



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale / قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Cancer de la prostate : étude du variant del1518 du
promoteur P1 du gène *MDM2***

Présenté par : ACHI Nada Rihen

Le : 11/06/2024

KHEDIRI Dhikra

Jury d'évaluation :

Président : CHAOUI Naouel (Pr- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : CHELLAT Djalila (Pr- UConstantine 1 Frères Mentouri).

Examineur(s): REZGOUN Med Larbi (Pr- UConstantine 1 Frères Mentouri).

**Année universitaire
2023 - 2024**

Au terme de ce travail de recherche, je remercie aujourd'hui et jusqu'à l'éternité **ALLAH** le tout puissant de m'avoir accordé la foi, la santé, pour poursuivre mes études.

قالتعالى {يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ} المجادلة 11

« Allah élèvera en degrés ceux d'entre vous qui auront cru et ceux qui auront reçu le savoir. Allah est parfaitement connaisseur de ce que vous faites. »

Remerciement

Nous tenons à remercier infiniment, en premier lieu, notre encadrant, professeur **REZGOUN-CHELLATDj** pour ses précieux conseils, sa bonne humeur, sa disponibilité, sa confiance, son aide, et ses remarques avisées. Vous avez fait tout votre possible pour nous aider et êtes restée avec nous jour et nuit sans jamais vous lasser.

Vous êtes une professeure professionnelle et une personne très gentille. Vos encouragements ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené à bien, et nous avons énormément appris avec vous. Nous avons eu l'honneur, le privilège et la chance de travailler sous votre direction. Vous étiez un modèle pour nous.

Merci d'avoir été là pour nous. Veuillez accepter nos remerciements les plus sincères et notre respect profond.

Nos remerciements vont également à :

Tous les **membres du jury** pour avoir accepté de lire et d'évaluer notre travail. Vous avez donné le meilleur de vous-mêmes tout au long de notre parcours d'études et continuez de le faire pour nous. Que vous ayez jugé notre travail est pour nous un honneur veuillez accepter notre respect.

Nous exprimons également notre gratitude et notre respect

à **Tout l'équipe pédagogique de la spécialité génétique** pour avoir partagé avec nous leur expérience, leur patience et leur professionnalisme. Nous aimerions faire une mention spéciale pour **Monsieur REZGOUN Mohamed Larbi, Madame CHAOUINaouel et Madame SEMMAME Ouarda**. Votre soutien moral, votre gentillesse et votre disponibilité pendant toutes ces longues années, ainsi que vos connaissances que vous avez généreusement partagées avec nous, témoignent de votre professionnalisme et de vos efforts pour faire de nous de bonnes personnes et de bons étudiants. Nos remerciements ne pourront jamais égaler vos grands cœurs qui nous ont apporté tant de tendresse. Une chose est sûre : nous ne vous oublierons jamais !

Au personnel du service oncologie de l'hôpital « **Bouguerra Boulaaras Bekkaria Tebessa** » et service urologie « **Daksi Constatine** », pour le charmant accueil, leur patience, et leur savoir-

faire ; ceci nous a permis de travailler avec eux avec aisance et assurance en dehors de toute gêne, merci énormément.

Anospatients

Nous remercions **touteslespersonnesquinousontaidés** à réaliser ce travail, même avec un mot, de près ou de loin. Nous sommes chanceux de vous avoir.

Dédicaces

Je dédie ce travail

En premier lieu, je remercie le bon Dieu tout-puissant qui m'a éclairé tout au long de mon parcours et m'a donné la santé, le courage, la force et la patience pour mener à bien mon projet de fin d'études comme je l'ai toujours souhaité.

Je dédie avec joie ce mémoire de fin d'étude :

À mon très cher père : « **KHEDIRIMohammedEl-Cherif** » :

Ce travail est dédié à mon père. Je suis très fière d'être votre fille et ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mes études et ma formation. Je t'aime énormément Papa, tu as toujours été mon modèle, ma source d'inspiration et mon guide. Tu as été mon roc, et je suis fière de pouvoir te rendre fier chaque jour. Sans toi ce jour n'aurait pas existé

À ma merveilleuse maman : « **HAMDIFatiha** » :

La plus belle chose dans ma vie. J'aimerai toujours te remercier pour tous tes efforts et ton soutien et ton amour inconditionnel, tu m'as entouré d'affection et tu as fait tout pour ma réussite, Tu es la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la femme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, Je suis tellement reconnaissante de t'avoir comme mère, maman je t'adore.

