrémités non-homologues chez les mammifères.....	36
Figure 15 :	Cliché histologique présentant un parenchyme prostatique normal.....	57
Figure 16 :	Cliché histologique de coupes de prostatectomie radicale présentant un adénocarcinome prostatique de grade 3 pour les deux photos a et b.....	58
Figure 17 :	Cliché histologique de coupes de biopsies prostatiques chez le même patient présentant un adénocarcinome de grade 3 pour la photo a et un grade de 4 pour la photo b.....	59
Figure 18 :	Cliché histologique de coupes de biopsie prostatique présentant un adénocarcinome prostatique de grade 4 pour les deux photos.....	60
Figure 19 :	Cliché histologique de coupes de biopsie prostatique présentant un adénocarcinome de grade 4 pour la photo a et un grade 5 pour la photo b.....	61
Figure 20 :	Cliché histologique de coupes de biopsie prostatique présentant un adénocarcinome prostatique de grade 5 pour les deux photos.....	62
Figure 21 :	Photographie du profil électrophorétique sur gel d'agarose des fragments amplifiés par PCR.	63
Figure 22 :	Photographie du profil électrophorétique des fragments obtenus après digestion par <i>Hinf I</i>	64
Figure 23 :	Photographie du profil d'électrophorèse sur gel d'agarose des produits de PCR	67
Figure 24 :	Photographie du profil d'électrophorèse sur gel d'agarose à 3% des fragments obtenus après digestion par l'enzyme <i>Hinc II</i>	68
Figure 25 :	Mécanismes biologiques possibles de l'impact de la fumée du tabac sur le développement du cancer prostatique.....	76

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	Relation entre la valeur de PSA et le risque du cancer de la prostate.....	17
Tableau 2 :	Corrélation entre Score de Gleason et le Grade ISUP.....	21
Tableau 3 :	Traitements recommandés en fonction du bilan d'extension.....	24
Tableau 4 :	Tableau de contingence.....	40
Tableau 5 :	Composants nécessaires pour l'amplification de l'exon 4 du gène <i>MTHFR</i> ..	46
Tableau 6 :	Préparation du mélange réactionnel de la digestion.....	47
Tableau 7 :	Composants nécessaires pour l'amplification de la région cible du gène <i>XRCC4</i>	48
Tableau 8 :	Mélange réactionnel nécessaire pour la digestion.....	49
Tableau 9 :	Répartition des patients et des témoins selon l'âge.....	50
Tableau 10 :	Classification des patients et des témoins en fonction de l'origine géographique.....	50
Tableau 11 :	Répartition des patients et des témoins selon la fonction.....	51
Tableau 12 :	Répartition des patients et des témoins selon la consommation du tabac fumé.....	52
Tableau 13 :	Répartition des patients et des témoins selon la consommation du tabac à chiquer.....	52
Tableau 14 :	Répartition des patients et des témoins selon la consommation d'alcool.....	53
Tableau 15 :	Répartition des patients selon les antécédents médicaux.....	53
Tableau 16 :	Répartition des patients selon les antécédents familiaux du CaP.....	54
Tableau 17 :	Répartition des patients selon le résultat du toucher rectal.....	55
Tableau 18 :	Répartition des patients selon les taux du PSA.....	55
Tableau 19 :	Répartition des patients selon le score de Gleason.....	56
Tableau 20 :	Répartition des patients selon le stade d'avancement du cancer prostatique...	56
Tableau 21 :	Répartition des patients selon le traitement suivi au moment de l'entretien...	56
Tableau 22 :	Répartition des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i> chez les patients et les témoins.....	64
Tableau 23 :	Relation entre statut tabagique/C677T chez les patients et les témoins.....	65
Tableau 24 :	Relation entre le tabac à chiquer/C677T chez les patients et les témoins.....	66
Tableau 25 :	Relation entre la consommation d'alcool/C677T chez les patients et les témoins.....	66
Tableau 26 :	Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme G1394T du <i>XRCC4</i> des patients et des témoins et risque du cancer prostatique.....	68
Tableau 27 :	Relation entre le tabac fumé/G-1394T chez les patients et les témoins.....	69
Tableau 28 :	Relation entre le tabac à chiquer/ G-1394T chez les patients et les témoins...	70
Tableau 29 :	Relation entre la consommation d'alcool/G-1394T chez les patients et les témoins.....	70

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements et dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....	1
--------------------------	----------

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. La prostate normale	3
1.1 L'anatomie	3
1.2 L'histologie	4
1.3 La physiologie	6
1.4 Les interactions épithélium-mésenchyme.....	7
2. Le cancer prostatique.....	9
2.1 L'épidémiologie.....	9
2.1.1 Dans le monde.....	9
2.1.2 En Algérie.....	12
2.2 La symptomatologie	12
2.3 Les facteurs de risque	12
2.3.1 L'âge	12
2.3.2 Les antécédents familiaux.....	13
2.3.3 L'origine ethnique et la région géographique	13
2.3.4 Les facteurs hormonaux	13
2.3.5 Le tabac	14
2.3.6 Les maladies chroniques.....	15
2.3.7 Les habitudes alimentaires	15
2.3.8 La vitamine D	16
2.3.9 L'obésité	16
2.4 Le dépistage et le diagnostic du cancer de la prostate	16
2.4.1 Le toucher rectal	17
2.4.2 Le dosage sérique de la PSA total	17
2.4.3 Les biopsies prostatiques	17
2.5 L'évolution du cancer de la prostate.....	18
2.5.1 La phase d'initiation	18
2.5.2 La phase de promotion	18
2.5.3 La phase de progression.....	19
2.6 La classification du cancer de la prostate.....	19
2.6.1 La classification pTNM	19
2.6.2 Le score de Gleason.....	19
2.6.3 Le grade ISUP.....	20

TABLE DES MATIÈRES

2.6.4	La corrélation entre grade ISUP et pronostic.....	21
2.7	Les caractéristiques histologiques.....	21
2.7.1	Les lésions précancéreuses PIN	21
2.7.2	Les adénocarcinomes prostatiques	21
2.7.3	Les lésions de diagnostic non formel.....	22
2.7.4	Les lésions pièges.....	22
2.8	Le traitement du cancer prostatique	24
2.8.1	Le traitement des cancers localisés.....	24
2.8.2	Le traitement des cancers avancés et métastatiques.....	25
2.9	Les nouveaux bio-marqueurs : gènes et protéines	25
2.9.1	Le gène <i>PCA3</i>	25
2.9.2	La fusion <i>TMPRSS2 - ETS</i>	26
2.9.3	L'index PHI.....	27
3.	La génétique de la carcinogénèse prostatique	28
3.1	Les altérations géniques impliquées durant l'évolution du cancer prostatique.....	28
3.1.1	Les altérations géniques impliquées durant la phase d'initiation.....	28
3.1.2	Les altérations géniques impliquées durant la phase de promotion et de progression.....	29
3.2	Les autres gènes impliqués dans la carcinogénèse prostatique.....	30
3.3	Les polymorphismes géniques et cancer de la prostate.....	31
3.3.1	Le gène <i>MTHFR</i> (méthylène tétrahydrofolate réductase).....	31
3.3.2	Le gène <i>XRCC4</i> (X-Ray Cross Complementing group 4).....	34

MÉTHODOLOGIE

1.	Population d'étude	39
1.1	Recrutement des patients.....	39
1.2	Recrutement des témoins	39
2.	Collecte et analyse des données.....	39
3.	Méthodes utilisées.....	40
3.1	Etude anatomo-pathologique.....	40
3.1.1	Protocole	40
3.2	Etude moléculaire.....	45
3.2.1	L'extraction de l'ADN.....	45
3.2.2	Estimation de la pureté et de la concentration des extraits d'ADN.....	46
3.2.3	Génotypage du polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i>	46
3.2.4	Génotypage du polymorphisme G-1394T du gène <i>XRCC4</i>	48

RÉSULTATS

1.	Données épidémiologiques.....	50
1.1	Distribution selon l'âge.....	50

TABLE DES MATIÈRES

1.2	Distribution selon la région géographique.....	50
1.3	Distribution selon la profession	51
2.	Données cliniques et paracliniques	51
2.1	Répartition selon le statut tabagique	51
2.1.1	Tabac fumé.....	51
2.1.2	Tabac à chiquer.....	52
2.2	Répartition selon la consommation d'alcool.....	52
2.3	Répartition des patients en fonction des antécédents médicaux.....	53
2.4	Répartition des patients selon les antécédents familiaux du CaP.....	53
2.5	Répartition des patients selon le résultat du toucher rectal.....	55
2.6	Répartition des patients selon les taux de PSA.....	55
2.7	Répartition des patients selon le score de Gleason.....	55
2.8	Répartition des patients selon le stade d'avancement du cancer de la prostate.....	56
2.9	Répartition des patients selon le traitement suivi au moment de l'entretien.....	56
3.	Données anatomo-pathologiques.....	57
3.1	Prostate normale.....	57
3.2	Score de Gleason 6(3+3).....	58
3.3	Score de Gleason 7(4+3).....	59
3.4	Score de Gleason 8(4+4).....	60
3.5	Score de Gleason 9(4+5).....	61
3.6	Score de Gleason 10(5+5).....	62
4.	Données moléculaires.....	63
4.1	Résultats obtenus pour le polymorphisme C677T de la MTHFR.....	63
4.1.1	Résultats obtenus après digestion	63
4.1.2	Relation entre tabac fumé/tabac à chiquer/alcool et le polymorphisme C677T..	65
4.2	Résultats obtenus pour le polymorphisme G-1394T du gène XRCC4.....	67
4.2.1	Résultats obtenus après digestion.....	67
4.2.2	Relation entre le tabac fumé/tabac à chiquer/alcool et le polymorphisme G-1394T.....	69
	Discussion	71
	Conclusion et perspectives.....	89
	Références bibliographiques.....	91
	Annexes	
	Résumés	

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est un fardeau important de santé publique et une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les hommes dans le monde entier. Son incidence continue d'augmenter dans de nombreux pays. La variation géographique mondiale reste importante pour l'incidence et la mortalité du cancer de la prostate, avec des taux disproportionnellement plus élevés parmi les hommes d'ascendance africaine (Ke Zhou *et al*, 2017). En Algérie, le cancer de la prostate est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et son incidence est en constante augmentation (Hamdi-Cherif *et al*, 2014a ; Globocan, 2018).

Le cancer de la prostate se développe principalement dans la zone périphérique de la glande et dans la majorité des cas c'est un adénocarcinome (Loubeau, 2012). Le processus cancérogénique est découpé en trois phases critiques : initiation, promotion et progression. Chaque phase est caractérisée surtout par la perte de certaines régions chromosomiques renfermant des gènes dont les répercussions de perte d'expression sont très graves (Abate-Shen et Shen, 2000).

Les facteurs de risque établis du cancer de la prostate sont limités à l'âge avancé, à la race noire, aux antécédents familiaux de cette tumeur maligne et à certains polymorphismes génétiques. Bien que son étiologie ne soit pas encore complètement comprise, cette pathologie est le résultat d'interactions entre des facteurs génétiques de susceptibilité, les hormones stéroïdiennes et des déterminants environnementaux (Malik *et al*, 2018). De nombreux polymorphismes et mutations et de nombreuses altérations génétiques et épigénétiques ont été identifiés. Les anomalies de méthylation et de réparation de l'ADN sont fréquemment observées dans les tumeurs et notamment dans le cancer prostatique. Le changement du profil de méthylation pourrait engendrer soit l'activation des oncogènes et l'instabilité génomique à la suite d'une hypométhylation, soit une extinction des gènes suppresseurs de tumeurs par hyperméthylation, et conduire par conséquent, au développement éventuel du cancer de la prostate (Nelson *et al*, 2003 ; Johansson *et al*, 2007).

La MTHFR (méthylène tétrahydrofolate réductase) est une enzyme impliquée simultanément dans le métabolisme des folates et de l'homocystéine, dont l'activité peut influencer le développement du cancer en affectant la synthèse, la méthylation et la réparation de l'ADN (Johansson *et al*, 2007). Le gène *MTHFR* joue un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité génomique (Reljic *et al*, 2007). De même, le gène *XRCC4* est important dans le maintien de la stabilité génomique et un membre crucial du système de réparation NHEJ (non-homologous end-joining) (Wu *et al*, 2010). La voie NHEJ a une importance majeure dans la préservation de l'intégrité génomique chez l'homme, puisqu'elle intervient dans la

réparation des cassures double brins. Elle est également nécessaire pour le bon fonctionnement du système immunitaire puisqu'elle est impliquée dans la recombinaison V(D)J qui constitue un mécanisme prépondérant pour la formation du répertoire de diversifié d'anticorps (Simoneau, 2012). Une activité anormale de la XRCC4 joue un rôle déterminant dans la carcinogénèse (Wu *et al*, 2010).

Le cancer de la prostate reste peu étudié en ce qui concerne le volet génétique et moléculaire en Algérie. La plupart des études qui ont été faites concernaient les données épidémiologiques et histologiques. C'est dans le but d'apporter notre contribution à la génétique du cancer prostatique que nous avons décidé d'entreprendre ce travail. Pour ce faire, nous nous sommes assigné les objectifs suivants:

1. Réaliser une étude clinico-pathologique des patients recrutés au niveau de la clinique rénale Daksi ;
2. Suivre l'évolution des différents grades du développement tumoral qui passe par des étapes graduels de gravité, des modifications voire des déformations au niveau nucléaire, cellulaire et tissulaire de la glande prostatique.
3. Rechercher d'éventuelles relations entre certains gènes de susceptibilité qui pourraient être responsables de la carcinogénèse prostatique dans la population algérienne par le biais du génotypage des polymorphismes des gènes *MTHFR* et *XRCC4*.

ÉTUDE

BIBLIOGRAPHIQUE

1. La prostate normale

1.1 L'anatomie

La prostate est un organe qui fait partie de l'appareil génital masculin. Situé en avant du rectum, sous la vessie et entoure l'urètre, conduit à partir duquel les urines sont évacuées depuis la vessie (Latorzeff *et al*, 2011). Elle a approximativement la taille et la forme d'une noix, avec un poids de 20 g chez le jeune adulte, mesurant 2,5 cm de hauteur et 4 cm de largeur (Marker *et al*, 2003) (Figure 1).

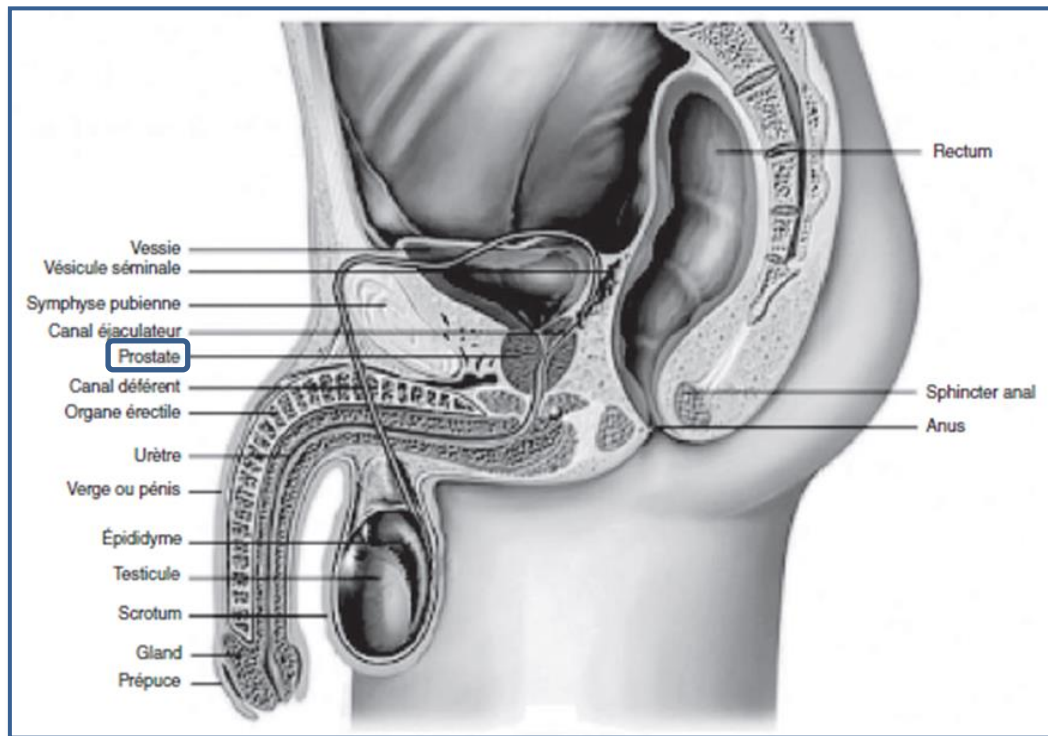


Figure 1 : Position de la prostate dans l'appareil urogénital masculin (Seisen *et al*, 2012).

Selon McNeal la prostate est composée de 3 zones glandulaires (Figure 2) :

- la zone périphérique, palpable au toucher rectal, représente la plus grande zone du tissu glandulaire, et la région de développement de 68% des cancers et des prostatites.
- la zone de transition, formée de deux petits lobes discoïdes placés autour de l'urètre, elle représente environ 5% du tissu glandulaire jusqu'à l'âge de 40 ans, mais avec le vieillissement cette région augmente en taille pour devenir hypertrophique. C'est le siège de développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate et de développement de 22% des cancers.

- la zone centrale, constitue la base de la glande prostatique qui entoure les canaux éjaculateurs, elle occupe 20% de la glande et 10% des cancers se développent dans cette zone (Puyo, 2011).

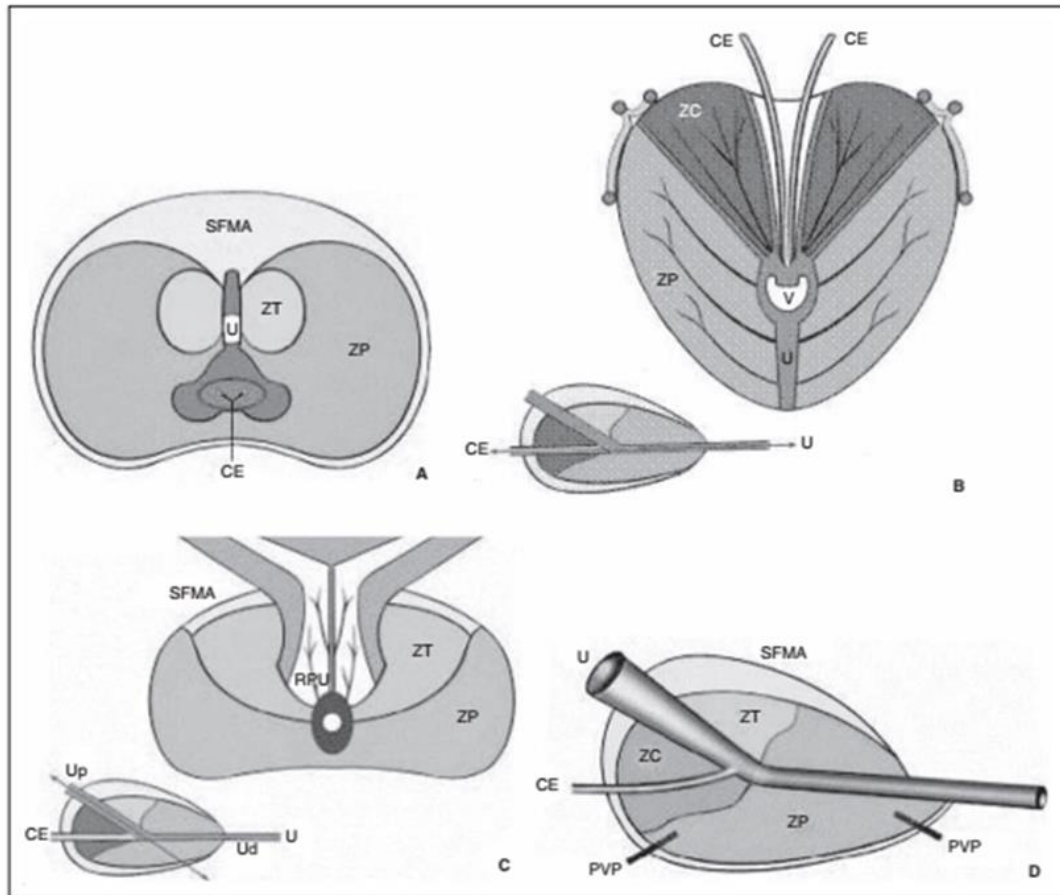


Figure 2 : Anatomie zonale de la prostate selon McNeal en coupe transverse (A), coronale (B), axiale oblique (médiane) (C) et sagittale (D) (Seisen *et al*, 2012).

U : urètre ; Up : urètre proximal ; Ud : urètre distal ; V : veru montanum ; CE : canal éjaculateur ; RPU : région périurétrale ; PVP : plexus veineux prostatique ; ZP : Zone périphérique ; ZT : zone de transition ; ZC : zone centrale ; SFMA : stroma fibromusculaire antérieur.

1.2 L'histologie

La prostate est composée de glandes tubulo-alvéolaires, ramifiées, au nombre de 30 à 50. Les glandes et les canaux sont entourés d'un stroma conjonctif constitué de fibroblastes, de fibres de collagène, de fibres élastiques, de nerfs, de vaisseaux sanguins et lymphatiques et de cellules musculaires lisses. Ces dernières ont pour fonction d'expulser le produit prostatique vers l'urètre. La prostate est entourée d'une épaisse couche de muscle lisse, qui émet des septa à l'intérieur de la glande pour soutenir la constitution glandulaire (Stevens et

Lowe, 1997; Marker *et al*, 2003; Lüllmann-Rauch, 2008). Trois groupes de glande prostatique sont organisés de l'intérieur vers l'extérieur :

- les glandes périurétrales internes (muqueuses), transvasent leurs produits de sécrétion directement dans l'urètre,
- les glandes périurétrales externes (sous-muqueuses), plus abondantes et débouchent leurs sécrétions dans l'urètre via de courts canaux,

Ces deux groupes de glandes périurétrales internes et externes constituent la zone centrale

- les glandes de la zone périphérique, s'ouvrent dans l'urètre au travers de longs canaux le long de la crête urétrale (Figure 3).

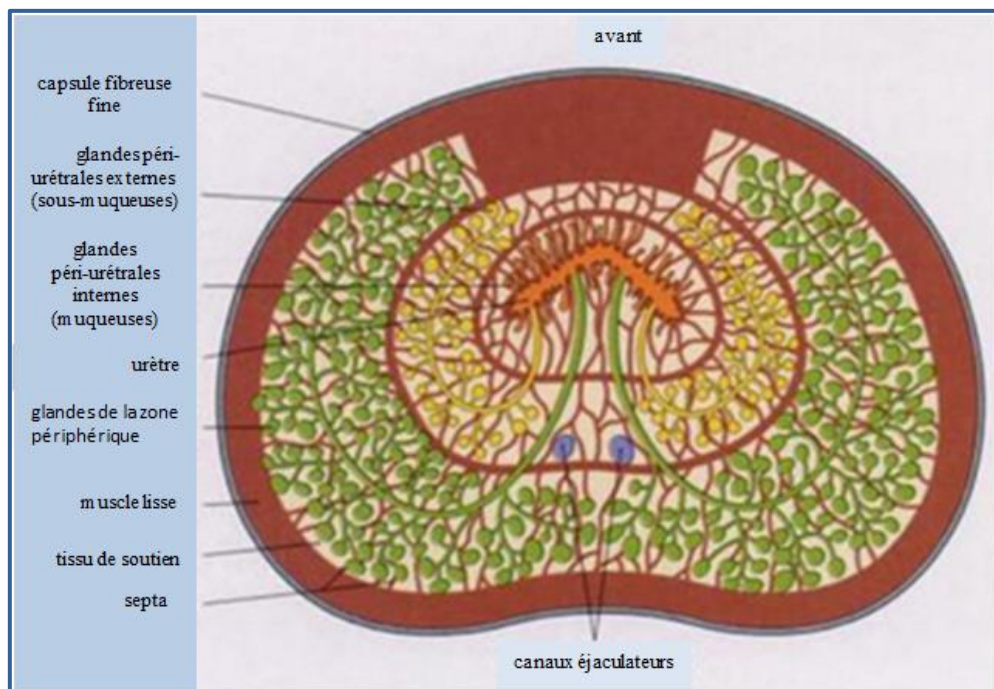


Figure 3 : La prostate (Stevens et Lowe, 1997).

Les glandes prostatiques sont formées de deux types cellulaires :

- les cellules épithéliales sécrétoires (luminales), cylindriques, chargées de la fonction exocrine de la glande prostatique, responsables de la production de l'antigène spécifique prostatique (PSA) et de la phosphatase acide prostatique (PAP). Elles possèdent un réticulum endoplasmique abondant, un appareil de Golgi localisé entre le noyau basal et le pôle apical. Ces cellules sont riches en granules de sécrétion et des lysosomes.

- les cellules épithéliales basales, cubiques, chargées du renouvellement des cellules épithéliales sécrétoires (Stevens et Lowe, 1997; Marker *et al*, 2003; Camparo *et al*, 2017).

Occasionnellement, la lumière des glandes prostatiques renferme des corps amylicés qui pourraient atteindre 2 mm ; ce sont des agrégats concentriques de composants sécrétoires ainsi que des cellules épithéliales (Lüllmann-Rauch, 2008) (Figure 4).

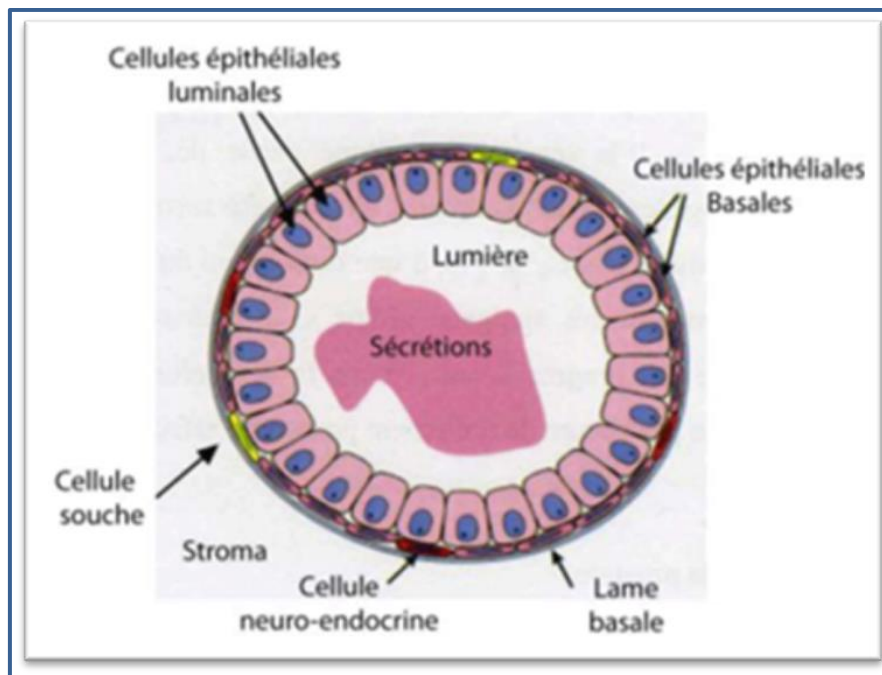


Figure 4 : Représentation schématique de l'histologie d'une glande prostatique humaine. Il est à noter que les cellules neuroendocrines rares ressemblent morphologiquement aux cellules basales (Pommier, 2010 modifiée d'après Abate-Shen et Shen, 2000).

1.3 La physiologie

La prostate contribue avec 30% au volume total du plasma séminal, constitué de sécrétions prostatiques, de vésicules séminales et de glandes de Cowper (les glandes bulbo-urétrales). Le liquide prostatique est de couleur blanchâtre avec un pH acide de 6,4 qui permet de préserver la vitalité et la mobilité des spermatozoïdes.

La glande prostatique est engagée dans la miction, l'éjaculation et la fécondité. Pendant la miction, la zone fibromusculaire antérieure se relâche en entraînant ainsi un déverrouillage de la prostate. Lors de l'éjaculation qui s'effectue en deux phases, la prostate joue un rôle crucial, durant la première ; les muscles lisses prostatiques, l'épididyme, le canal déférent et le canal éjaculateur se contractent et les différents composants du sperme s'accumulent au niveau de l'urètre prostatique, en se dilatant entre le sphincter lisse proximal et le sphincter

strié distal en formant ainsi le sinus prostatique. Au cours de la deuxième phase, le sphincter lisse du col de la vessie se ferme au moment où le sphincter distal s'ouvre. Les vésicules séminales, les muscles du périnée et l'urètre se contractent et le sperme est projeté vers le pénis à travers le méat. Sous l'effet de ces contractions la prostate est comprimée ce qui provoque l'expulsion d'une nouvelle quantité du liquide prostatique.

La prostate sécrète plusieurs protéines :

- la PSA : une glycoprotéine composée de 237 acides aminés et pèse 34 KDa, elle est sécrétée par les cellules épithéliales prostatiques. La PSA est une enzyme protéolytique qui appartient à la famille des kallikréines humaines (=hk3), possédant plusieurs fonctions dont la plus importante est la liquéfaction du liquide séminal, qui consiste à libérer les spermatozoïdes du coagulum par l'hydrolyse des protéines sécrétées par les vésicules séminales,
- la PAP : sécrétée en grande quantité dans les lysosomes,
- la fibrinolysine,
- l'amylase,
- l'albumine,
- la spermine, qui caractérise le sperme par son odeur,
- des électrolytes ; magnésium et zinc, ce dernier a une double fonction : antibactérienne et liquéfaction du sperme.
- les prostasomes et l'acide citrique (Stevens et Lowe, 1997 ; Poirier, 2009 ; Roumiguié, 2013).

1.4 Les interactions épithélium-mésenchyme

Dans une prostate normale, les interactions entre cellules stromales et épithéliales sous l'effet des androgènes et d'œstrogènes (à un niveau moins important), sont essentielles à la croissance, la différenciation et à l'homéostasie de la glande prostatique.

La testostérone biodisponible diffuse dans la prostate depuis le compartiment plasmatique. La séquence des effets de la testostérone est comme suit :

- la testostérone est captée par les cellules prostatiques et convertie en dihydrotestostérone (DHT) principalement dans les cellules stromales, mais elle est possible également dans les cellules épithéliales. La conversion est assurée par la 5 α -réductase de type 2 (5 α RD2) dont la présence est prédominante dans les cellules stromales, cette enzyme possède une affinité plus élevée pour la testostérone.

- la DHT se lie au récepteur d'androgènes (RA), ce dernier appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires, il se dimérise et son activation est réalisée suite à son association avec de nombreux cofacteurs,
- le récepteur activé migre dans le noyau via un transport actif médié par l'adénosine triphosphate (ATP), il interagit avec la chromatine en présence de nombreux corécepteurs et régulateurs ce qui entraîne l'activation ou bien la répression des gènes.
- suivant un mécanisme biologique moléculaire complexe, il y aura une régulation génique de séquences particulières, conduisant ainsi à la sécrétion de PSA et de PAP par la cellule épithéliale. Au sein de la cellule stromale, la DHT agit en faisant induire la production de substances variées, comme les cytokines et les facteurs de croissance. Ces derniers stimulent la prolifération des cellules épithéliales comme la FGF (Fibroblast Growth Factor) 7 et 10, l'EGF (Epidermal Growth Factor), TGF- α (Transforming Growth Factor), IGF I et II (Insulin-like Growth Factor), mais d'autres facteurs répriment la croissance comme TGF- β_1 et HGF (Hormone Growth Factor) (Réveiller, 2008; Cornu et Cussenot, 2011).

2. Le cancer de la prostate

Les cancers de la prostate (CaP) se développent principalement dans la zone périphérique et la majorité de ces cancers sont d'origine épithéliale, alors qu'une faible proportion est d'origine mésenchymateuse. Les plus fréquents sont les adénocarcinomes, et les autres correspondent à des tumeurs neuroendocrines (Loubeau, 2012).

Les cellules épithéliales subissent des transformations en devenant tumorales, avec perte de différenciation progressive menant ainsi vers des stades de plus en plus agressifs (Reveiller, 2008) ; de la néoplasie intraépithéliale prostatiques, au carcinome invasif et ensuite des métastases (Abate-Shen et Shen, 2000). Au premier temps, local, puis il s'étend et se propage au-delà de la prostate, donnant ainsi des métastases. Au début, ce cancer est hormonosensible, ensuite, il perd sa sensibilité au traitement hormonal, c'est la phase de l'indépendance aux androgènes, le dernier stade où il continue son développement en dépit de l'absence des hormones (Reveiller, 2008).

Le grade histologique qui indique l'état d'agressivité des cellules tumorales peut être déterminé par le degré de différenciation représenté par le degré de ressemblance aux cellules saines dont elles dérivent, et l'activité proliférative (Giton, 2007).

2.1 L'épidémiologie

2.1.1 Dans le monde

Actuellement, le cancer est l'un des principales causes de décès (Hassanipour *et al*, 2018). En 2018, il a été estimé que 18,1 millions de nouveaux cas ont été recensés dans le monde entier avec 9,6 millions de décès (Bray *et al*, 2018).

Le CaP est un cancer rare avant 50 ans, mais sa fréquence augmente progressivement avec l'âge. Il est classé comme le second cancer le plus fréquent et la cinquième cause de décès par cancer chez l'homme. Ce cancer est le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes dans plus de la moitié (105 parmi 185) des pays du monde, et la principale cause de décès par cancer chez les hommes dans 46 pays (Fournier *et al*, 2004 ; Bray *et al*, 2018). Les taux d'incidence et de mortalité varient considérablement entre les différents groupes ethniques et les régions géographiques (Malik *et al*, 2018).

En 2018, il a été estimé qu'approximativement 1,3 million d'hommes ont été diagnostiqués avec ce cancer et 359,000 décès dans le monde entier.

A l'échelle mondiale, les taux les plus élevés d'incidence et de mortalité sont observés en Guadeloupe et à la Barbade, respectivement. Bien que les taux d'incidences sont élevés en Australie et en Nouvelle-Zélande, l'Europe septentrionale et occidentale (comme le Norvège,

la Suède, et l'Irlande), et l'Amérique du Nord (particulièrement aux États-Unis), les taux de mortalité ne suivent pas ceux des incidences, avec des taux de mortalités élevés en Afrique subsaharienne (Bénin, Afrique du Sud, Zambie, et Zimbabwe) comme les Caraïbes (Barbade, Jamaïque, et Haïti) (Figure 5) (Bray *et al*, 2018).

Aux États Unis, la société américaine de cancer a estimé qu'en 2018 le nombre de nouveaux cas atteints du CaP étaient autour de 164,690 et que 29,430 sont décédés à cause de ce cancer (American Cancer Society, 2018).

En 2030, il est prédit qu'il y aura 20,3 millions de nouveaux cas du CaP avec 13,2 millions qui ne survivront pas (Hassanipour-Azgomi *et al*, 2016).

Plusieurs études ont indiqué que l'incidence du CaP dans ces dernières années a considérablement augmentée, et qui pourrait être dû à la disponibilité des tests de diagnostic (PSA), le mode de vie, la nutrition, le manque de l'activité physique, les facteurs environnementaux et le tabagisme. D'autres études ont montré que les pays dont le niveau socio-économique est élevé, l'incidence du CaP est plus élevée, par contre, il est moins fréquent dans les pays où le niveau de vie est bas (Hassanipour-Azgomi *et al*, 2016) (Figure 6 et 7).

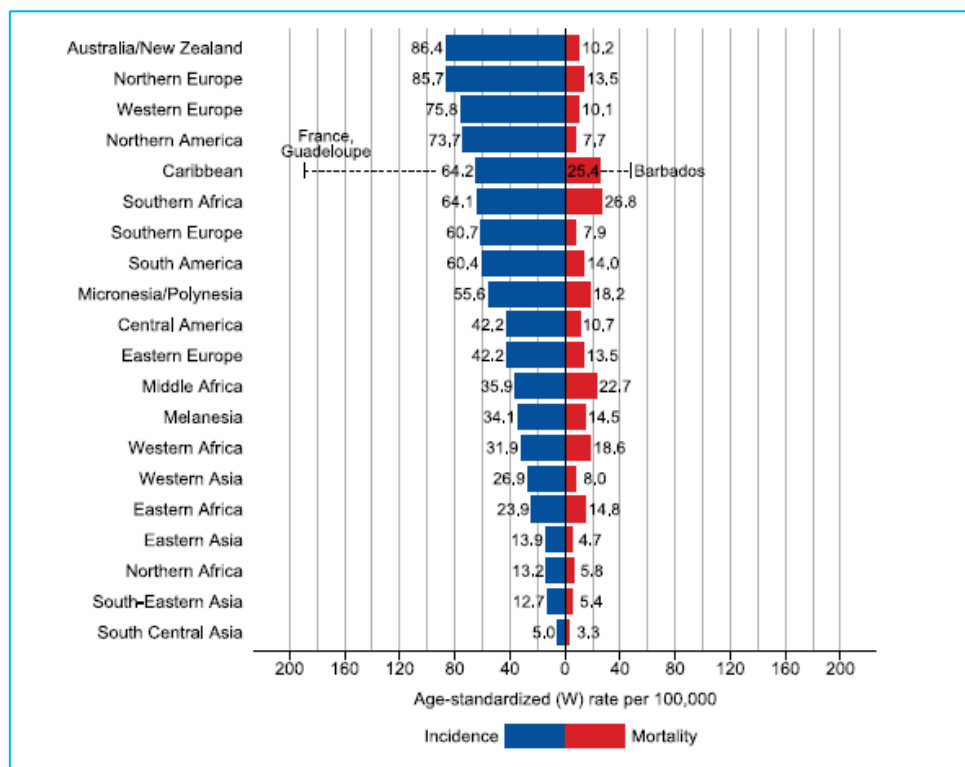


Figure 5 : Les taux standardisés d'incidence et de mortalité par cancer prostatique dans le monde (2018). ASR (W): age-standardised rate (World) (Bray *et al*, 2018).

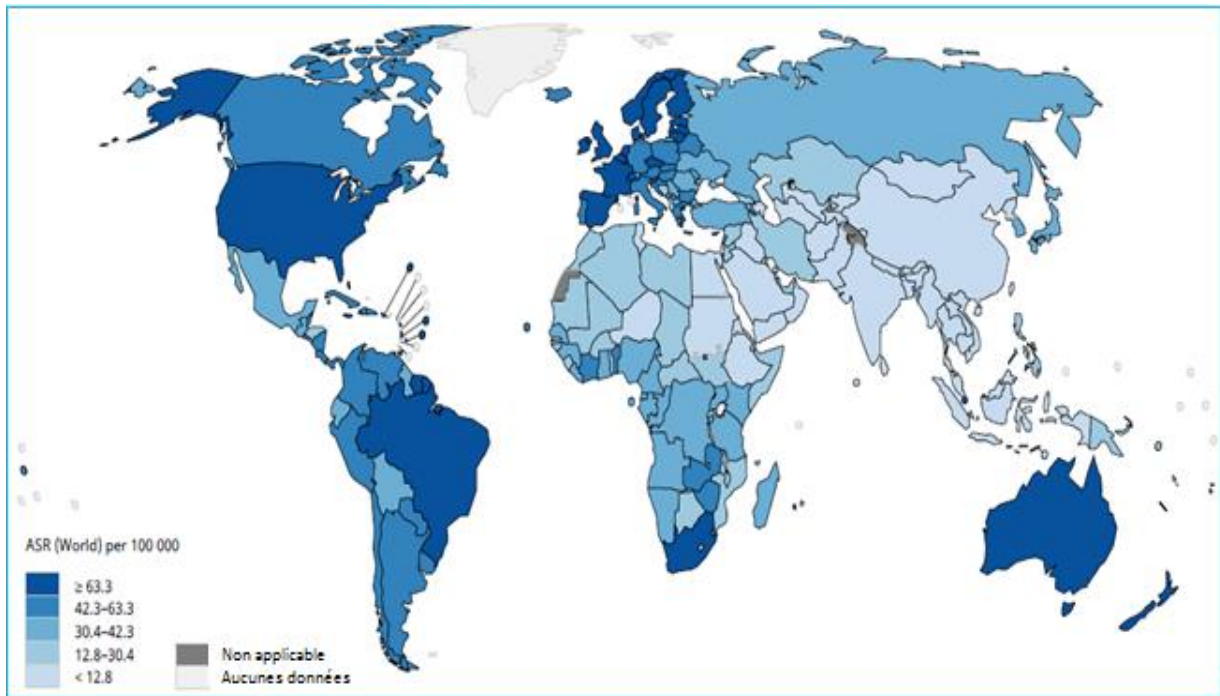


Figure 6 : Distribution géographique du taux standardisé d’incidence par cancer prostatique dans le monde (2018). ASR, age-standardised rate/100.000 (à partir de GLOBOCAN 2018). (<http://gco.iarc.fr/>)

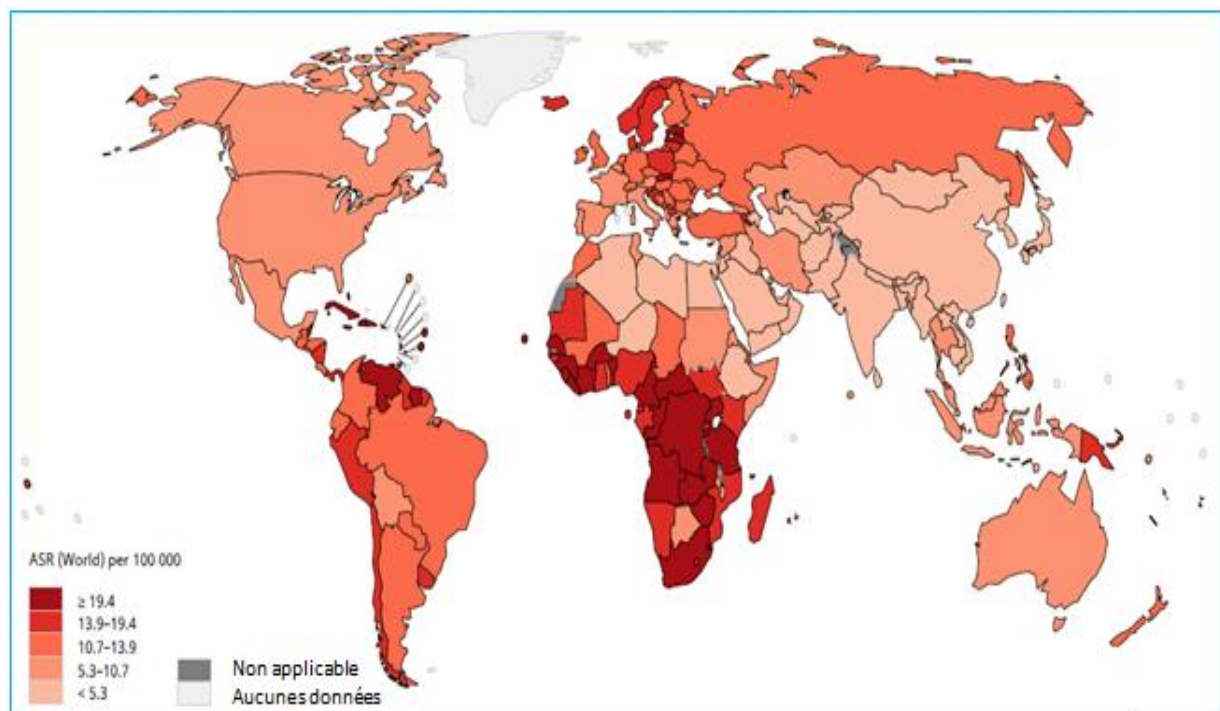


Figure 7 : Distribution géographique du taux standardisé de mortalité par cancer prostatique dans le monde (2018). ASR, age-standardised rate/100.000 (à partir de GLOBOCAN 2018). (<http://gco.iarc.fr/>)

2.1.2 En Algérie

En Algérie et selon Globocan 2018, le cancer de la prostate est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme avec 2 578 nouveaux cas (Globocan, 2018). Selon le registre du cancer de Sétif, l'incidence du CaP a augmenté d'une façon significative ces dernières années, elle est passée de 2,1 en 1986 à 8,2 pour 100,000 habitants en 2010. À Sétif, le CaP est placé le quatrième des cancers touchant l'homme après le cancer du poumon, du colon-rectum et la vessie (Hamdi-Cherif *et al*, 2014a, 2014b). Ceci peut-être dû à une déficience du dépistage à cause de l'application récente des biopsies prostatiques et la généralisation tardive du dosage de la PSA, et aussi à l'absence d'enregistrement des patients pris en charge par le secteur privé (Khelafi *et al*, 2016).