À mon cher frère et mes adorables sœurs : Youcef, Asma, Khaoula, Rayene et Rim

Je veux prendre un moment pour vous dire combien je suis reconnaissant de vous avoir dans ma vie. Votre amour et votre soutien sont inestimables pour moi. Chaque jour, je me rends compte de la chance que j'ai de vous avoir comme famille.

Merci pour vos encouragements constants, pour votre écoute et pour être toujours présents quand j'ai besoin de vous. Vous êtes les piliers sur lesquels je peux toujours compter, Votre présence dans ma vie est un véritable cadeau.

A mes chers neveux et ma chère nièce : Lilyan, Djeser, Ghaith et Nouran.

À mes merveilleuses amies : Anfel, Nada, Manel, Amira, Lina, Djamelet Mohamed

Votre amitié est un cadeau précieux qui illumine ma vie. Vos sourires, vos rires et vos encouragements sont une source de bonheur inépuisable. Je suis reconnaissante de vous avoir à mes côtés, de partager des moments inoubliables et de savoir que vous êtes là pour moi.

Dhikra

Dédicaces

Avant tout, je remercie **Allah**, le Tout-Puissant, pour m'avoir donné la force, la patience et la sagesse nécessaires pour mener à bien ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à **Mesparents** pour leur amour inconditionnel, leur soutien constant et leurs sacrifices sans fin. Sans eux, rien de tout cela n'aurait été possible.

À mes frères, **Akram** et **AbdRaouf**, merci pour votre encouragement et votre soutien moral tout au long de ce parcours.

Un remerciement tout particulier à mon binôme, **Dhikra**, pour sa collaboration précieuse, son soutien et son amitié. Je ne pourrais imaginer avoir accompli ce travail sans ton aide précieuse.

Je suis également reconnaissante envers mes amis, **Kawter, Roueida, Nesrine, Lina, Djamel, Mohamed, Sara, Zineb**, et **Youssra**, pour leur amitié et leurs encouragements qui m'ont aidé à surmonter les moments difficiles.

Je souhaite également remercier ma cousine **Soumia**, qui est toujours restée à mes côtés et m'a soutenu de manière inconditionnelle.

Merci à vous **tous pour votre présence** et votre soutien. Ce mémoire est le fruit de vos encouragements et de votre aide précieuse.

Nada

Table des matières

Remerciements et dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Bibliographique

Chapitre 01 : Prostate

1. Anatomie de la prostate.....	3
1.1. Anatomie zonale de la prostate.....	3
2. Histologie de la prostate.....	4
2.1. Tissu glandulaire.....	4
2.2. Stroma prostatique.....	5
3. Physiologie de la prostate.....	5
4. Pathologies prostatiques.....	5
4.1. Prostatites.....	5
4.2. Hyperplasie Bénigne de la prostate (HBP).....	6
4.3. Cancer de la prostate (CAP).....	6

Chapitre 02 : Cancer de la prostate

1. Histoire naturelle du cancer de la prostate.....	8
---	---

2. Epidémiologie.....	8
3. Facteurs de risque.....	9
3.1 Age	9
3.2 Facteurs génétiques.....	9
3.3 Facteurs héréditaires et familiaux.....	9
3.4 Facteurs de croissance.....	9
3.5 Facteurs nutritionnels.....	9
3.6 Obésité.....	9
3.7 Tabac.....	10
3.8 Alcool.....	10
3.9 Pesticides.....	10
4. Anatomopathologie du cancer de la prostate.....	10
4.1. Lésions précancéreuses.....	10
4.2. Extension.....	11
4.3. Facteurs d'agressivité tumorale.....	11
5. Symptômes du cancer de la prostate.....	12
6. Dépistage.....	12
6.1. Interrogatoire.....	12
6.2. Toucher rectal.....	12
6.3. Dosage du PSA total	13
6.4. Biopsie.....	13
6.5. Autres biomarqueurs de détection du cancer de la prostate.....	13