Selon le registre des tumeurs d'Alger, l'incidence du CaP en 2012 était 12,9 pour 100,000 habitants. Il a été observé une augmentation significative de l'incidence des cancers touchant l'homme à partir de 55 ans, même après l'âge de 70 ans, le taux d'incidence des cancers ne cesse d'augmenter (Institut National de la Santé Publique, 2012).

2.2 La symptomatologie

Généralement, le cancer de la prostate à ces stades précoces est asymptomatique, et dont la découverte peut être fortuite. Lorsque ce cancer évolue et progresse, ses symptômes se produisent. Cette pathologie affecte la miction, car la prostate entoure l'urètre, ainsi elle influe sur l'activité sexuelle et se manifeste par :

- un besoin fréquent d'uriner, surtout pendant la nuit, des difficultés à maintenir une miction continue, une dysurie (miction douloureuse) et l'hématurie (présence de sang dans les urines),
- difficulté à accomplir un rapport sexuel, douleurs pendant l'éjaculation et l'hémospermie,

En cas de dissémination, la tumeur se propage vers d'autres organes et entraîne des douleurs osseuses en particulier au niveau du bassin et des côtes (Al Nakouzi, 2011 ; Khan, 2011).

2.3 Les facteurs de risque

2.3.1 L'âge

L'âge est un important facteur de risque dans le développement du CaP et son incidence croît fortement avec l'âge (Malik *et al*, 2018). Au moins 0,7% des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 50 ans mais après 65 ans, le nombre d'hommes diagnostiqués remonte en flèche de 75% voire 85% de l'ensemble des hommes atteints (Ferris-i-Tortajada *et al*, 2011).

2.3.2 Les antécédents familiaux

Des preuves convaincantes permettent de témoigner la part des antécédents familiaux comme facteur de risque pour le CaP, grâce aux études cliniques et les analyses de ségrégation. Une forme familiale de cancer de prostate dans laquelle il y a au moins 2 cas chez des apparentés du premier degré a été observée dans 13% à 26% des cas, et quand un membre de la famille est atteint d'un CaP, il existe un risque relatif de 1,6 à 11 pour les parents du premier degré (père, fils ou frère). Ce risque varie avec le nombre d'apparentés atteints, le degré de parenté et l'âge au moment du diagnostic du CaP. La reconnaissance d'une forme héréditaire est établie avec les critères suivants : 3 cas chez des apparentés du premier ou du second degré, ou l'existence de 2 cas diagnostiqués avant l'âge de 55 ans.

Le CaP peut se transmettre selon le mode autosomique dominant, transmission par le père atteint ou bien par la mère, et aussi selon le mode lié au sexe où la transmission par la mère touche l'ensemble de ses fils, mais ces derniers, en revanche, ne transmettent pas la prédisposition à leurs fils. Par conséquent, il est éventuellement indispensable d'étaler les critères de reconnaissance des formes héréditaires aux seins des familles chez lesquelles il existe au moins 3 cas de cancer ou bien 2 cas diagnostiqués avant 55 ans qui sont survenus chez des apparentés du second degré de la branche familiale des mères et des filles d'hommes atteints par le CaP. Ce mode de transmission lié au sexe peut être sous-estimé, puisque le cancer saute régulièrement une génération (Cussenot et Cancel-Tassin, 2004).

2.3.3 L'origine ethnique et la région géographique

Le taux d'incidence du CaP le plus haut est constaté chez les Afro-Américains, tandis que le plus bas est observé dans le sud-est de l'Asie (Ferris-i-Tortajada *et al*, 2011). Ainsi, le rôle combiné des polymorphismes avec des facteurs environnementaux, comme l'alimentation, peuvent expliquer les variations géographiques de ce cancer, comme le témoigne l'incidence au Japon qui a augmenté en raison de l'évolution de la population vers un mode de vie occidental (Fournier *et al*, 2004). Des études ont montré qu'il existe un risque 5 fois plus élevé chez les immigrants Japonais aux États-Unis à cause des changements environnementaux (Malik *et al*, 2018).

2.3.4 Les facteurs hormonaux

Les androgènes ont un rôle crucial dans le développement de la glande prostatique normale, la testostérone, la dihydrotestostérone et aussi les œstrogènes sont responsables de plusieurs effets métaboliques à l'intérieur de la prostate comme : la croissance, la différenciation, le rôle fonctionnel mais également dans la promotion des tumeurs

prostatiques, ce qui a été établi depuis les années 1940 par les travaux de Huggins (Cussenot et Cancel-Tassin, 2004; Cussenot et Cornu, 2011). Une méta-analyse concluant que des taux élevés de testostérone sérique ou d'IGFI exposent à un risque important pour le développement du cancer de la prostate (Shaneyfelt *et al*, 2000).

Le récepteur des androgènes assure l'activation de l'expression des gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération et la différenciation des cellules prostatiques. Les androgènes actifs au niveau de la prostate sont principalement d'origine testiculaire (testostérone, androsténone, dihydroépiandrosterone (DHEA), dihydrotestostérone) et à un moindre degré surrénalien (androsténone, DHEA), ils sont également issus de la transformation des précurseurs androgéniques circulants. La testostérone est transformée au sein de la prostate en dihydrotestostérone qu'est 10 fois plus active sur le récepteur des androgènes que la testostérone (Cussenot et Cancel-Tassin, 2004; Cussenot et Cornu, 2011).

Tous les androgènes peuvent être métabolisés en œstrogènes. Par contre, il n'existe aucun mécanisme qui permet la conversion de l'œstrogène en testostérone. Chez l'homme, l'œstrogène est issue majoritairement de l'aromatase et seulement 10 à 20% proviennent des testicules. Les œstrogènes ont un impact sur l'homéostasie prostatique à travers les récepteurs aux œstrogènes (ER- α et ER- β) qui possèdent la capacité de modifier l'action du complexe DHT-AR sur l'ADN (Cussenot et Cornu, 2011).

L'aromatase de la testostérone en œstrogènes et l'augmentation du rapport œstrogènes/testostérone au cours du climatère masculin définie par la baisse de la fonction gonadique suggère également que les œstrogènes pourraient être impliqués dans le développement des cancers prostatiques. Effectivement, le métabolisme des œstrogènes par les enzymes CYP1A1 (cytochrome P450), CYP1B1 et CYP3A4 en hydroxyœstrogènes, qui constituent des composés génotoxiques, notamment pour la forme 4-hydroxyœstrogènes, possède un effet carcinogène surtout avec l'augmentation des taux d'œstrogènes avec l'âge. Des polymorphismes de certains gènes impliqués dans le métabolisme des androgènes ont été retrouvés chez des patients afro-américains atteints par le CaP (Cussenot et Cancel-Tassin, 2004).

2.3.5 Le tabac

Différentes constatations suggèrent que le tabagisme pourrait augmenter l'agressivité tumorale et la mortalité spécifique par le CaP. L'étude de Kenfield et ses collaborateurs en 2011 montre que la consommation de tabac par les hommes atteints du CaP est associée avec le risque de mortalité spécifique par ce cancer, et aussi à la mortalité par les maladies

cardiovasculaires et à la récurrence. Ils ont également observé que les hommes qui avaient arrêté de fumer pour une période d'au moins 10 ans ont un risque de récurrence et de mortalité spécifique similaire à ceux qui n'ont jamais fumé. Par ailleurs, des taux élevés de testostérone et d'androstérone ont été observés chez les fumeurs ce qui pourrait avoir un rôle dans la progression du cancer (Malik *et al*, 2018).

2.3.6 Les maladies chroniques

2.3.6.1 L'hypertension artérielle (HTA)

Le mécanisme soulignant l'association positive entre l'HTA et le CaP reste obscur, mais il a été proposé que l'HTA puisse augmenter le risque de ce cancer à travers l'activité du système nerveux sympathique, ce dernier pouvant conduire indirectement à la croissance des cellules tumorales prostatiques. Une méta-analyse a indiqué la présence d'association entre l'HTA et le CaP, mais cela reste à confirmer (Liang *et al*, 2016).

2.3.6.2 Le diabète

Une méta-analyse gérée par Lee *et al* en 2016, suggère que le diabète est un facteur de mauvais pronostic chez les hommes ayant un cancer de la prostate. En plus, le diabète de type 2 augmente le risque de mortalité à 100 % par rapport aux patients atteints du CaP et qui ne sont pas diabétiques. En plus, les résultats des méta-analyses qui ont examiné la relation entre le diabète et le CaP ont montré que le diabète de type 2 seul ou bien les deux types de diabète 1 et 2, augmentent le risque de mortalité chez les hommes atteints du CaP. En outre, le diabète de type 2 est devenu très fréquent en raison de l'accroissement de l'obésité, ce qui augmente le risque de différents types de cancers (Lee *et al*, 2016).

2.3.7 Les habitudes alimentaires

Une étude effectuée sur la population chinoise de Hong Kong indique que certains aliments et habitudes contribuent à la carcinogénèse prostatique comme la consommation fréquente des fritures et des légumes macérés dans le vinaigre, la non consommation du thé vert, ainsi que le travail de nuit (Tse *et al*, 2017). Par contre, la consommation de quelques acides gras comme l'acide docosahexaénoïque et l'acide eicosapentaénoïque (DHA, EPA, EPA+DHA) peuvent être associés à un risque réduit du CaP. Cependant, la consommation d'autres acides gras de sources non animales comme : l'acide α -linoléique (ALA), les acides gras saturés, les isoflavones, et les doses élevées de calcium peuvent être associés à un risque augmenté, mais la preuve n'est pas conclusive (Campi *et al*, 2018). Les graisses peuvent

provoquer des altérations au niveau du profil hormonal ou même encore une augmentation du stress oxydant (Loubeau, 2012).

Pour la consommation des fruits, des légumes et des poissons, il n'y a aucune preuve de leurs effets sur le risque du CaP. Le lycopène présent dans les tomates est un caroténoïde antioxydant offrant un effet protecteur contre le risque du CaP qui varie de 21 à 36%. De même, le rôle protecteur du sélénium a été confirmé, un élément d'origine minérale. Des observations ont permis de montrer une mortalité abaissée dans les pays dont il existe un sol riche en sélénium (Abderrahmane, 2017). Ainsi, la vitamine E fournit un effet protecteur à travers ses propriétés anti-oxydantes et sa capacité d'inhiber la croissance cellulaire (Loubeau, 2012).

Concernant la consommation de la viande, les résultats sont contradictoires (Campi *et al*, 2018).

L'étude de Tse *et al* en 2017, fournit la première évidence épidémiologique de l'effet carcinogène de la bisphenol A (BPA) sur la prostate humaine. Autour de 90% de l'exposition d'un être humain à la BPA provient de l'alimentation à travers les récipients, les boîtes revêtues et les bouteilles d'eau en plastique.

2.3.8 La vitamines D

Contrairement à l'effet des androgènes, la vitamine D possède un rôle inhibiteur de la prolifération des cellules tumorales prostatiques. Des études ont indiqué que des taux élevés de la vitamine D étaient associés à un risque plus faible de développer un CaP, ce qui concorde avec l'existence d'une incidence plus élevée de ce cancer dans les pays à faible ensoleillement. En plus, les radiations ultraviolettes (UV) pourraient avoir un rôle protecteur par le biais du métabolisme de la vitamine D (Abderrahmane, 2017).

2.3.9 L'obésité

De nombreuses études ont permis de mettre en évidence le rôle de l'obésité comme facteur de risque dans la survenue du cancer prostatique, qui est plus agressif chez les hommes obèses et avec une mortalité accrue de l'ordre de 20 à 34%. L'obésité est considérée comme facteur aggravant l'évolution de ce cancer (Larré *et al*, 2007).

2.4 Le dépistage et le diagnostic du cancer de la prostate

Le dépistage et le diagnostic de ce cancer reposent sur le toucher rectal (TR), le dosage sérique de la PSA total. En cas de TR et/ou de PSA anormaux, une biopsie prostatique sera procédée.

2.4.1 Le toucher rectal

Le TR est un examen qui permet de repérer une éventuelle induration et asymétrie entre les deux lobes de la glande, d'en déceler d'éventuelle irrégularité, de localiser la position du nodule, et s'il existe un envahissement au-delà de la prostate. Le TR permet à travers la paroi rectale d'examiner la zone postérieure où se développe la grande majorité des CaP, mais il ne permet pas d'examiner la zone de transition et la zone centrale qui pourraient aussi être des sites de développements tumoraux (Deschamps, 2009). Après l'âge de 50 ans, le TR est recommandé chaque année, afin d'apercevoir tout changement de forme, de volume et de consistance de la prostate. Le cas échéant, faire un dosage de PSA total (Loubeau, 2012).

2.4.2 Le dosage sérique du PSA total

En 1989, le PSA a été identifié comme marqueur tumoral du cancer prostatique. La valeur de 4 ng/ml est le seuil utilisé pour le diagnostic du CaP (Roumiguié, 2013). Une concentration de PSA < 4 ng/ml est considérée comme normale, tandis qu'une valeur entre 4 et 10 ng/ml avec retour à la valeur normale évoque une pathologie prostatique non cancéreuse, mais une élévation de plus de 0,75 ng/ml annuellement suspecte la présence d'un cancer (Puyo, 2011). Le seuil de 4 ng/ml offre une sensibilité de 93% et une spécificité de 24% (Salomon *et al*, 2010). La corrélation entre la concentration de PSA et le risque du CaP est indiquée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Relation entre la valeur de PSA et le risque du cancer de la prostate (Puyo, 2011).

Valeur du PSA (ng/mL)	Risque de cancer	Stade du cancer
3 à 7	25%	Très précoce et curable dans plus de 8 cas/10
7 à 30	65%	Précoce, mais curable dans moins de 5 cas/10
30 à 100	90%	Avancé non curable, présence de métastases ganglionnaires
100 à 1000	100%	Tardif non curable, présence de métastases osseuses

2.4.3 Les biopsies prostatiques

La biopsie prostatique correspond au prélèvement d'échantillons au nombre de 12 carottes à partir de la prostate, elle est écho-guidée et effectuée après anesthésie locale par voie transrectale. Les carottes prélevées sont étudiées sous microscope par un anatomopathologiste (Salomon *et al*, 2010; Niaf, 2012). En cas de biopsie positive, l'extension de la tumeur est déterminée localement par imagerie par résonance magnétique (IRM) abdomino-pelvienne et ensuite pour la détection d'éventuelle métastase, un recours à la scintigraphie osseuse sera recommandé (Pommier, 2010).

2.5 L'évolution du cancer de la prostate

Comme tout cancer le processus de la carcinogénèse prostatique se déroule en plusieurs étapes successives :

- une phase d'initiation, très courte ;
- une phase de promotion, qui pourrait durer d'une année à quelques dizaines d'années ;
- une phase de progression, d'une durée moyenne de 1 an (Figure 8).

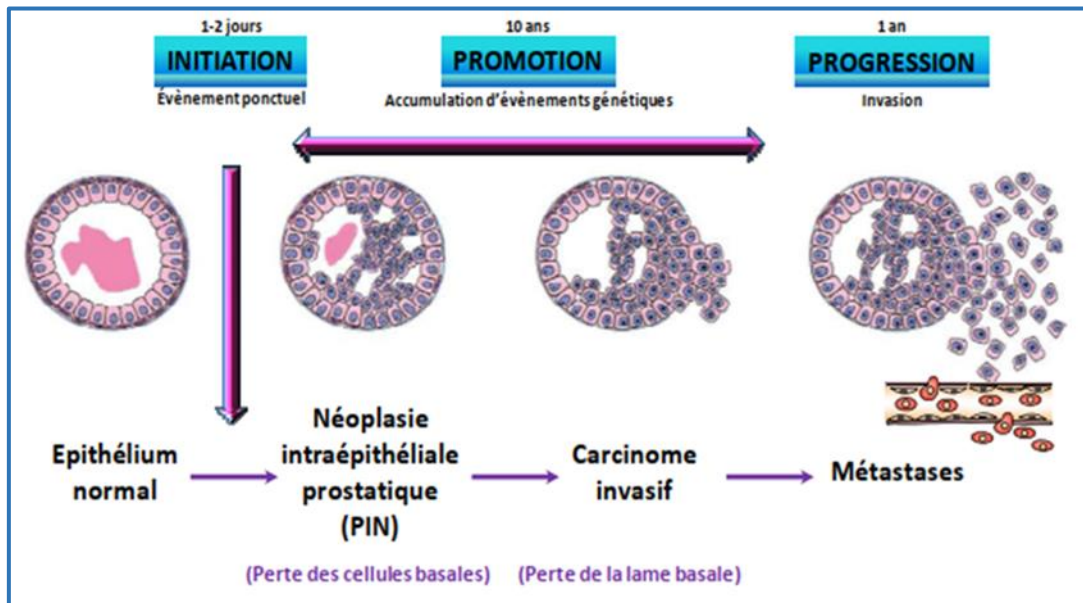


Figure 8 : Les différents stades d'évolution du cancer de la prostate (d'après Abate-Shen et Shen, 2000 et modifié en 2012 par Loubeau).

2.5.1 La phase d'initiation

Suite à la prolifération incontrôlée des cellules épithéliales à l'intérieur du compartiment luminal, les Néoplasies Intraépithéliales Prostatiques (PIN) apparaissent (Loubeau, 2012). Des études histopathologiques suggèrent que les néoplasies intra-épithéliales prostatiques représentent les précurseurs des adénocarcinomes, dont il existe des PIN de bas grade et des PIN de haut grade, qui sont identifiées par la désorganisation structurale des unités prostatiques et elles sont classées en fonction de leur architecture et leur cytologie (Pommier, 2010).

2.5.2 La phase de promotion

Les PIN de haut grade constituent un stade de transition entre les PIN de bas grade et les carcinomes invasifs prostatiques. Cette transition du PIN de haut grade vers le stade de carcinome est longue et pourrait s'étendre sur une période de 10 ans. Au stade du carcinome,

la lame basale est perdue, et une prolifération anormale des cellules épithéliales envahissent le compartiment stromal et produisent en conséquence un taux de PSA important. Cette phase est caractérisée par l'accumulation d'événements génétiques successifs (Abat-Shen et Shen, 2000; Pommier, 2010; Loubeau, 2012).

2.5.3 La phase de progression

Les cellules en prolifération évoluent vers un stade plus agressif et cette agressivité se traduit par un envahissement des tissus adjacents : les vésicules séminales, la vessie et le rectum. Les cellules cancéreuses passent à travers le système lymphatique ou sanguin pour aller envahir les tissus et les organes adjacents et distaux comme les ganglions lymphatiques, l'os, le foie, les poumons, et même le cerveau. Cette phase de métastase ou de progression est caractérisée par la perte de l'adhérence entre les cellules, et entre cellules et matrice extra-cellulaire (Pommier, 2010; Loubeau, 2012).

2.6 La classification du cancer de la prostate

Les tumeurs prostatiques sont classées en différents types et la classification se base sur deux critères principaux : l'origine, et l'aspect morphologique. La classification OMS (Organisation Mondiale de la Santé) des tumeurs de la prostate est présentée dans l'annexe I.

2.6.1 La classification pTNM

Proposée par Denois, entre 1943 et 1952, et est utilisée pour classer tout cancer selon le degré de son extension anatomique. Chaque lettre symbolise la présence ou l'absence ainsi que la propagation de la tumeur :

- **T** : pour tumeur primitive et l'existence d'une éventuelle extension locale ;
- **N** : pour node (ganglion), qui indique la présence ou bien l'absence de ganglions lymphatiques envahis ;
- **M** : indique la présence ou bien l'absence de métastases (Loubeau, 2012).

La classification TNM est un système qui évalue le stade de la tumeur prostatique aussi que le pronostic, ce qui permet de mettre une stratégie thérapeutique adaptée (Al Nakousi, 2011) (Annexe II).

2.6.2 Le score de Gleason

En présence d'un cancer, le pathologiste examine des échantillons histologiques de tissu prostatique afin de déterminer le grade de la tumeur. Ce grade indique à quel point le tissu tumoral diffère du tissu prostatique normal. Il permet de prévoir la vitesse d'évolution/de

progression de la tumeur. Les tumeurs dont le grade est élevé ont tendance à se développer et à progresser plus vite que celles dont le grade est faible. Le score de Gleason est un système d'attribution d'un grade aux tumeurs. Le pathologiste attribue un grade de 1 à 5 à chaque zone du cancer (Figure 9). Le score de Gleason est obtenu en additionnant les deux grades les plus fréquents ou en additionnant le grade le plus fréquent et le grade le plus élevé. Les scores de Gleason vont de 2 à 10. Les tumeurs de score 2 à 4 (bien différenciées) sont qualifiées de cancers de bas grade de malignité, celles de 5 à 7 sont des cancers de grade intermédiaire (moyennement différenciées) et les scores de 8 à 10 correspondent aux cancers de prostate de haut grade (peu ou pas différenciées), les plus agressifs et évolutifs. Cette classification est très approximative, car fortement dépendante du praticien effectuant la lecture des lames, reste pourtant l'outil de diagnostic le plus fiable actuellement (Al Nakousi, 2011). Les caractéristiques histopathologiques de chaque grade tumoral prostatique sont présentées dans l'annexe III.

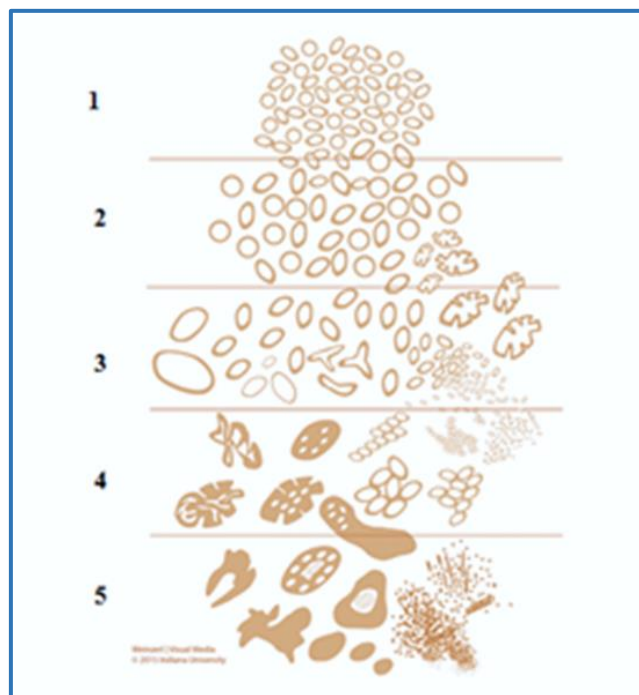


Figure 9 : Schéma représentant le score de Gleason modifié selon l'ISUP (2015 with permission from Indian University) (Humphrey *et al*, 2016).

2.6.3 Le grade ISUP

Le grade ISUP (International Society of Urological Pathology) et le score de Gleason sont recommandés à pratiquer sur des biopsies. Le grade ISUP n'est pas validé pour les prostatectomies (Comparo *et al*, 2017) (Tableau 2).

Tableau 2: Corrélation entre Score de Gleason et le Grade ISUP (Comparo *et al*, 2017).

Score de Gleason	Grade ISUP
6(3+ 3)	Grade 1
7(3+4)	Grade 2
7(4+3)	Grade 3
8(4+4) et 8(5+3)	Grade 4
9 et 10	Grade 5

L'OMS en 2016 a mis un score de Gleason modifié, le tableau correspondant est présenté dans l'annexe IV.

2.6.4 La corrélation entre le grade ISUP et pronostic

- Grade ISUP 1 : pas de métastases, excellent pronostic
- Grade ISUP 2 : il existe un peu de risque de métastases
- Grade ISUP 2 et 3 : meilleure distinction entre les 2 groupes de score de Gleason 7
- Grade ISUP 4 : meilleur pronostic que le grade ISUP 5
- Grade ISUP 5 : pas de différences entre les scores de Gleason 9 et 10.

Remarque

Le grade ISUP a été mis en évidence en 2014 et validé par l'OMS en 2016, ce grade vient remplacer le score de Gleason (Comparo *et al*, 2017).

2.7 Les caractéristiques histologiques

2.7.1 Les lésions précancéreuses PIN

Les PIN de hauts grades sont associées avec un grand risque de cancer, elles sont caractérisées par :

- noyaux augmentés de volume et fortement nucléolés ;
- présence de l'assise basale ;
- une architecture conservée, avec une grande taille des canaux, lumière dilatée, et revêtement pluristratifié, basophiles en forme de touffes, micropapillaire ou cribriforme.

2.7.2 Les adénocarcinomes prostatiques

Les critères de reconnaissance du cancer prostatique sont :

- le contenu des lumières glandulaires est caractérisé par des sécrétions éosinophiles, mucus et cristalloïde ;
- glandes carcinomateuses rigides ;
- une désorganisation au niveau architectural ;
- aspect d'infiltration du tissu prostatique ;
- augmentation du volume nucléaire ;
- nucléole proéminent ;
- absence de l'assise basale ;
- engainements périnerveux ;
- micronodules de collagènes ou aspect gloméruloïde.

2.7.3 Les lésions de diagnostic non formel (foyer suspect)

C'est le cas où il existe un foyer d'acini suspect mais ne présentant pas tous les critères du carcinome afin de pouvoir faire le diagnostic. Il est recommandé de mentionner la dénomination de « foyer de prolifération microglandulaire atypique suspect de malignité sans pouvoir l'affirmer dans la limite de ces biopsies » (Comparo *et al*, 2017).

2.7.4 Les lésions pièges

2.7.4.1 L'atrophie glandulaire

- A faible grossissement: architecture lobulaire conservée, tubes glandulaires non rigides ;
- Petites glandes, bordées par un épithélium aplati, situées dans un tissu fibreux, parfois inflammatoire ;
- Présence de l'assise basale ;
- En cas d'atrophie partielle avec un cytoplasme étalé latéralement de part et d'autre du noyau, une expression de la racémase souvent faible peut être observée.

2.7.4.2 L'hyperplasie des cellules basales

- Foyer bien limité ;
- Petites glandes bordées par un épithélium dont l'assise basale est pluristratifiée, formant des massifs pleins et comblant la lumière glandulaire ;
- Cellules basophiles, avec noyau rond petit nucléole ;
- Positivité des marqueurs des cellules basales.

2.7.4.3 L'hyperplasie cribriforme à cellules claires

- Foyer nodulaire ;
- Architecture cribriforme ;
- Cellules pales, cubiques ou cylindriques avec un noyau petit et un petit nucléole ;
- Observé surtout dans la zone de transition.

2.7.4.4 L'adénose (Atypical Adenomatous Hyperplasia: AAH)

- Foyer bien limité, d'acini de petite taille, bordé par des cellules claires ;
- Noyaux peuvent être augmentés de volume voire nucléolés ;
- Présence de l'assise basale, continue ou discontinue, sur quelques glandes ;
- Rarement observé sur les biopsies (sauf celles intéressant la zone de transition), le diagnostic est parfois trompeur avec un adénocarcinome bien différencié.

2.7.4.5 L'adénose sclérosante

- Lésion rare de la zone de transition ;
- Prolifération bien limitée de glandes bien formées avec une membrane basale hyaline épaissie, avec des cellules isolées dans le stroma; des nucléoles proéminents sont possibles ;
- L'immunohistochimie peut montrer une métaplasie myoépithéliales des cellules basales qui peuvent exprimer la PS100.

2.7.4.6 Les modifications post-thérapeutiques

- L'hormonothérapie peut entraîner au niveau du parenchyme prostatique non tumoral une atrophie glandulaire, une vacuolisation des cellules glandulaires, donner un aspect clarifié aux cellules, une hyperplasie des cellules basales et une métaplasie malpighienne ou urothéliale ;
- Après hormonothérapie, on peut observer une fausse impression d'augmentation artéfactuelle du grade de Gleason, une pycnose nucléaire et une vacuolisation cytoplasmique ;
- La radiothérapie (externe ou curiethérapie) modifie également le tissu tumoral et non tumoral. Le cancer prostatique maintient son profil racémase+/p63- après radiothérapie, cela permet son identification sur des biopsies faites en cas de suspicion de récurrence (Allory *et al*, 2016);
- Il ne faut pas effectuer le score de Gleason après radiothérapie ou hormonothérapie.

2.8 Le traitement du cancer prostatique

Le traitement adapté pour un homme atteint d'un CaP dépend de plusieurs paramètres associés : le degré d'extension, l'agressivité de la tumeur, la valeur du PSA, l'âge et l'espérance de vie ainsi que les effets secondaires du traitement. Les démarches thérapeutiques préconisées pour les différents stades sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Traitements recommandés en fonction du bilan d'extension (Dayon, 2008)

Stade		Recommandations thérapeutiques
Localisé	T1-T2 N0-NX, M0	surveillance prostatectomie radicale radiothérapie curiethérapie
Localement avancé	T3-T4 N0-NX, M0	prostatectomie radicale radiothérapie + hormonothérapie hormonothérapie seule
Métastatique	T1-T4 N1, M0-M1	hormonothérapie
Échappement hormonal		chimiothérapie

2.8.1 Les traitements des cancers localisés

2.8.1.1 La surveillance

Quand la tumeur a une évolution lente et le patient est âgé avec une espérance de vie de moins de 10 ans, une surveillance active périodique est proposée avec le dosage du PSA, le TR et la biopsie prostatique (Cazoulat, 2013).

2.8.1.2 La prostatectomie radicale

Correspond à l'ablation de la glande prostatique et des vésicules séminales (Cazoulat, 2013), et est proposée aux patients dont l'espérance de vie est égale ou supérieure à 10 ans. Cet acte chirurgical est réservé pour des CaP qui n'ont pas envahi le tissu péri-prostatique ou avec dissémination dans l'espace extra-prostatique avec un stade T3a (Ficcara *et al*, 2009). Un curage ganglionnaire est effectué lorsque le risque est intermédiaire ou élevé.

2.8.1.3 La radiothérapie

Cette technique utilise des photons de haute énergie qui permet la destruction des cellules cancéreuses à travers une irradiation focalisée sur la prostate. Quel que soit le stade du cancer (Niaf, 2012; Cazoulat, 2013), ce traitement est adressé aux patients avec une espérance de vie de plus de 10 ans.

2.8.1.4 La curiethérapie

Encore appelée la brachythérapie, cette thérapie consiste à une implantation définitive des grains d'iode I¹²⁵ à l'intérieur de la prostate à travers la voie trans-périnéale avec un contrôle échographique endorectal. Elle est pratiquée à tout âge mais une espérance de vie de 10 ans est pertinente (Salomon *et al*, 2010; Loubeau, 2012).

2.8.2 Les traitements des cancers avancés et métastatiques

2.8.2.1 L'hormonothérapie

Constitue le traitement de référence pour les CaP avancés et métastatiques. Une prostate normale est androgène-dépendante à l'instar du cancer où le développement des cellules tumorales nécessite la présence des androgènes. L'hormonothérapie a pour but de bloquer la production des hormones ainsi que l'élimination de leurs actions, ce qui entraîne la régression de la tumeur (Pommier, 2010 ; Loubeau, 2012).

2.8.2.2 La chimiothérapie

Cette thérapie est préconisée pour les cancers de prostate métastatiques en échappement hormonal, elle vise à alléger les douleurs (Niaf, 2012).

2.9 Les nouveaux bio-marqueurs : gènes et protéines

2.9.1 Le Prostate Cancer Associated 3

Le gène *Prostate Cancer Associated 3 (PCA3)*, initialement nommé *Differential Display Clone 3 (DD3)*, est localisé sur le chromosome 9 en position 9q21.22 et exprimé uniquement dans la glande prostatique. Le gène *PCA3* est composé de 4 exons, son exon 2 est souvent exclu par épissage alternatif, le *PCA3* comprend 3 sites de polyadénylation alternatif au niveau de l'exon 4 (4a, 4b et 4c) donnant lieu à 3 transcrits. Les codons stops sont abondants dans sa séquence génomique et son ARN messager est non codant.

Chez un homme atteint d'un cancer de prostate, le *PCA3* est fortement surexprimé dans le tissu prostatique cancéreux par rapport au tissu sain de la prostate (Bussemakers *et al*, 1999).

En 2003, Hessels *et al* ont décrit le test *PCA3* qui nécessite d'appliquer un massage de la prostate suivi d'une collecte des sédiments urinaires issus du premier jet, ce qui permet le recueil des cellules prostatiques dans les urines à partir desquelles les ARN totaux sont extraits. Les transcrits *PCA3* et *PSA* sont quantitativement déterminés en utilisant un protocole adapté pour chacun des transcrits et le score est ensuite déterminé selon les taux d'ARNm de *PCA3* et de *PSA* selon la formule suivante :

$$\text{ARNm PCA3/ ARNm PSA} \times 1000.$$

Le score PCA3 est un test de diagnostic moléculaire très utile qui permet de prendre la décision de refaire une biopsie ou de l'éviter dans le cas où elle est jugée non nécessaire (Hessels *et al*, 2003).

Le seuil cliniquement utilisé est de 35 mais celui recommandé par la Food and Drug Administration (FDA) est de 25. Quand le score $PCA3 < 25$ la probabilité de biopsie positive est réduite. L'utilisation optimale du score PCA3 fait intervenir plusieurs paramètres cliniques et biologiques comme : l'âge, le toucher rectal, les antécédents de biopsies et le volume de la prostate (Roumiguié, 2013).

2.9.2 La fusion *TMPRSS2-ETS* (Transmembrane Protéase Serine 2/E26 Transformation-Specific)

En 2005, Tomlin *et al* ont étudié 29 échantillons de prostatectomie totale, ils ont trouvé que 23 des pièces portent la fusion génique *TMPRSS2-ETS*, ce qui signifie que la plupart des cancers prostatiques étudiés étaient porteurs de cette fusion dont le plus souvent est la *TMPRSS2-ERG* (Transmembrane Protéase Serine 2/ETS Related Gene), qui résulte de la fusion du promoteur situé dans la région 5' du gène *TMPRSS2* avec la région 3' du gène *ERG* (Figure 10). Influencée par les androgènes, cette fusion génique conduit à une surexpression de la protéine *TMPRSS2-ERG* provoquant ainsi la dérégulation des gènes cibles de *ERG*. En plus, elle est fortement produite par les cellules prostatique cancéreuses hormono-sensibles.

Le gène *TMPRSS2* est localisé sur le chromosome 21 et code pour une sérine protéase dont l'expression est régulée par les androgènes. Les gènes de la famille ETS (*ERG*, *ETV1*, *ETV4*) sont situés sur le même chromosome et sont impliqués dans les voies de signalisation régulant la croissance et la différenciation cellulaire (Tomlin *et al*, 2005; Puyo, 2011). Il a été constaté une corrélation entre le nombre de transcrits de la fusion *TMPRSS2-ERG* et l'élévation des taux de PSA, le stade pathologique ainsi que le score de Gleason (Roumiguié, 2013). Par ailleurs, l'isoforme (*TMPRSS2* exon 2-*ERG* exon 4) a été trouvé exprimer par des cellules cancéreuses hautement agressives et l'isoforme (*TMPRSS2* exon 2-*ERG* exon 3) a été associé à un mauvais pronostic après une prostatectomie radicale et à l'invasion des vésicules séminales (Puyo, 2011). Après massage de la glande prostatique chez des patients ayant un CaP localisé, les urines sont recueillies et la présence des transcrits de fusion peuvent être mises en évidence en utilisant la technique PCR (Molinié *et al*, 2008).

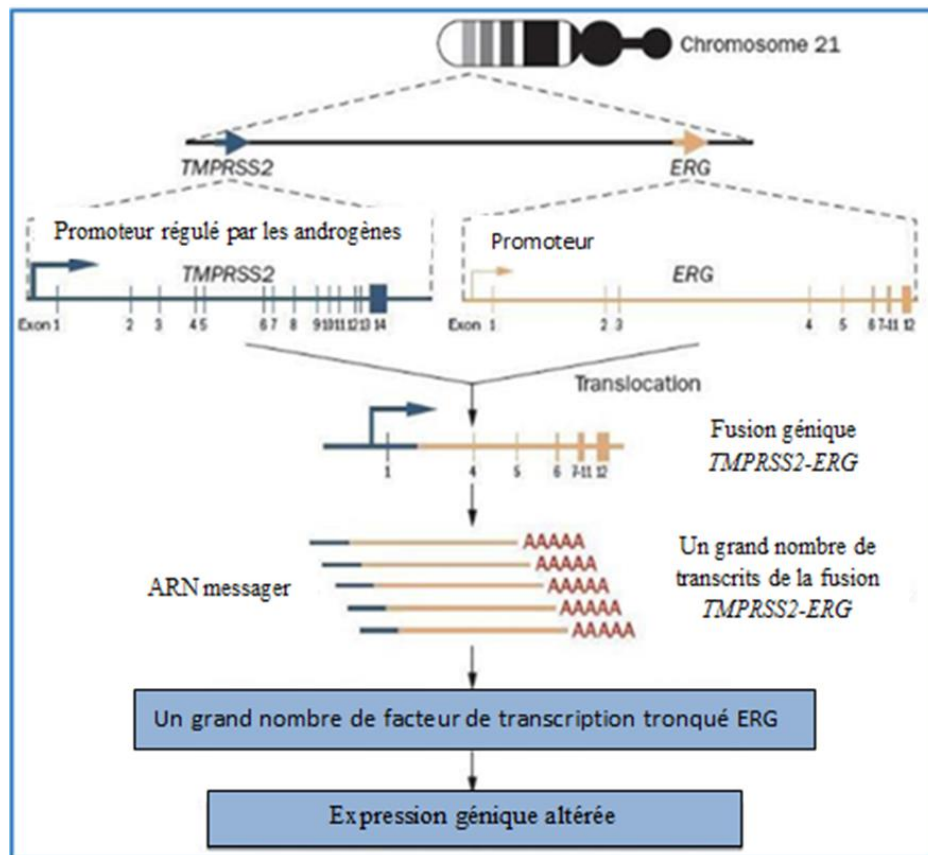


Figure 10: Formation du gène de fusion *TMPRSS2-ERG* (Puyo, 2011).

2.9.3 L'index PHI (Prostate Health Index)

La glande prostatique synthétise le PSA qui est libéré sous la forme active dans le liquide séminal afin d'assurer la liquéfaction du sperme. Suite à une action protéolytique, le PSA sera inactivé et passera dans la circulation sanguine sous une forme libre. Tandis que la fraction restante de PSA actif qui n'était pas protéolysée passe aussi dans la circulation sanguine sous une forme complexée particulièrement à l'alpha I anti-chymotrypsine.

Dans la circulation sanguine il y a trois formes de PSA libres : PSA inactif, PSA bénin et le pro PSA. Dans une prostate normale, le pro PSA subit une maturation dans les lumières glandulaires et se transforme en PSA actif. En revanche, dans une prostate tumorale, cette maturation est réduite due à l'altération de la membrane basale ce qui permet le passage du pro PSA vers le sang, aussi il se produit un clivage du pro PSA par la trypsine et la kallikreine humaine 2 (hK2), ce qui génère l'isoforme (-2) pro PSA, qui est présente dans le sérum avec une concentration très élevée (Roumiguié, 2013). Il a été observé que les taux du pro PSA et de la (-2) pro PSA sont élevés dans le tissu prostatique cancéreux par rapport à un tissu prostatique sain.

$$\text{L'index PHI} = ([-2] \text{ proPSA} / \text{f PSA}) / \sqrt{(\text{PSA})}$$

3. La génétique de la carcinogenèse prostatique

Le rôle de diverses altérations génétiques et épigénétiques impliquées dans les différentes phases de la carcinogenèse prostatique sont soulignés par les observations effectuées sur des traits génétiques héréditaires (Annexe V) et par la mise en évidence d'altérations dans des cas de cancers sporadiques. Différentes altérations ont été identifiées dans des cellules prostatiques cancéreuses et qui concernent les anomalies chromosomiques, les pertes d'hétérozygotie, les gains de matériels chromosomiques, l'hyperméthylation des promoteurs, les récepteurs aux androgènes, les télomérases et de plusieurs catégories de gènes : gènes impliqués dans l'apoptose, dans le contrôle de la prolifération cellulaire, gènes de réparation de l'ADN, les gènes codant pour les enzymes impliqués dans les différents processus métaboliques au sein de la prostate, et ceux qui codent pour les protéines d'adhésion cellulaire, les facteurs angiogéniques et les métalloprotéinases impliquées dans les mécanismes d'invasion et de métastases (Fournier *et al*, 2004).

3.1 Les altérations géniques impliquées durant l'évolution du cancer prostatique

Plusieurs altérations géniques ont été incriminées d'avoir un rôle durant l'évolution du CaP, un certain nombre d'entre eux ont été observées durant la phase d'initiation tandis que d'autres ont été constatées durant la phase de promotion et de progression.

3.1.1 Les altérations géniques impliquées durant la phase d'initiation

3.1.1.1 Le gène homéotique *NKx3.1*(NK3 homeobox 1)

La phase d'initiation de la carcinogenèse prostatique est caractérisée par la perte du gène homéotique *NKx3.1*, qui se localise en 8p21.2, ce gène suppresseur de tumeur code pour un facteur de transcription impliqué dans la régulation négative de la croissance des cellules épithéliales de la prostate. En plus, ce gène est probablement impliqué dans la différenciation des cellules prostatiques saines car sa perte conduit à la déformation des canaux prostatiques, ainsi qu'à l'altération des fonctions sécrétrices (De Marzo *et al*, 2007 ; Loubeau, 2012).

3.1.1.2 Le gène *CDKN1B* (Cyclin Dependent Kinase inhibitor 1B)

Le gène suppresseur de tumeur *CDKN1B* est localisé en 12p13.1 et code pour la protéine p27 qui inhibe les CDK (kinase cycline dépendante). Dans les stades primaires des cancers prostatiques, un allèle est fréquemment délété (De Marzo *et al*, 2007).

3.1.1.3 L'oncogène MYC (MYC proto-oncogene)

L'oncogène *MYC* situé en 8q24.21, code pour un facteur de transcription régulant plusieurs gènes qui sont impliqués dans la prolifération, la senescence, l'apoptose et le métabolisme cellulaire. Son surexpression peut directement entraîner la transformation cellulaire (De Marzo *et al*, 2007).

3.1.2 Les altérations géniques impliquées durant la phase de promotion et de progression

3.1.2.1 Le gène PTEN (Phosphatase and TENsin homolog)

La perte de la région 10q23 est très fréquente dans les cancers de la prostate, cette région renferme le gène *PTEN* situé en 10q23.31, ce gène suppresseur de tumeur est impliqué dans la suppression de la prolifération cellulaire et favorise l'apoptose, sa perte conduit à l'activation des kinases PI3K et AKT (PhosphoInositide 3-OH Kinase, Protein Kinase B) ce qui rend les cellules insensibles à l'apoptose. Il a été observé qu'un allèle est souvent délété dans les cancers primaires et des mutations sont également retrouvées dans les stades primaires et les stades avancés (les lésions métastatiques). Au cours des phases avancées du développement tumoral, la perte du gène *PTEN* favorise l'envahissement des cellules cancéreuses vers d'autres sites (De Marzo *et al*, 2007 ; Loubeau, 2012).

- La fusion génique *PTEN* et *TMPRSS2/ERG*

La perte du gène *PTEN* est associée à la fusion génique *TMPRSS2/ERG*, cette fusion survient suite à une délétion ou bien à un réarrangement chromosomique retrouvé dans tous les stades d'évolution de ce cancer. Elle a été observée dans 50% des cancers de la prostate (De Marzo *et al*, 2007 ; Loubeau, 2012).

3.1.2.2 Le gène Rb (Rétinoblastome)

Dans la phase de progression, la perte de la région 13q (Loubeau, 2012) a des conséquences graves, puisqu'elle renferme le gène suppresseur de tumeur Rb qui code pour une phosphoprotéine de 110 kDa ayant comme fonction, la régulation de la transition entre les phases G1-S du cycle cellulaire, et régule aussi la croissance et la différenciation, et est également impliquée dans la régulation de l'apoptose des cellules prostatiques (Zhao *et al*, 1997), sa délétion conduit à des anomalies du développement et à la formation des carcinomes invasifs (Wang *et al*, 2000).

3.1.2.3 Le gène *p53* (tumor protein p53)

Dans les stades avancés des cancers de prostate, il a été observé la perte du gardien du génome « p53 » qui est un gène suppresseur de tumeur positionné en 17p13.1. Il possède plusieurs fonctions comme : l'induction de l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire et assure la stabilité génomique. Des mutations sont retrouvées dans 50% des stades avancés et les cancers de prostate réfractaires aux hormones (Brooks *et al*, 1996; De Marzo *et al*, 2007). La perte des deux gènes *p53* et *Rb* conduit à la formation des carcinomes métastatiques (Zhou *et al*, 2006).

3.1.2.4 Les gènes de régulation du cycle cellulaire

La progression du cycle cellulaire est assurée par les complexes Cyclines/Cdk dont l'activité est régulée par des protéines inhibitrices, Cdk_i (Cyclin-dependent kinase inhibitor). Dans une prostate saine, il y a un équilibre entre prolifération et apoptose, cela est dû à la régulation de l'expression des Cdk_i, tandis que la dérégulation de l'expression de ces dernières représente un évènement clé dans la progression des cancers de la prostate. Des études ont identifié la perte de fonction de l'inhibiteur de Cdk4 qu'est la p27 dans environ 50% des CaP. Ils ont observé que son expression diminue au fur et à mesure que le grade tumoral augmente (Loubeau, 2012).

3.1.2.5 Le gène *Bcl-2* (B-cell lymphoma 2)

Le gène *Bcl-2*, code pour une protéine impliquée dans la régulation de l'apoptose exprimé uniquement par les cellules basales d'une glande prostatique saine (Hockenbery *et al*, 1991). En cas de cancer, il a été constaté une surexpression de la *Bcl-2* qui est associée avec la croissance androgéno-indépendante (Raffo *et al*, 1995).

3.1.2.6 Le gène de récepteurs aux androgènes

Le gène *AR* (récepteur aux androgènes) est situé sur le chromosome X en position Xq12, code pour le récepteur aux androgènes, ce locus est amplifié ou muté dans le cancer avancé et réfractaire aux hormones. Ce facteur de transcription favorise l'expression des gènes qui interviennent dans la phase de progression du cancer prostatique (Suzuki *et al*, 2003 ; De Marzo *et al*, 2007).

3.2 Les autres gènes impliqués dans la carcinogénèse prostatique

Les oncogènes *ETV1-4* (ETS variant 1-4) situés respectivement en 7p21.2, 19q13.12, 1q23.1, 17q21.31, codent pour les facteurs de transcription ETS-like 1-4. Leur fusion avec le

gène régulateur des androgènes survient suite à un réarrangement chromosomique identifié dans tous les stades du développement de ce cancer.

La télomérase qui est impliquée dans le maintien de la fonction des télomères et l'immortalisation cellulaire est activée dans la plupart des cancers prostatiques. Les dysfonctionnements des télomères contribuent à l'instabilité chromosomique, et des raccourcissements ont été observés dans 90% des PIN et des cancers prostatiques.

Le gène *GSTP1* (Glutathion-S-Transférase P1) est localisé en position 11q13.2, et code pour une enzyme de détoxification des carcinogènes. Il a été observé que ce gène est inactivé dans plus de 90% des cancers suite à une hyperméthylation somatique au niveau des îlots CpG (De Marzo *et al*, 2007).

Le gène *HOXB13* (homeobox B13) est un membre du groupe HOXB, localisé en 17q21.32. Ce gène homéotique code pour un facteur de transcription ayant un rôle important dans le développement de la glande prostatique. Le variant *HOXB13* G84E est associé avec un risque augmenté du cancer de la prostate héréditaire (Ewing *et al*, 2012).

Le gène *NBS1* (Nijmegen Breakage Syndrome 1) est localisé en position 8q21. La protéine codée par ce gène joue un rôle dans la réparation des dommages de l'ADN. Il a été mis en évidence que la mutation 657del5 du gène *NBS1* est impliquée dans l'étiologie du cancer prostatique chez des cas sporadiques et héréditaires (Cybulski *et al*, 2004).

3.3 Les polymorphismes géniques et cancer de la prostate

Plusieurs polymorphismes génétiques ont été identifiés comme étant associés au cancer de la prostate (Cussenot et Cancel-Tassin, 2004) (Annexe VI).

3.3.1 Le gène *MTHFR* (méthylène tétrahydrofolate réductase)

En 1998, Goyette *et al*, ont localisé le gène *MTHFR* en position 1p36.3, qui s'étend sur 2,2 kb et renferme 11 exons (Goyette *et al*, 1998) (Figure 11).

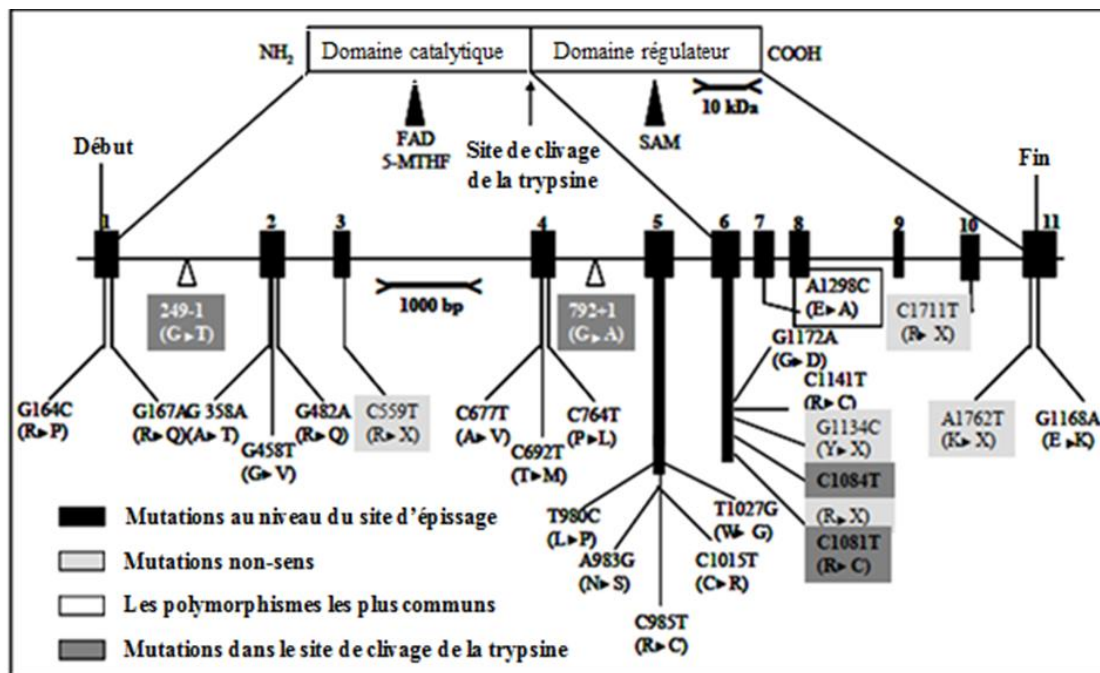


Figure 11: Structure schématique du gène, des polymorphismes et de la protéine MTHFR (Gos et Szpecht-Potocka, 2002).

Le gène *MTHFR* code pour une enzyme nommée la 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase, qui joue un rôle crucial dans le métabolisme des folates, ces derniers sont indispensables pour la méthylation de l'ADN, la synthèse des nucléotides et l'intégrité génomique (Reljic *et al*, 2007). Une activité anormale de cette enzyme peut entraîner le développement du cancer en affectant la synthèse, la méthylation et la réparation d'ADN (Johansson *et al*, 2007).

La MTHFR catalyse la conversion irréversible du substrat 5,10-méthylène-tétrahydrofolate ($\text{CH}_2\text{-H}_4$ folate) en 5-méthyl-tétrahydrofolate ($\text{CH}_3\text{-H}_4$ folate) (Guenther *et al*, 1999; Johansson *et al*, 2007) (Figure 12). Le substrat 5,10-MTHF assure la synthèse du désoxythymidine monophosphate (dTMP) à partir du désoxyuridine monophosphate (dUMP). L'augmentation du dTMP dans la provision nucléotidique minimise l'incorporation du dUMP dans la séquence d'ADN, ce qui réduit les cassures double brins. Le produit 5-MTHF assure la méthylation de l'acide aminé qu'est l'homocystéine en méthionine, réaction par laquelle, le donneur du groupement carbone est synthétisé, le S-adenosyl-méthionine (SAM), essentiel pour les réactions de méthylation (Van Guelpen *et al*, 2006; Johansson *et al*, 2007).

L'hypométhylation de l'ADN peut provoquer l'activation des oncogènes et l'instabilité génomique. Il a été observé que l'hyperméthylation joue un rôle important durant la carcinogénèse prostatique. La méthylation des îlots CpG dans le promoteur du gène *GSTP1*

entraîne la perte de son expression, par conséquent, le développement du cancer prostatique (Johansson *et al.*, 2007).

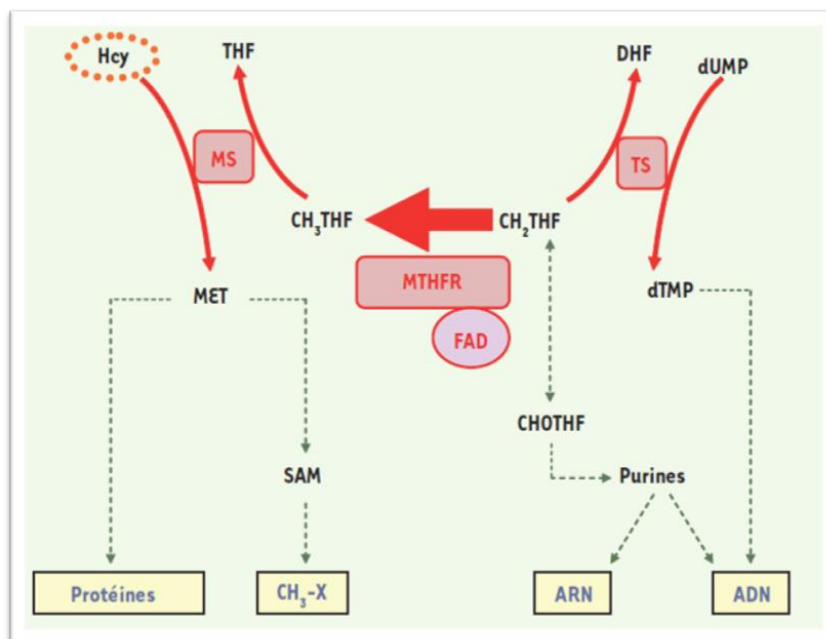


Figure 12 : Répercussions métaboliques de l'activité de la MTHFR.

CH₂THF, 5,10-méthylène tétrahydrofolate ; CH₃THF, 5-méthyltétrahydrofolate ; Hcy, l'homocystéine ; MET, méthionine ; FAD, Flavin Adénine Dinucléotide qui est le cofacteur de la MTHFR ; MS, méthionine synthase ; TS, thymidylate synthase ; THF, tétrahydrofolate ; DHF, dihydrofolate ; CHOTHF, 10-formyltétrahydrofolate ; SAM, S-adenosyl méthionine (Leclerc et Rosen, 2007).

Il existe deux polymorphismes sur le gène *MTHFR* qui sont les plus communs et les mieux décrits : le C677T et l'A1298C. Le premier polymorphisme C677T, correspond à la substitution d'une cytosine en une thymine, au niveau de l'exon 4 du gène *MTHFR*, en position 677 et se traduit sur la séquence protéique par la substitution d'une alanine en une valine, en position 222. Le polymorphisme C677T se localise à la base du site de fixation au cofacteur Flavin-Adénine-Dinucléotide (FAD) du gène *MTHFR* et génère une enzyme thermolabile. L'allèle 677T a été associé à un taux élevé d'homocystéine plasmatique, ce qui augmenterait le risque de maladies cardiovasculaires et des malformations congénitales, notamment celles du tube neural. In vitro, les homozygotes 677TT n'ayant que 30% de l'activité enzymatique normale et les hétérozygotes 677CT n'ayant que 60% de l'activité enzymatique normale en comparant avec l'homozygote 677CC (Leclerc et Rosen, 2007; Dorgham, 2015).

Le deuxième polymorphisme A1298C, correspond à la substitution d'une Adénine en une cytosine au niveau de l'exon 7, et qui se traduit sur la séquence protéique par la

substitution de l'acide aminé glutamate en alanine au niveau du codon 429. Ce polymorphisme se localise au niveau du domaine régulateur S-adenosyl-méthionine de l'enzyme MTHFR. La fixation de la S-adenosylméthionine (SAM) entraîne un changement de conformation de l'enzyme MTHFR qui, à son tour inhibe son activité enzymatique. Il a été observé une réduction de 40% dans l'activité enzymatique chez les porteurs de l'homozygote 1298CC par rapport au type sauvage (Dorgham, 2015).

3.3.2 Le gène XRCC4 (X-ray cross complementing group 4)

Le gène *XRCC4*, est localisé sur le chromosome 5q14.2, et code pour une protéine de 336 acides aminés (Tao *et al*, 2016). Le gène *XRCC4* joue un rôle important dans le maintien de la stabilité génomique. De même, son activité anormale joue un rôle clé dans la carcinogénèse. Le transcrit comprend 8 exons. 61776 variants ont été décrits dans la littérature. La protéine codée par ce gène fonctionne avec l'ADN ligase IV et la protéine kinase ADN-dépendante dans la réparation des cassures double brin de l'ADN (système de réparation NHEJ « non-homologous end-joining »). Cette protéine joue un rôle à la fois dans la jonction d'extrémité non homologue et dans l'achèvement de la recombinaison V (D) J. Les mutations de ce gène peuvent provoquer une petite taille, une microcéphalie et un dysfonctionnement endocrinien. L'épissage alternatif génère plusieurs variantes de transcription (Wu *et al*, 2010). Son expression est ubiquitaire au niveau des testicules, les ganglions lymphatiques et dans 25 autres tissus.

La protéine est formée d'un domaine N-terminal principal avec une tête globulaire (Acides aminés de 1-119) et d'un domaine C-terminal (la tige) (Murray *et al*, 2015) (Figure 13).

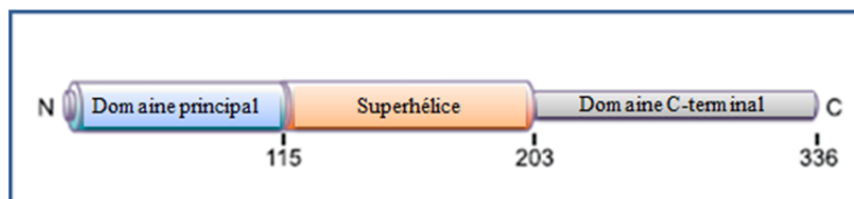


Figure 13 : Représentation schématique des différents domaines de la protéine XRCC4 (Murray *et al*, 2015).

3.3.2.1 La réparation des cassures doubles brins

Quotidiennement huit cassures doubles brins (CDB) surviennent spontanément (Huguet, 2010). Les CDB constituent un danger considérable pour la cellule, car elles peuvent entraîner des réarrangements au niveau du chromosome ou la perte de l'information génétique conduisant à la mort de la cellule ou même au déclenchement d'un processus de

carcinogénèse (Despras, 2006). Une cellule met en place deux mécanismes principaux pour la réparation des CDB :

- la voie de réparation des extrémités non-homologues et,
- la réparation par recombinaison homologue (RH).

Celui dans lequel la protéine XRCC4 est impliquée est le mécanisme NHEJ. La voie NHEJ constitue le mécanisme prédominant de réparation des CDB chez les mammifères (Madjed, 2009). Cette voie est impliquée aussi dans la recombinaison V(D)J : V (Variable), D (Diversity) et J (Joining) (Huguet, 2010). La voie NHEJ est active durant tout le cycle cellulaire. Pour les cellules qui ne se divisent pas, ce mécanisme représente la voie unique de réparation des CDB (Berthelot, 2014).

3.3.2.2 Mécanisme du système de réparation NHEJ et rôle de la protéine XRCC4

- La reconnaissance des CDB

La réparation des CDB commence d'abord par la reconnaissance du site de cette dernière, l'hétérodimère Ku composé des sous-unités Ku70 et Ku80 et la protéine DNA-PKcs (DNA-Protein Kinase catalytic subunit), représentent le complexe de reconnaissance appelé DNA-PK (Figure 14). L'hétérodimère Ku est caractérisé par une forte affinité pour les extrémités de l'ADN, ce complexe se fixe sur chaque côté de la CDB en formant un anneau, et assure leurs protection (Huguet, 2010; Vera, 2012; Berthelot, 2014). Une fois fixé, le Ku recrute la DNA-PKcs, qui sera activée par autophosphorylation. La fixation de la DNA-PKcs sur l'hétérodimère Ku libère l'extrémité de l'ADN qu'il entoure. Ensuite, tous les facteurs impliqués dans le mécanisme NHEJ se regroupent rapidement en formant un complexe au niveau du site de la CDB (Blanca, 2008; Vera, 2012; Berthelot, 2014).

- Résection des extrémités de la CDB

Le complexe de reconnaissance DNA-PK recrute la nucléase Artemis, qui après activation par les kinases (ATM et le complexe DNA-PK) génère la résection des simples brins situés de part et d'autre de la CDB. Cette résection entraîne la perte de l'information génétique, pour cela le NHEJ est un mécanisme de réparation infidèle (Blanca, 2008; Huguet, 2010). Alternativement, les simples brins d'ADN générés par la cassure double brin pouvant servir comme matrice afin d'en construire les brins manquants par les ADN polymérases μ et λ , et Tdt (Terminal deoxynucleotidyl transferase) (Rojowska, 2013).

- **Ligation**

La ligature des extrémités résultantes après résection est effectuée par le complexe ADN ligase IV/ XRCC4/ XLF (XRCC4-Like Factor, le XLF est aussi nommé Cernunnos) (Vera, 2012), Le XLF assure la liaison entre le complexe de reconnaissance des CDB « DNA-PK » avec le complexe XRCC4-LigIV (Rojowska, 2013). Le XLF assure l'augmentation de la processivité de l'ADN ligase IV. Le rôle de la protéine XRCC4 est de stabiliser l'ADN ligase IV avec l'ensemble des protéines impliquées dans le système NHEJ au niveau du site de la CDB (Berthelot, 2014). Après l'achèvement de ligature des extrémités ; l'hétérodimère Ku se détache de la double hélice d'ADN entraînant ainsi le détachement des autres protéines (Vera, 2012).

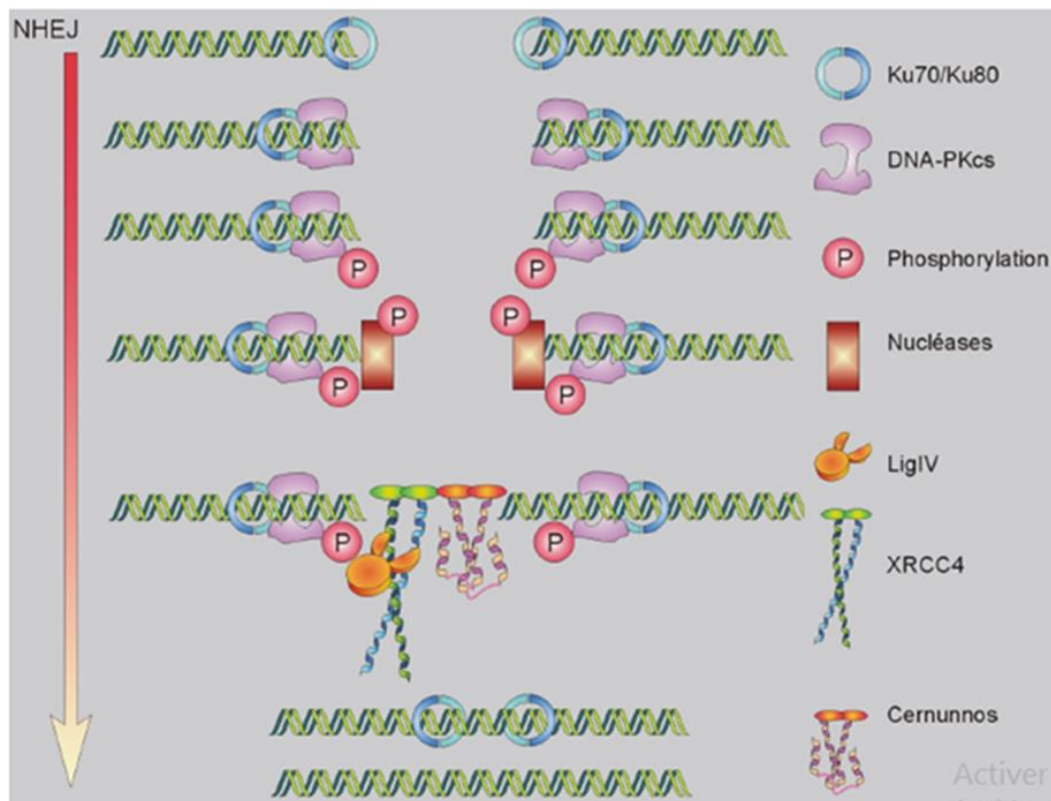


Figure 14: Rôle de la protéine XRCC4 dans la réparation des extrémités non-homologues chez les mammifères (Vera, 2012).

3.3.2.3 Implication du système NHEJ dans la recombinaison V(D)J

Cette voie est impliquée aussi dans la recombinaison V(D)J, mécanisme important pour la formation d'une grande variété d'anticorps nécessaires pour le bon fonctionnement du système immunitaire. La recombinaison V(D)J; correspond au réarrangement des gènes codant les immunoglobulines et les récepteurs de cellules T, qui s'effectue par coupure et religature des deux brins de la double hélice, ce qui permet la réorganisation des exons qui

codent les domaines variables des immunoglobulines ainsi que les récepteurs des lymphocytes T. En effet, dans les cellules lymphocytaires immatures T et B, les protéines RAG1 (V(D)J recombination-activating protein 1) et RAG2 (V(D)J recombination-activating protein 2) induisent des cassures double brins aux niveaux des séquences RSS (Recombination Signal Sequence) bordant les gènes V, D et J, de part et d'autre de la CDB il y aura formation de structures en épingles à cheveux qui seront résolues par la nucléase Artemis. Par la suite les polymérase μ et λ ajoutent aléatoirement quelques nucléotides aux extrémités de la CDB, et pour combler, l'enzyme Tdt (terminal deoxynucleotidyl transferase), ajoute quelques N nucléotides ; d'où vient la grande diversification d'anticorps. En fin, le complexe « Ligase IV, XRCC4 et XLF » assure la ligature des extrémités (Huguet, 2010; Simoneau, 2012; Roy, 2015).

3.3.2.4 Répercussion du mauvais fonctionnement du système de réparation NHEJ

Le système NHEJ est non seulement essentiel dans la préservation de l'intégrité génomique mais il est primordial dans le développement fonctionnel du système immunitaire. Un mauvais-fonctionnement de cette voie peut provoquer une immunodéficience sévère dû à l'incapacité de former des immunoglobulines fonctionnelles et des récepteurs de cellules T. D'autre part, la persistance des CDB non réparées peut conduire à l'augmentation des translocations chromosomiques, ce qui pourrait être à l'origine de plusieurs types de cancers. Des mutations dans les protéines : ligase IV, XRCC4, DNA-PKcs se manifestent par une immunodéficience sévère, ainsi qu'un retard de croissance. En plus, les mutations dans la DNA-PKcs sont associées avec des désordres neurologiques sévères. Les mutations touchant Artemis se manifestent par une immunodéficience et des hémopathies malignes lymphoïdes dans certains cas (Roy, 2015).

3.3.2.5 Le polymorphisme XRCC4 G-1394T

Le polymorphisme G-1394T est situé dans la région promotrice à -1394pb en amont du gène *XRCC4*. Les polymorphismes localisés aux niveaux des régions promotrices pourraient influencer le niveau d'expression des gènes en raison que le promoteur est le responsable de la régulation de l'expression génique (Chang *et al*, 2008). Ainsi, ces SNP pourraient mener à la production de protéines avec une capacité anormale, ce qui provoque plusieurs défaillances. Quand le gène de réparation de l'ADN est exprimé avec un niveau anormal, tous les gènes qui interviennent par la suite seront affectés, entraînant ainsi un dysfonctionnement de toute la voie de réparation. Par conséquent, une activité abaissée du

système de réparation ce qui augmente la possibilité de l'apparition de cancer et d'autres maladies (Chang *et al*, 2008). Ce polymorphisme a fait l'objet de plusieurs recherches précédentes (Cifci *et al*, 2011; Ming-Zhong *et al*, 2015; Datkhile *et al*, 2016).

MÉTHODOLOGIE

1. Population d'étude

Une étude transversale analytique de type cas-témoins a été réalisée sur 120 patients atteints d'un cancer de la prostate et sur 101 témoins présumés en bonne santé sur une période de 5 ans allant d'Octobre 2012 à Décembre 2016.

1.1 Recrutement des patients

Il s'agit de sujets atteints d'un cancer de la prostate que ce soit sporadique ou héréditaire, tous stades confondus. Les patients proviennent de différentes régions de l'Algérie qui ont été admis au niveau du service d'Urologie et de Transplantation Rénale à l'établissement hospitalier spécialisé d'Uro-Néphrologie de Constantine, dont le diagnostic a été confirmé par un médecin anatomopathologiste et le stade a été déterminé selon la classification TNM. Tous les patients qui ont été diagnostiqués durant ces cinq années d'étude ont été inclus. Seuls les patients ayant eu une transfusion sanguine ont été exclus.

1.2 Recrutement des témoins

Il s'agit de sujets de sexe masculin volontaires en bonne santé apparente au moment du prélèvement et qui ont été sélectionnés d'une façon aléatoire et appariés aux patients selon l'âge et la région géographique. Les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate ont été exclues de cette étude.

2. Collecte et analyse des données

Les données relatives à chaque sujet recruté ont été enregistrées en utilisant un questionnaire, pour patient (Annexe VII et VIII), et pour témoin (Annexe IX et X).

Pour chacun des 120 patients, nous avons relevé les principaux paramètres suivants : l'âge, la profession, l'origine géographique, le statut tabagique, la consommation d'alcool, les antécédents familiaux, le TR, le taux de PSA, les résultats anatomopathologiques ainsi que le stade d'extension de la tumeur.

Pour chacun des 101 témoins, nous avons enregistré les paramètres suivants : l'âge, la profession, l'origine géographique, le statut tabagique et la consommation d'alcool.

Les paramètres étudiés chez les deux populations témoins et patients : moyenne d'âge, la variance et l'écart-type ont été calculés par **Excel**. Ainsi, nous avons utilisé le logiciel **Epi info version 6.0** pour déterminer s'il existe une relation entre les polymorphismes C677T de la MTHFR et G-1394T du gène *XRCC4* et le cancer de la prostate. Un tableau de contingence a été établi pour le calcul de l'odds ratio. Le caractère malade/non malade est présenté en

colonne et le statut exposé/non exposé en ligne (Tableau 4). L'odds ratio constitue une mesure d'association entre un facteur de risque et une maladie.

Tableau 4: Tableau de contingence

	Malade	Non malade	Total
Exposé	a	b	a+b
Non exposé	c	d	c+d
	a + c	b+d	a+b+c+d

L'odds ratio se calcule par la formule suivante : $OR = a/b / c/d$

L'intervalle de confiance

À travers une analyse statistique, le degré de certitude du paramètre étudié est évalué par une estimation. L'intervalle de confiance sert à limiter l'estimation entre deux valeurs dont on peut être sûr à 95 % que la valeur réelle existe.

P value

Pour une valeur P inférieure à 0,05, l'association est déclarée statistiquement significative.

3. Méthodes utilisées

3.1 Etude anatomopathologique

L'étude anatomopathologique a concerné 72 tumeurs prostatiques diagnostiquées sur fragments biopsiques et pièces de prostatectomie radicale au niveau du service d'anatomopathologie de l'Établissement Hospitalier Spécialisé d'Uro-Néphrologie, Daksi de Constantine.

3.1.1 Protocole

3.1.1.1 Recueil du prélèvement, enregistrement et fixation

À l'arrivée du prélèvement au laboratoire que ce soit sec ou contenu dans du sérum salé, il est enregistré et placé dans des boîtes hermétiques pré-numérotées (un numéro d'identification unique sur le flacon de fixation, sur les cassettes et les lames) et fixé dans le formol tamponné à 10% (Annexe XI). Les prélèvements doivent être immergés et non flottants. La durée de la fixation varie selon la taille des prélèvements recueillis ; 2 heures pour les biopsies prostatiques, entre 24 à 48 heures pour une prostate entière (prostatectomie).

La fixation est une étape primordiale qui déterminera la qualité d'examen. Ainsi, elle permet de garder les prélèvements dans un état aussi proche que l'état vivant. Elle doit être immédiatement effectuée après le (les) prélèvements afin d'empêcher la dessiccation, l'autolyse cellulaire et la contamination par des microorganismes.

Les prélèvements sont placés dans des blocs et ensuite sur les lames dans le but de les examiner à l'aide d'un microscope équipé d'un appareil photo numérique relié à un micro-ordinateur.

3.1.1.2 Macroscopie

Les pièces opératoires sont mesurées, pesées, disséquées et une description morphologique minutieuse est notée de toute lésion observée macroscopiquement.

Après la fixation, des coupes sont effectuées et seront déposées dans des cassettes, fermées et placées dans un bocal contenant le formol, par la suite, elles seront traitées dans l'automate (traitement des tissus). Une procédure adaptée (Comparo *et al*, 2017) est suivie pour chaque type de prélèvement :

Résection Transurétrale de la prostate (RTUP)

- Peser les copeaux
- Inclusion dans des blocs en utilisant 8 blocs ; 1 à 2 g par bloc (les recommandations varient concernant le nombre de blocs d'inclusion).

Adénomectomie prostatique par voie haute (de découverte fortuite d'un cancer)

- Peser et mesurer
- Couper en tranches de 3 mm d'épaisseur.
- Utiliser un bloc pour 10 g du matériel prélevé (en favorisant les prélèvements périphériques).

Biopsies prostatiques

Au moins 12 biopsies sont recommandées, deux par sextant (Annexe XII) :

- Apex latéral et postérieur
- Corps moyen latéral et postérieur
- Base latérale et postérieure

D'autres biopsies ciblées peuvent être réalisées en cas d'anomalies observées sur échographie ou IRM. Pour chaque site, une ou plusieurs biopsies arrivent au laboratoire dans un flacon

contenant le formol, étiqueté, en précisant le siège de (des) biopsies. Il est recommandé de mettre une biopsie par cassette et les niveaux de coupes sont au minimum au nombre de 2.

Prostatectomie radicale

Après l'orientation de la pièce, le protocole de Stanford est suivi (Annexe XIII).

- Ablation des vésicules séminales ;
- Pesage de la glande ;
- Retrait des clips et des agrafes ;
- Mesure de la hauteur de l'apex à la base des vésicules séminales en prenant en considération le diamètre transversal et le diamètre antéro-postérieur ;
- L'encrage : utilisation d'au moins deux couleurs (à droite et à gauche) ce qui permet de distinguer facilement le tissu sous le microscope ;
- Dépôt de la prostate sur la face postérieure ;
- Réalisation des coupes perpendiculaires.

La prise en charge d'une pièce de prostatectomie dépend de plusieurs critères :

- l'apex

L'existence de tumeur dans l'apex est fréquente. La coupe s'effectue perpendiculairement avec une épaisseur de 5 mm, le côté droit est séparé du côté gauche, ensuite, les deux cotés sont coupés perpendiculairement.

- la base

Au niveau du côté antérieur de la base se trouve le col vésical, la coupe se fait en emportant ce dernier d'une façon perpendiculaire au trajet de l'urètre avec une épaisseur de 5 mm. Par la suite, la tranche est coupée de la même méthode suivie pour l'apex.

- les lobes prostatiques

De l'apex vers la base, des tranches de 3 mm d'épaisseur sont coupées perpendiculairement à la face postérieure en incluant les deux lobes (droit et gauche) séparément, après chaque tranche est recoupée en 2,3 ou 4 parties selon la taille de la glande. Si les cassettes sont assez grandes, il suffit d'inclure les tranches sans les couper.

- les vésicules séminales

La base des vésicules séminales est incluse. L'inclusion des canaux déférents n'est pas nécessaire.

Remarque : l'inclusion en totalité de la prostate permet d'évaluer le volume et l'extension de la tumeur, ainsi le score de Gleason. En revanche, l'inclusion partielle est faite en raison des coûts.

3.1.1.3 Circulation en automate

Les cassettes contenant les prélèvements sont incluses dans un panier qui pourrait contenir jusqu'à 100 blocs dans un automate préalablement programmé (16 heures) assurant la déshydratation et l'éclaircissement tissulaire permettant ainsi leurs infiltration par la paraffine. Le traitement des tissus s'effectue d'une manière automatique à l'aide d'un automate, celui-ci comporte 12 bacs :

- 7 bacs d'alcool (éthanol) avec une concentration croissante (l'alcool est utilisé pour la déshydratation des tissus).
- 3 bacs de xylène pour éliminer les traces d'alcool (désalcoolisation) et clarifier les tissus.
- 2 bacs de paraffine pour solidifier les prélèvements.

L'automate est équipé d'un programmeur qui permet de faire passer les paniers remplis de cassettes d'un bac à l'autre d'une manière automatique.

3.1.1.4 Inclusion et confection des blocs de paraffine

La paraffine est une substance homogène et solidifiable qui pénètre à l'échelle cellulaire, l'objectif est de confectionner des blocs de paraffine dans lesquels sont inclus les prélèvements à étudier, en utilisant des moules, ce qui facilite l'obtention de coupes fines.

Une console d'inclusion est composée de :

- un bac de paraffine avec un distributeur de paraffine
- un bac à moules avec une surface de travail
- une plaque froide (-12°).

Procédure d'inclusion

- Mettre les cassettes contenant le tissu déshydraté dans le bac ;
- Placer les moules dans le bac de préchauffage (60°) ;
- Ouvrir les cassettes, prendre le (les) prélèvements à l'aide d'une pincette et le (les) placer au milieu du moule en inox.
- Choisir le moule de taille adaptée avec celle du prélèvement, le placer sous la vanne du distributeur et remplir de paraffine jusqu'à la hauteur nécessaire.
- Déplacer le moule vers la plaque froide, afin que la paraffine se solidifie rapidement
- Démouler le bloc contenant le prélèvement enrobé.

3.1.1.5 Coupure par le microtome

Le refroidissement des blocs solidifiés par la paraffine permet de conférer une rigidité aux prélèvements, permettant ainsi de faire des coupures grâce au microtome rotatif manuel. Après dégrossissement qui est effectué afin d'en éliminer l'excès de la paraffine, le bloc est coupé en un ruban fin de 3-5 μm .

3.1.1.6 Étalement sur lames

- Étaler délicatement le ruban sur lames numérotées portant le même numéro du bloc qui se relâche grâce à la gélatine (Annexe XIV) déposée auparavant sur la lame.
- Mettre les lames sur une plaque chauffante à 40°C afin que la coupe s'adhère bien à la lame.
- Les placer dans l'étuve à 37°C pour éliminer la paraffine.

3.1.1.7 Coloration

La coloration permet de mieux distinguer les constituants tissulaires, elle est procédée d'une façon manuelle selon le protocole suivant :

- dissolution de la paraffine (déparaffinage) dans 3 bacs de xylène pendant 10 minutes chacun ;
- réhydratation des lames dans les 3 bacs d'alcool (alcool absolu 100°, 95°, 70°) nécessaire avant la coloration pour éliminer le xylène et le remplacer par l'eau ;
- rinçage à l'eau de robinet ;
- coloration des noyaux (en bleu violacé) dans un bac de colorant basique qui est l'hématoxyline de Harris (Annexe XV) pendant 5 minutes ;
- rinçage à l'eau de robinet ;
- coloration du cytoplasme (en rose ou rouge) dans un bac de colorant acide d'éosine pendant 5 minutes (Annexe XVI);
- rinçage à l'eau de robinet ;
- déshydratation des lames dans 3 bacs d'alcool (à 70° puis 95°, alcool absolu 100°) ;
- rinçage dans 3 bacs de xylène pendant 5 minutes chacun.

3.1.1.8 Montage

Le montage consiste à protéger le prélèvement étalé sur une lame et coloré contre les traumatismes et le dessèchement en collant une lamelle (24 x 60 mm) dont la fixation est assurée par une résine telle l'Eukitt. Les lames sont laissées sécher à température ambiante.

3.1.1.9 Lecture

La lecture se fait sous le microscope afin d'en définir le diagnostic. La démarche de la lecture des lames repose sur les critères suivants :

Sur une cystoprostatectomie,

- type histologique de la tumeur selon l'OMS,
- définir le score de Gleason,
- envahissement ganglionnaire et/ou des autres organes prélevés,
- embole vasculaire sanguin et lymphatique,
- envahissement de la limite exérèse, de l'espace périprostatique, des nerfs périprostatiques,

Sur les biopsies, le nombre et la longueur des biopsies analysées, taille du tissu envahi.

3.2 Etude moléculaire

L'étude moléculaire a été effectuée au niveau du laboratoire de biologie et de génétique moléculaire du CHU de Constantine. L'ensemble des patients et des témoins inclus dans cette étude ont été soumis au génotypage moléculaire. Cet examen ne peut être entrepris qu'après avoir recueilli leurs consentements éclairés.

3.2.1 Extraction de l'ADN

Le prélèvement sanguin recommandé pour l'extraction d'ADN est recueilli dans des conditions stériles par une ponction veineuse dans un tube vacutainer EDTA (Acide Ethylène Diamine Tétra-Acétique), en quantité de 6 à 10 ml, au niveau du service d'urologie.

À partir du sang total, l'ADN contenu dans les leucocytes a été extrait et isolé de ces derniers en appliquant la méthode au NaCl qui consiste à utiliser une solution hypotonique qui provoque la lyse des globules rouges, par la suite le détergent Sodium Dodécyle Sulfate (SDS) a été ajouté et permet la lyse des enveloppes nucléaires des cellules nucléées. Dans le lysat, l'ADN génomique ainsi libéré est associé aux différentes protéines nucléaires qui seront digérées et éliminées par l'ajout de la protéinase K. Après élimination des protéines, l'éthanol absolu est ajouté au surnageant récupéré et conduit à la formation de la méduse d'ADN par précipitation. Après séchage à température ambiante, la méduse est resuspendue dans de l'eau bidistillée et conservée à 4°C ou -20°C (Le protocole d'extraction d'ADN est détaillé dans l'Annexe XVII, et la préparation des solutions nécessaires est décrite dans l'Annexe XVIII).

3.2.2 Estimation de la pureté et de la concentration des extraits d'ADN

Une estimation de la pureté de l'ADN extrait est nécessaire pour une bonne amplification génique et pour une action efficace des enzymes de restriction lors de la digestion des produits de PCR.

La pureté de l'ADN est estimée par spectrophotométrie. L'ADN est caractérisé avec un spectre d'absorption des UV maximum à 260 nm, alors que les protéines absorbent à 280 nm. Les échantillons d'ADN extrait sont dilués au 1/100 (10 µl de l'ADN dans 990 µl de l'eau stérile), ensuite chaque échantillon est exposé aux longueurs d'onde de 260 nm et 280 nm et les densités optiques seront définies par spectrophotométrie.

Un rapport (R) des DO (densités optiques) : DO à 260 nm/DO à 280 nm est réalisé. Si le rapport est compris entre $1,6 < R \leq 2$, l'échantillon d'ADN est considéré comme pur. Une valeur supérieure à 2 témoigne d'une contamination par les ARN et une valeur inférieure à 1,6 d'une contamination protéique.

La densité optique à 260 nm permet de déterminer la concentration de l'ADN des solutions diluées au 1/100^{ème}. Sachant qu'une unité de densité optique (1U DO) est équivalente à 50 µg/ml d'ADN, la concentration s'obtient en effectuant le calcul suivant :

$$\text{La concentration (}\mu\text{g/ml)} = \text{facteur de dilution (100)} \times \text{DO à 260 nm} \times 50 \mu\text{g/ml.}$$

3.2.3 Génotypage du polymorphisme C677T de la MTHFR

La technique utilisée pour le génotypage du polymorphisme C677T est la PCR/RFLP (Polymerase Chain Reaction)/ (Restriction Fragment Length Polymorphism).

La préparation du mélange réactionnel de la PCR a été réalisée comme indiquée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5: Composants nécessaires pour l'amplification de l'exon 4 du gène *MTHFR*

Composant	Vol par µl/ tube de PCR
Tampon 10 X sans MgCl ₂	5
dNTP (2mM)	5
MgCl ₂ (25 mM)	5
Oligo F (100 pmol/ µl)	0,2
Oligo R (100 pmol/µl)	0,2
Taq polymérase	0,4
H ₂ O Δ	33,2

Les amorces utilisées encadrant la région à amplifier sont :

Amorce sens : 5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA- 3'

Amorce anti sens : 5'- AGGACGGTGCGGTGAGAGTG- 3'

Les réactions de PCR ont été réalisées dans un volume total de 50 µl (49 µl du mélange réactionnel et 1 µl d'ADN). Le mélange a été soumis à une amplification dans un thermocycleur dans lequel est enregistré le programme d'amplification suivant :

- un premier cycle de dénaturation initiale de 94°C pendant 5 minutes ;
- suivie de 35 cycles d'amplification, chaque cycle comprend une dénaturation de l'ADN pendant 30 secondes à 94°C, une hybridation des amorces sur l'ADN simple brin pendant 30 secondes à 65°C et une élongation à 72°C pendant 30 secondes;
- un dernier cycle de 10 minutes à une température de 72°C pour une élongation terminale.

3.2.3.1 Contrôle des produits de PCR

La vérification de l'ADN amplifié est réalisée sur un gel d'agarose à 1,5% qui a été préparé comme suit :

- 100 ml de tampon TBE 1X (Annexe XIX) sont mélangés avec 1,5 g d'agarose.
- 10 µl de Bromure d'Ethidium (BET) sont ajoutés au gel. Ce dernier s'intercale entre les bases nucléiques à l'intérieur de la double hélice rendant ainsi l'ADN fluorescent suite à son exposition aux UV.

Dans chaque puits du gel ont été déposés 10 µl du produit de PCR mélangés avec 3 µl de Bleu de Bromophénol (BBP), qui fait alourdir les fragments et permet de repérer le front de migration. La cuve d'électrophorèse est ensuite soumise à un champ électrique de 120 volts pendant 1 heure. Après la migration, le gel est exposé aux rayons UV.

Le fragment amplifié de 198 pb a été digéré avec l'enzyme de restriction *HinfI* à 37°C pendant une nuit. 10,2 µl du milieu réactionnel de la digestion sont ajoutés aux 30 µl du produit de PCR (Tableau 6).

Tableau 6: Préparation du mélange réactionnel de la digestion

Réactif	Vol en µl / tube de digestion
H ₂ O Δ	4
Tampon 10X	5
<i>HinfI</i>	1
BSA (Bovine Sérum Albumine)	0,2

L'enzyme de restriction *HinfI* produite par la bactérie « *Haemophilus influenzae* », reconnaît et clive la séquence G/ANTC :

5'...G/ANTC...3'

3'...CTNA/G...5'

Site de restriction de l'enzyme *HinfI* (d'après REBASE)

Les produits digérés ont été visualisés après séparation par électrophorèse sur gel d'agarose à 3% en présence d'un marqueur de taille de 100 pb pendant 1 heure et demi.

3.2.4 Génotypage du polymorphisme G-1394T du gène *XRCC4*

Une PCR digestion a été également réalisée pour le génotypage du polymorphisme G-1394T du gène *XRCC4*. Les séquences des amorces utilisées sont :

Amorce sens : 5'-GATGCGAACTCAAAGATACTGA-3'

Amorce Anti-sens : 5'-TGTAAGCCAGTACTCAAACCTT-3'

Les composants du mélange réactionnel pour amplifier la région d'intérêt sont mentionnés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7: Composants nécessaires pour l'amplification de la région cible du gène *XRCC4*.

Composant	Vol par µl/ tube de PCR
dNTP (0,2mM final)	4
Tampon 10 X	2,5
Oligo F (100 ng/ µl)	2,5
Oligo R (100 ng /µl)	2,5
Taq DNA 5U/µl	0,2
MgCl ₂ (1,5mM final)	0,75
H ₂ O Δ	10,05
ADN 20 à 50 ng/µl	2,5
Total	25

Chaque tube de PCR de 0,2 ml contient 22,5 µl du mélange réactionnel et 2,5 µl d'ADN pour un volume total de 25 µl. Les tubes de PCR sont mis dans un thermocycleur préalablement programmé pour l'amplification selon les conditions suivantes :

- une dénaturation initiale de 5 minutes à 94°C.
- 35 cycles, avec trois étapes successives :
 - dénaturation à 94°C de 30 secondes
 - hybridation à 51°C pendant 30 secondes

- élongation à 72°C pendant 30 secondes
- Extension finale à 72°C pendant 10 minutes

Les étapes de la préparation du gel d'agarose à 1,5% et le dépôt des produits de PCR ainsi que la visualisation sous UV sont les mêmes que celles appliquées pour le génotypage du polymorphisme C677T de la MTHFR.

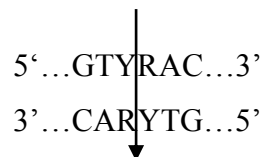
3.2.4.1 Digestion des produits de PCR

Dans chaque micro-tube contenant déjà 15 µl du produit de PCR, 4,5 µl du mélange de digestion sont ajoutés (Tableau 8).

Tableau 8: Mélange réactionnel nécessaire pour la digestion

Composant	Vol en µl / tube de digestion
H ₂ O Δ	2
10X M Buffer	2
<i>HincII</i>	0,5

HincII (*HindIII*) est une enzyme de restriction produite par la bactérie « *Haemophilus influenzae* » qui après reconnaissance de la séquence GTY/RAC génère une coupure avec des bouts francs :



Site de restriction de l'enzyme *HincII* (*HindIII*) (d'après REBASE)

Les tubes sont ensuite incubés pendant une nuit dans une étuve réglée à 37°C. Le lendemain, les tubes sont ouverts pour faire concentrer les produits de digestion et désactiver l'enzyme, la température de l'étuve est augmentée à 65°C. Les produits de digestion sont contrôlés dans un gel d'agarose à 3%. Un marqueur de taille de 100 pb a été utilisé pour comparer la taille des fragments obtenus. Le système d'électrophorèse est soumis à un voltage de 120 pendant 1 heure et demi de temps.

RÉSULTATS

1. Données épidémiologiques

120 patients atteints d'un CaP et 101 témoins présumés sains sont inclus dans cette étude.

1.1 Distribution selon l'âge

Nous avons réparti l'ensemble de la population étudiée (patients et témoins) selon l'âge (Tableau 9).

Tableau 9: Répartition des patients et des témoins selon l'âge

Tranche d'âge (ans)	Patients (120)		Témoins (101)		Khi^2	<i>p-value</i>
	N	(%)	N	(%)		
50-59	17	14,16	21	20,79	3,26	0,19
60-69	47	39,16	44	43,56		
≥70	56	46,66	36	35,64		

Dans notre population, l'âge des patients et des témoins est compris entre 49-89 ans, avec une moyenne d'âge de $68,32 \pm 7,56$ ans et de $66,62 \pm 8,31$, respectivement. Le CaP touche les hommes à partir de 50 ans. La plupart des patients ont été diagnostiqués à l'âge de 60 ans et plus et la tranche d'âge la plus représentée est celle de 70 ans et plus, avec une fréquence de 46,66%.

1.2 Distribution selon la région géographique

Les patients recrutés dans cette étude proviennent de 5 régions géographiques différentes (Est, centre, nord, hauts plateaux, littoral méditerranéen) et de 15 villes de l'Algérie. Les témoins proviennent de 4 régions géographiques (Est, nord, hauts plateaux, littoral méditerranéen) et de 9 villes (Tableau 10).

Tableau 10: Classification des patients et des témoins en fonction de l'origine géographique

Ville	Patients	Témoins	Ville	Patients	Témoins
Constantine	68	76	Jijel	9	1
Batna	15	2	Skikda	3	14
Souk Ahras	1	/	Biskra	1	/
Guelma	1	/	Oum El Bouaghi	4	/
Mila	9	3	Bordj Bou Arreridj	1	2
Tébessa	2	1	Annaba	1	/
Sétif	2	1	M'sila	1	/
Bejaia	2	1			

1.3 Distribution selon la profession

Nous avons réparti l'ensemble de la population étudiée (patients et témoins) selon la fonction (Tableau 11).

Tableau 11: Répartition des patients et des témoins selon la profession

Fonction	Patients	Témoins	Fonction	Patients	Témoins
Journaliste	1	/	Plombier	2	/
Enseignant	10	9	Ouvrier	8	12
Médecin	1	1	Maçon	9	/
Comptable	2	1	Commerçant	13	8
Prothésiste	2	/	Peintre	1	/
Directeur	1	/	Mécanicien	1	/
Surveillant	2	2	Chauffagiste	1	/
Fonctionnaire	42	14	Gendarme	1	1
Infirmier	/	3	Cuisinier	4	4
Couturier	1	1	Soudeur	1	1
Menuisier	/	3	Chauffeur	12	2
Agriculteur	5	1	Non précisé	/	38

Au moment de l'entretien, nous avons interrogé les patients et les témoins de leurs fonctions exercées avant de prendre la retraite. Nous avons constaté que les fonctionnaires sont les plus fréquents parmi les patients, avec une fréquence de 35%. Pour les autres patients, la fonction est très variée, mais les plus observées après la catégorie des fonctionnaires sont : les commerçants, les chauffeurs, les enseignants, les maçons et les ouvriers avec les pourcentages suivants : 10, 83%, 10%, 8,33%, 7,5%, 6,66%.

2. Données cliniques et paracliniques

2.1 Répartition selon le statut tabagique

2.1.1 Tabac fumé

L'association entre le risque du CaP et la consommation de tabac fumé est présentée dans le tableau 12.

Tableau 12: Répartition des patients et des témoins selon la consommation du tabac fumé

	Patients (120)		Témoins (101)		Khi ²	<i>p-value</i>
	N	%	N	%		
Fumeurs	61	50,83	36	35,64	5,25	0,07
Ex-fumeurs	16	13,33	16	15,84		
Non-fumeurs	43	35,83	49	48,51		

Environ 50,83% des patients étaient fumeurs tandis que 35,64% des témoins fumaient au moment de l’interrogatoire ou avaient arrêté depuis moins de 2 ans. 13,33% des patients et 15,84% des témoins sont des ex-fumeurs. La proportion des non-fumeurs est de 35,83% chez les cas et de 48,51% chez les témoins. Selon les résultats statistiques obtenus, la valeur *p* est supérieure à 0,05.

2.1.2 Tabac à chiquer

L’association entre le risque du CaP et la consommation du tabac à chiquer est présentée dans le tableau 13.

Tableau 13: Répartition des patients et des témoins selon la consommation du tabac à chiquer

Consommation du tabac à chiquer	Patients (120)		Témoins (90)		Khi ²	<i>p-value</i>
	N	%	N	%		
Consommateurs	28	23,33	11	12,22	3,50	0,06
Non-consommateurs	92	76,66	79	87,77		

Parmi les 101 témoins recrutés, nous avons uniquement les données de 90 hommes présumés sains. Environ 23,33% des patients étaient consommateurs de tabac à chiquer contre 12,22% des témoins. La proportion des non-consommateurs de ce type de tabac est de 76,66% chez les patients et de 87,77% chez les témoins. Selon les résultats obtenus, la valeur *p* est supérieure à 0,05.

2.2 Répartition selon la consommation d’alcool

L’association entre le risque du cancer de la prostate et la consommation d’alcool est présentée dans le tableau 14.

Tableau 14: Répartition des patients et des témoins selon la consommation d'alcool

	Patients (120)		Témoins (101)		Khi ²	p-value
	N	%	N	%		
Alcooliques	5	4,16	0	0	16,26	0,0002
Ex-alcooliques	33	27,5	10	9,90		
Non-alcooliques	82	68,33	91	90,09		

Environ 4,16% des patients étaient des buveurs d'alcool (buveurs au moment de l'interrogatoire). 27,5% des cas et 9,90% des témoins sont des ex-alcooliques. La fréquence des non-buveurs est de 68,33% chez les patients et de 90,09% chez les témoins. Selon les résultats statistiques obtenus, la valeur *p* est inférieure à 0,05.

2.3 Répartition des patients en fonction des antécédents médicaux

Parmi les 120 patients ayant un cancer de la prostate, 57 hommes présentaient d'autres pathologies (Tableau 15).

Tableau 15 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux

Antécédents médicaux	N	%
HTA	31	25,83
DNID (Diabète type 2)	9	7,5
DID (Diabète type 1)	10	8,33
Cardiaque	7	5,83
Aucun	63	52,5
Total	120	100

Nous avons observé que l'effectif le plus élevé des patients ayant des antécédents médicaux est celui de l'HTA avec un pourcentage de 25,83%. Ensuite, les patients ayant un diabète de type 1 avec 8,33%, et le diabète type 2 avec 7,5%. L'effectif le plus faible est celui des patients avec une maladie cardiaque représenté par 5,83%.

2.4 Répartition des patients selon les antécédents familiaux du CaP

Parmi les 120 patients atteints du cancer de prostate, 25 d'entre eux avaient des antécédents familiaux ce qui représente une fréquence de 20,83%. Il a été constaté que parmi les 25 patients présentant des antécédents familiaux, 17 (68%) présentaient uniquement un (des) antécédent (s) de premier degré, 2 patients présentaient à la fois des antécédents du 1^{er} et du deuxième degré (8%), 1 patient (4%) présentait uniquement un antécédent du 2^{ème} degré, 3

(12%) présentaient uniquement un (des) antécédent (s) de 3^{ème} degré et 2 patients (8%) présentaient à la fois un antécédent de 3^{ème} et 4^{ème} degré (Tableau 16).

Tableau 16: Répartition des patients selon les antécédents familiaux du CaP

Patient	Antécédents familiaux du 1 ^{er} degré	Antécédents familiaux du 2 ^{ème} degré	Antécédents familiaux du 3 ^{ème} degré	Antécédents familiaux du 4 ^{ème} degré
1	Père et 1 frère			
2	1 frère			
3	1 frère			
4	2 frères			
5	1 frère			
6	1 frère			
7	Père et 1 frère			
8			Cousin	Fils d'un cousin
9	Frère	Oncle		
10		Grand père		
11	Père et 1 frère	Oncle		
12	1 frère			
13	1 frère			
14			3 cousins	
15			Oncle de la mère	Cousin du père
16			Oncle de la mère	
17			2 Cousins : oncle du père, 2 oncles de la mère	
18	1 frère			
19	1 frère			
20	1 frère			
21	3 frères			
22	1 frère			
23	1 frère			
24	1 frère			
25	3 frères			

2.5 Répartition des patients selon le résultat du toucher rectal

La répartition des patients selon le résultat du toucher rectal est présentée dans le tableau 17.

Tableau 17: Répartition des patients selon le résultat du toucher rectal

Toucher rectal	N	%
Normal	30	25
Anormal	90	75
Total	120	100

Un grand nombre de patients avait un toucher rectal suspect ou anormal au moment du diagnostic, ce qui représente 75 % des hommes atteints.

2.6 Répartition des patients selon les taux de PSA

Le tableau 18 décrit la répartition des patients selon les taux de PSA au moment du diagnostic.

Tableau 18: Répartition des patients selon les taux du PSA

Taux de PSA	N	%
Niveaux de PSA au moment du diagnostic (ng/ml)		
<4	3	2,5
4-10	9	7,5
10-50	38	31,66
≥50	70	58,33

Plus de la moitié des patients (58,33%) avaient des niveaux de PSA au moment du diagnostic supérieurs à 50 ng/ml. 31,66% avaient un taux compris entre 10 et 50 et 7,5% avec un taux entre 4 et 10 ng/ml.

2.7 Répartition des patients selon le score de Gleason

La répartition des patients selon les résultats du score de Gleason est présentée dans le tableau 19.

Tableau 19: Répartition des patients selon le score de Gleason

Score de Gleason	N	%
Bien différencié	/	/
Moyennement différencié	36	50
Peu ou pas différencié	36	50

A partir des dossiers médicaux des patients nous n'avons pu récupérer que 72 score de Gleason. Nous avons observé le même effectif de patients ayant des adénocarcinomes moyennement différenciés et peu ou pas différenciés. Les adénocarcinomes bien différenciés n'ont pas été observé chez ces 72 patients.

2.8 Répartition des patients selon le stade d'avancement du cancer de la prostate

Le tableau 20 décrit la répartition des patients selon l'extension de la tumeur au moment du diagnostic.

Tableau 20: Répartition des patients selon le stade d'avancement du cancer prostatique

Stade du cancer	N	%
Stades précoces (T1, T2)	43	35,83
Stades avancés et métastases à distances	77	64,16

Nous avons constaté que 64,16% de nos patients étaient à un stade avancé et métastatique à distance contre 35,83% qui étaient à un stade précoce.

2.9 Répartition des patients selon le traitement suivi au moment de l'entretien

Le tableau ci-dessous montre le type de traitement suivi au moment de l'entretien.

Tableau 21: Répartition des patients selon le traitement suivi au moment de l'entretien

Traitement suivi	N	%
Hormonothérapie	51	42,5
Chimiothérapie	58	48,33
Prostatectomie radicale	2	1,67
Sous surveillance	9	7,5
Total	120	100

Nous avons noté que les patients sous hormonothérapie et chimiothérapie sont les plus fréquents dans notre population malade, 42,5% et 48,33%, respectivement. L'hormonothérapie et la chimiothérapie représentent les deux traitements de référence pour les cancers avancés et métastatiques avec des taux de PSA très élevés. 1,67% des patients ayant subi une prostatectomie radicale et 7,5% étaient sous surveillance médicale.

3. Données anatomo-pathologiques

Après un TR anormal et un dosage du taux de PSA souvent élevé, le diagnostic de malignité est confirmé par des biopsies prostatiques, en donnant un score de Gleason pour les biopsies mais plus de détails pour les pièces de prostatectomie radicale en indiquant le statut des limites chirurgicales encrées ; curage ganglionnaire et le stade pTN. L'existence d'éventuelles engainements péri-nerveux ou de possible infiltration tumorale de l'espace extra-prostatique est également précisée.

A l'aide d'un microscope relié à un ordinateur équipé d'un logiciel de traitement d'image, nous avons obtenu des prises de vue histologiques d'un tissu prostatique sain et pathologique en précisant à chaque fois le grade de la tumeur par l'utilisation du score de Gleason, les photographies sont présentées ci-dessous :

3.1 Prostate normale

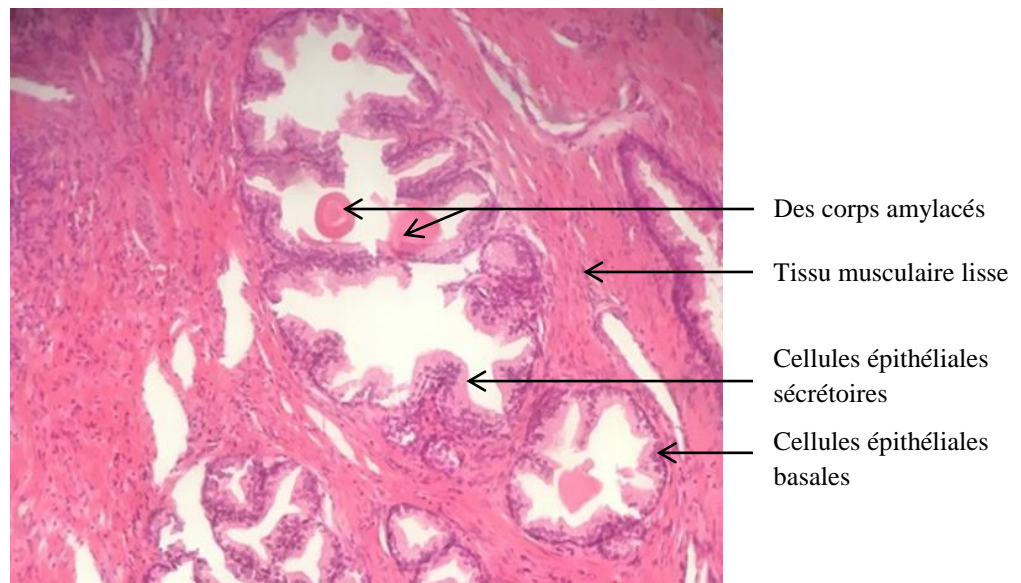


Figure 15 : Cliché histologique présentant un parenchyme prostatique normal (Grossissement X40)

Les acini prostatiques sont bordés d'une double assise cellulaire, épithéliales basales et épithéliales sécrétoires. La lumière acinaire renferme des corps amylicés. Le tissu interstitiel est musculaire lisse.

3.2 Score de Gleason 6(3+3)

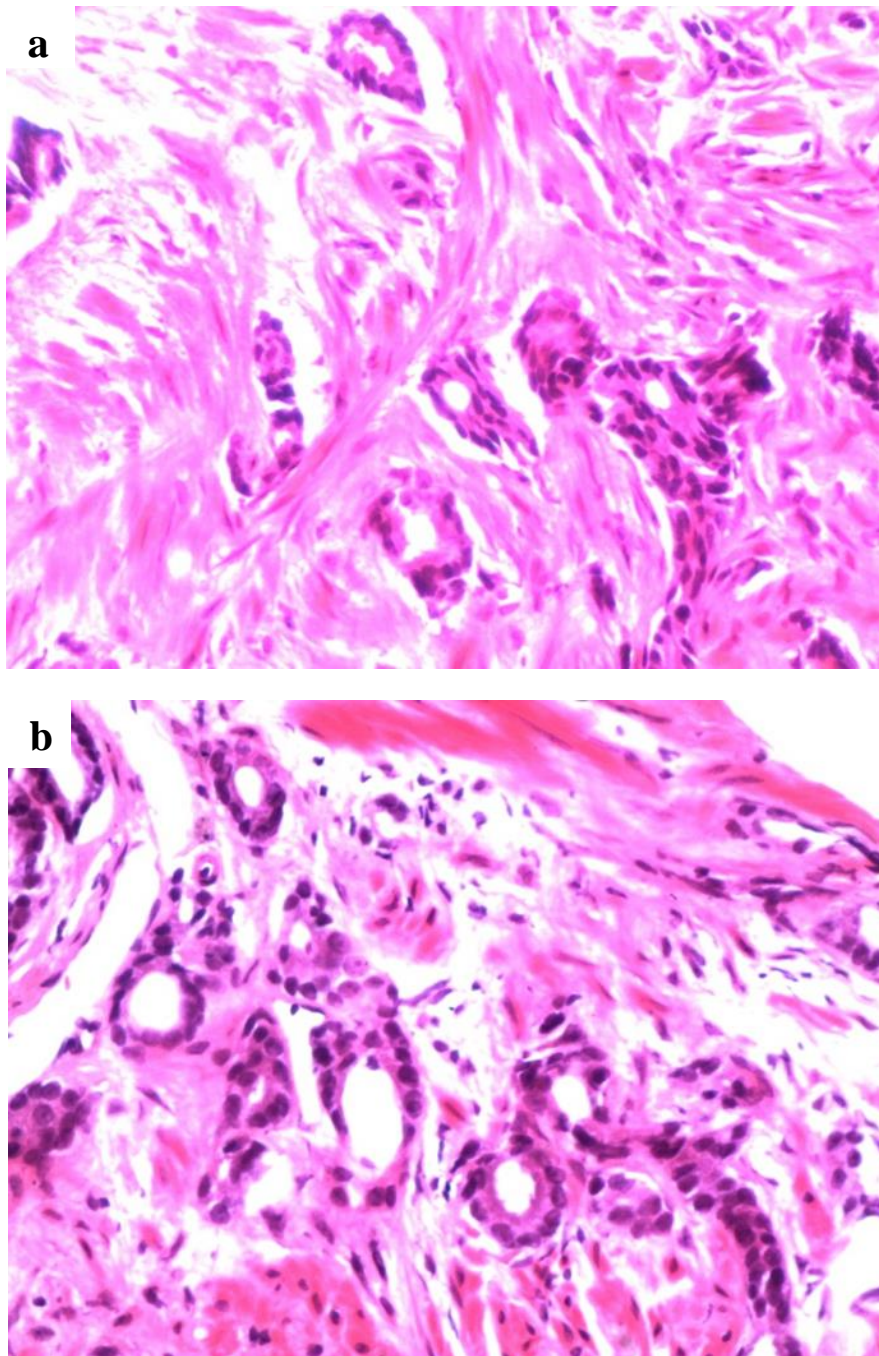


Figure 16 : Cliché histologique de coupes de prostatectomie radicale présentant un adénocarcinome de grade 3 (glandes de taille variable irrégulièrement distribuées) pour les deux photographies a et b (Grossissement X20)

Adénocarcinome prostatique de score de Gleason 6(3+3), siégeant au niveau des deux lobes, occupant 21% de l'ensemble des prélèvements épargnant les vésicules séminales, les marges chirurgicales et les 8 ganglions lymphatiques du curage ilio-obturateur bilatéral. Stadification pTNM : T2c No Mx Ro.

3.3 Score de Gleason 7(4+3)

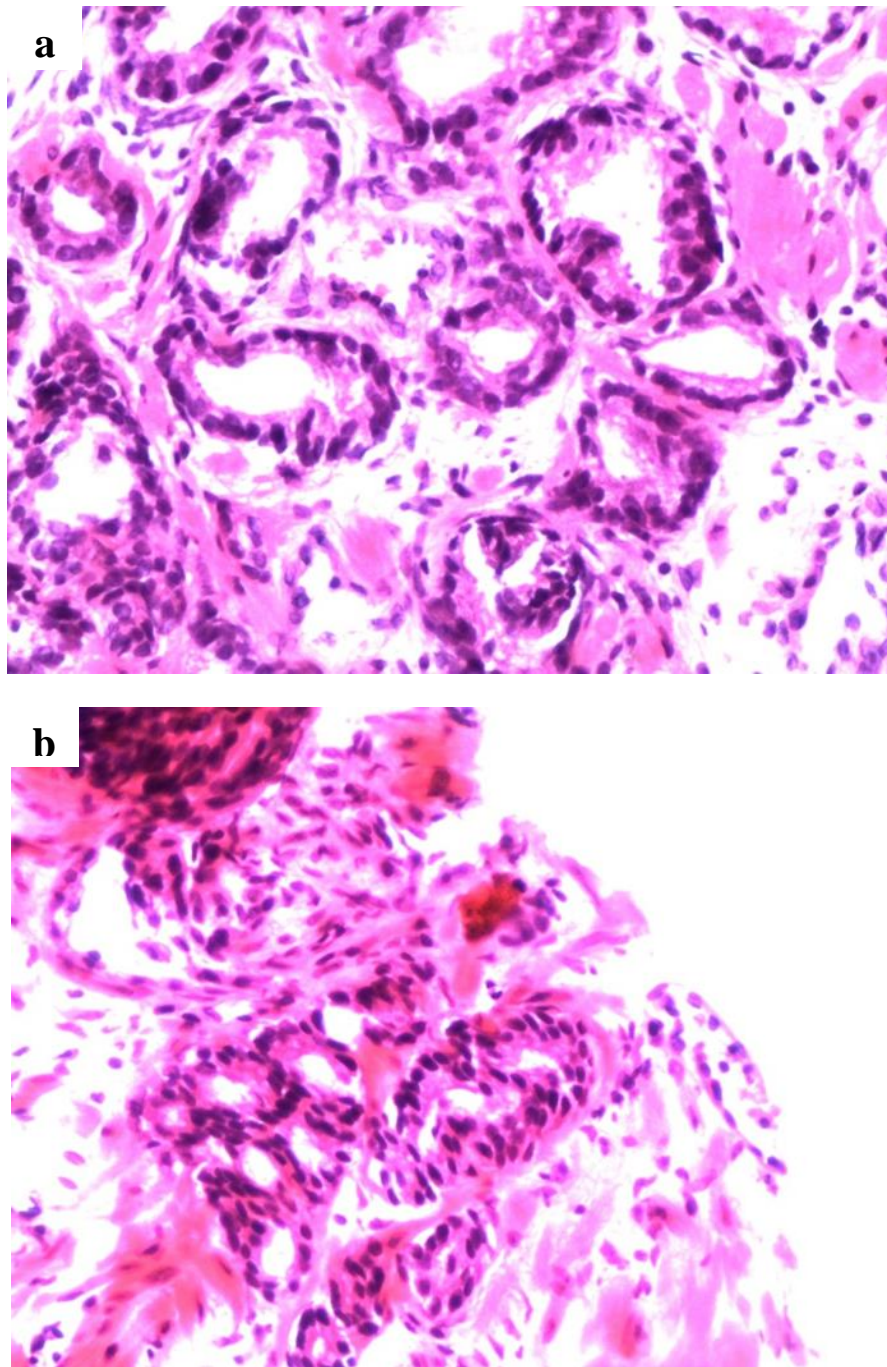


Figure 17 : Cliché histologique de coupes de biopsies prostatiques chez le même patient présentant un adénocarcinome de grade 3 pour la photographie a et un grade de 4 (il s’agit de glandes fusionnées avec aspect cribriforme) pour la photographie b (Grossissement X20)

Adénocarcinome bien différencié et infiltrant de type acineux de la prostate occupant 60% de l’ensemble des prélèvements de score de Gleason : 7(4+3).

3.4 Score de Gleason 8(4+4)

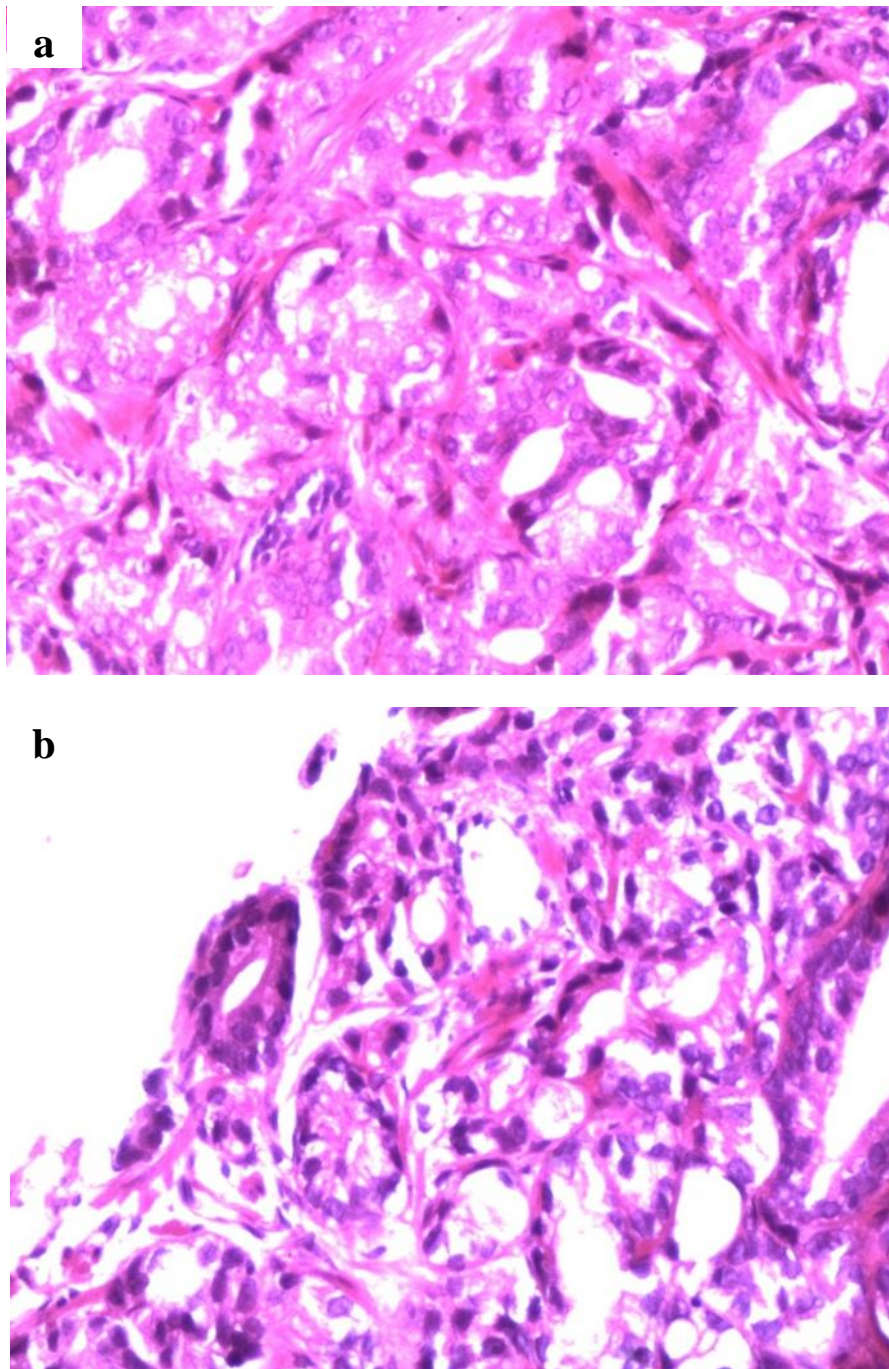


Figure 18 : Cliché histologique de coupes de biopsie prostatique présentant un adénocarcinome de grade 4 (fusion glandulaire) pour les deux photographies (Grossissement X20)

Adénocarcinome prostatique de type acineux de score de Gleason 8(4+4), infiltrant les deux lobes droit et gauche, et occupant 75% du volume des prélèvements adressés caractérisés par de nombreux engainements péri-nerveux. L'espace extra-prostatique et les vésicules séminales sont indemnes de toute infiltration tumorale.

3.5 Score de Gleason 9(4+5)

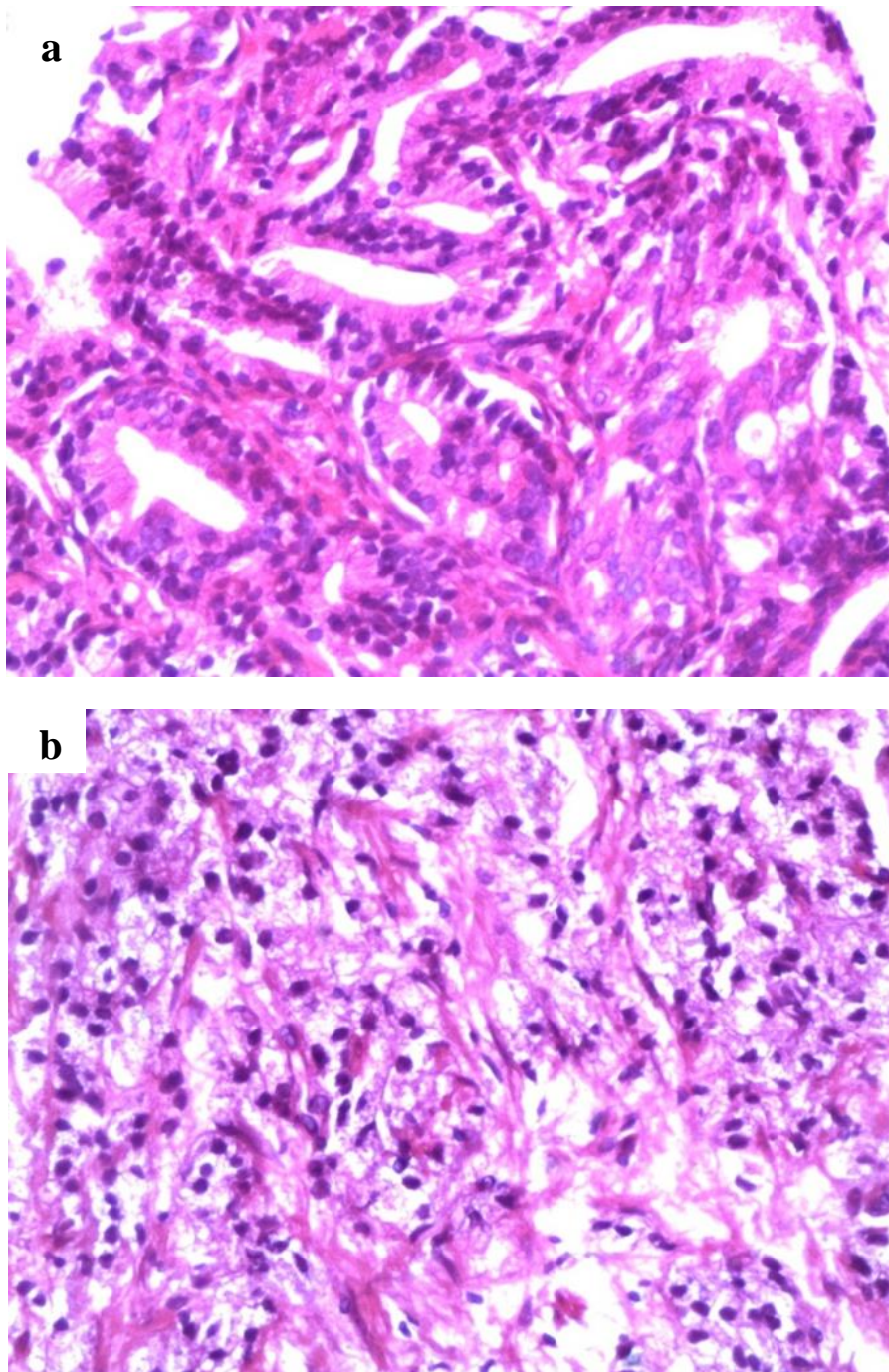


Figure 19 : Cliché histologique de coupes de biopsie prostatique présentant un adénocarcinome de grade 4 pour la photographie a et un grade 5 (foyer infiltrant de nappes de cellules indépendantes) pour la photographie b (Grossissement X20)

Adénocarcinome prostatique infiltrant bilatéral occupant 95% de l'ensemble des prélèvements adressés caractérisés par un engainement péri-nerveux complet et un envahissement de l'espace péri-prostatique de score de Gleason 9(4+5).

3.6 Score de Gleason 10(5+5)

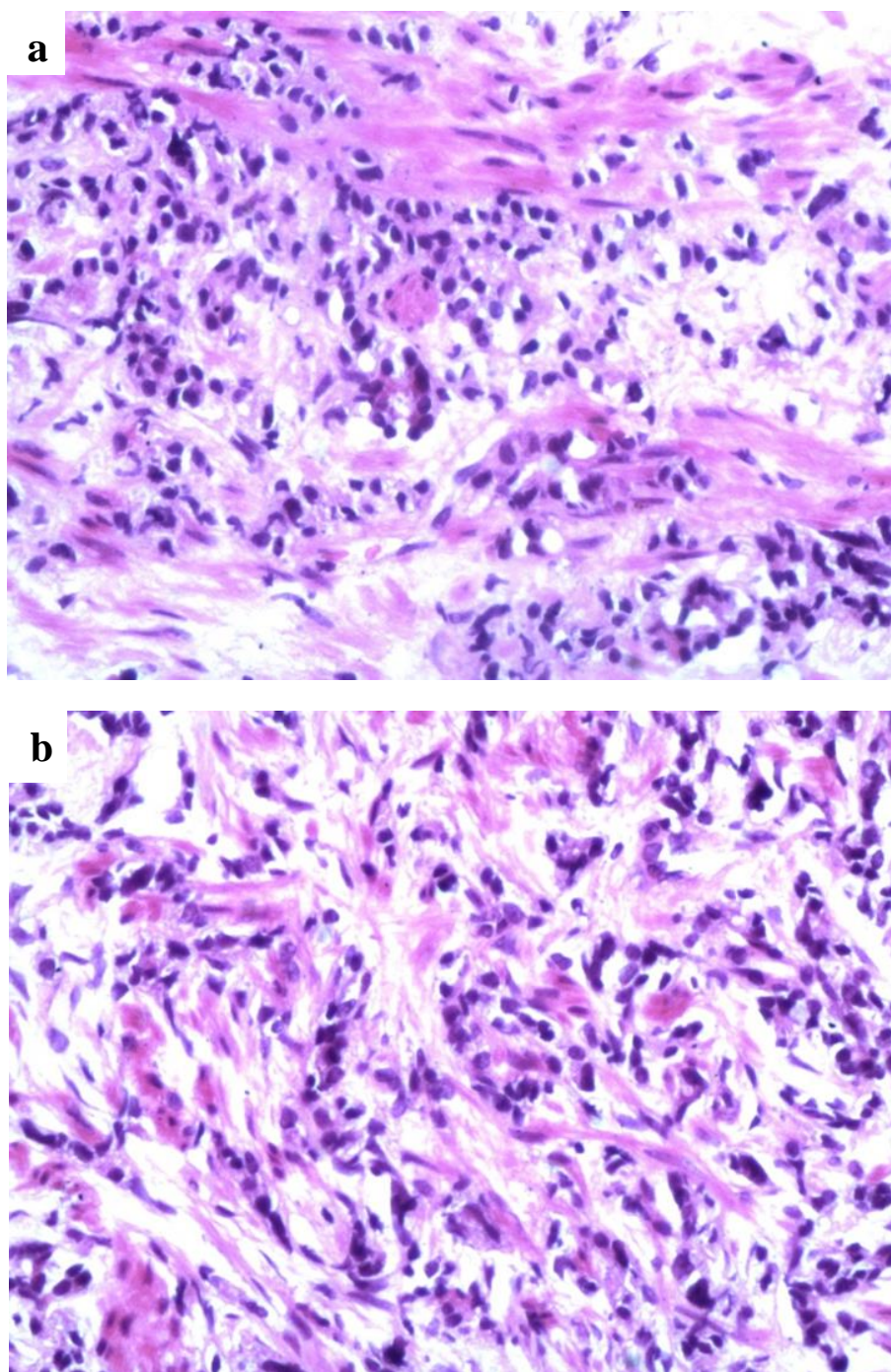


Figure 20 : Cliché histologique de coupes de biopsie prostatique présentant un adénocarcinome de grade 5 (cellules indépendantes infiltrantes très atypique et hyperchromatique) pour les deux photographies (Grossissement X20)

Adénocarcinome prostatique de score de Gleason : 10(5+5), occupant 100% des prélèvements adressés caractérisés par un engainement des filets nerveux et un envahissement de l'espace péri-prostatique.

4. Données moléculaires

4.1 Résultats obtenus pour le polymorphisme C677T de la MTHFR

Le variant C677T du gène *MTHFR* a été largement exploré dans un grand nombre de pathologies, cancéreuses ou autres. Nous avons choisi l'un des deux polymorphismes les mieux connus et le plus commun du gène *MTHFR* : le C677T. Nous avons analysé ce polymorphisme chez 98 patients atteints d'un cancer de la prostate et 98 témoins d'origine algérienne en utilisant la méthode PCR-RFLP. Le profil électrophorétique du résultat représentatif de l'amplification du gène *MTHFR* est présenté dans la figure 21.

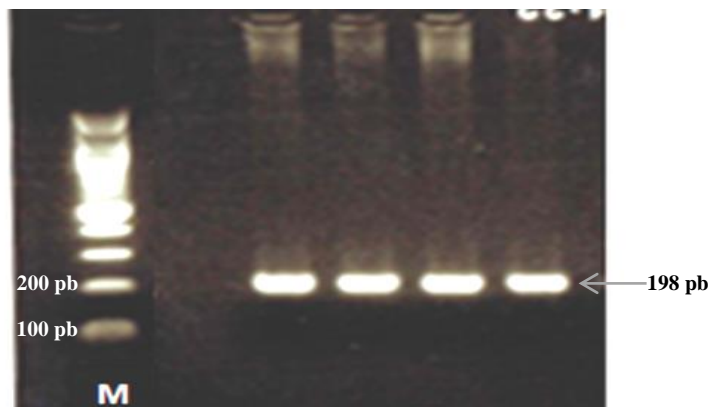


Figure 21: Photographie du profil électrophorétique sur gel d'agarose des fragments amplifiés par PCR. M : marqueur de taille de 100 pb

Selon la figure 21, les fragments amplifiés apparaissent sous forme de bandes fluorescentes de même taille (198 paires de bases).

4.1.1 Résultats obtenus après digestion

Les produits de PCR digérés apparaissent sous forme de bandes fluorescentes de 198 pb et 175 pb (Figure 22). La présence du polymorphisme C677T crée un site de coupure pour l'enzyme *HinfI* générant ainsi une seule bande de 175 pb pour l'homozygote TT (une bande de 23 pb ne sera pas visible sur le profil électrophorétique à cause de son intensité trop faible), deux bandes de 198 pb et 175 pb pour l'hétérozygote CT et une seule bande de 198 pb pour l'homozygote CC (absence du site de coupure).

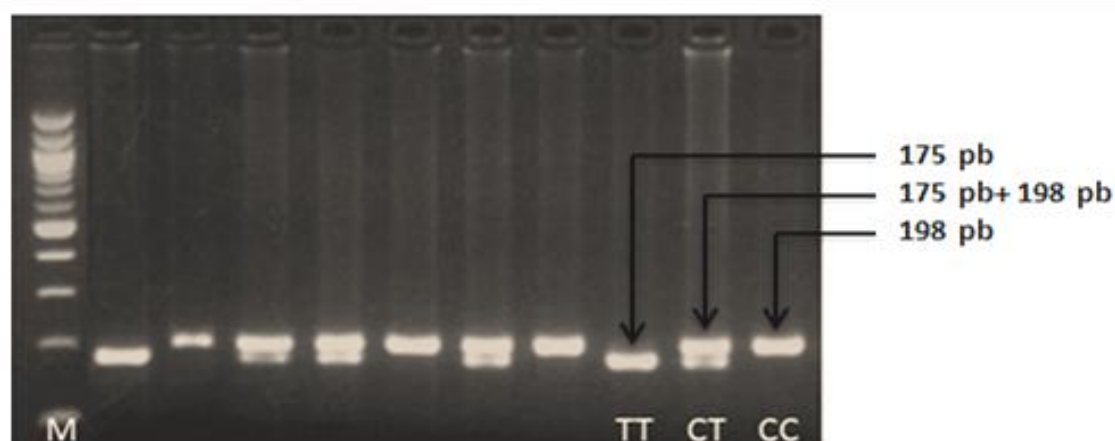


Figure 22: Photographie du profil électrophorétique des fragments obtenus après digestion par *HinfI*

M : marqueur de taille de l'ADN ; TT : homozygote muté (une bande de 175 pb); CT : hétérozygote (deux bandes de 175 pb et 198 pb) ; CC : homozygote sauvage (une bande de 198 pb).

La répartition des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* chez les patients et les témoins est présentée dans le tableau 22.

Tableau 22: Répartition des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* chez les patients et les témoins

MTHFR C677T	Patients (98)		Témoins (98)		OR (% CI)	<i>p-value</i>
	N	%	N	%		
CC	32	(32,65)	45	(45,92)	-	-
CT	50	(51,02)	35	(35,71)	2,01 [1,02-3,95]	0,04
TT	16	(16,32)	18	(18,37)	1,25 [0,51-3,04]	0,74
CT + TT vs CC	66	(67,35)	53	(54,08)	1,75 [0,94-3,26]	0,07
CT+CC vs TT	82	(83,67)	80	(81,63)	1,15[0,52-2,57]	0,85
Allèle C	114	(58,16)	125	(63,77)	-	-
Allèle T	82	(41,84)	71	(36,22)	1,62 [0,90-2,94]	0,11

N : nombre ; OR : odds ratio ; CI : intervalle de confiance.

Nos résultats montrent que l'hétérozygote 677CT est plus fréquent chez les patients en comparaison avec les témoins ($p = 0,04$; OR= 2,01, 95% IC: 1,02- 3,95). Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été observée que ce soit pour l'homozygote muté 677TT ($p = 0,74$; OR= 1,25, 95% IC: 0,51-3,04) ou pour l'allèle T avec une fréquence de 0,41 pour les patients et 0,36 pour les témoins.

4.1.2 Relation entre tabac fumé, tabac à chiquer, alcool et le polymorphisme C677T de la MTHFR

4.1.2.1 Relation entre le tabac fumé et le C677T

L'association entre la consommation de tabac fumé et le génotype est présentée dans le tableau 23.

Tableau 23: Relation entre statut tabagique/C677T chez les patients et les témoins

Statut tabagique	Génotype	Patients (98)		Témoins (82)		OR (% CI)	P-value
		N	%	N	%		
Fumeur	CC	20	(20,40)	15	(18,29)	-	-
	CT	30	(30,61)	10	(12,19)	2,25 [0,76-6,75]	0,16
	TT	7	(7,14)	7	(8,53)	0,75 [0,18-3,08]	0,89
Non-fumeur	CC	11	(11,22)	16	(19,51)	-	-
	CT	18	(18,36)	14	(17,07)	1,87 [0,59-6,04]	0,35
	TT	7	(7,14)	10	(12,19)	1,02 [0,25-4,16]	0,77
Ex-fumeur	CC	1	(1,02)	5	(6,09)	-	-
	CT	2	(2,04)	5	(6,09)	2,00 [0,08-80,13]	0,87
	TT	2	(2,04)	0	(0)	-	0,20

Nous avons constaté que les patients fumeurs porteurs du génotype CT sont les plus fréquents dans notre population (30,61%). Selon les valeurs *p* obtenues, nous pouvons conclure qu'il n'y a pas d'association entre la fumée du tabac avec ses différents statuts et le polymorphisme C677T dans notre population d'étude.

Nous avons également observé que 41 parmi 98 des patients sont des fumeurs au stade métastatique (stade M) ce qui représente 41,83% de la population malade, soulignant ainsi l'influence de la fumée du tabac sur l'évolution et la progression du CaP.

4.1.2.2 Relation entre le tabac à chiquer et le C677T

Le tableau 24 décrit l'association entre la consommation de tabac à chiquer et le polymorphisme étudié.

Tableau 24: Relation entre le tabac à chiquer/ C677T chez les patients et les témoins

Tabac à chiquer	Génotype	Patients (98)		Témoins (71)		OR (% CI)	p-value
		N	%	N	%		
Consommateurs	CC	2	(2,04)	4	(5,63)	-	-
	CT	12	(12,24)	2	(2,81)	12,00 [0,87-265,78]	0,07
	TT	5	(5,10)	2	(2,81)	5,00 [0,30-125,00]	0,41
Non-consommateurs	CC	31	(31,63)	25	(35,21)	-	-
	CT	38	(38,77)	25	(35,21)	1,23 [0,55-2,71]	0,71
	TT	11	(11,22)	13	(18,30)	0,68 [0,23-1,98]	0,59

Nous n'avons pas pu enregistrer les données de 27 témoins. Selon les résultats statistiques obtenus, aucune association significative n'a été observée entre le tabac à chiquer et le polymorphisme étudié du gène *MTHFR* que ce soit pour les consommateurs ou les non-consommateurs du tabac à chiquer. Nous avons constaté que parmi 19 patients consommateurs de tabac à chiquer, 11 sont au stade M (11,22%), soulignant ainsi l'impact probable de la consommation du tabac à chiquer sur la progression du CaP.

4.1.2.3 Relation entre la consommation d'alcool et le polymorphisme étudié

Le tableau 25 décrit l'association entre la consommation d'alcool et le polymorphisme C677T du gène *MTHFR*.

Tableau 25: Relation entre la consommation d'alcool/ C677T chez les patients et les témoins

Consommation d'alcool	Génotype	Patients (98)		Témoins (78)		OR (% CI)	p-value
		N	%	N	%		
Alcooliques	CC	1	(1,02)	0	(0)	-	-
	CT	4	(4,08)	0	(0)	-	-
	TT	1	(1,02)	0	(0)	-	-
Non- alcooliques	CC	20	(20,40)	30	(38,46)	-	-
	CT	36	(36,73)	27	(34,61)	2,00 [0,88-4,57]	0,10
	TT	11	(11,22)	13	(16,66)	1,27 [0,42-3,79]	0,82
Ex- alcooliques	CC	11	(11,22)	3	(3,84)	-	-
	CT	10	(10,20)	1	(1,28)	2,73[0,19-80,76]	0,77
	TT	4	(4,08)	4	(5,12)	0,27 [0,03-2,48]	0,36

Selon les valeurs *p* obtenues, nous pouvons conclure qu'il n'y a pas d'association entre la consommation d'alcool et le polymorphisme C677T dans notre population d'étude. Nous

avons également observé que 3 uniquement des 98 patients sont alcooliques au stade métastatique (stade M) ce qui représente 3,06% de la population malade, cela pourrait indiquer que la consommation d'alcool n'a pas d'influence sur l'évolution et la progression du CaP.

4.2 Résultats obtenus pour le polymorphisme G-1394T du gène XRCC4

L'implication du variant G-1394T du gène *XRCC4* dans la survenue des cancers a été examinée dans beaucoup d'études. Nous avons choisi l'un des polymorphismes le plus étudié du gène *XRCC4*. Nous avons analysé le polymorphisme G-1394T chez 81 patients et 84 témoins d'origine algérienne en utilisant la méthode PCR-RFLP. Le profil électrophorétique du gène *XRCC4* amplifié par PCR est présenté dans la figure 23.

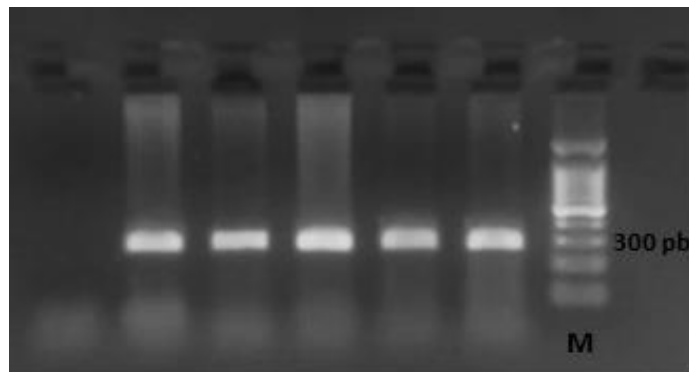


Figure 23: Photographie du profil d'électrophorèse sur gel d'agarose des produits de PCR. Les fragments amplifiés apparaissent sous forme de bandes fluorescentes d'une taille de 300 pb, M : marqueur de taille de 100 pb.

4.2.1 Résultats obtenus après digestion

Les fragments digérés apparaissent sous forme de bandes fluorescentes de 300 pb, 200 pb et 100 pb (Figure 24).

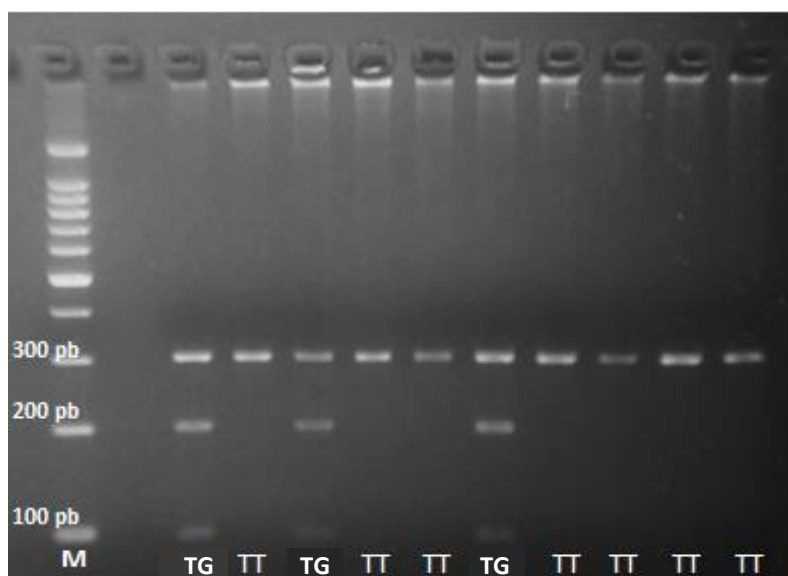


Figure 24: Photographie du profil d'électrophorèse sur gel d'agarose à 3% des fragments obtenus après digestion par l'enzyme *HincII*.

Le polymorphisme crée un site de coupure pour l'enzyme *HincII* qui scinde l'allèle G de 300 pb générant ainsi deux bandes de 200 et 100 pb. Pour l'hétérozygote TG trois bandes de 300, 200 et 100 pb ont été observées. Pour l'homozygote TT à cause de l'absence du site de restriction, une seule bande de 300 pb a été observée. Aucun homozygote divisible GG n'a été observé dans notre population étudiée (patients et témoins) qui devait présenter les 2 bandes de 200 et de 100 pb.

La distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme G-1394T du gène *XRCC4* chez les patients et les témoins est présentée dans le tableau 26.

Tableau 26: Distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme G-1394T du *XRCC4* des patients et des témoins et risque du cancer prostatique

G-1394T XRCC4	Patients (81)		Témoins (84)		OR (95%CI)	<i>p-value</i>
	N	%	N	%		
TT	74	(91,36)	71	(84,52)	-	-
TG	7	(8,64)	13	(15,48)	0,52 [0,17-1,49]	0,26
GG	0	0	0	0	-	-
TG+GG vs TT	7	(8,64)	13	(15,48)	0,52 [0,17-1,49]	0,26
TT+TG vs GG	81	(100)	84	(100)	-	-
Allèle T	155	(95,68)	155	(92,26)	-	-
Allèle G	7	(4,32)	13	(7,74)	0,54 [0,19-1,49]	0,28

Nos résultats montrent que l'homozygote TT est prédominant que ce soit chez les patients ou bien chez les témoins avec un pourcentage de 91,36% et 84,52%, respectivement. Nous n'avons observé aucun homozygote GG dans notre population étudiée. Concernant l'hétérozygote TG, il a été observé dans 8,64% des patients et 15,48% des témoins. Par conséquent, aucune différence statistiquement significative n'a été détectée que ce soit pour les fréquences génotypiques ($p = 0,26$; OR= 0,52, 95% IC: 0,17-1,49) ou bien alléliques ($p=0,28$). Nous avons noté une fréquence de 0,04 de l'allèle G chez les patients et une fréquence de 0,07 pour les témoins.

4.2.2 Relation entre le tabac fumé, tabac à chiquer, alcool et le polymorphisme G-1394T

4.2.2.1 Relation entre le tabac fumé et le G-1394T

L'association entre la consommation de tabac fumé et le G-1394T est présentée dans le tableau 27.

Tableau 27: Relation entre le tabac fumé/G-1394T chez les patients et les témoins

Statut tabagique	Génotype	Patients (81)		Témoins (84)		OR	p- value
		N	%	N	%		
Fumeur	TT	41	(50,61)	32	(38,09)	-	-
	TG	3	(3,70)	6	(7,14)	0,39[0,07-1,96]	0,34
Ex-fumeur	TT	8	(9,87)	9	(10,71)	-	-
	TG	1	(1,23)	3	(3,57)	0,38[0,01-5,84]	0,80
Non-fumeur	TT	25	(30,86)	30	(35,71)	-	-
	TG	3	(3,70)	4	(4,76)	0,90[0,14-5,43]	0,78

Selon les résultats obtenus, aucune association significative n'a été observée entre la fumée du tabac et le polymorphisme étudié du gène *XRCC4* que ce soit pour les fumeurs, les ex-fumeurs ou les non-fumeurs. Tandis que, nous avons remarqué que 29 parmi les 81 patients sont des fumeurs au stade métastatique (stade M) ce qui représente 35,80% de la population malade, cela indique probablement une association entre la consommation du tabac fumé et l'évolution et la progression du CaP.

4.2.2.2 Relation entre le tabac à chiquer et le G-1394T

L'association entre la consommation de tabac à chiquer et le génotype est présentée dans le tableau 28.

Tableau 28: Relation entre le tabac à chiquer/ G-1394T chez les patients et les témoins

Tabac à chiquer	Génotype	Patients (74)		Témoins (59)		OR (% CI)	p-value
		N	%	N	%		
Consommateurs	TT	17	(22,97)	1	(1,69)	-	-
	TG	2	(2,70)	2	(3,38)	0,06 [0,00-1,50]	0,12
Non-consommateurs	TT	50	(67,56)	49	(83,05)	-	-
	TG	5	(6,75)	7	(11,86)	0,70[0,18-2,68]	0,78

Les données concernant la consommation de tabac à chiquer de 7 patients et de 25 témoins n'ont pas pu être enregistrées. Selon les résultats statistiques obtenus, aucune association significative n'a été détectée entre le tabac à chiquer et le polymorphisme G-1394T que ce soit pour les consommateurs ou les non-consommateurs. Nous avons constaté que 12 patients consommateurs de tabac à chiquer sont au stade M (14,81%), ce qui souligne l'impact probable de la consommation du tabac à chiquer sur la progression du CaP.

4.2.2.3 Relation entre la consommation d'alcool et le G-1394T

L'association entre la consommation d'alcool et le génotype est présentée dans le tableau 29.

Tableau 29: Relation entre la consommation d'alcool/G-1394T chez les patients et les témoins

Statut alcoolique	Génotype	Patients (81)		Témoins (84)		OR	p-value
		N	%	N	%		
Alcooliques	TT	1	(1,23)	0	(0)	-	-
	TG	1	(1,23)	0	(0)	-	-
Ex-alcooliques	TT	18	(22,22)	7	(8,33)	-	-
	TG	3	(3,70)	0	(0)	-	0,72
Non-alcooliques	TT	55	(67,90)	64	(76,19)	-	-
	TG	3	(3,70)	13	(15,47)	0,27 [0,06-1,08]	0,06

Pour la relation entre la consommation d'alcool et le polymorphisme du gène *XRCC4*, nous avons constaté qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative $p > 0,05$. Mais, à l'inverse de ce qui a été observé pour le tabagisme, aucun des patients alcoolique n'est au stade métastatique, ce qui pourrait indiquer que la consommation d'alcool n'a pas d'influence sur l'évolution et la progression du CaP dans notre population d'étude.

DISCUSSION

Il existe des facteurs de risque bien établi pour le cancer de la prostate comme l'histoire familiale et l'hérédité, l'origine ethnique et l'âge. Egalement, une large variété de facteurs exogènes, environnementaux et le mode de vie ont été démontré d'avoir un impact sur le développement et la progression de ce cancer (Vartolomei *et al*, 2018).

1. L'âge

Selon nos résultats, l'âge ne peut être considéré comme un facteur de risque pour le développement du CaP dans notre population d'étude ($p > 0,05$). Küçükhuseyin *et al* en 2011 ont également trouvé qu'il n'y a pas de différence significative entre l'âge et le CaP. Cependant, plusieurs auteurs ont rapporté une association significative entre l'âge et ce cancer comme Huncharek *et al* en 2010, Tse *et al* en 2017 et Malik *et al* en 2018.

Dans notre population d'étude le CaP touche les hommes à partir de 50 ans et la plupart des patients ont été diagnostiqués à l'âge de 60 ans et plus, la tranche d'âge la plus représentée est celle de 70 ans et plus (46,66%). Ceci peut être expliqué par le retard de diagnostic du CaP, une absence de symptomatologie dans ses stades précoces et aussi par son évolution lente. Les mêmes constatations ont été signalées par Crawford *et al*, en 2003. Il est relativement rare que ce cancer soit diagnostiqué à un âge inférieur à 50 ans, mais après cet âge, le taux d'incidence augmente exponentiellement. Aux Etats-Unis, 70% des patients atteints par le CaP, ont été diagnostiqués à partir de 65 ans. De même, Bachir et Malik en 2015, dont l'étude a été menée sur une population originaire du Pakistan, ont constaté que le taux d'incidence augmente chez les sujets âgés. Notamment, au-dessus de l'âge de 60 ans.

La probabilité de développement du CaP est de 0,005% chez les individus âgés de moins de 39 ans, 2,2% chez les hommes âgés entre 40 et 59 ans et de 13,7% chez ceux âgés entre 60 et 79 ans (Crawford, 2003).

L'âge moyen des patients était de 68 ans avec des extrêmes allant de 50 à 89 ans. Nos résultats concordent avec ceux publiés précédemment (de Ammani *et al*, en 2007 ; Cussenot *et al*, 2013 ; Niang *et al*, 2013, Tengue *et al*, 2016 et Fofana *et al*, 2017).

2. La profession

Nous avons constaté que les fonctionnaires sont les plus fréquents parmi nos patients, avec une fréquence de 35%, suivie d'une fréquence de 10,83% pour les commerçants, 10% pour les chauffeurs, 8,33% pour les enseignants, 7,5% concernant les maçons, 6,66% pour les ouvriers, 4,17% pour les agriculteurs et de seulement 1,17% pour les plombiers.

L'étude de Barry *et al* en 2017, a signalé une survenue précoce de ce cancer chez les agents de sécurité, les administrateurs, les techniciens et les militaires, ces derniers sont

exposés aux produits chimiques comme les solvants, les pesticides et les biphényles polychlorés. Ils ont constaté également un risque augmenté chez les enseignants à un âge plus avancé. De même, Sritharan *et al* au Canada, en 2017 ont trouvé un risque augmenté chez les agriculteurs, les militaires, les employés du domaine juridique, des bureaux et les plombiers.

32 études ont rapporté une association positive entre les pesticides, l'activité agricole et le CaP. Un risque de ce cancer a été également observé chez les travailleurs des postes de nuit. D'autres études ont observé un risque augmenté chez les pompiers exposés à une variété de produits chimiques présents dans la fumée, comme le benzène et les hydrocarbures polycycliques aromatiques (Barry *et al* et Sritharan *et al*, 2017).

Quelques expositions peuvent entraîner une perturbation endocrinienne ou bien affecter les niveaux d'œstrogène dans le corps, causant ainsi l'initiation d'un processus carcinogénique dans la prostate. Par ailleurs, le travail sédentaire et le mode de vie favorisent l'obésité, ce qui augmente le risque du CaP (Sritharan *et al*, 2017). Malik *et al*, en 2018, n'a trouvé aucune association entre les fonctions des patients Pakistanais et le CaP, les patients étaient des retraités (20,4%), des agriculteurs (19,9%), des fonctionnaires (10,9%) et des ouvriers (18,3%).

En comparant nos résultats avec ceux des études antérieurs, nous avons remarqué que les fonctionnaires (les administrateurs), les chauffeurs, les enseignants, les agriculteurs, et les plombiers sont des fonctions définies comme un facteur de risque pour la survenue du cancer prostatique.

3. Relation entre le tabac fumé et le cancer de la prostate

Selon nos résultats, la fumée du tabac ne représente pas un facteur de risque pour le CaP dans notre population d'étude ($p=0,07$), ce qui est en accord avec les résultats de Giles *et al* en 2001, et de Watters *et al* en 2009 qui ont annoncé que le tabac n'est pas associé avec l'incidence du CaP. Cependant, une association positive entre la fumée du tabac et le cancer prostatique a été signalée par plusieurs chercheurs (Plaskon *et al*, 2003; Islami *et al*, 2014).

Plaskon *et al* en 2003 ont noté que le tabac est associé avec un risque relativement augmenté du CaP et que la fumée du tabac doit être citée parmi les facteurs de risque influençant sur le développement du cancer de la prostate. Une méta-analyse a montré que les fumeurs sont plus susceptibles de 24% en les comparant avec les non-fumeurs de mourir avec un CaP. Ils ont conclu qu'il y a une association modeste mais statistiquement significative entre la fumée du tabac et le cancer de prostate (Islami *et al*, 2014). De Nunzio *et al* en 2015, ont conclu qu'il existe une association forte entre le tabagisme et un taux plus

élevé de mortalité par le cancer de prostate et aux résultats plus mauvais après le traitement. De même, l'étude de Ganesh *et al* en 2017 qui a fait regrouper 36 études concernant l'association entre la consommation du tabac et le CaP a montré une mortalité plus élevée et une récurrence chez les patients fumeurs. En outre, les effets secondaires sont plus accentués après l'acte chirurgical, la radiothérapie et l'hormonothérapie. En plus, un impact significatif du tabagisme sur la survie a été démontré et les patients continuant de fumer durant le traitement sont exposés à la diminution de son efficacité (Ganesh *et al*, 2017). Les effets indésirables du tabagisme sont bien établis et ont un impact sur l'apparition de plusieurs maladies et cancers différents. Récemment, l'association entre le tabac et le CaP est devenue plus claire (Freedland, 2018).

Un fumeur actuel est défini comme quelqu'un qui fume au moins 100 cigarettes durant sa vie tous les jours ou bien parfois. Un ex-fumeur est quelqu'un qui a fumé au moins 100 cigarettes dans sa vie mais qui a arrêté la consommation du tabac. Les non-fumeurs sont les personnes qui n'ont jamais fumé ou ceux qui ont fumé moins de 100 cigarettes dans leurs vie (National Health Interview Survey, 2017).

Plusieurs études ont signalé les bienfaits potentiels de l'arrêt d'usage du tabac. En fait, Il existe une relation de dose-réponse entre l'intensité de la consommation du tabac et son impact sur la santé d'un patient atteint d'un CaP, suggérant les bienfaits de réduire ou d'arrêter l'usage du tabac (Ganesh *et al*, 2017). L'arrêt du tabac est associé avec un déclin significatif du risque pour les hommes qui ont arrêté de fumer depuis 20 ans ou plus et que ce risque est similaire à ceux qui n'ont jamais fumé (Plaskon *et al*, 2003). Huncharek *et al* en 2010, ont constaté une augmentation de la mortalité par ce cancer chez les grands fumeurs. De plus, Rohrmann *et al*, en 2013, ont rapporté que ceux qui fument plus intensément, plus de 25 cigarettes par jour, pendant une longue durée (plus de 40 ans), étaient exposés à un haut risque de mortalité spécifique par le CaP. De même, l'étude de Rieken *et al* en 2015, qui a concerné des patients traités par une prostatectomie radicale, a rapporté que les ex-fumeurs et les fumeurs avaient un risque plus élevé de récurrence biochimique par rapport aux patients qui n'ont jamais fumé et que l'effet préjugé du tabac est atténué après 10 ans ou plus de l'arrêt du tabac.

Kenfield *et al* en 2011, ont rapporté que le tabac est associé avec des cancers plus agressifs de plus haut stade et grade tumoral au moment du diagnostic. Une association significative entre le CaP de haut score de Gleason et les grands consommateurs du tabac de race Afro-Américaine a été également rapportée (Murphy *et al*, 2013). Les ex-fumeurs qui ont

arrêté le tabac depuis 10 ans ou plus avant le diagnostic du CaP ont un risque de mortalité et de récurrence similaire à ceux qui n'ont jamais fumé. Mais, les ex-fumeurs qui ont cessé le tabac depuis moins de 10 ans avant le diagnostic et avec moins de 20 paquets/ans ont un risque de récurrence similaire aux patients fumeurs mais un risque similaire de mortalité spécifique par le CaP à ceux qui n'ont jamais fumé. Aussi, l'abstinence de l'usage du tabac pourrait être un facteur important afin de prévenir le cancer de prostate de stade avancé (Sawada *et al*, 2014).

Plusieurs mécanismes plausibles à travers lesquels la fumée du tabac pourrait promouvoir la carcinogénèse prostatique et aussi la progression tumorale ont été avancés, parmi lesquels (Murphy *et al*, 2013):

- l'exposition aux composants carcinogéniques contenus dans la cigarette comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les amines hétérocycliques aromatiques (AHA), les nitrosamines (Watters *et al*, 2009) et le cadmium peuvent induire la carcinogénèse prostatique. Le cadmium peut être néfaste indirectement à travers son interaction avec le récepteur d'androgène (Plaskon *et al*, 2003).

- des facteurs hormonaux importants pourraient aussi être influencés par le tabac. Des études ont montré que les fumeurs ont des niveaux de testostérone circulants élevés, d'androsténone et de dihydrotestostérone en comparaison avec les non-fumeurs (Watters *et al*, 2009). Chez l'homme, la fumée du tabac a été associée avec des taux plus élevés de testostérone biodisponible et des taux plus faibles d'œstradiol. La testostérone et son puissant métabolite DHT sont impliquées dans le développement et la croissance d'une prostate normale mais ils augmentent aussi la prolifération cellulaire ce qui peut être potentiellement associé avec la transformation maligne. Contrairement, l'œstrogène qui agit sur l'hypothalamus et l'hypophyse pour supprimer les sécrétions des gonadotrophines ce qui peut réduire la production testiculaire d'androgènes (Plaskon *et al*, 2003). Le tabac pourrait altérer la sécrétion de la testostérone à partir des cellules de Leydig ou peut agir comme un inhibiteur de l'aromatase, réduisant la conversion de la testostérone en œstradiol, et par conséquent, l'augmentation de la concentration de la testostérone (De Nunzio *et al*, 2015).

- un autre mécanisme possible concerne l'inflammation : le tabac induit l'inflammation dans différents tissus et les fumeurs ayant plus d'inflammation au sein de la prostate que les non-fumeurs. L'inflammation prostatique chronique telle observée chez les fumeurs est associée avec un milieu riche de cytokines pro-inflammatoires, des médiateurs de

l'inflammation et des facteurs de croissance qui peuvent causer une prolifération cellulaire incontrôlée (De Nunzio *et al*, 2015).

- la nicotine peut aussi induire l'angiogenèse, la croissance capillaire, la croissance tumorale et la prolifération (Kenfield *et al*, 2011) dans quelques tissus. Le tabagisme peut inhiber une large variété de réactions immunitaires incluant les réponses aux vaccins, ces mécanismes peuvent entraîner une progression tumorale plus rapide et un mauvais pronostic pour les fumeurs (De Nunzio *et al*, 2015).

- autres investigations suggèrent que le tabac peut causer des mutations sur le gène suppresseur de tumeur *p53* créant un phénotype tumoral agressif augmentant ainsi la mortalité (Huncharek *et al*, 2010).

- il est intéressant de noter que la méthylation et l'inactivation de la Gluthatione-S-transférase impliqué dans la détoxification est l'un des premiers processus de la carcinogénèse prostatique. La Gluthatione-S-transférase joue un rôle important dans la protection du corps contre la benzopyréne; une toxine de tabac qui cause la formation des adduits à l'ADN. L'inactivation de la Gluthatione-S-transférase chez les fumeurs donne une explication biologique de l'augmentation de la prévalence des cancers prostatiques de haut score et de stades avancés (Murphy *et al*, 2013).

- les effets sur le profil épigénétique incluant un profil génétique aberrant chez les patients fumeurs (Kenfield *et al*, 2011).

Des mécanismes biologiques possibles reliant le tabagisme avec le développement du cancer prostatique sont présentés dans la figure ci-dessous (De Nunzio *et al*, 2015).

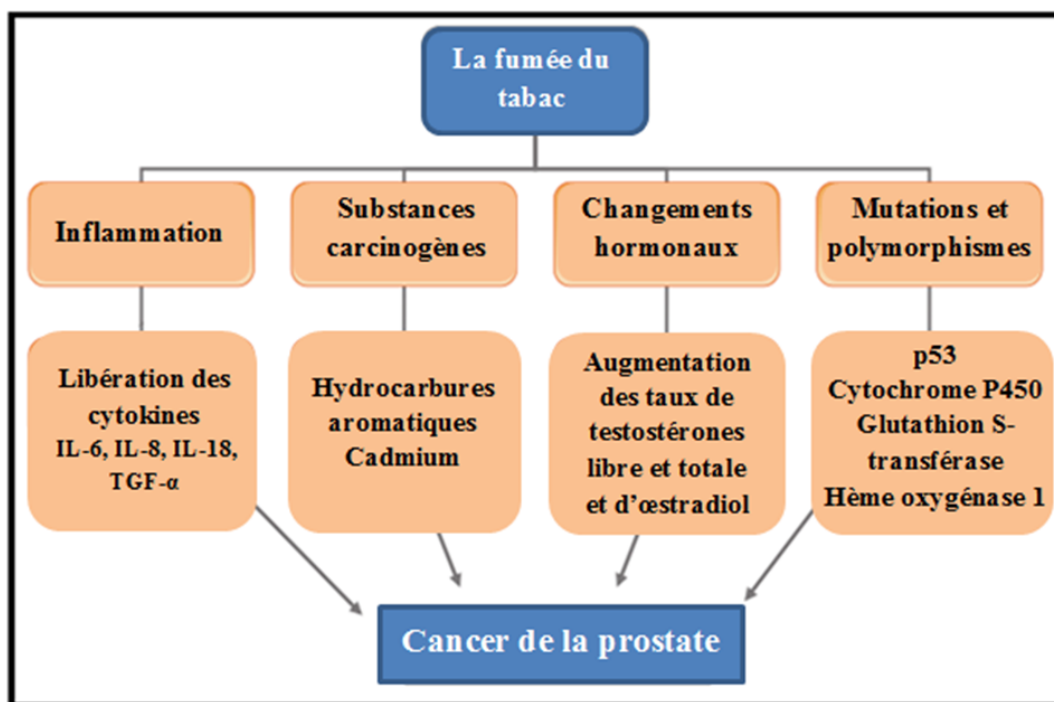


Figure 25: Mécanismes biologiques possibles de l'impact de la fumée de tabac sur le développement du cancer prostatique (De Nunzio *et al*, 2015).

4. Relation entre tabac à chiquer et cancer de la prostate

Selon les résultats que nous avons obtenus, le tabac à chiquer ne représente pas un facteur de risque pour le CaP dans notre population d'étude ($p=0,06$). Aucune étude précédente n'a trouvé des résultats similaires aux nôtres.

L'étude de Hsing *et al* en 1990, a rapporté que la consommation de tabac non fumé augmente le risque de décès par le CaP. L'utilisation de tabac non fumé (TNF : snuff et tabac mâché) peut également avoir des conséquences néfastes pour la santé. Le tabac non fumé contient des nitrosamines carcinogènes et libère rapidement des quantités importantes de nicotine. L'impact du tabagisme sur la santé est bien clair, cependant, celui du tabac non fumé est moins connu. Le tabac fumé est plus dangereux que le TNF qui est aussi à l'origine d'une dépendance nicotinique accompagnée de plusieurs risques pour la santé. Les doses de nicotine contenues dans le TNF varient selon sa composition. Le pH du TNF influence le degré d'absorption de la nicotine par la muqueuse buccale. La consommation de tabac non fumé, entraîne une rapide absorption sanguine de nicotine et une augmentation de nicotémie et la dépendance nicotinique pourrait s'installer précocement. Le snuff (un type de TNF) libère des doses de nicotine comparables à celle des cigarettes. Les consommateurs réguliers de snuff et les fumeurs réguliers sont exposés aux mêmes risques de dépendance nicotinique.

De même, la 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) et la N'-nitrosornicotine (NNN) sont issus de la nitrosation de la nicotine au cours de la fermentation du tabac. Les nitrosamines, substances carcinogènes, contenues dans le TNF pouvant être absorbés par les cavités gastro-intestinales. Les N-nitrosamines du tabac provoquent des lésions au niveau de l'ADN déclenchant ainsi la cancérogénèse.

Le chlorure et le bicarbonate de sodium, entrent également dans la fabrication du TNF, et sont utilisés pour élever le pH afin de favoriser l'absorption de la nicotine (Underner et Perriot, 2011).

5. Relation entre la consommation d'alcool et le cancer de la prostate

Un buveur d'alcool est défini comme sujet consommant au moins une boisson de bière, du vin ou de liqueur par mois pendant une période d'au moins 6 mois (Hayes *et al*, 1996; Schoonen *et al*, 2005).

L'alcool est un cancérigène reconnu pour causer plusieurs cancers chez l'homme à travers différentes voies biologiques selon le tissu altéré, comme le cancer de la bouche, le pharynx, le larynx, l'œsophage, le foie, le cancer colorectal et le cancer du sein. L'alcool a fait l'objet d'enquêtes comme facteur de risque pour le cancer prostatique par de nombreuses études, mais les résultats sont contradictoires (Zhao *et al*, 2016).

D'après nos résultats, le risque du CaP augmente significativement chez les sujets alcooliques dans notre population d'étude avec une valeur $p=0,0002$. Nos résultats concordent avec les résultats d'autres recherches. Comme l'indique l'étude menée par Hayes *et al* en 1996, qui a concerné les noirs et les blancs Américains. Ils ont démontré qu'il y a un risque augmenté du cancer prostatique associé avec la grande consommation d'alcool pour les deux groupes. Concernant les grands consommateurs d'alcool, le risque était significativement augmenté pour ceux qui ont cessé de boire d'alcool depuis 2 à 9 ans et même pour ceux qui ont cessé de boire de l'alcool depuis 10 ans ou plus. Sesso *et al* en 2001, ont trouvé une association positive entre la consommation modérée d'alcool et le risque du cancer prostatique, précisément, les alcools forts sont associés positivement avec le risque du CaP, mais pas la bière ou le vin. La méta-analyse dirigée par Middleton Fillmore *et al*, en 2009, qui a montré que la grande consommation d'alcool est associée avec un risque augmenté au développement du CaP. Egalement, les conclusions d'une méta-analyse gérée par Zhao *et al* en 2016, incluant 27 études, a arboré l'existence d'une association significative de dose-réponse entre les niveaux de consommation d'alcool et le risque du CaP. En 2017, des auteurs ont trouvé que le risque du CaP était élevé chez les grands consommateurs de la bière par

rapport aux non buveurs de bière. Mais le risque était faible pour les consommateurs du vin (Papa *et al*, 2017).

En revanche, certaines études ont abouti à une absence d'association entre la consommation d'alcool et le cancer prostatique alors que d'autres ont révélé un risque réduit. C'est le cas de l'étude de Schoonen *et al* en 2005, qui a suggéré que la consommation d'alcool (bière ou liqueur ; alcools forts) est non associée au CaP, tandis que la consommation élevée du vin rouge est associée avec un risque réduit de ce cancer. Ainsi, l'étude de cohorte de Sutcliffe *et al* en 2007, a signalé que le vin rouge réduit le risque du CaP et joue un rôle protecteur contre le développement de ce cancer. Également, l'étude de cohorte prospective européenne qui n'a pas observé d'association entre la consommation d'alcool et le risque de ce cancer (Rohrmann *et al*, 2008). Récemment, la méta-analyse réalisée par Vartolomei *et al* en 2018, a invoqué que la consommation modérée du vin n'est pas un facteur de risque pour le développement du CaP. Alors que, la consommation modérée de vin blanc augmente le risque du CaP, mais la consommation modérée de vin rouge à un rôle protecteur.

D'après les résultats obtenus concernant l'influence de la consommation d'alcool sur l'évolution du CaP, nous pouvons dire que cette dernière n'a pas d'influence sur l'évolution et la progression du CaP. Mais, elle semble être fort impliquée dans l'initiation de ce type de cancer. Cependant, d'autres chercheurs ont montré que la consommation d'alcool est associée avec un risque augmenté du CaP de haut grade et de mortalité spécifique par ce cancer. Comme, l'étude menée au Japon et qui rapporté un risque augmenté de 2,5 de mortalité spécifique par le CaP pour les consommateurs quotidiens des alcools forts (Hirayama *et al*, 1992). Aussi, une large cohorte menée par Demoury *et al* en 2016, a signalé que la bière est associée avec un risque augmenté de 37% de CaP de haut grade. En plus, selon l'étude de Brunner *et al* en 2017, la consommation d'alcool n'a pas d'influence sur l'incidence du CaP mais pourrait favoriser la progression du CaP et que la réduction de la consommation d'alcool pourrait ralentir la progression du cancer.

Les boissons alcooliques sont un mélange de composants dont plusieurs sont carcinogènes comme ; l'éthanol, acétaldéhyde, aflatoxines et l'éthyle carbamate. Les mécanismes biologiques par lesquels la consommation d'alcool pourrait augmenter le risque du CaP est non totalement comprise (Zhao *et al*, 2016). Selon Vartolomei *et al*, 2018, l'acétaldéhyde peut interférer avec la réplication d'ADN, en induisant des dommages au niveau de l'ADN. En plus, l'alcool pourrait améliorer la perméabilité des membranes cellulaires aux agents carcinogènes, altère l'activité des enzymes impliqués dans le

métabolisme des carcinogènes (Rizos *et al*, 2010), activer des métabolites des carcinogènes, diminuer les taux d'enzymes de réparation d'ADN, et détériorer la fonction immunitaire (Sesso *et al*, 2001). Il peut également altérer le premier passage hépatique des carcinogènes, comme les nitrosamines ce qui pourrait influencer sur la méthylation d'ADN en affectant ainsi la régulation génique. La consommation d'alcool influence aussi l'équilibre énergétique et la masse corporelle, des facteurs importants dans le développement des cancers comme le cancer du sein et le cancer prostatique (Rizos *et al*, 2010).

L'effet d'alcool est modulé par des polymorphismes géniques codants des enzymes du métabolisme d'éthanol (Alcohol dehydrogénases), le métabolisme des folates et la réparation d'ADN (Rizos *et al*, 2010).

6. Relation entre l'hypertension, le diabète, les maladies cardiovasculaires et le cancer de la prostate

L'hypertension

Parmi les 120 patients étudiés, 31 hommes atteints d'un cancer de prostate sont hypertendus, avec une fréquence de 25,83%. L'association entre l'hypertension et le CaP a été discutée par plusieurs auteurs et leurs résultats soulignent l'existence d'une relation significative comme l'indique l'étude élaborée par Fitzpatrick *et al* en 2001, qui ont soutenu l'hypothèse concernant la voie causale entre les marqueurs des maladies vasculaires et le cancer de la prostate. Aussi, la méta-analyse menée par Liang *et al* en 2016, a évoqué que l'hypertension artérielle pourrait être associée avec un risque augmenté du CaP. Mais, le mécanisme exact par lequel l'hypertension augmente le risque du cancer de la prostate n'est encore pas clair. Il a été proposé que l'hypertension puisse augmenter le risque de ce cancer à travers le système nerveux sympathique qui pourrait entraîner la croissance des cellules prostatiques cancéreuses via une stimulation induite par les androgènes. Dans les études explorant des modèles d'animaux hypertendus, ils ont observé une prolifération cellulaire anormale. Cependant, une étude a rapporté que les individus utilisant les inhibiteurs du système rénine-angiotensine; un médicament anti hypertensive montrent un risque réduit du CaP (Liang *et al*, 2016). En plus, Shah *et al* en 2017, ont trouvé une fréquence similaire entre les hypertendus atteints d'un cancer de prostate Afro-Américains et blancs et ont aussi suggéré qu'un mécanisme induit par les androgènes pourrait être responsable de l'hypertension et du CaP et que l'hypertension est un facteur de risque dans la genèse du CaP. Ainsi, une corrélation positive a été observée entre le sulfate de déhydroépiandrostérone (un métabolite de la testostérone), les taux d'aldostérone et la pression sanguine dans une

population d'hommes hypertendus et que les androgènes peuvent avoir un effet causatif sur l'hypertension.

Le diabète

Dans notre cohorte, 19 hommes sont diabétiques, 9 avaient un diabète de type 2 et 10 avaient un diabète de type 1. Le diabète sucré a été associé avec un risque augmenté dans plusieurs cancers. Mais, avec le CaP, les résultats sont contradictoires.

D'après la littérature, la relation entre le diabète et le CaP a été étudiée par un nombre d'auteurs de plusieurs ethnies dont les résultats ont été regroupés dans des méta-analyses. Comme l'indique les conclusions d'une méta-analyse réalisée par Bonovas *et al* en 2004, qui fournit une forte évidence que les hommes diabétiques ont un risque significatif réduit de 9% de développer le cancer prostatique. En plus, la méta-analyse dirigée par Kasper *et al* en 2006, ont montré que les hommes diabétiques ont un risque significatif réduit de 16% de développer le cancer de prostate. De même, la méta-analyse réalisée par Bansal *et al* en 2013, qui a rassemblé 45 études a invoqué que les patients atteints du diabète de type 2 sont associés avec un risque réduit estimé à 14% de développer le cancer de prostate en comparaison avec les patients non diabétiques. Le mécanisme biologique derrière ce risque réduit de cancer de prostate chez les patients diabétiques est non entièrement défini (Bansal *et al*, 2013). Cette association pourrait être expliquée par les changements hormonaux et métaboliques dû au diabète, ces changements paraient qu'ils créaient un environnement moins carcinogénique pour la prostate (Kasper *et al*, 2009).

Initialement, de nombreux hommes diabétiques de type 2 sont hyper insulinémiques mais au fur et à mesure que la maladie évolue les niveaux d'insuline peuvent diminuer. La croissance des cellules prostatiques saines et cancéreuses est positivement associée avec les niveaux augmentés d'insuline. Par conséquent, les niveaux réduits d'insuline pouvant avoir un effet inhibiteur sur la croissance des cellules prostatiques. In vitro, il a été montré que l'insuline joue un rôle de facteur de croissance dans l'épithélium prostatique et est également associée avec une incidence augmentée et à la récurrence du cancer prostatique.

Une autre évidence établie est que des niveaux réduits de testostérone ont été observés dans le cas de diabète par des expériences munies sur l'homme et l'animal. Les niveaux augmentés de testostérone représentent un facteur de risque pour le cancer de prostate. En revanche, des niveaux faibles de testostérone pourraient avoir une action protectrice (Bansal *et al*, 2013).

Il est possible que la présence des facteurs génétiques comme les variants du gène *TCF2* qui est associé simultanément avec le CaP et le diabète sucré soit la cause de cette inverse relation (Kasper *et al*, 2009).

Cependant, la méta-analyse dirigée par Lee *et al* en 2016, ont évoqué que le diabète est un facteur de mauvais pronostic chez les hommes ayant un CaP. En plus, le diabète de type 2 augmente le risque de mortalité à 100% par rapport aux patients atteints du CaP et qui ne sont pas diabétiques.

Les maladies cardiovasculaires

Parmi les 120 patients recrutés atteints du CaP, 7 souffraient de maladies cardiaques ce qui représente 5,83%. La déprivation androgénique est le traitement standard pour les cancers de prostate localement avancés et métastatiques (Van Poppel et Tombal, 2011), ces auteurs ont noté que la déprivation androgénique ne doit pas être administrée aux hommes atteints du CaP et qui avaient des maladies cardiovasculaires. Saigal *et al* en 2007 et Keating *et al* (2006; 2010), ont trouvé que les patients nouvellement diagnostiqués par le CaP et qui ont reçu un traitement de déprivation androgénique pendant au moins une année avaient un risque augmenté de 20% de morbidité cardiovasculaire sérieuse comparé aux patients qui n'ont pas reçu le traitement mentionné. En plus, Tsai *et al* en 2007, ont trouvé que l'utilisation de la déprivation androgénique est associée à un risque augmenté de décès par causes cardiovasculaires chez les patients traités par prostatectomie radicale.

Cependant, la méta-analyse réalisée par Nguyen *et al*, en 2011, a rapporté que la déprivation androgénique n'est pas associée à l'augmentation de décès par maladies cardiovasculaires mais elle est associée à un risque faible de mortalité spécifique par le cancer de prostate et à la mortalité générale.

Des taux faibles de testostérone ont été associés avec l'état prothrombotique qui pourrait prédisposer les hommes aux infarctus du myocarde. En plus, des taux faibles de testostérone sont associés avec l'augmentation des complications après l'infarctus myocardique (Saigal *et al*, 2007).

7. Les antécédents familiaux du CaP

Nous avons remarqué que parmi les 120 patients atteints du CaP, 25 d'entre eux avaient des antécédents familiaux ce qui représente une fréquence de 20,83%. 17 (68%) présentaient uniquement un (des) antécédent (s) de premier degré, 2 patients présentaient à la fois des antécédents du 1^{er} et du 2^{ème} degré (8%), 1 patient (4%) présentait uniquement un antécédent

du 2^{ème} degré, 3 (12%) présentaient uniquement un antécédent de 3^{ème} degré et 2 patients (8%) présentaient à la fois un antécédent de 3^{ème} et 4^{ème} degré.

En se référant aux critères de reconnaissance d'une forme héréditaire de cancer de prostate, nous pouvons dire que dans notre série seulement 3 patients ont une forme héréditaire de ce cancer.

Des études épidémiologiques ont indiqué que les hommes ayant une histoire familiale sont diagnostiqués à un âge précoce < 55 ans, causé par un héritage des gènes de susceptibilité (Crawford, 2003).

L'étude de Cussenot et Cancel-Tassin en 2004, a rapporté que la forme familiale du CaP est observée dans 13 à 26% des cas, et que le risque relatif pour un parent du premier degré (père, fils ou frère du sujet atteint) est de 1,6 à 11.

L'étude de Khouaja *et al* en 2005, a évoqué que parmi les patients atteints du CaP, 0,04% avaient des antécédents familiaux de ce cancer. Bagshaw *et al*, 2014, ont montré que 23% des patients ont une histoire familiale de cancer de prostate du premier degré. Selkirk *et al* en 2015, ont signalé que 71,6% des patients ont une histoire familiale de CaP du premier degré et 17,3% ont une histoire familiale de CaP du second degré. Tengue *et al*, en 2016, ont rapporté que la forme familiale a été observée chez 15,1% des patients. Malik *et al* en 2018, ont signalé une fréquence de 12,1% de patients avec une histoire familiale.

8. Le toucher rectal

Nous avons constaté qu'un grand nombre de patients avait un toucher rectal suspect ou anormal au moment du diagnostic, ce qui représente 75% des hommes atteints, et 25% des patients avaient un toucher rectal normal. Un résultat proche est rapporté par Niang *et al* au Sénégal, en 2013, qui ont remarqué que le toucher rectal était évocateur dans 87% des cas. Cependant, d'autres auteurs ont remarqué que le TR était évocateur dans tous les cas (Barry *et al*, 2010 ; Ndoeye *et al*, 2014). Cependant, Khouaja *et al* (2005) par une étude menée chez une population tunisienne ont noté que le TR était suspect uniquement dans 23,1% des cas.

Pour les 25% des patients où le TR était normal cela peut être expliqué par la limite de l'examen du TR qui ne permet pas de palper toute la prostate. Il n'explore que les parties postérieure et latérale de la glande, sa normalité n'élimine pas la présence d'un cancer (Sine *et al*, 2016). En plus, le TR manque de sensibilité et ne détecte pas les stades précoces du CaP (Fall *et al*, 2015).

9. Les taux de PSA

Concernant les taux de PSA, nos données montrent que 7,5% des patients avaient un taux compris entre 4 et 10 ng/ml, 31,66% avaient un taux entre 10 et 50 mais plus de la moitié des patients (58,33%) avaient des niveaux de PSA au moment du diagnostic supérieurs à 50 ng/ml, ce qui indique le retard de diagnostic dans notre population. En effet, il y a une corrélation entre la valeur de la PSA et l'extension du CaP (Ndoye *et al*, en 2014). Ce qui a été observé par Amégbor *et al*. (2009) qui ont rapporté une fréquence de 76,8% pour un taux supérieur à 50 ng/ml. Pareillement, Niang *et al* (2013) et Ndoye *et al* (2014) à travers deux études effectuées au Sénégal, ont mentionné que plus de la moitié des patients avaient une augmentation très importante du taux de PSA (88,23% et plus des trois quarts des patients avaient un taux de PSA supérieur à 50 ng/ml, respectivement). De même, Bandini *et al* en 2018, qui ont rapporté que 58,5% des patients avaient des PSA supérieurs à 50 ng/ml au moment du diagnostic.

Le PSA est caractéristique de l'épithélium prostatique et non du CaP. Le risque de ce cancer augmente avec la valeur de PSA totale, et sa densité peut aider à poser l'indication d'une première série de biopsie. La cinétique du PSA est utile au suivi des patients après traitement (Rozet *et al*, 2018). Le seuil traditionnellement fixé est de 4 ng/ml, qui permettrait de diagnostiquer la majorité des tumeurs à un stade intra-prostatique (Fall *et al*, 2015).

Chez nos patients, les symptômes étaient principalement des troubles mictionnels témoignant de la présence de tumeurs à des stades avancés. Les symptômes autres qu'urinaires étaient particulièrement des manifestations osseuses. Cela s'explique par le fait que les métastases dans le cas des cancers prostatiques sont essentiellement osseuses (Niang *et al*, en 2013). Pour rappel, 58,33% de nos patients avaient des valeurs de PSA très élevées avec un envahissement du cancer, puisque le taux de PSA augmente avec l'extension de la tumeur ce qui explique les taux très élevés chez nos patients. Il est établi qu'il existe une atteinte extra-prostatique dans 80% des cas pour des valeurs de PSA supérieures à 50 ng/ml (Niang *et al*, en 2013).

10. Le score de Gleason

L'indication d'une biopsie prostatique est basée sur le résultat du toucher rectal, et la valeur du PSA total. La confirmation histologique a été effectuée pour tous nos patients.

Les tumeurs prostatiques de score 2 à 4 sont bien différenciées, celles de 5 à 7 sont des CaP moyennement différenciés et les scores de 8 à 10 correspondent aux CaP peu ou pas

différenciés, qui sont les plus agressifs et évolutifs. Plus le score est élevé, plus la tumeur prostatique est agressive (Al Nakousi, 2011).

L'adénocarcinome est le seul type histologique retrouvé chez nos patients. Selon les résultats obtenus, il y a autant de patients ayant des adénocarcinomes moyennement différenciés que de patients avec des adénocarcinomes peu ou pas différenciés. Tandis que, les adénocarcinomes bien différenciés n'ont pas été observés chez les 72 patients. L'adénocarcinome est le type histologique majoritairement retrouvé dans plusieurs études. Cependant, le degré de différenciation diffère selon les populations étudiées. Le grade le plus observé est l'adénocarcinome peu différencié. Niang *et al* (2013), selon son étude réalisée au Sénégal a évoqué que l'adénocarcinome était le type histologique majoritaire. Le score de Gleason était en moyenne de 7(3+4). Casenave *et al*, en Guadeloupe en 2014, a indiqué que le score de Gleason était strictement supérieur à 7 pour 48% des patients. Ze *et al* en 2015, ont rapporté que l'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent de ce cancer. Les mêmes constatations ont été évoquées par Tengue *et al*, en 2016 au Togo (32,7% d'adénocarcinomes étaient peu différenciés), par Fofana *et al*, au Côte d'Ivoire, en 2017 (80% des patients avaient un score de Gleason supérieur à 7). Bandini *et al* en 2018, ont rapporté que 76,2% des formes étaient peu différenciées et Malik *et al* au Pakistan en 2018, ont trouvé que le score 9 est le plus fréquent. Aucune étude précédente n'a rapporté un effectif similaire de patients ayant des adénocarcinomes moyennement différenciés et peu ou pas différenciés.

11. Le stade d'avancement du cancer de la prostate

Nous avons constaté que 64,16% de nos patients étaient à un stade avancé contre 35,83% qui étaient à un stade précoce. Nos résultats concordent avec plusieurs études qui ont rapporté que le CaP est généralement découvert à un stade très évolué avec des métastases osseuses. Ammani *et al*, en 2007, a également déclaré un retard de la consultation de deux tiers des patients. De même, Sine *et al*, en 2016, a signalé que les cancers prostatiques étaient découverts au stade tumoral localisé dans 0,4% des cas, localement avancé dans 13,3% et au stade métastatique dans plus de la moitié des cas (83,3%). Similairement, Fofana *et al*, en 2017, ont évoqué que les patients consultaient tard, 85,6% ont consulté entre 2 et 3 ans après le début des manifestations cliniques. Cela s'expliquerait d'une part par la méconnaissance des signes de la maladie et à l'analphabétisme. Récemment, Malik *et al*, en 2018, ont allégué que 14% des patients étaient au stade localisé, 9,3% au stade localement avancé et 76,7% des cancers étaient avancés.

12. Le traitement suivi au moment de l'entretien

Nous avons noté que les patients sous hormonothérapie et chimiothérapie sont les plus fréquents dans notre population d'étude, 42,5% et 48,33%, respectivement. Ces traitements sont les traitements de référence pour les cancers avancés et métastatiques. Les patients qui ont eu un traitement hormonal avaient un contrôle du taux de PSA chaque trois mois ce qui permet de suivre l'efficacité du traitement.

D'après la littérature, l'utilisation de l'hormonothérapie est très répandue, mais le mode d'introduction de la chimiothérapie est variable. Comme le rapporte Sine *et al* en 2016 chez une population du Sénégal. Selon cette étude 96,5% des patients étaient sous hormonothérapie. Casenave *et al*, en 2014, ont indiqué que tous les patients étaient tout d'abord sous traitement hormonal et une chimiothérapie a été administrée à 23,1% des sujets. Tengue *et al*, en 2016, ont évoqué que le traitement hormonal avait été réalisé chez 93,1% des patients et une fois le cancer est devenu hormono-résistant, une chimiothérapie a été instaurée. La base du traitement hormonal repose sur la privation des hormones qui provoque l'induction de l'apoptose au niveau de la cellule tumorale sur le site primitif et aussi sur les sites des métastases. Le CaP métastatique va néanmoins évoluer vers l'hormono-résistance qui signe une étape importante dans l'évolution de ce cancer (Fofana *et al*, 2017). Le CaP hormono-résistant représente une forme avancée de la phase métastatique, qui se caractérise par un très mauvais pronostic où les symptômes sont souvent importants et la survie faible. Les traitements hormonaux restent le traitement de référence entraînant près de 80% de réponse initiale (Alexandre *et al*, 2007).

Nous avons aussi noté que 1,67% des patients ont subi une prostatectomie radicale et 7,5% étaient sous surveillance médicale. La prostatectomie est indiquée comme un traitement curatif d'un CaP localisé ou localement avancé envisageable pour les tumeurs de risque faible, et aussi pour les tumeurs de risque intermédiaire et de haut risque avec la possibilité d'un traitement associé. Elle permet la réduction de la mortalité spécifique de 44% (Rozet *et al*, 2018).

D'après la littérature, Niang *et al* en 2013, ont rapporté que 29,88% des patients ont subi cette intervention. Pareillement, Tengue *et al*, en 2016, ont évoqué que 6,5% des patients ont subi une prostatectomie radicale. Le faible nombre de prostatectomies réalisées observées dans notre population s'explique par le fait que les patients ont été tardivement diagnostiqués.

La surveillance active est suivie en cas de CaP localisé, particulièrement à faible risque de progression. C'est une option thérapeutique curative qui déplace d'éventuel traitement. Son

indication est basée sur l'examen clinique, le PSA total, le score de Gleason et la charge tumorale sur les biopsies (nombre de biopsies positives, pourcentage d'envahissement par carotte). Avec un contrôle régulier du PSA tous les 3 à 6 mois, un TR tous les 6 à 12 mois, et un contrôle histologique par nouvelles biopsies entre 3 et 24 mois après la biopsie initiale. Les biopsies de confirmation sont fondamentales. La probabilité pour un patient de rester en surveillance à 5 ans varie entre 59 et 67% (Rozet *et al*, 2018).

13. Polymorphisme C677T du gène MTHFR

Notre étude est la première effectuée en Algérie explorant la relation entre le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et la susceptibilité au développement du cancer prostatique.

Nos résultats ont montré qu'il existe une association positive entre l'hétérozygote 677CT et le risque du CaP. Nos résultats sont en accord avec ceux publiés précédemment par : Van Guelpen *et al* en 2006, Marchal *et al* en 2008, López-Cortés *et al* en 2013, Abedinzadeh *et al* en 2015, Chen *et al* en 2015, qui ont rapporté une association positive entre le polymorphisme 677 CT et le risque du CaP chez les Suédois, les Espagnoles, les Équatoriens et les Asiatiques, respectivement. Cette association entre le génotype CT et le risque du CaP, pourrait être justifiée par la possibilité du maintien d'une provision suffisante de méthionine pour entretenir le développement tumoral (Marchal *et al*, 2008).

Toutefois, d'autres investigations ont déclaré l'absence de relation entre ce polymorphisme et le CaP chez les Américains (Cicek *et al*, 2004), les Suédois (Johansson *et al*, 2007), et les Caucasiens (Reljic *et al*, 2007). Des méta-analyses réalisées par Collin *et al* en 2009, Zhang *et al* en 2012 et Abedinzadeh *et al* en 2015, ont abouti à la conclusion que le polymorphisme 677 CT d'une façon générale n'a pas d'effet sur la survenue du cancer de la prostate.

Ainsi, certains auteurs ont observé que l'allèle T avait un effet protecteur par rapport au risque de développer ce cancer, comme l'étude réalisée par, Singal *et al* en 2004, qui ont suggéré que le génotype CT est un facteur réduisant le risque de ce cancer. De plus, Marchal *et al* en 2008 ont signalé que le génotype 677TT est un facteur protecteur chez les Espagnoles. De même, Cai *et al* en 2010, qui ont constaté que le génotype TT était associé à un risque réduit du cancer prostatique chez la population chinoise, et que l'allèle T exerce probablement un effet protecteur sur le risque de ce type de cancer. Safarinejad *et al*, la même année, ont étudié l'association entre l'agressivité tumorale et les génotypes TT, CT et CC : la comparaison a montré que l'homozygote 677TT réduit de plus de 50% le risque du cancer

prostatique de haut grade (score de Gleason >7). Küçükhuseyin *et al* en 2011, ont proposé que le génotype CT et l'allèle T pourraient être associés à un risque réduit du cancer de la prostate chez les Turques. Pareillement, Li et Xu en 2012, qui avaient mené une méta-analyse, ont rapporté le même résultat pour l'allèle T. Guo *et al* en 2015, ont signalé que le génotype 677TT est un facteur protecteur chez les Asiatiques.

Dans le but d'expliquer cet effet protecteur, il a été proposé une implication du mécanisme de méthylation au niveau des ilots CpG situés dans les promoteurs des gènes protecteurs, en entraînant une hypométhylation générée par l'activité réduite de l'enzyme thermolabile MTHFR codée par l'allèle T, qui pourrait donc avoir un effet protecteur en raison de la diminution de synthèse du SAM, ce qui permet de favoriser l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs (Marchal *et al*, 2008). En second lieu, l'enzyme thermolabile provoque l'augmentation du taux de la 5,10-méthylène-tétrahydrofolate, qui à partir de son groupement méthyle transféré au dUMP, le dTMP est synthétisé et joue un rôle essentiel dans la réparation de l'ADN, par conséquent, diminue l'incorporation d'uracile à l'intérieur de la double hélice, permettant ainsi de réduire les cassures chromosomiques (Heijmans *et al*, 2003; Marchal *et al*, 2008).

Les expériences menées *in vitro* ont démontré que l'inhibition de l'activité enzymatique de la MTHFR entraîne la diminution du développement tumoral du fait d'une provision limitée en méthionine, ce qui provoque l'arrêt du cycle cellulaire dans les phases S et G2, conduisant ainsi à l'altération du potentiel prolifératif des cellules tumorales (Marchal *et al*, 2008).

Les différences entre les résultats des études qui ont exploré la relation entre le polymorphisme C677T et le cancer prostatique pourraient être expliquées par les critères de sélection des témoins. En effet, à travers la littérature, certains auteurs recrutent des témoins avec une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), d'autres choisissent des témoins qui n'ont aucune maladie. La différence entre les résultats pourrait être également justifiée par l'origine ethnique et la région géographique des populations étudiées, le mode de vie et l'exposition à certains facteurs que ce soit des facteurs de risque ou bien protecteurs (Ferrís-i-Tortajada *et al*, 2011; Sumathi *et al*, 2017).

14. Polymorphisme G-1394T du gène XRCC4

D'après les résultats obtenus, le polymorphisme G-1394T du gène *XRCC4* ne peut être considéré comme un facteur de risque pour le cancer de la prostate dans notre population d'étude. Conformément à ce qui a été publié dans la littérature, aucune étude n'a mentionné

des résultats similaires. Tandis que, d'autres études ont révélé une association significative : Chang *et al* en 2008, ont suggéré que l'allèle G pourrait être responsable de la carcinogénèse prostatique, et pourrait être utilisé pour la détection précoce et la prévention contre ce cancer dans la population taïwanaise, puisque ils ont remarqué que les patients hétérozygotes TG sont nombreux par rapport aux témoins. Les mêmes auteurs, ont déterminé que l'allèle G affaiblie dramatiquement l'efficacité du promoteur et que la présence d'un seul allèle G pourrait influencer la réparation de l'ADN. Mais la présence de l'allèle T peut maintenir un fonctionnement normal avec les autres gènes du système NHEJ. Par conséquent, il est possible que les individus porteurs du génotype TG aient une capacité de réparation réduite comparée à ceux portant le génotype TT, ce qui entraîne une réparation déficiente des cassures double brins. Les CDB sont l'un des dommages d'ADN les plus sévères, en cas où ces dommages ne sont pas réparés avant la réplication du génome, des conséquences irréversibles graves surviennent au niveau cellulaire, ce qui peut mener à la carcinogénèse prostatique.

Le variant homozygote GG n'a pas été observé dans notre population algérienne ce qui a été aussi observé par Chang *et al*, en 2008, chez la population taïwanaise.

Contrairement à la seule étude qui a considéré que l'allèle G est un facteur de risque pour le CaP. L'étude menée par Mandal *et al* en 2011, ont suggéré que cet allèle est protecteur, et que le génotype GG est associé avec un risque réduit de ce cancer chez la population indienne.

Beaucoup d'autres auteurs ont examiné l'association entre le polymorphisme G-1394T du gène *XRCC4* et le risque d'autres types de tumeurs tels que : le cancer du sein (Chiu *et al*, 2008; Patil *et al*, 2016), le cancer de la vessie (Chang *et al*, 2009; Mittal *et al*, 2012), les leucémies (Wu *et al*, 2010; Cifci *et al*, 2011), les cancers du système digestif (Chiu *et al*, 2007; Bau *et al*, 2010; Zhongheng et Weiling, 2011; Ming-Zhong *et al*, 2015), le cancer du poumon (Hsu *et al*, 2009), le cancer de l'endomètre (Hsieh *et al*, 2008), le cancer de la tête et du cou (Datkhile *et al*, 2016) et les gliomes (Custódio *et al*, 2012). La plupart de ces études ont signalé une association positive entre le polymorphisme G-1394T du gène *XRCC4* et le risque du cancer étudié.

CONCLUSION
ET
PERSPECTIVES

Trouble complexe résultant des effets combinés de multiples facteurs environnementaux et génétiques, le cancer de la prostate est l'un des cancers les plus répandus et les plus mortels chez les hommes. Son incidence a considérablement augmenté ces dernières années et il est prédit qu'il continuera d'augmenter dans un proche futur. L'étiologie sous-jacente du cancer de la prostate est encore mal comprise.

La recherche visant la génétique du cancer de la prostate a dévoilé un nombre considérable d'altérations que ce soit germinale ou somatique, génétique ou épigénétique. Le polymorphisme mononucléotidique (SNP) est considéré comme le type le plus courant de variation génétique et il a été rapporté qu'il était lié à une susceptibilité accrue au CaP. Au cours des dernières décennies, des études d'association pangénomique (GWAS) portant sur plusieurs ethnies ont permis d'identifier certains gènes de susceptibilité dans le CaP. Cependant, les mécanismes moléculaires de ces SNP restent mal définis.

Dans notre travail de recherche nous avons exploré le génome somatique des patients atteints d'un cancer de la prostate. Notre prospection avait pour objectif de rechercher d'éventuelles implications des polymorphismes C677T du gène *MTHFR* et G-1394T du gène *XRCC4*, dans la genèse du cancer de la prostate.

Nos résultats ont montré que l'hétérozygote 677CT est un facteur de risque pour le cancer prostatique, ce qui peut nous permettre de conclure que le polymorphisme du gène codant la méthylène-tétrahydrofolate réductase peut expliquer, en partie, la susceptibilité vis-à-vis ce type de cancer et qu'il devrait être utilisé pour le dépistage génétique chez les hommes Algériens.

Pour le polymorphisme G-1394T du gène *XRCC4*, il ne peut être considéré comme un facteur de risque pour le cancer de la prostate dans la population algérienne.

En perspectives:

La carcinogénèse prostatique est un champ riche et important à examiner sur un échantillon plus large et représentatif de la population algérienne concernant :

- les investigations cas-témoins, surtout en ce qui concerne les gènes de susceptibilité (*NBS1*), les polymorphismes des gènes des récepteurs : récepteur α des œstrogènes (*ESR1*) et le récepteur aux androgènes (*AR*), les mutations des gènes : *Artemis*, *Ligase IV*, *DNA-PKcs* puisqu'elles sont à l'origine de graves maladies,
- l'étude des interactions gène-gène, gène-environnement et gène-habitudes.

- les recherches ciblant le matériel génétique des familles porteuses de mutations héréditaires entraînant la transmission de ce cancer (*HOXB13*, *MSR1*, *RNASEL*, *ELAC2*).
- sachant que la MTHFR n'est pas la seule enzyme impliquée dans le métabolisme des folates et de l'homocystéine, il est également nécessaire d'étudier les relations et les interactions des autres gènes impliqués dans les deux métabolismes comme la méthionine synthase (MS) et la méthionine synthase réductase (MTR), ainsi d'élucider l'influence de l'interaction entre gène-environnement afin de mettre en évidence leurs éventuels rôles dans la carcinogénèse prostatique.
- d'étudier et d'élucider la cause ou les causes conduisant à l'hyperméthylation de certains gènes spécifiques, constatée dans le cancer de la prostate.
- rechercher des marqueurs tumoraux spécifiques du cancer de la prostate facilitant ainsi le dépistage et le diagnostic chez les hommes prédisposés.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Abate-Shen C, Shen MM. Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev* 2000;14(19):2410-34.

Abderrahmane MA. Hormonothérapie de 2^{ème} ligne dans le cancer de la prostate résistant à la castration chimio-naïf. Thèse en médecine. Maroc : Université Mohammed V-Rabat. 2017; 198 p.

Abedinzadeh M, Zare-Shehneh M, Neamatzadeh H, Abedinzadeh M, Karami H. Association between MTHFR C677T Polymorphism and Risk of Prostate Cancer: Evidence from 22 Studies with 10,832 Cases and 11,993 Controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:4525-30.

Allory Y, Camparo P, Yacoub M, Compérat E, Ferlicot S. Appareil génital masculin. In *Mémento de Pathologie* 4^{ème} édition. Paris: Editions Vernazobres-Grego, 2016, 275-303.

Al Nakouzi N. Etablissement d'un nouveau modèle préclinique de cancer de la prostate et identification de biomarqueurs de résistance au docetaxel. Thèse en médecine. Paris: Université Paris Sud - Paris XI. 2011; 261 p.

Amégbor K, Yao Seddoh T, Tengué K, Songne-Gnamkoulamba B, Napo-Koura G, James K. Épidémiologie et histopronostic du cancer de la prostate au Togo : à propos de 202 cas diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Tokoin de Lomé. *Prog Urol* 2009;19:112-5.

American Cancer Society. Facts & Figures 2018. American Cancer Society. Atlanta, Ga. 2018. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>

Ammani A, Janane A, Chafiki J, Sossa J, El Harrech Y, Moufid K, Ghadouane M, Ameer A, Abbar M. Profil épidémiologique du cancer de la prostate dans le service d'urologie de l'hôpital Mohammed V de Rabat. *J Maroc Urol* 2007;5:11-4.

Bagshaw H, Ruth K, Horwitz EM, Chen DYT, Buyyounouski MK. Does family history of prostate cancer affect outcomes following radiotherapy?. *Radiother Oncol* 2014;110(2):229-34.

Bandini M, Mazzone E, Preisser F, Nazzani S, Zaffuto E, Marchioni M, Tian Z, Pompe RS, Tilki D, Graefen M, Shariat SF, Montorsi F, Saad F, Briganti A, Karakiewicz P. Increase in the annual rate of newly diagnosed metastatic prostate cancer: a contemporary analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *Eur Urol Oncol* 2018;1:314-20.

Bansal D, Bhansali A, Kapil G, Undela K, Tiwari P. Type 2 diabetes and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16(2):151-8.

Bashir NM, Malik A. Case control study of diet and prostate cancer in a rural population of Faisalabad, Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(6):2375-8.

Barry KH, Martinsen JI, Alavanja MCR, Andreotti G, Blair A, Hansen J, Kjørheim K, Koutros S, Lynge E, Sparèn P, Tryggvadottir L, Weiderpass E, Berndt SI, Pukkala E. Risk of early-onset prostate cancer associated with occupation in the Nordic countries. *EJC* 2017;87:92-100.

Barry M, Diallo AB, Bah I, Bah OR, Balde S, Koulibaly M, Sow KB, Diallo MB. Aspects diagnostiques des tumeurs prostatiques au service d'urologie du CHU de Conakry. *Med Afr Noire* 2010;57(1):32-6.

Bau DT, Yang MD, Tsou YA, Lin SS, Wu CN, Hsieh HH, Wang RF, Tsai CW, Chang WS, Hsieh HM, Sun SS, Tsai RY. Colorectal Cancer and Genetic Polymorphism of DNA Double-strand Break Repair Gene XRCC4 in Taiwan. *Anticancer Res* 2010;30(7):2727-30.

Berthelot V. Biochimie analytique de complexes de réparation de l'ADN : élaboration d'un système analytique intégré. Thèse en chimie. Paris : Université Paris-sud. 2014; 284 p.

Blanca G. RAD51 et la tubuline-gamma : corrélation entre réparation par recombinaison homologue et établissement du fuseau mitotique. Thèse en génotoxicologie. Toulouse : Université Toulouse III-Paul Sabatier. 2008; 202 p.

Blanchet P, Multigner L. Pesticides et cancer de la prostate. *Prog Urol* 2008;18 (3):19-21.

Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2004;47(6):1071-8.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* 2018;68:394-424.

Brooks JD, Bova GS, Ewing CM, Piantadosi S, Carter BS, Robinson JC, Epstein JI, Isaacs WB. An uncertain role for p53 gene alterations in human prostate cancers. *Cancer Res* 1996;56(16):3814-22.

Brunner C, Davies NM, Martin RM, Eeles R, Easton D, Kote-Jarai Z, Al Olama AA, Benlloch S, Muir K, Giles G, Wiklund F, Gronberg H, Haiman CA, Schleutker J, Nordestgaard BG, Travis RC, Neal D, Donovan J, Hamdy FC, Pashayan N, Khaw KT, Stanford JL, Blot WJ, Thibodeau S, Maier C, Kibel AS, Cybulski C, Canon-Albright L, Brenner H, Pandha H. The PRACTICAL Consortium, Zuccolo L. Alcohol consumption and prostate cancer incidence and progression: A Mendelian randomisation study. *Int J Cancer* 2017;140:75-85.

Bussemakers MJ, Van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, Debruyne FM, Ru N, Isaacs WB. DD3: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999; 59(23):5975-9.

Cai D, Ning L, Pan C, Liu X, Bu R, Chen X, Wang K, Cheng Y, Wu B. Association of polymorphisms in folate metabolic genes and prostate cancer risk: a case-control study in a Chinese population. *J Genet* 2010;89(2):263-7.

Camparo P, Compérat E, Varinot J, Yacoub M. Appareil génital masculin. In *Mémento de Pathologie* 5^{ème} édition. Paris: Editions Vernazobres-Grego, 2017, 282-318.

Campi R, Brookman-May SD, Subiela Henríquez JD, Akdoğan B, Brausi M, Klatte T, Langenhuijsen JF, Linares-Espinos E, Marszalek M, Roupret M, Stief CG, Volpe A, Minervini A, Rodriguez-Faba O. Impact of Metabolic Diseases, Drugs, and Dietary Factors on Prostate Cancer Risk, Recurrence, and Survival: A Systematic Review by the European Association of Urology Section of Oncological Urology. *Eur Urol Focus* (2018) (in press).

Casenave J, Sénéchal C, Nevoux P, Gourtaud G, Tressières B, Blanchet P. Cancer de prostate non localisé au diagnostic en Guadeloupe. *Prog Urol* 2014;24:167-72.

Cazoulat G. Radiothérapie guidée par l'image du cancer de la prostate : vers l'intégration des déformations anatomiques. Thèse en traitement du signal et télécommunications. France : Université de Rennes 1. 2013; 161p.

Chang CH, Chiu CF, Wu HC, Tseng HC, Wang CH, Lin CC, Tsai CW, Liang SY, Wang CL, Bau DT. Significant association of XRCC4 single nucleotide polymorphisms with prostate cancer susceptibility in Taiwanese males. *Mol Med Rep* 2008;1(4):525-30.

Chang CH, Chang CL, Tsai CW, Wu HC, Chiu CF, Wang RF, Liu CS, Lin CC, Bau DT. Significant Association of an XRCC4 Single Nucleotide Polymorphism with Bladder Cancer Susceptibility in Taiwan. *Anticancer Res* 2009;29(5):1777-82.

Chen PL, Li WT, Wang J, Jiang YD, Wu P, Chen T, Zheng SB. Association between MTHFR gene polymorphisms (C677T, A1298C) and genetic susceptibility to prostate cancer: a meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015;14(4):1919-202.

Chiu CF, Wang HC, Wang CH, Wang CL, Lin CC, Shen CY, Chiang SY, Bau DT. A New Single Nucleotide Polymorphism in XRCC4 Gene is Associated with Breast Cancer Susceptibility in Taiwanese Patients. *Anticancer Res* 2008;28(1A):267-70.

Chiu CF, Wang CH, Wang CL, Lin CC, Hsu NY, Weng JR, Bau DT. A Novel Single Nucleotide Polymorphism in XRCC4 Gene is Associated with Gastric Cancer Susceptibility in Taiwan. *Ann Surg Oncol* 2008;15(2):514-8.

Cicek MS, Nock NL, Li L, Conti DV, Casey G, Witte JS. Relationship between Methylene tetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Genotypes and Haplotypes and Prostate Cancer Risk and Aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(8):1331-6.

Cifci S, Yilmaz M, Pehlivan M, Sever T, Okan V, Pehlivan S. DNA repair genes polymorphisms in multiple myeloma: no association with XRCC1 (Arg399Gln) polymorphism, but the XRCC4 (VNTR in intron 3 and G-1394T) and XPD (Lys751Gln) polymorphisms is associated with the disease in Turkish patients. *Hematology* 2011;16(6):361-7.

Collin SM, Metcalfe C, Zuccolo L, Lewis SJ, Chen L, Cox A, Davis M, Lane JA, Donovan J, Smith GD, Neal DE, Hamdy FC, Gudmundsson J, Sulem P, Rafnar T, Benediktsdottir KR, Eeles RA, Guy M, Kote-Jarai Z; UK Genetic Prostate Cancer Study Group, Morrison J, Al Olama AA, Stefansson K, Easton DF, Martin RM. Association of Folate-Pathway Gene Polymorphisms with the Risk of Prostate Cancer: a Population-Based Nested Case-Control Study, Systematic Review, and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(9):2528-39.

Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology* 2003;62(S6A):3-12.

Cornu JN, Cussenot O. Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-500-B-10, 2011.

Cussenot O, Cancel-Tassin G. Facteurs de risques génétiques pour le cancer de la prostate. *Med Sci* 2004;20(5):562-8.

Cussenot O, Rozet F, Ruffion A, Mottet N, Bordier B, Malavaud B, Meesen B, Stoevelaar, H. the management of prostate cancer: A retrospective chart review in 808 French men undergoing biopsy. *Prog Urol* 2013;23(5):347-55.

Custódio AC, Almeida LO, Pinto GR, Santos MJ, Almeida JRW, Clara CA, Rey JA, Casartelli C. XRCC2 and XRRC4 Gene Polymorphism and Risk of Gliomas. *E3.J.Med. Res* 2012;1(1):6-13.

Cybulski C, Górski B, Dębniak T, Gliniewicz B, Mierzejewski M, Masojć B, Jakubowska A, Matyjasik J, Złowocka E, Sikorski A, Narod SA, Lubiński J. NBS1 Is a Prostate Cancer Susceptibility Gene. *Cancer Res* 2004;64(4):1215-9.

Datkhile KD, Vhaval RD, Patil MN, Khamkar TS, Durgavale PP, Gudur A, Vibhute N, Patankar R, Tata N, Chougul, PG, Kakade SV. Role of Genetic Polymorphisms In DNA Repair Genes (XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4, XRCC5, XRCC6, XRCC7) In Head And Neck Cancer Susceptibility In Rural Indian Population: A Hospital Based Case-Control Study From South Western Maharashtra. *Int. J. Curr. Res.* 2016;8(1):25482-92.

Dayon A. Rôle de la sphingosine kinase-1 dans la survie et la progression des cellules tumorales prostatiques LNCAP vers l'androgène-indépendance. Thèse en physiopathologie. France : Université Toulouse III - Paul Sabatier. 2008; 177 p.

De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7(4):256-69.

Demoury C, Karakiewicz P, Parent ME. Association between lifetime alcohol consumption and prostate cancer risk: a case-control study in Montreal, Canada. *Cancer Epidemiol* 2016;45:11-7.

De Nunzio C, Andriole GL, Thompson IM Jr, Freedland SJ. Smoking and Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2015; 1(1):28-38.

Deschamps A. Le dépistage du cancer de la prostate en médecine générale. Thèse en médecine. Paris : Université Paris XI. 2009; 88 p.

Despras E. Les protéines KIN17, XPC, DNA-PKCS ET XRCC4 dans la réponse cellulaire aux dommages de l'ADN. Étude des relations entre la réparation par excision de nucléotides et la recombinaison non homologue dans un modèle syngénique humain. Thèse en biologie cellulaire et moléculaire. France : Université Paris V-René Descartes. 2006; 250 p.

Dorgham S. Etude de l'implication des polymorphismes des gènes *MTHFR*, *ABCB1* et *XRCC1* dans la survenue de la leucémie myéloïde chronique et exploration de la mutation FLT3-ITD dans la leucémie myéloïde aigue dans la population Algérienne. Thèse en génétique moléculaire et cellulaire. Algérie : Université Mohamed Boudiaf. 2015; 152 p.

Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, Wiley KE, Isaacs SD, Johng D, Wang Y, Bizon C, Yan G, Gielzak M, Partin AW, Shanmugam V, Izatt T, Sinari S, Craig DW, Zheng L, Walsh PC, Montie JE, Xu J, Carpten JD, Isaacs WB, Cooney KA. Germline Mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer Risk. *N Engl J Med* 2012;366:141-9.

Fall B, Ze ondo C, Sarr A, Ouedraogo B, Sow Y, Thiam A, Diallo Y, Diao B, Ahmed Fall P, Khassim Ndoeye A, Ba M, Assane Diagne B. Détection précoce du cancer de la prostate chez des apparentés de premier degré au Sénégal. *Afr J Urol* 2015;21: 225-9.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 2014;136:359-86.

Ferrís-i-Tortajada J, García-i-Castell J, Berbel-Tornero O, Ortega-García JA. Constitutional risk factors in prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2011;35(5):282-8.

Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55(5):1037-63.

Fitzpatrick AL, Daling JR, Furberg CD, Kronmal RA, Weissfeld JL. Hypertension, Heart Rate, Use of Antihypertensives, and Incident Prostate Cancer. *Ann Epidemiol* 2001;11(8): 534-42.

Fofana A, Kouame B, Gowe EE, Kramo NAF, Konan KPG, Moro AC, Dekou A, Ouegnin GA, Manzan K. Cancer metastase de la prostate: Aspects socio-économiques, radiologiques et évolutifs en côte d'ivoire. *Afr J Urol* 2017;23:281-5.

Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O. Prostate cancer. Epidemiology. Risk factors. Pathology. *Ann Urol* 2004;38(5):187-206.

Freedland SJ. Smoking and Death From Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(7):961-962.

Ganesh V, Zaki P, Chan S, Turner A, Bristow B, Di Prospero L, Gibson L, De Angelis C, Chow E. Adverse Health Outcomes Associated with Postdiagnosis Smoking in Prostate Cancer Patients: A Literature Review. *J Med Imaging and Radiat Sci* 2017;48(1):103-10.

Giles GG, Severi G, McCredie MRE, English DR, Johnson W, Hopper JL, Boyle P. Smoking and prostate cancer: Findings from an Australian case-control study. *Annals of Oncology* 2001;12(6):761-5.

Giton F. Rôle émergent des œstrogènes dans le cancer de la prostate, sulfate d'œstrone : marqueur de l'agressivité tumorale. Thèse en pharmacologie expérimentale et cliniques. France : Université Paris XII. 2007; 227 p.

Gos M Jr, Szpecht-Potocka A. Genetic basis of neural tube defects. II. Genes correlated with folate and methionine metabolism. *J Appl Genet* 2002;43(4):511-24.

Goyette P, Pai A, Milos R, Frosst P, Tran P, Chen Z, Chan M, Rozen R. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mamm Genome* 1998;9(8):652-6.

Guenther BD, Sheppard CA, Tran P, Rosen R, Matthews RG, Ludwig ML. The structure and properties of methylenetetrahydrofolate reductase from *Escherichia coli* suggest how folate ameliorates human hyperhomocysteinemia. *Nat Struct Biol* 1999;6(4):359-65.

Guo S, Jiang X, Chen X, Chen L, Li X, Jia Y. The protective effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism against prostate cancer risk: Evidence from 23 case-control studies. *Gene* 2015;565(1):90-5.

Hamdi-Cherif M, Bidoli E, Birri S, Mahnane A, Laouamri S, Zaidi Z, Boukharouba H, Cherka D, Rakeb M, Kara L, Ayat A, Virdone S, Serraino D. Le cancer à Sétif, Algérie, 1986–2010. *J. Afr. Cancer* 2014;6:166-73.

Hamdi Cherif M, Serraino D, Mahnane A, Laouamri S, Zaidi Z, Boukharouba H, Cherka D, Rakeb M, Kara L, Ayat A, Birri S, Virdone S, De Paoli P, Bidoli E. Time trends of cancer incidence in Setif, Algeria, 1986–2010: an observational study. *BMC Cancer* 2014; 14:637.

Hassanipour-Azgomi S, Mohammadian-Hafshejani A, Ghoncheh M, Towhidi F, Jamehshorani S, Salehiniya H. Incidence and mortality of prostate cancer and their

relationship with the Human Development Index worldwide. *Prostate Int* 2016;4(3):118-24.

Hassanipour S, Fathalipour M, Salehiniya H. The incidence of prostate cancer in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Int* 2018;6(2):41-5.

Hayes RB, Brown LM, Schoenberg JB, Greenberg RS, Silverman DT, Schwartz AG, Swanson GM, Benichou J, Liff JM, Hoover RN, Pottern LM. Alcohol Use and Prostate Cancer risk in US Blacks and Whites. *Am J Epidemiol* 1996;143(7):692-7.

Heijmans BT, Boer JMA, Suchiman HED, Cornelisse CJ, Westendorp RGJ, Kromhout D, Feskens EJM, Slagboom PE. A Common Variant of the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene (1p36) Is Associated with an Increased Risk of Cancer. *Cancer Res* 2003;63:1249-53.

Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B, Kiemeny LA, Witjes JA, Schalken JA. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(1):8-15.

Hirayama T. Life-style and cancer: from epidemiologic evidence to public behavior change to mortality reduction of target cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;12:65-74.

Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, Nahm M and Korsmeyer SJ. BCL2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(16):6961-5.

Hsieh YY, Bau DT, Chang CC, Tsai CH, Chen CP, Tsai FJ. XRCC4 Codon 247*A and XRCC4 Promoter -1394*T Related Genotypes but not XRCC4 Intron 3 Gene Polymorphism Are Associated with Higher Susceptibility for Endometriosis. *Mol. Reprod. Dev* 2008;75:946-51.

Hsu NY, Wang HC, Wang CH, Chang CL, Chiu CF, Lee HZ, Tsai CW, Bau DT. Lung cancer susceptibility and genetic polymorphism of DNA repair gene. *Cancer Biomark* 2009;5(4):159-65.

Huguet F. Etude de l'altération de la réponse aux radiations ionisantes par deux inhibiteurs de tyrosine kinase : le STI571 (Glivec ®) et le BIBW 2992. *Sciences du Vivant [q-bio]*. Thèse en médecine. Paris : Université Paris Sud-Paris XI. 2010; 187p.

Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):106-19.

Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 2010;100(4):693-701.

Institut National de la Santé Publique. Registre des tumeurs d'Alger 2012. Edition 2015. Disponible sur le site : insp.dz/images/PDF/Les%20registres/Tumeurs/registre_tumeurs_alger_2012.pdf

Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A Systematic Review and Meta-analysis of Tobacco Use and Prostate Cancer Mortality and Incidence in Prospective Cohort Studies. *Eur Urol* 2014;66(6):1054-64.

Ji T, Wang B, Wang X, Chen L, Li Z, Li W. Association between polymorphisms in XRCC4 gene and glioma risk: a meta-analysis and systematic review. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(11):20633-41.

Johansson M, Van Guelpen B, Hultdin J, Wiklund F, Adami HO, Bälter K, Grönberg H, Stattin P. The MTHFR 677C→T polymorphism and risk of prostate cancer: results from the CAPS study. *Cancer Causes Control* 2007;18(10):1169-74.

kalem k. Précis d'anatomie pathologique du laborantin. Alger : Office des Publications Universitaires, 2013, 231p.

Kasper JS, Giovannucci E. A Meta-analysis of Diabetes Mellitus and the Risk of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(11):2056-62.

Kasper JS, Liu Y, Giovannucci E. Diabetes Mellitus and Risk of Prostate Cancer in the Health Professionals Follow-Up Study. *Int J Cancer* 2009;124(6):1398-403.

Kaur P, Khatik GL. Identification of novel 5-styryl-1, 2,4-oxadiazole/triazole derivatives as the potential anti-androgens through molecular docking study. *Int J Pharm Pharm Sci* 2016;8(10):72-7.

Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4448-56.

Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(1):39-46.

Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and Prostate Cancer Survival and Recurrence. *JAMA* 2011;305(24):2548-55.

Khan H. Determinants of prostate cancer: the birmingham prostatic neoplasms association study. Thesis in philosophy. Royaume-Uni : The University of Birmingham. 2011; 219 p.

Khelafi M, Amir ZC, Amokrane D, Attar, Baba-Ahmed R, Bedjaoui B, Beddar L, Belasla N, Benabadou, Benakila K, Bendib A, Bounedjar A, Boualga K, Bouzid K, Chaffa A, Chibane A, Dahdouh A, Kadi A, Mansouri B, Ouahioune O, Oukkal M, Oukrif S, Ould Larbi, Terki N, Yousfi M. Goutali M, L'Hadj Mohamed, Benkedadra B, Llimi F, Lakri M, Magmoun S. Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière

(Direction Générale des Structures de Santé). Manuel de prise en charge du cancer de la prostate. 2016; 59 p. Disponible sur www.sante.gov.dz/images/dgssrh/Prostate.pdf

Khouaja K, Ben Sorba N, Bouzlama A, Youssef A, Taher Mosbah A. Une expérience de diagnostic individuel et précoce du cancer de la prostate dans le centre de la Tunisie. *Prog Urol* 2005;15:255-9.

Küçük hüseyin Ö, Kurnaz Ö, Akadam-Teker AB, Narter F, Yılmaz-Aydoğan H, İsbir T. Effects of the MTHFR C677T Polymorphism on Prostate Specific Antigen and Prostate Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(9):2275-8.

Larré S, Azzouzi AR, Cancel-Tassin G, Cormier L, Villette JM, Hoffmann P, Drelon I, Baschet F, Mangin P, Cussenot O. Impact de l'obésité sur le PSA lors du dépistage du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2007;17:815-18.

Latorzeff I, Gamé X. Le cancer de la prostate. *Bulletin Infirmier du Cancer* 2011; 11(2):43-53.

Le Tanneur M. Evolution et déterminants des pratiques de dépistage du cancer de la prostate en médecine générale en situation de controverse. Thèse en médecine. France : Université Montpellier I. 2012; 230 p.

Lee J, Giovannucci E, Jeon JY. Diabetes and mortality in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Springerplus* 2016;5(1):1548.

Leclerc D, Rozen R. Génétique moléculaire de MTHFR : Les polymorphismes ne sont pas tous bénins. *Med Sci* 2007;23:297-302.

Liang Z, Xie B, Li J, Wang X, Wang S, Meng S, Ji A, Zhu Y, Xu X, Zheng X, Xie L. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:31358.

Li XL, Xu JH. MTHFR polymorphism and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15(3):244-9.

López-Cortés A, Jaramillo-Koupermann G, Muñoz MJ, Cabrera A, Echeverría C, Rosales F, Vivar N, Paz-y-Miño C. Genetic Polymorphisms in MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G) and MTRR (A66G) Genes Associated With Pathological Characteristics of Prostate Cancer in the Ecuadorian Population. *Am J Med Sci* 2013;346(6):447-54.

Loubeau G. Impact de la surexpression de la protéine nucleophosmine (NPM1) sur la progression des cancers de la prostate. Thèse en physiologie et génétique moléculaires. France : Université Blaise Pascal. 2012; 332 p.

Lüllmann-Rauch R. Histologie. Bruxelles : De boeck Université, 2008, 678 p.

Majed Z. Elaboration d'un nouveau modèle pour la caractérisation de nouveaux gènes impliqués dans la stabilité des sites fragiles. Thèse en Biochimie, Biologie Moléculaire et Cellulaire. France : Université Montpellier I. 2009; 145 p.

Mandal RK, Singh V, Kapoor R, Mittal RD. Do polymorphisms in XRCC4 influence prostate cancer susceptibility in North Indian population?. *Biomarkers* 2011;16(3):236-42.

Marchal C, Redondo M, Reyes-Engel A, Perea-Milla E, Gaitan MJ, Machuca J, Diaz F, Caballero J, Carnero J. Association between polymorphisms of folate-metabolizing enzymes and risk of prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(7):805-10.

Malik SS, Batool R, Honors BS, Masood N, Yasmin A. Risk factors for prostate cancer: A multifactorial case-control study. *Curr Probl Cancer* 2018;42(3):337-43.

Marker PC, Donjacour AA, Dahiya R, Cunha GR. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. *Dev Biol* 2003;253(2):165-74.

Middleton Fillmore K, Chikritzhs T, Stockwell T, Bostrom A, Pascal R. Alcohol use and prostate cancer: a meta-analysis. *Mol Nutr Food Res* 2009;53(2):240-55.

Ming-Zhong S, Hui-xiang J, Zhong-wei Z, Hao J, Rong Z. Genetic variants of the DNA damage repair Genes XRCC4 and RAD51 are associated with susceptibility to esophageal cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39(3):379-83.

Mittal RD, Gangwar R, Mandal RK, Srivastava P, Ahirwar DK. Gene variants of XRCC4 and XRCC3 and their association with risk for urothelial bladder cancer. *Mol Biol Rep* 2012;39(2):1667-75.

Molinié V, Beuzeboc P, Mahjoub WK. Biologie moléculaire et cancer de prostate: évolution ou révolution ?. *Ann pathol* 2008;28(5):354-62.

Murphy AB, Akereyeni F, Nyame YA, Guy MC, Martin IK, Hollowell CMP, Walker K, Kittles RA, Ahaghotu C. Smoking and Prostate Cancer in a Multi-Ethnic Sample. *The Prostate* 2013;73(14):1518-28.

Murray JE, van der Burg M, IJspeert H, Carroll P, Wu Q, Ochi T, Leitch A, Miller ES, Kysela B, Jawad A, Bottani A, Brancati F, Cappa M, Cormier-Daire V, Deshpande C, Faqeih EA, Graham GE, Ranza E, Blundell TL, Jackson AP, Stewart GS, Bicknell LS. Mutations in the NHEJ component XRCC4 cause primordial dwarfism. *Am J Hum Genet* 2015;96(3):412-24.

Ndoye M, Niang L, Gandaho KI, Jalloh M, Labou I, Gueye S. Cancer avancé de la prostate au Sénégal. Aspects diagnostiques à l'hôpital de Grand Yoff. *Prog Urol* 2014;24:271-5.

Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(4):366-81.

Nguyen PL, Je Y, Schutz F AB, Hoffman KE, Hu JC, Parekh A, Beckman JA, Choueiri TK. Association of Androgen Deprivation Therapy With Cardiovascular Death in Patients With Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA* 2011;306(21):2359-66.

Niaf E. Aide au diagnostic du cancer de la prostate par IRM multi-paramétrique : une approche par classification supervisée. Thèse en traitement du signal et de l'image. France : Université Claude Bernard Lyon 1. 2012; 250 p.

Niang L, Ndoye M, Ouattara A, Jalloh M, Labou I, Thiam S, Kouka SC, Diaw JJ, Gueye SM. Cancer de la prostate; quelle prise en charge au sénégal ?. *Prog Urol* 2013;23(1):36-41.

Papa NP, MacInnis RJ, Jayasekara H, English DR, Bolton D, Davis ID, Rawrentschuk N, Millar JL, Redersen J, Severi G, Southey MC, Hopper JL, Giles GG. Total and beverage-specific alcohol intake and the risk of aggressive prostate cancer: a case-control study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(3):305-10.

Patil MN, Datkhile KD, Bhosale SJ, Chougule PG, Vhaval RD, Khamkar TS, Durgawale PP, Kakade SV. Role of Genetic Polymorphisms in XRCC4, XRCC5, XRCC6 and XRCC7 in Breast Cancer Susceptibility in Rural Indian Population: A Hospital Based Case-Control Study from Maharashtra. *Int J Health Sci Res* 2016;6(11):24-32.

Plaskon LA, Penson DF, Vaughan TL, Stanford JL. Cigarette Smoking and Risk of Prostate Cancer in Middle-Aged Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(7):604-9.

Poirier J. L'hypertrophie bénigne de la prostate et son traitement médicamenteux. Thèse en pharmacie. France : Université Henri Poincaré-Nancy 1. 2009; 100 p.

Pommier A. Rôle du cholestérol et des récepteurs nucléaires LXRs dans le cancer de la prostate. Thèse en physiologie et génétique moléculaires. France : Université Blaise Pascal. 2010; 400 p.

Purushothaman A, Kumar G, Gangadharan P, Roshni PR. A comparison of leuprolide acetate versus bilateral orchiectomy for patients with metastatic prostate cancer. *Asian J Pharm Clin Res* 2016;9(2):51-4.

Puyo S. Recherche d'alternatives thérapeutiques aux taxanes dans les cancers de la prostate de hauts grades : Identification d'une signature prédictive de la réponse à l'oxaliplatine. Thèse en Biologie cellulaire et physiopathologie. France : Université Victor Segalen Bordeaux 2. 2011; 212 p.

Raffo AJ, Perlman H, Chen MW, Day ML, Streitman JS, Buttyan R. Overexpression of bcl-2 protects prostate cancer cells from apoptosis in vitro and confers resistance to androgen depletion in vivo. *Cancer Res* 1995;55(19):4438-45.

Reljic A, Simundic AM, Topic E, Nikolac N, Justinic D, Stefanovic M. The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and cancer risk: The Croatian case-control study. *Clin Biochem* 2007;40(13-14):981-5.

Réveiller M. Etude du ligand TRAIL et ses récepteurs dans la prostate normale et pathologique reliée au statut hormonal. Thèse en biologie cellulaire. France : Université Claude Bernard-Lyon I. 2008; 273 p.

Rieken M, Shariat SF, Kluth LA, Fajkovic H, Rink M, Karakiewicz PI, Seitz C, Briganti A, Rouprêt M, Loidl W, Trinh QD, Bachmann A, Pourmand G. Association of Cigarette Smoking and Smoking Cessation with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer in Patients Treated with Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2015;68(6):949-56.

Rohrmann S, Linseisen J, Key TJ, Jensen MK, Overvad K, Johnsen NF, Tjønneland A, Kaaks R, Bergmann MM, Weikert C, Naska A, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Pala V, Sacerdote C, Palli D, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, Vrieling A, González CA, Larrañaga N, Navarro C, Barricarte A, Quiros JR, Martínez-García C, Hallmans G, Stattin P, Manjer J, Wirfält E, Bingham S, Khaw KT, Egevad L, Ferrari P, Jenab M, Riboli E. Alcohol consumption and the risk for prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2008;17(5):1282-7.

Rohrmann S, Linseisen J, Allen N, Bueno-de-Mesquita HB, Johnsen NF, Tjønneland A, Overvad K, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Pischon T, Lagiou P, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Palli D, Krogh V, Tumino R, Ricceri F, Argüelles Suárez MV, Agudo A, Sánchez MJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Larrañaga N, Boshuizen H, van Kranen HJ, Stattin P, Johansson M, Bjartell A, Ulmert D, Khaw KT, Wareham NJ, Ferrari P, Romieux I, Gunter MJ, Riboli E, Key TJ. Smoking and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2013;108(3):708-14.

Rojowska AM. Structural and functional analysis of DNA binding by the Rad50 catalytic head from *Thermotoga maritime*. *Chemie und Pharmazie*. Polen : der Ludwig-Maximilians-Universität München. 2013; 111 p.

Roumiguié M. Le principe de risque appliqué au diagnostic du cancer localisé de la prostate. Thèse en médecine. France : Université Toulouse III-Paul Sabatier. 2013; 115 p.

Roy S. XRCC4-XLF complexes facilitate DNA double-strand break repair in cells by bridging broken DNA ends. Thesis in cell and molecular biology. USA: Michigan State University. 2015; 111 p.

Rozet F, Hennequin C, Beauval Jb, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, Mongiat-Artus P, Ploussard G, Mathieu R, Brureau L, Ouzzane A, Azria D, Brenot-Rossi I, Cancel-Tassin G, Cussenot O, Rebillard X, Lebret T. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate-actualisation 2018-2020 :

cancer de la prostate. *Prog Urol* (2018). Disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.purol.2018.08.011>

Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. Relationship between three polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T, A1298C, and G1793A) gene and risk of prostate cancer: a case-control study. *Prostate* 2010;70(15):1645-57.

Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS, Urologic Diseases in America Project. Androgen Deprivation Therapy Increases Cardiovascular Morbidity in Men With Prostate Cancer. *Cancer* 2007;110(7):1493-500.

Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, Eiss D, Eschwège P, Gaschignard N, Hennequin C, Molinié V, Mongiat Artus P, Moreau JL, Péneau M, Peyromaure M, Ravery V, Rebillard X, Richaud P, Rischmann P, Rozet F, Staerman F, Villers A, Soulié M, les membres du CCAFU. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;20(S4):S217-S252.

Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S. Alcohol and smoking and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: The Japan Public Health Center-based prospective study. *Int. J. Cancer* 2014;134(4):971-8.

Seisen T, Rouprêt M, Faix A, Droupy S. La prostate : une glande au carrefour uro- génital. *Prog Urol* 2012;22:S2-S6.

Selkirk CG, Wang C, Lapin B, Helfand BT. Family history of prostate cancer in men being followed by active surveillance does not increase risk of being diagnosed with high-grade disease. *Urology* 2015;85(4):742-7.

Sepehr S, Sepehri H, Khodaghali F, Delphi L, Dashtbozorgi S. Apple Pectin (AP) induced apoptosis via nitric oxide (NO) in human prostate cancer cells DU145. *Int J Pharm Pharm Sci* 2015;7(10):281-5.

Sesso HD, Paffenbarger RS, Lee IM. Alcohol consumption and risk of prostate cancer: the Harvard Alumni Health Study. *Int J Epidemiol* 2001;30(4):749-55.

Shah N, Ioffe V. The Association between Hypertension and Prostate Cancer. *Rev Urol* 2017;19(2):113-8.

Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18(4):847-53.

Simoneau A. Étude du rôle de la phosphorylation du complexe Mre11-Rad50-Xrs2 dans le maintien de l'intégrité génomique. Thèse en biologie moléculaire. Canada : Université de Montréal. 2012; 96 p.

Sine B, Bagayogo NA, Thiam A, Sarr A, Zakou AR, Faye ST, Fall B, Sow Y, Diao B, Fall PA, Ndoeye AK, Ba M. Cancers de la prostate de score de Gleason supérieur ou égal à 8: Evaluation de la survie des patients. *Afr J Urol* 2016;22:243-8.

- Singal R**, Ferdinand L, Das PM, Reis IM, Schlesselman JJ. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and prostate cancer risk. *Int J Oncol* 2004;25(5):1465-71.
- Sritharan J**, Demers PA, Harris SA, Cole DC, Peters CE, the Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group, Villeneuve PJ. Occupation and risk of prostate cancer in Canadian men: A case-control study across eight Canadian provinces. *Cancer Epidemiol* 2017;48:96-103.
- Stevens A**, Lowe J. *Histologie Humaine*. Deuxième édition. Bruxelles : De boeck Université, 1997, 416 p.
- Sumathi R**, Tamizharasi S, Sivakumar T. Formulation and evaluation of polymeric nanosuspension of naringenin. *Int J App Pharm* 2017;9(6):60-70.
- Sutcliffe S**, Giovannucci E, Leitzmann MF, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Platz EA. A prospective cohort study of red wine consumption and risk of prostate cancer. *Int.J.Cancer* 2007;120(7):1529-35.
- Suzuki H**, Ueda T, Ichikawa T, Ito H. Androgen receptor involvement in the progression of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2003;10(2):209-16.
- Tengue K**, Kpatcha TM, Botcho G, Leloua E, Amavi AK, Sikpa K, Sewa E, Anoukoum T, Amegborc K, Dosseh E. Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate au Togo. *Afr J Urol* 2016;22:76-82.
- Tomlins SA**, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310(5748):644-8.
- Tsai HK**, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer and the Risk of Cardiovascular Mortality. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(20):1516-24.
- Tse LA**, Lee PMY, Ho WM, Lam AT, Lee MK, Ng SSM, He Y, Leung KS, Hartle JC, Hu H, Kan H, Wang F, Ng CF. Bisphenol A and other environmental risk factors for prostate cancer in Hong Kong. *Environ Int* 2017;107:1-7.
- Van Guelpen BR**, Wirén SM, Bergh AR, Hallmans G, Stattin PE, Hultdin J. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of prostate cancer: a nested case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2006;15(1):46-50.
- Van Poppel H**, Tombal B. Cardiovascular risk during hormonal treatment in patients with prostate cancer. *Cancer Manag Res* 2011;3:49-55.

Vartolomei MD, Kimura S, Ferro M, Foerster B, Abufaraj M, Briganti A, Karakiewicz PI, Shariat SF. The impact of moderate wine consumption on the risk of developing prostate cancer. *Clin Epidemiol* 2018;10:431-44.

Vera G. Défauts de la réparation de l'ADN et développement lymphoïde : Analyse de situations pathologiques chez l'homme et la souris. Thèse en immunologie. Paris : Université Paris Descartes. 2012; 245 p.

Wang Y, Hayward SW, Donjacour AA, Young P, Jacks T, Sage J, Dahiya R, Cardiff RD, Day ML, Cunha GR. Sex hormone-induced carcinogenesis in Rb-deficient prostate tissue. *Cancer Res* 2000;60(21):6008-17.

Watters JL, Albanes D, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A. Cigarette Smoking and Prostate Cancer in a Prospective US Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(9):2427-35.

Wu KH, Wang CH, Yang YL, Peng CT, Lin WD, Tsai FJ, Lin DT, Bau DT. Significant Association of XRCC4 Single Nucleotide Polymorphisms with Childhood Leukemia in Taiwan. *Anticancer Res* 2010;30(2):529-34.

Ze O, Fall B, Sarr A, Diallo Y, Sow Y, Diedhiou A, Diao B, Fall PA, Ndoeye AK, Ba M, Diagne BA. L'adénocarcinome géant de la prostate, une présentation clinique inhabituelle. *Afr J Urol* 2015;21(3):171-3.

Zhang WB, Zhang JH, Pan ZQ, Yang QS, Liu B. The MTHFR C677T Polymorphism and Prostate Cancer Risk: New Findings from a Meta-analysis of 7306 Cases and 8062 Controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(6):2597-604.

Zhao X, Gschwend JE, Powell CT, Foster RG, Day KC, Day ML. Retinoblastoma protein-dependent growth signal conflict and caspase activity are required for protein kinase C signaled apoptosis of prostate epithelial cells. *J Biol Chem* 1997;272(36):22751-7.

Zhongheng Z, Weiling H. A single nucleotide polymorphism in XRCC4 gene is associated with reduced colorectal cancer susceptibility in female. *Journal of Medical Colleges of PLA* 2011;26(2):85-93.

Zhou CK, Young D, Yeboah ED, Coburn SB, Tettey Y, Biritwum RB, Adjei AA, Tay E, Niwa S, Truelove A, Welsh J, Mensah JE, Hoover RN, Sesterhenn IA, Hsing AW, Srivastava S, Cook MB. TMPRSS2:ERG Gene Fusions in Prostate Cancer of West African Men and a Meta-Analysis of Racial Differences. *Am J Epidemiol* 2017;186(12):1352-61.

Zhou Z, Flesken-Nikitin A, Corney DC, Wang W, Goodrich DW, Roy-Burman P, Nikitin AY. Synergy of p53 and Rb deficiency in a conditional mouse model for metastatic prostate cancer. *Cancer Res* 2006;66(16):7889-98.

Sites web:

<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12-algeria-fact-sheets.pdf>

<http://rebase.neb.com/rebase/enz/HinfI.html>

<http://rebase.neb.com/rebase/enz/HincII.html>

ANNEXES

Annexe I: WHO classification of tumors of the prostate (Humphrey *et al*, 2016)

Epithelial tumours

Glandular neoplasms

Acinar adenocarcinoma
Atrophic
Pseudohyperplastic
Microcystic
Foamy gland
Mucinous (colloid)
Signet ring-like cell
Pleomorphic giant cell
Sarcomatoid
Prostatic intraepithelial neoplasia,
High-grade
Intraductal carcinoma
Ductal adenocarcinoma
Cribriform
Papillary
Solid
Urothelial carcinoma
Squamous neoplasms
Adenosquamous carcinoma
Squamous cell carcinoma

Basal cell carcinoma

Neuroendocrine tumours

Adenocarcinoma with neuroendocrine
differentiation
Well-differentiated neuroendocrine tumour
Small cell neuroendocrine carcinoma
Large cell neuroendocrine carcinoma

Mesenchymal tumours

Stromal tumour of uncertain malignant potential
Stromal sarcoma
Leiomyosarcoma
Rhabdomyosarcoma
Leiomyoma
Angiosarcoma
Synovial sarcoma
Inflammatory myofibroblastic tumour
Osteosarcoma
Undifferentiated pleomorphic sarcoma
Solitary fibrous tumour
Solitary fibrous tumour, malignant
Haemangioma
Granular cell tumour

Haematolymphoid tumours

Diffuse large B-cell lymphoma
Chronic lymphocytic leukaemia/
small lymphocytic lymphoma
follicular lymphoma
Mantle cell lymphoma
Acute myeloid leukaemia
B lymphoblastic leukaemia/lymphoma

Miscellaneous tumours

Cystadenoma
Nephroblastoma
Rhabdoid tumour
Germ cell tumours
Clear cell adenocarcinoma
Melanoma
Paranglioma
Neuroblastoma

Metastatic tumours

Tumours of the seminal vesicles

Epithelial tumours

Adenocarcinoma
Squamous cell carcinoma

Mixed epithelial and stromal tumours

Cystadenoma

Mesenchymal tumours

Leiomyoma
Schwannoma
Mammary-type myofibroblastoma
Gastrointestinal stromal tumour, NOS
Leiomyosarcoma
Angiosarcoma
Liposarcoma
Solitary fibrous tumour
Haemangiopericytoma

Miscellaneous tumours

Choriocarcinoma
Seminoma
Well-differentiated neuroendocrinetumour
Lymphomas
Ewing sarcoma

Metastatic tumours

Annexe II: Classification pTNM du cancer de la prostate (Camparo *et al*, 2017)

T : Tumeur primitive

TX : tumeur non évaluée

T0 : tumeur non retrouvée

T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal, ni visible en imagerie

T1a : tumeur découverte fortuitement occupant moins de 5 % du tissu réséqué

T1b : tumeur découverte fortuitement occupant plus de 5 % du tissu réséqué

T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du taux des PSA dans un ou les deux lobes.

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

T3 : extension au-delà de la prostate, envahissant le tissu péri-prostatique

T3a : extension extra-prostatique uni- ou bilatérale, une infiltration du filet nerveux dans la graisse péri-prostatique est noté pT3a et/ou invasion du col vésical

T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale. Si la tumeur est restreinte dans la base des vésicules séminales, ceci n'est pas considéré comme pT3b.

T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales : sphincter strié externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou paroi pelvienne

N: Ganglions lymphatiques

N_x : ganglions non évalués

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : atteinte ganglionnaire régionale

Métastases à distance

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastases à distance

M1a : atteinte des ganglions non régionaux

M1b : atteinte osseuse

M1c : autres sites

G-grade histopathologique

G_x : grade non évaluable

G1 : bien différencié (score de Gleason 6 ou moins)

G2 : modérément différencié (score de Gleason 7)

G3-4 : peu différencié / indifférencié (score de Gleason 8 à 10)

Reliquat tumoral postopératoire (limites chirurgicales)

R_x : présence de résidu tumoral non évaluée

R0 : absence de reliquat tumoral

R1 : reliquat tumoral microscopique

R2 : reliquat tumoral macroscopique

Annexe III: Caractéristiques histo-pathologiques de chaque grade tumoral prostatique (Loubeau, 2012)

	Caractéristiques histopathologiques			
	Tumeur	Cellules	Glandes prostatiques	Stroma
GRADE 1	Tumeur bien différenciée de la zone transitionnelle	Petites tailles, uniformes, formant des nodules arrondis bien délimités	Glandes à la suite les unes des autres avec interposition d'une mince couche de collagène.	Peu abondant
		Au cours de la prolifération : cellules claires avec des noyaux denses, réguliers, en position basale. Quelques nucléoles.		
GRADE 2	Tumeur de la zone transitionnelle non retrouvée sur biopsies	De formes cubiques ou cylindriques. Atypies nucléaires. Nucléoles de plus de 1 micron.	Petites, de tailles hétérogènes.	abondant, d'aspect lâche. Forme un espace régulier entre les structures épithéliales de la tumeur. Légère infiltration du stroma adjacent lors de la prolifération.
		Au cours de la prolifération : formation de nodules à contours échancrés		
GRADE 3	Tumeur glandulaire de la zone périphérique. Forme glandulaire différenciée observée sur biopsie.	basophiles	Glandes de formes et de tailles irrégulières. Lésions infiltrantes	Très abondant et fibreux.
GRADE 4	Tumeur formée de larges massifs épithéliaux	Basophiles. Nucléoles volumineux	Glandes fusionnées	Très abondant et fibreux
GRADE 5	Tumeur d'architecture massive avec une nécrose centrale. Peu différenciée.	Cellules indépendantes, basophiles, peu abondantes. Atypies cytonucléaires importantes.	Volumineuses. Lésions très infiltrantes	Stroma fibreux

Annexe IV: Score de Gleason modifié (Camparo *et al*, 2017)

La classification OMS de 2016 a mis un score de Gleason modifié

Grade de score de Gleason	Caractéristiques
GRADE 3	<ul style="list-style-type: none">- Des glandes séparées et bien formées de taille variable, distribuées irrégulièrement dans le stroma- Stroma fibreux souvent abondant- Cellules amphophiles ou claires- Noyau augmenté de volume- Nucléole proéminent- Cytoplasme spumeux
GRADE 4	<ul style="list-style-type: none">- Foyer infiltrant de massifs cribriformes ou des glandes fusionnées mal formées avec des lumières mal visible/ trabéculaires ou aspect gloméruloides- Cellules amphophiles ou claires- Noyau augmenté de volume- Nucléole proéminent éosinophile- OMS 2016 recommande le % de grade 4 ainsi la présence de foyers cribriformes.
GRADE 5	<ul style="list-style-type: none">- Foyer infiltrant de nappes de cellules indépendantes, avec de massifs centrés de nécrose- Cellules basophiles- Noyau augmenté de volume, parfois hyperchromatique- Nucléole bien visible- Présence éventuelle des mitoses

Annexe V: Cancers de la prostate héréditaires (Cussenot et Cancel-Tassin, 2004).

Maladie ou association morbide	Gène (locus)	Mutations/variants
Cancers héréditaires de la prostate	<i>HPC1/RNASEL</i> (1q24-25)	Mutations: E265X, MetIle, 471delAAAAG; Variants: Arg462Gln, Glu541Asp
	<i>PCaP</i> (1q42-43)	Non identifiés
	<i>HPCX</i> (Xq27-28)	Non identifiés
	<i>HPC20</i> (20q13)	Non identifiés
	<i>HPC2/ELAC2</i>	Mutations: Arg781His, 1641insG, Glu216stop
	(17p11)	Variants: Glu622Val, Ser217Leu, Ala541Thr
	<i>PG1/MSR1</i> (8p22-23)	Mutations: Arg293X, Asp174Tyr, Pro36Ala, Ser41Tyr, Val113Ala, Gly369Ser, His441Arg Variants: Pro275Ala, PRO3, INDEL1, IVS5-59, INDEL7
Cancers héréditaires de la prostate et du sein	<i>BRCA2</i> (13q12-13)	6051delA (exon 11), 999del5, 6174del5
Cancers héréditaires de la prostate et du cerveau	<i>CAPB</i> (1p36)	Non identifiés

HPC: hereditary prostate cancer; PCaP: predisposing for prostate cancer; PG1/MSR1: prostate cancer susceptibility gene 1/macrophage scavenger receptor 1; BRCA: breast cancer gene; CAPB: cancer prostate and brain.

**Annexe VI: Différents polymorphismes génétiques associés au cancer de la prostate
(Cussenot et Cancel-Tassin, 2004)**

<i>Gène (symbole)/locus</i>	<i>Polymorphisme(s) associé(s)</i>
<i>Récepteur des androgènes (AR)/Xq11-13</i>	<i>Répétition CAG (< 18-23 répétitions) Répétition GGC (< 16 répétitions)</i>
<i>5α-réductase de type 2 (SRD5A2)/2p23</i>	<i>Répétition TA (18 répétitions) A49T V89L [effet protecteur du génotype Leu/Leu]</i>
<i>CYP3A4 (cytochrome P450)/7q22</i>	<i>CYP3A4-V</i>
<i>17 α-hydroxylase (CYP17)/10q24-25</i>	<i>CYP17-A2</i>
<i>3β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (HSD3B2)/1p13</i>	<i>B2-C759G</i>
<i>3β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (HSD3B1)/1p13</i>	<i>B1-N367T</i>
<i>Aromatase (CYP19)/15q21</i>	<i>STRP-intron 4 (allèle 171pb)</i>
<i>Récepteur α des œstrogènes (ESR1)/6q25.1</i>	<i>Répétition GGGA - intron 1 (allèle avec un nombre de répétition différent de 5) C10T (génotype C/C)</i>
<i>Catéchol-O-méthyltransférase (COMT)/22q11.21-q11.23</i>	<i>Génotype G/A</i>
<i>(CYP1A1)/15q22-24</i>	<i>MspI (génotype Val/Val) 3801T>C 2455A>G</i>
<i>(CYP1B1)/2p22-21</i>	<i>Leu432Val (génotype Val/Val)</i>
<i>(CYP2D6)/22q13</i>	<i>Allèle B low activity</i>
<i>(CYP2E1)/10q24.3-qter</i>	<i>Polymorphisme DraI (génotype DD)</i>
<i>Glutation-S-transférase M1 (GSTM1)/1p13</i>	<i>Génotype^{-/-}</i>
<i>Glutation-S-transférase P1 (GSTP1)/11q13</i>	<i>Génotype null homozygote</i>
<i>Glutation-S-transférase M3 (GSTM3)/1p13.3</i>	<i>Génotype B/B</i>
<i>N-acétyl-transférase type 1 (NAT-1)/8p23</i>	<i>NAT1 *10 higher activity</i>
<i>N-acétyl-transférase type 2 (NAT-2)/8p23</i>	<i>NAT2 slow acetylator</i>
<i>NADPH quinone oxydoréductase (NQO1)/16q22</i>	<i>Génotype null homozygote</i>
<i>Interleukine 8 (IL8)/4q12-13</i>	<i>IL8-251 [effet protecteur du génotype TT]</i>
<i>Interleukine 10 (IL10)/1q31-32</i>	<i>IL10-1082 (génotype AA)</i>

Insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3)/7p13-12	-202bp A/C - promoteur (allèle C) [augmente le risque de développer un cancer plus agressif]
Vascular endothelial growth factor (VEGF)/6p12	VEGF-1154 [effet protecteur du génotype AA] - 460bp C/T - promoteur (génotype TT)
Transforming growth factor-β1 (TGF-β1)/19q13.2	L10P
Endostatine (COL18A1)/21q22.3	D104N
Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A)/6p21.2	20bp 3' C/T (allèle T)
Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B)/12p13.1-p12	V109G (génotype VV)
Vitamine D receptor (VDR)/12q12-14	FokI (allèle f) Répétition polyA (> 18 répétitions) Polymorphisme TaqI (allèle T)
Ostéocalcine (BGLAP)/1q25-q31	Polymorphisme HindIII [effet protecteur du génotype CC]
Protéine P53 (TP53)/17p13.1	Effet protecteur du génotype Pro/Pro au codon 72
(NKX3.1)/8p21	C154T
Endothelial cell specific form of NOS (ecNOS)/7q35-36	Glu-Asp298 (génotype GG)
Human oxoguanine glycosylase 1 (hOGG1)/3p26	Ser 326Cys 11657 A/G
Kallikrein 10 (KLK10)/19q13	Ala50Ser
Human paraoxonase (PON1)/7q21.3	I102V
Leucine zipper, putative tumor suppressor 1 (LZTS1)/8p22	WF101-010 (allèle A), WF101-012 (allèle C), WF101-031 (allèle C), WF101-014 (allèle G)
α-méthylacyl-CoA racémase (AMACR)/5p13	M9V, G1175D, S291L, K277E
X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1)/19q13	Arg399Gln (génotype Arg/Arg) [association avec un régime pauvre en anti-oxydants (vitamine E et lycopène)]
Xeroderma pigmentosum group D (XPD)/19q13.32	Asp312Asn (génotype Asn/Asn)
Glutathion peroxydase 1 (GPX1)/3p21	Répétition GCG (génotype 6/6)

*Sulfotransferase family, cytosolic, 1A, ,
phenol-preferring, member 1
(SULT1A1)/16p12.1*

*SULT1A1*1 high activity allele*

E-cadhérine (CDH1)/16q22

-160pb C/A -promoteur (allèle A)

*Superoxyde dismutase à manganèse
(SOD2)/6q25.3*

Ala16Val (génotype Ala/Ala)

Annexe VII: Questionnaire pour patient

I. Données relatives au patient :

1. Renseignements :

Nom : Prénom :

Âge :

Service : Hospitalier

Ambulatoire

N° du dossier :

Médecin traitant :

Lieu d'habitation : rural/urbain

Origine : ville natale :

Tel :

Poids : kg

Profession :

Nr d'enfants : EVBA

2. Mode de vie et facteurs de risques :

Tabagisme : oui /non Fumeur depuis :
Ex-fumeur pendant :

Nr de Cig/J :

Tabac à chiquer : Nr de fois/J :

Alcool : Nr de fois/J /sem:
Pendant :

II. Renseignements cliniques :

Présence de pathologies associées :

Antécédents personnel : prostatites, date :

Age du diagnostic du Cancer de prostate : ans

Tumeur : localisée
 Non localisée Sans prostatectomie
Après prostatectomie, opéré le : / /20

PSA : ng/ml, le : / /20

TR :

Classification TNM :

Score de Gleason :

Scintigraphie :

Prise actuelle de thérapeutiques :

III. Enquête familiale :

Antécédents familiaux de CaP : oui/non

Si oui : 1^{ère} degré et/ou 2^{ème} degré

Arbre généalogique :

Annexe VIII: Formulaire de consentement libre et éclairé de participation à un projet de recherche (pour patient)

Je soussigne, Monsieurcertifie avoir reçu la note d'information concernant l'étude intitulée : Cancer de la prostate : gènes de susceptibilités et marqueurs génétiques.

Il m'a clairement été précisé que je suis ENTIEREMENT LIBRE D'ACCEPTER OU DE REFUSER DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE.

Je certifie avoir compris l'objectif, et les modalités de cette étude. Je donne mon accord pour la participation à cette étude.

Sur les examens à caractéristiques génétiques réalisés à partir du sang qui m'a été prélevé le :
.... / / 201 . à

Enfin, j'ai compris que je ne recevrai aucune indemnité pour ma participation à cette étude.

Signature du témoin, précédé de la mention « lu et approuvé »

.....

Nous vous remercions de l'aide que vous apportez ainsi à la recherche scientifique.

Si la personne est inapte à lire et à écrire le français : le cas échéant,

En l'absence d'autonomie de lecture et d'écriture de Mr.....

La tierce personne ci-dessous identifiée, atteste avoir personnellement et fidèlement lu au sujet la notice d'information et le présent formulaire de consentement, et recueilli son accord pour signer ici en son nom.

Tierce personne :

Mr, Mme, MlleSignature :

Signature du médecin traitant :

L'investigateur : Mme Bouhouhou-Tellouche Samah

Annexe IX: Questionnaire pour témoin

I. Données relatives au patient :

1. Renseignements :

Nom : Prénom :

Âge :

Lieu d'habitation : rural/urbain

Origine : ville natale :

Tel :

Poids : kg

Profession :

Nr d'enfants : EVBA

2. Mode de vie et facteurs de risques :

Tabagisme : oui /non Fumeur depuis :
Ex-fumeur pendant :

Nr de Cig/J :

Tabac à chiquer : Nr de fois/J :

Alcool : Nr de fois/J /sem:
Pendant :

II. Terrain pathologique :

Présence de pathologies :

Présence de symptômes de cancer de la prostate : oui/ non

-Un besoin fréquent d'uriner, en particulier la nuit, avec ou sans fuites d'urine

-Difficultés, interruptions, brûlure ou douleur lors de la miction

-Présence de sang dans l'urine

Antécédent personnel de cancer : oui/non

III. Enquête familiale :

Antécédents familiaux de cancer / cancer de prostate / maladies génétiques héréditaires :
oui/non

Annexe X: Formulaire de consentement libre et éclairé de participation à un projet de recherche (pour témoin)

Je soussigne, Monsieurcertifie avoir reçu la note d'information concernant l'étude intitulée : Cancer de la prostate : gènes de susceptibilités et marqueurs génétiques.

Il m'a clairement été précisé que je suis ENTIEREMENT LIBRE D'ACCEPTER OU DE REFUSER DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE.

Je certifie avoir compris l'objectif, et les modalités de cette étude. Je donne mon accord pour la participation à cette étude.

Sur les examens à caractéristiques génétiques réalisés à partir du sang qui m'a été prélevé le :
.... /.... / 201. à

Enfin, j'ai compris que je ne recevrai aucune indemnité pour ma participation à cette étude.
Signature du témoin, précédé de la mention « lu et approuvé »

.....

Nous vous remercions de l'aide que vous apportez ainsi à la recherche scientifique.

Si la personne est inapte à lire et à écrire le français : le cas échéant,

En l'absence d'autonomie de lecture et d'écriture de Mr.....

La tierce personne ci-dessous identifiée, atteste avoir personnellement et fidèlement lu au sujet la notice d'information et le présent formulaire de consentement, et recueilli son accord pour signer ici en son nom.

Tierce personne :

Mr, Mme, MlleSignature :

L'investigateur : Mme Bouhouhou-Tellouche Samah

Annexes XI: Préparation du formol

10 % de formaldéhyde avec 90 % d'eau

Avantages :

- Le plus utilisé pour ses qualités de bon fixateur et conservateur
- Ne provoque pas la contraction des pièces opératoires
- Disponible
- Préserve les sites antigéniques nécessaires pour étudier les tumeurs

Inconvénients :

- Provoque des dermatoses suite à sa manipulation
- Cancérigène
- Irrite les muqueuses nasales

Annexe XII: Schéma indiquant la localisation des sites biopsiques effectués dans la prostate (Camparo *et al*, 2017)


Schéma de la prostate de localisation des lésions suspectes vues à l'IRM

Vésicules séminales

Base

Milieu

Apex

Droite  Gauche

Intervalle de confiance

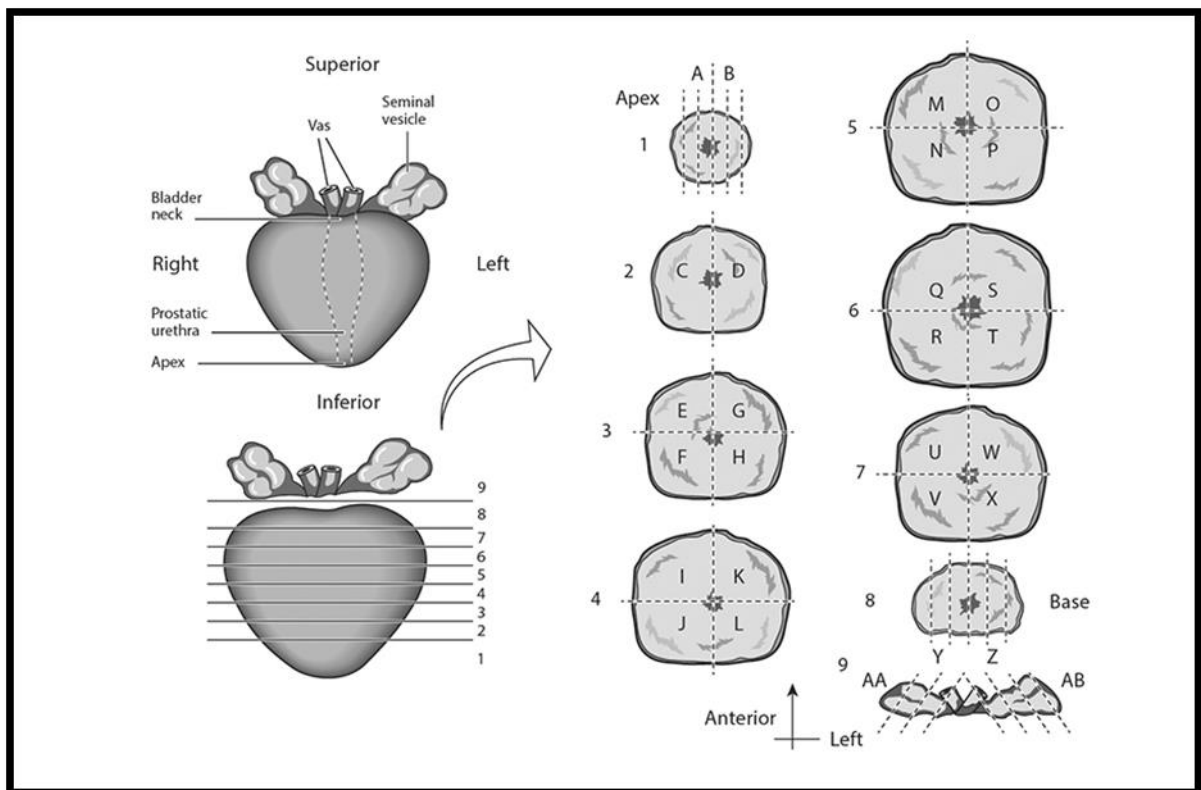
Zone	Intervalle de confiance

Nom :
 Prénom :
 Date de l'IRM :

© Orcolor
Adapté d'après Dickinson et al.

Annexe XIII: Protocol de Stanford. Macroscopie d'une pièce de prostatectomie

(Camparo *et al*, 2017)



Annexe XIV: Préparation de la gélatine

Sur une plaque chauffante mettre 0,66 g de gélatine dans 800 ml d'eau distillé bouillante jusqu'à ce que la gélatine fonde complètement.

Annexe XV: Préparation de l'héματοxyline de Harris (kalem, 2013)

Solution I :

- Héματοxyline : 5 g
- Ethanol : 50 ml

Solution II :

- Alun de potasse : 100 g
- Eau distillé : 1 L
- Oxyde mercurique : 2,5 g

Préparation :

- Dissoudre à chaud les solutions I et II

- Verser la solution I dans la solution II
- On ajoute l'oxyde mercurique jusqu'à l'obtention d'une couleur violet foncée
- Laisser refroidir
- Filtrer
- Conserver le dans un flacon bouché

Annexe XVI: Préparation de l'éosine (kalem, 2013)

- Eosine solution aqueuse à 3 % : 100 ml
- Alcool éthylique à 95 % : 125 ml
- Eau distillé : 375 ml
- Acide acétique glacial : 2 gouttes

Annexe XVII: Technique d'extraction d'ADN

1. Obtention des leucocytes :

- Dans un tube Falcon de 50 ml, mettre le sang et compléter à 50 ml avec du TE 20:5, laisser 10 mn dans la glace
- Centrifuger 10 mn à 3900 rpm
- Jeter le surnageant
- Ajouter quelques ml de TE 20:5 au culot et le remettre en suspension
- Compléter à 25 ml avec du TE 20:5 et laisser 10 mn dans la glace
- Centrifuger dans les mêmes conditions
- Jeter le surnageant : obtention d'un culot leucocytaire

2. Extraction de la pelote d'ADN :

- Transvaser le culot des leucocytes dans un tube falcon de 15 ml
- Ajouter 3 ml de tampon de lyse en dilacérant le culot
- Ajouter 200 µl de SDS à 10%
- Ajouter 100 µl de protéinase K à 10 mg/ml
- Agiter le tube sur une roue à 37 °C une nuit
- Le lendemain, refroidir dans la glace
- Ajouter 1 ml de NaCl 4 M et agiter vigoureusement à la main
- Remettre 5 mn dans la glace (précipitation des protéines)
- Centrifuger 15 mn à 2500 rpm

- Transvaser le surnageant dans un tube falcon de 50 ml, ajouter deux fois son volume d'éthanol absolu préalablement refroidi (environ 8 ml) et agiter en retournant le tube plusieurs fois : la pelote d'ADN se forme
- Récupérer la pelote d'ADN avec une pipette pasteur et la rincer deux fois dans l'éthanol à 70 %
- Mettre la pelote dans un tube nunc de 1,5 ml

3. Solubilisation :

- Ajouter entre 300 et 1000 µl d'eau bi distillée stérile selon la grosseur de la pelote.
- Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jour).

Annexe XVIII: Préparation des solutions nécessaires pour l'extraction d'ADN

TE 20 :5 : (Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 7,5) auto clavé

- Tris : 2,422 g/l
- EDTA : 1,86 g/l
- Ajuster le pH avec HCL 1 N

Tampon de lyse :

- NaCl 400 mM
- EDTA 2 mM
- Tris 10 mM
- pH 8,2

Annexe XIX: Préparation du TBE 10X et 1X

TBE 10X

- Tris 108 g
- Acide borique 55 g
- Ajuster le pH à 8,3 avec l'acide acétique glacial
- EDTA 9,3 g
- QSP H₂O pour 1L

TBE 1X

- 100 ml de TBE 10X
- 900 ml H₂O

METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE C677T GENE POLYMORPHISM AND PROSTATE CANCER RISK**SAMAH TELLOUCHE-BOUHOUHOU^{1,2*}, DJALILA CHELLAT-REZGOUNE^{1,2}, NOUREDDINE ABADI², DALILA SATTI^{1,2}, ABDERREZAK DAHDOUH³**

¹Department of Animal Biology, University of Frères Mentouri Constantine 1, Faculty of Natural and Life Sciences, Laboratory of Molecular and Cellular Biology, 25000 Constantine, Algeria. ²Department of Medicine, University Salah Boubnider Constantine 3, Laboratory of Biology and Molecular Genetics, 25000 Constantine, Algeria. ³Department of Urology and Renal Transplantation, Hospital of Uro-Nephrology, Daksi, 25001 Constantine, Algeria. Email: tellouchesamah@yahoo.fr

Received: 22 December 2017, Revised and Accepted: 16 February 2018

ABSTRACT

Objective: The single nucleotide polymorphism C677T of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene encodes a thermolabile enzyme. This polymorphism was found to be implicated in cancer susceptibility. In this study, we analyzed the distribution of the MTHFR C677T polymorphism in two cohorts; patients and controls native of East of Algeria to explore the possible association between this polymorphism and prostate cancer susceptibility.

Methods: Our examination has been conducted in 98 cases and 98 healthy controls. Genotyping was realized by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method.

Results: Compared with CC homozygous, the CT heterozygous was found to have a significantly increased risk of prostate cancer ($p=0.04$; odds ratio [OR]=2.01, 95% confidence interval [CI]: 1.02–3.95). However, no statistically significant difference was observed concerning the TT homozygous ($p=0.74$; OR=1.25, 95% CI: 0.51–3.04).

Conclusion: Our results indicate that the genotype CT is a risk factor for prostate cancer in East of Algeria.

Keywords: Methylenetetrahydrofolate reductase C677T, Polymorphism, Prostate cancer, East of Algeria.

© 2018 The Authors. Published by Innovare Academic Sciences Pvt Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) DOI: <http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i5.24390>

INTRODUCTION

Prostate cancer is one of the most common malignant cancer in terms of prevalence and the second leading cause of death among men [1-3]. The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is a key enzyme in the metabolism of folates, which are crucial for deoxyribonucleic acid (DNA) methylation, nucleotide synthesis, and genomic integrity [4]. The MTHFR catalyzes an irreversible conversion of the substrate 5,10-methylenetetrahydrofolate ($\text{CH}_2\text{-H}_4$ folate) to 5-methyltetrahydrofolate ($\text{CH}_3\text{-H}_4$ folate) [5,6]. The 5,10-MTHF ensures the synthesis of deoxythymidylate monophosphate (dTMP) from deoxyuridylate monophosphate (dUMP). The increases of dTMP in the nucleotide provisions underrate the misincorporation of the dUMP in DNA sequence, so it decreases double-strand breaks. The 5-MTHF ensures methylation of the amino acid homocysteine to methionine, a reaction by which, the universal donor of the one-carbon group is synthesized, the S-adenosyl methionine (SAM), essential for methylation reactions [6,7]. DNA methylation profile change could cause oncogene activation and genomic instability after hypomethylation or influence on tumor suppressor genes following hypermethylation and silences their expression, which can provide prostate tumor development [6,8,9]. The variant MTHFR C677T leads to the substitution of alanine to valine, which generates a thermolabile enzyme, with approximately 35 % of the reduction in activity in heterozygous, and 70% in homozygous [10,11]. The MTHFR C677T polymorphism has been related to many cancers such as acute lymphoblastic leukemia of adult [12], the digestive system [13,14], differentiated thyroid carcinoma [15], breast cancer [16], and prostate cancer [17]. The aim of this study was to examine the relationship between the MTHFR C677T polymorphism and prostate cancer risk in the East Algerian population.

METHODS**Subjects of study**

We conducted a case-control study for this purpose we recruited 98 prostate cancer cases and 98 controls. All patients were histologically diagnosed with prostate cancer; thus, all stages of this tumor development have been included [18] blood samples were collected at the Uro-Nephrology Hospital "the Department of Urology and Renal Transplantation," Constantine, Algeria. Control subjects were volunteers, healthy men, without a family history of prostate cancer and they were free of cancer at the time of blood-sample. Patients and controls are native to different regions of East of Algeria. Prostate cancer case and healthy control were matched by age (± 5 years). Our research has been approved by the local Ethics Committee. All participants gave their written informed consent for approximately 7 ml peripheral blood sample, after the interview.

Genotyping

Genomic DNA was extracted from leukocytes, using salting out procedure [19]. MTHFR genotyping was performed for the single nucleotide polymorphism (SNP) C677T by polymerase chain reaction (PCR)-restriction fragment length polymorphism (RFLP). The primer sequences used were Forward: 5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3' and Reverse: 5'-AGGACGGTGCAGGTGAGAGTG-3'. PCR conditions were: Initial denaturation cycle at 94 °C for 5 min, 30 cycles, each cycle contains three stages: Denaturation at 94°C for 30 s, hybridization at 65°C for 30 s, and elongation at 72°C for 40 s, and finally a terminal elongation at 72°C for 10 min. 30 μl of PCR product was digested with restriction enzyme HinfI (Promega, Madison, WI) at 37°C overnight, and digested products were separated on 3% Agarose gel. After that, fragments were visualized using ultra-violet light.

Statistical analysis

Using Epi Info Version 6, differences in allelic and genotypic frequencies have been tested. *p<0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

In our study, patients and controls were aged between 49 and 89 years, with an average age of 70.33±7.65 years. General characteristics of the study population represented by; the age of the two cohorts distributed every 10 years, tumor extension, Prostate Specific Antigen (PSA) levels at the time of diagnosis and the existence of a family history of prostate cancer have been shown in Table 1.

Almost all patients have been diagnosed at age 60 and more. Also, 62.24 % of them at late stage and distant metastasis. Furthermore, 58.16 % of patients with PSA levels above 50 ng/ml, underlining delayed diagnosis.

DNA fragments obtained after digestion by the restriction enzyme HinfI and electrophoresis were TT, mutant homozygote (one band of 175 base pairs [bp]); CT, heterozygote (two bands of 198 bp and 175 bp); CC, wild-type homozygote (one band of 198 bp).

Distribution of allelic and genotypic frequencies for the polymorphism MTHFR C677T between prostate cancer patients and controls and their relation with risk of prostatic carcinogenesis is presented in Table 2.

Our results showed that the 677 CT genotype was frequent between cases (p=0.04), (odds ratio [OR]: 2.01, confidence interval [CI]: 1.02–3.95), suggesting that they may be a risk factor for prostate cancer. On the other hand, for the 677 TT genotype, any statistically significant difference between cases and controls was observed (p=0.74), (OR: 1.25, CI: 0.51–3.04). Concerning the T allele frequency of the C677T SNP was 0.41 for patients and 0.36 for controls.

DISCUSSION

This paper reports for the first time in Algeria the relation between the MTHFR C677T polymorphism and susceptibility to developing prostatic cancer. Our results showed that there was an association between the MTHFR 677CT heterozygous and prostate cancer. In agreement with our results, Van Guelpen *et al.* [7], Marchal *et al.* [20], López-Cortés *et al.* [17], and Abedinzadeh *et al.* [21] reported a positive association between the polymorphism C677T and risk of prostatic cancer in the Swedish population, Spanish population, Ecuadorian, and Asians, respectively.

The significant association between the CT genotype and risk of prostate cancer may be explained by the possibility to keep a sufficient stock of methionine to support neoplastic clone progression compared with the TT homozygous [20].

However, various investigations have not found any relation between this polymorphism and prostate cancer in Caucasians population [4], the Swedish population [6], and Americans [22]. As well, the meta-analysis managed by Collin *et al.* [23], Zhang *et al.* [24], and recently, Abedinzadeh *et al.* [21] has concluded that the C677T polymorphism, in general, has no effect on the occurrence of prostate cancer.

Besides, other authors observed that the T allele exerts a protective impact on prostate cancer risk. Like they indicated Marchal *et al.* [20], and Guo *et al.* [25] that the genotype 677 TT is a protective factor in Spanish and Asians, respectively. As well, Cai *et al.* [26] showed that the TT genotype has been associated with a reduced risk of prostate cancer in the Chinese population, and the T allele exerts probably a protective effect on the risk of this cancer type. Furthermore, Li and Xu [27], who had carried out a meta-analysis, have reported the same result for the T allele. Safarinejad *et al.* [28] have studied the association between tumoral aggressiveness and TT, CT, and CC genotypes: The comparison showed that TT homozygous reduced by more than 50% the risk of high-grade prostate cancer (Gleason score >7).

In addition, Küçükhüseyin *et al.* [29] proposed that the CT genotype and the T allele might be associated with decreased risk of prostate cancer among the Turks. Singal *et al.* [30] suggested that the CT genotype was associated with a reduced risk of prostate cancer.

To explain the protective effect of the T allele on prostate cancer, it has been proposed that the mutant 677 TT genotype was associated with significantly decreased DNA methylation status. The reduced activity of MTHFR enzyme, coded by the T allele, decreases the SAM synthesis, the headmaster donor of a methyl group for DNA methylation reactions, favor thereby tumor suppressor genes expression [20]. Second, the thermolabile enzyme increases the pool of the 5,10-methylenetetrahydrofolate, requisite for purine and deoxythymidylate triphosphate synthesis, which is the leader nucleotide, required for DNA repair, consequently, a decrease of uracil incorporation inside DNA, reduce thereby chromosome breaks [20,31]. Furthermore, *in vitro* experiences approve that inhibition of MTHFR enzyme conduct to decreasing tumor development due to the limited methionine provision, which leads to stop the cell cycle on steps S and G2, damage thus their proliferative potential [20].

The contradictory results from studies of different populations may be explained by the method by which controls have been selected, the ethnic origin of cases and controls, geographical region, lifestyle and exposition to some factors [32,33].

CONCLUSION

The results suggest for the first time, but in a small sample of subjects, that the 677 CT heterozygous is a risk factor for prostatic carcinogenesis. Further researches should be undertaken that includes other possible genes that participate in the homocysteine metabolism, such as

Table 1: General characteristics of the study population

Characteristics	Patients n=98 (%)	Controls n=98 (%)
Age (years)		
50–59	3 (3.06)	13 (13.26)
60–69	33 (33.67)	39 (39.79)
≥70	62 (63.26)	46 (46.93)
Early stage (T1, T2)	37 (37.75)	-
Late stage and distant metastasis	61 (62.24)	-
PSA level at diagnosis (ng/ml)		
<4	3 (3.06)	-
4–10	9 (9.18)	-
10–50	29 (29.59)	-
≥50	57 (58.16)	-
Family history		
Yes	21 (21.42)	-
No	77 (78.57)	-

n: Number. PSA: Prostate specific antigen

Table 2: Distribution of allelic and genotypic frequencies for the polymorphism MTHFR C677T between prostate cancer patients and controls and their relation with risk of prostatic carcinogenesis

Genotype and Allele	Patients n=98 (%)	Controls n=98%	OR (95% CI)	p value
MTHFR C677T				
CC	32 (32.65)	45 (45.92)	-	-
CT	50 (51.02)	35 (35.71)	2.01 (1.02–3.95)	0.04
TT	16 (16.32)	18 (18.37)	1.25 (0.51–3.04)	0.74
CT or TT	66 (67.35)	53 (54.08)	1.75 (0.94–3.26)	0.07
C allele	114 (58.16)	125 (63.77)	-	-
T allele	82 (41.84)	71 (36.22)	1.62 (0.90–2.94)	0.11

n: Number, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval.

MTHFR: Methylenetetrahydrofolate reductase

methionine synthase. The influence of the environment, the gene-gene as well as gene-environment interactions should also be performed to clarify their possible roles in prostatic carcinogenesis.

ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge all patients and controls for their participation in this study. We also thank all personnel at the Department of Urology and Renal Transplantation, and personnel at the Laboratory of Biology and Molecular Genetics, for their helping.

AUTHORS CONTRIBUTION

Tellouche-Bouhouhou Samah performed the genotyping, drafted the manuscript, Mrs. Chellat-Rezgoune Djalila "supervisor" and Satta Dalila corrected and revised the manuscript, Abadi Noureddine director of Biology and Molecular Genetics laboratory, Dahdouh Abderrezak thesis advisor. The final manuscript has been approved by all authors.

CONFLICT OF INTERESTS

All authors declare that they have any conflict of interest. This article has not been published previously, nor is it under consideration for publication elsewhere.

REFERENCES

- Sepehr S, Sepehri H, Khodaghali F, Delphi L, Dashtbozorgi S. Apple pectin (AP) induced apoptosis via nitric oxide (NO) in human prostate cancer cells DU145. *Int J Pharm Pharm Sci* 2015;7:281-5.
- Purushothaman A, Kumar G, Gangadharan P, Roshni PR. A comparison of leuprolide acetate versus bilateral orchiectomy for patients with metastatic prostate cancer. *Asian J Pharm Clin Res* 2016;9:51-4.
- Kaur P, Khatik GL. Identification of novel 5-styryl-1,2,4-oxadiazole/triazole derivatives as the potential anti-androgens through molecular docking study. *Int J Pharm Pharm Sci* 2016;8:72-7.
- Reljic A, Simundic AM, Topic E, Nukolac N, Justinic D, Stefanovic M, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and cancer risk: The croatian case-control study. *Clin Biochem* 2007;40:981-5.
- Guenther BD, Sheppard CA, Tran P, Rozen R, Matthews RG, Ludwig ML, et al. The structure and properties of methylenetetrahydrofolate reductase from *Escherichia coli* suggest how folate ameliorates human hyperhomocysteinemia. *Nat Struct Biol* 1999;6:359-65.
- Johansson M, Van Guelpen B, Nkolad J, Wiklund F, Adami HO, Bälter K, et al. The MTHFR 677C→T polymorphism and risk of prostate cancer: Results from the CAPS study. *Cancer Causes Control* 2007;18:1169-74.
- Van Guelpen BR, Wirén SM, Bergh AR, Hallmans G, Stattin PE, Hultdin J. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of prostate cancer: A nested case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2006;15:46-50.
- Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:366-81.
- Sherzay N, Chitakar E. Epigenetics: Effect of environmental factors on human genome. *Int J Pharm Pharm Sci* 2016;8:1-6.
- Sonbolestan ES, Sazgar H, Zia-Jahromi N, Farsani FM. Investigation the association between MTHFR gene polymorphism and homocysteine in iranian pregnant women. *Asian J Pharm Clin Res* 2017;10:411-4.
- Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-3.
- Pereira TV, Rudnicki M, Pereira AC, Pombo-de-Oliveira MS, Franco RF. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and acute lymphoblastic leukemia risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1956-63.
- Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;131:1271-83.
- Ryan BM, Weir DG. Relevance of folate metabolism in the pathogenesis of colorectal cancer. *J Lab Clin Med* 2001;138:164-76.
- Fard-Esfahani P, Fard-Esfahani A, Saidi P, Fayaz S, Mohabati R, Majidi M, et al. An increased risk of differentiated thyroid carcinoma in iran with the 677C→T homozygous polymorphism in the MTHFR gene. *Cancer Epidemiol* 2011;35:56-8.
- Wang ZG, Cui W, Yang LF, Zhu YQ, Wei WH. Association of dietary intake of folate and MTHFR genotype with breast cancer risk. *Genet Mol Res* 2014;13:5446-51.
- López-Cortés A, Jaramillo-Koupermann G, Muñoz MJ, Cabrera A, Echeverría C, Rosales F, et al. Genetic polymorphisms in MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G) and MTRR (A66G) genes associated with pathological characteristics of prostate cancer in the ecuadorian population. *Am J Med Sci* 2013;346:447-54.
- Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009. p. 243-8.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215.
- Marchal C, Redondo M, Reyes-Engel A, Perea-Milla E, Gaitan MJ, Machuca J, et al. Association between polymorphisms of folate-metabolizing enzymes and risk of prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:805-10.
- Abedinzadeh M, Zare-Shehneh M, Neamatzadeh H, Abedinzadeh M, Karami H. Association between MTHFR C677T polymorphism and risk of prostate cancer: Evidence from 22 studies with 10,832 cases and 11,993 controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:4525-30.
- Cicek MS, Nock NL, Li L, Conti DV, Casey G, Witte JS, et al. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C genotypes and haplotypes and prostate cancer risk and aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1331-6.
- Collin SM, Metcalfe C, Zuccolo L, Lewis SJ, Chen L, Cox A, et al. Association of folate-pathway gene polymorphisms with the risk of prostate cancer: A population-based nested case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2528-39.
- Zhang WB, Zhang JH, Pan ZQ, Yang QS, Liu B. The MTHFR C677T polymorphism and prostate cancer risk: New findings from a meta-analysis of 7306 cases and 8062 controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:2597-604.
- Guo S, Jiang X, Chen X, Chen L, Li X, Jia Y, et al. The protective effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism against prostate cancer risk: Evidence from 23 case-control studies. *Gene* 2015;565:90-5.
- Cai D, Ning L, Pan C, Liu X, Bu R, Chen X, et al. Association of polymorphisms in folate metabolic genes and prostate cancer risk: A case-control study in a Chinese population. *J Genet* 2010;89:263-7.
- Li XL, Xu JH. MTHFR polymorphism and the risk of prostate cancer: A meta-analysis of case-control studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15:244-9.
- Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. Relationship between three polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T, A1298C, and G1793A) gene and risk of prostate cancer: A case-control study. *Prostate* 2010;70:1645-57.
- Küçüküseyin Ö, Kurnaz Ö, Akadam-Teker AB, Narter F, Yılmaz-Aydoğan H, İsbir T, et al. Effects of the MTHFR C677T polymorphism on prostate specific antigen and prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:2275-8.
- Singal R, Ferdinand L, Das PM, Reis IM, Schlesselman JJ. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and prostate cancer risk. *Int J Oncol* 2004;25:1465-71.
- Heijmans BT, Boer JM, Suchiman HE, Cornelisse CJ, Westendorp RG, Kromhout D, et al. A common variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene (1p36) is associated with an increased risk of cancer. *Cancer Res* 2003;63:1249-53.
- Sumathi R, Tamizharasi S, Sivakumar T. Formulation and evaluation of polymeric nanosuspension of naringenin. *Int J App Pharm* 2017;9:60-70.

Résumé

Le cancer de la prostate est l'un des cancers malins les plus fréquents chez l'homme. L'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux constituent des facteurs de risque établis. **L'objectif** de cette étude était de réaliser une étude clinico-pathologique et de rechercher d'éventuelles associations entre les polymorphismes C677T du *MTHFR* et G-1394T du *XRCC4* et le cancer de la prostate chez une population composée de patients et de témoins originaires de l'Algérie à travers une étude moléculaire.

Méthodes : la présente étude est de type cas-témoins, elle a été menée sur 120 patients atteints d'un cancer de la prostate et 101 témoins. L'étude clinico-pathologique a été effectuée en utilisant le questionnaire et la consultation des dossiers médicaux. L'étude anatomopathologique a été menée en explorant les pièces opératoires. Pour l'étude moléculaire, l'ADN génomique a été extrait par la méthode au NaCl et le génotypage des polymorphismes d'intérêt a été réalisé par PCR-RFLP.

Résultats : en Algérie, le cancer prostatique touche l'homme à partir de 50 ans. Nous avons constaté que le risque de ce cancer augmente significativement chez les sujets alcooliques. 20,83% des patients avaient des antécédents familiaux de ce cancer et 47,49% présentaient d'autres pathologies que le CaP (HTA, diabète type 1 et 2, maladies cardiaques). 75% des patients avaient un TR anormal au moment du diagnostic. Plus de la moitié des patients (58,33%) avaient des niveaux de PSA supérieurs à 50 ng/ml. Selon le score de Gleason, il y a autant d'adénocarcinomes moyennement différenciés que d'adénocarcinomes peu ou pas différenciés. 64,16% de nos patients avaient un cancer avancé et des métastases à distance, ce qui souligne le retard de diagnostic dans notre pays. Pour le polymorphisme C677T de la *MTHFR*, nous avons constaté que l'hétérozygote 677CT peut être considéré comme un facteur de risque pour le cancer de la prostate ($p = 0,04$; OR= 2,01, 95% IC: 1,02- 3,95). Aucune association positive n'a été observée pour le polymorphisme G-1394T du *XRCC4* ($p = 0,26$; OR= 0,52, 95% IC: 0,17-1,49).

Conclusion : nos résultats semblent indiquer que le risque d'atteinte par le cancer de la prostate augmente avec la consommation d'alcool. En plus, les polymorphismes génétiques pourraient jouer un rôle dans la carcinogénèse prostatique ce qui souligne l'importance du dépistage génétique.

Mots clés : cancer de la prostate, anatomopathologie, polymorphisme, *MTHFR*, *XRCC4*, PCR/RFLP.

الملخص

يعد سرطان البروستاتا من أكثر السرطانات الخبيثة انتشارا عند الرجال ؛ كما أن عوامل الخطر المسببة لهذا السرطان هي: السن، الانتماء العرقي و وجود حالات وراثية. الهدف من هذه الدراسة هو إنجاز بحث سريري-مرضي، كذلك البحث عن العلاقة المحتملة بين التعدد الأليلي C677T لجين *MTHFR* و G-1394T لجين *XRCC4* و خطر سرطان البروستاتا عند رجال مرضى و شهود من أصل جزائري و ذلك عن طريق دراسة جزيئية.

الطرق المتبعة : هذه الدراسة من نوع مريض - شاهد، و التي طبقت على 120 رجل مصاب بسرطان البروستاتا و101 رجل سليم. الدراسة السريرية-المرضية تم إنجازها باستخدام الإستبيان وكذلك بمعاينة الملفات الطبية. دراسة التشريح المرضي للأنسجة تمت باستعمال الأجزاء المتحصل عليها من غرفة العمليات. فيما يتعلق بالدراسة الجزيئية، تم استخراج الحمض النووي بطريقة NaCl، أما البحث عن التنوع الجيني في الجينين *MTHFR* و *XRCC4* لدى كل المرضى و الشهود، فقد تم باستعمال تقنية PCR-RFLP.

النتائج : في الجزائر، يصيب سرطان البروستاتا الرجال من عمر 50 سنة فما فوق. كما لاحظنا أن خطر هذا السرطان يرتفع لدى الرجال المستهلكين للمشروبات الكحولية. 20,83% من المرضى لديهم حالات إصابة بهذا السرطان في العائلة و 47,49% مصابون بأمراض أخرى مثل : ضغط الدم الشرياني، السكري بنوعيه 1 و 2 و أمراض القلب. 75% من المرضى كان لديهم TR غير عادي أثناء التشخيص ، كما أن أكثر من نصف المرضى ، ما يمثل (58,33%)، كانت لديهم مستويات PSA أعلى من 50 ng/ml. حسب score de Gleason، وجدنا أن عدد المصابين بسرطان متوسط التمايز مساو لعدد المصابين بسرطان قليل او غير متميز. 64,16% من المرضى في طور متقدم مع إنتشار للسرطان، ما يشير الى تأخر التشخيص في بلادنا. في ما يخص التعدد الأليلي C677T لإنزيم *MTHFR*، لاحظنا أن التنوع الجيني 677CT يمكن أن يعتبر كعامل خطر بالنسبة لسرطان البروستاتا، في حين لم نلاحظ وجود علاقة بين التعدد الأليلي G-1394T لجين *XRCC4* و خطر سرطان البروستاتا. النتائج المحصل عليها بالترتيب كما يلي :

($p = 0,04$; OR= 2,01, 95% IC: 1,02- 3,95), ($p = 0,26$; OR= 0,52, 95% IC: 0,17- 1,49).

الإستنتاجات: تشير نتائجنا أن خطر الإصابة بسرطان البروستاتا يرتفع باستهلاك المشروبات الكحولية. بالإضافة الى ذلك، يمكن أن تلعب التعددات الأليلية الجينية دورا في تطور سرطان البروستاتا، ما يبرز أهمية الكشف الجيني.

كلمات مفتاحية : سرطان البروستاتا، التشريح المرضي للأنسجة، التعدد الأليلي، *MTHFR* , *XRCC4* , PCR/RFLP

ABSTRACT

Prostate cancer is one of the most common malignant cancers among men. Age, ethnicity and family history are the established risk factors. **The objective** of this study was to realize a clinical-pathological study and to examine through molecular analysis of the possible combination between MTHFR C677T and XRCC4 G-1394T polymorphisms with the risk of prostate cancer among Algerian men.

Methods: This case control study was conducted on 120 patients with prostate cancer and 101 controls. Clinical-pathological study was conducted using a questionnaire and consulting medical records. Anatomico-pathological study has been carried out by exploring surgical specimens. With regard to molecular analysis, genomic DNA was extracted by NaCl method and identification of polymorphisms in the *MTHFR* and *XRCC4* genes for patients and controls has been carried out by using PCR-RFLP technique.

Results: In Algeria, prostate cancer affects men at age the 50 and more. We found that the risk of this cancer increases significantly among alcoholics. 20,83% of patients with a family history of prostate cancer and 47,49% with other pathologies (Hypertention, Diabetes 1 and 2, heart disease). 75% of patients have abnormal RT at diagnosis. More than half of patients (58,33%) with PSA levels above 50 ng/ml. According to Gleason score, there are as many moderately differentiated adenocarcinoma as little or no differentiated adenocarcinoma. 64,16% of patients at a late stage and distant metastasis, underlining delayed diagnosis in our country. For the MTHFR C677T polymorphism, we found that the heterozygotes 677CT could be a risk factor for prostate cancer ($p = 0,04$; OR= 2,01, 95% IC: 1,02- 3,95). However, no association was observed between XRCC4 G-1394T polymorphism and the risk of prostate cancer ($p = 0,26$; OR= 0,52, 95% IC: 0,17-1,49).

Conclusion: Our results seem to indicate that the risk of prostate cancer increase with alcohol consumption. In addition, genes polymorphisms could play a role in prostate carcinogenesis underscoring the importance of genetic screening.

Key words: Prostate cancer, Anatomopathology, Polymorphism, MTHFR, XRCC4, PCR/RFLP.

Cancer de la prostate : gènes de susceptibilité et marqueurs génétiques

Thèse pour l'obtention du diplôme de Doctorat 3^{ème} Cycle LMD en génétique moléculaire

Le cancer de la prostate est l'un des cancers malins les plus fréquents chez l'homme. L'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux constituent des facteurs de risque établis. **L'objectif** de cette étude était de réaliser une étude clinico-pathologique et de rechercher d'éventuelles associations entre les polymorphismes C677T du *MTHFR* et G-1394T du *XRCC4* et le cancer de la prostate chez une population composée de patients et de témoins originaires de l'Algérie à travers une étude moléculaire.

Méthodes : la présente étude est de type cas-témoins, elle a été menée sur 120 patients atteints d'un cancer de la prostate et 101 témoins. L'étude clinico-pathologique a été effectuée en utilisant le questionnaire et la consultation des dossiers médicaux. L'étude anatomopathologique a été menée en explorant les pièces opératoires. Pour l'étude moléculaire, l'ADN génomique a été extrait par la méthode au NaCl et le génotypage des polymorphismes d'intérêt a été réalisé par PCR-RFLP.

Résultats : en Algérie, le cancer prostatique touche l'homme à partir de 50 ans. Nous avons constaté que le risque de ce cancer augmente significativement chez les sujets alcooliques. 20,83% des patients avaient des antécédents familiaux de ce cancer et 47,49% présentaient d'autres pathologies que le CaP (HTA, diabète type 1 et 2, maladies cardiaques). 75% des patients avaient un TR anormal au moment du diagnostic. Plus de la moitié des patients (58,33%) avaient des niveaux de PSA supérieurs à 50 ng/ml. Selon le score de Gleason, il y a autant d'adénocarcinomes moyennement différenciés que d'adénocarcinomes peu ou pas différenciés. 64,16% de nos patients avaient un cancer avancé et des métastases à distance, ce qui souligne le retard de diagnostic dans notre pays. Pour le polymorphisme C677T de la *MTHFR*, nous avons constaté que l'hétérozygote 677CT peut être considéré comme un facteur de risque pour le cancer de la prostate ($p = 0,04$; OR= 2,01, 95% IC: 1,02- 3,95). Aucune association positive n'a été observée pour le polymorphisme G-1394T du *XRCC4* ($p = 0,26$; OR= 0,52, 95% IC: 0,17-1,49).

Conclusion : nos résultats semblent indiquer que le risque d'atteinte par le cancer de la prostate augmente avec la consommation d'alcool. En plus, les polymorphismes génétiques pourraient jouer un rôle dans la carcinogénèse prostatique ce qui souligne l'importance du dépistage génétique.

Mots clés : cancer de la prostate, anatomopathologie, polymorphisme, *MTHFR*, *XRCC4*, PCR/RFLP

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de biologie et génétique moléculaire (Université Constantine 3)

Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire (Université des Frères Mentouri Constantine 1)