Chapitre 03 : Cancer de la prostate et génétique

1. Formes héréditaire et familiale du cancer de la prostate	14
1.1. Forme héréditaire de type mendélien.....	14
1.2. Forme héréditaire polygénique et multifactorielle... ..	14
1.3. Gènes de prédisposition.....	15
1.4. Cancer de la prostate et autres cancers.....	16
2. Formes sporadiques.....	16
2.1. Altération cytogénétique et la perte d'hétérozygotie.....	16
2.2. Altération épigénétique.....	17
2.3. Altérations génétiques.....	17
3. Famille de gènes <i>MDM2</i>.....	19
3.1. Gène <i>MDM2</i>	19
3.2. Polymorphisme <i>MDM2</i>	21

Chapitre 04 : Diagnostic et traitement

1. Diagnostic du cancer de la prostate.....	23
1.1. Examen clinique	23
1.2. Examen biologique.....	23
1.3. Examen d'imagerie	23
1.4. Nouvelles stratégie de diagnostic	24
2. Traitement du cancer de la prostate.....	24

2.1 Traitement des cancers prostatiques localisés.....	24
2.2 Traitement des cancers prostatiques métastatiques.....	25

Partie pratique

Patients et méthodes

1. Patients et témoins.....	26
1.1. Recrutement des sujets.....	26
1.2. Prélèvement sanguin.....	26
2. Méthodes.....	25
2.1. Extraction de l'ADN génomique.....	27
2.2. Génotypage du polymorphisme p1 del1518 du promoteur du gène MDM2....	27
2.3 Préparation du milieu réactionnel (mélange).....	27
2.4 PCR	28
2.5 Déroulement des cycles de la PCR.....	29
2.6 Contrôle de PCR.....	29
3. Analyse statistique.....	30
3.1 Moyenne et écart-type.	30
3.2 Odds ratio.....	31
3.3 <i>P</i> -value.....	32

Résultats et discussion

1. Étude transversale cas-témoins	33
1.1. Age.....	33

1.2. Statut tabagique.....	34
1.3. Antécédent familiaux.....	34
1.4. Taux de PSA total.....	36
1.5. Score de Gleason.....	36
2. Étude cas-témoins des profils génotypiques et alléliques du variant p1 del1518 du promoteur du MDM2 (rs3730485).....	37
Conclusion et prospectives.....	41
Références bibliographiques.....	43
Annexes	
Résumés	

Liste des abréviations

ADN :	Acide Désoxyribo Nucléique
ADT :	Androgen Deprivation Therapy
APCa :	Anaplastic Prostate Carcinome
AR :	Androgene Receptor
ARN :	Acide Ribo Nucléique
ARNT :	AhR Nuclear Translocation
ATM :	At axia Telangiectasia Mutated
BET :	Bromure d'Éthidium
BRCA1 :	BReast CAncer 1
BRCA2 :	BReast CAncer 2
CaP :	Cancer de la Prostate
CAPB :	CAncer Prostate and Brain
CpG :	Cytosine-phosphate–Guanine
EDTA :	Ethylene Diamine Tetra-aceticAcid
G84E :	Gly84Glu
GOLPH2 :	GOLgi PHosphoprotein 2
GSTP1 :	Glutathione S-Transferase P1
HAS :	Haute Autorité de Santé
HBP :	Hyperplasie Bénigne de la Prostate
hMLH:	Human MutLHomolog 1
HOXB13 :	HOmeoboX B1
HPC :	Hereditary Prostate Cancer
HPCX :	Hereditary Prostate Cancer X-Linked
IL6 :	InterLeukine6
INCa :	Institut national du cancer
Ins :	Insertion
IRE :	Electroporation irréversible
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
MDM2 :	Murine Double Minute 2
MDMX :	Murine Double Minute X
MDR1 :	Multi-Drug Resistance 1
miARN :	Micro ARN
MLH1 :	MutL Homolog 1
MSR1 :	Macrophage ScavengerReceptor 1
MYC :	MyeloCytomatosis
NKX3-1 :	NK3 homeoboX 1
OR :	Odds Ratio

PAC :	Prostatic Acinar Carcinoma
PAP :	Phosphatase Acide Prostatique
PCA3 :	Prostate Cancer Antigen 3
PCaP :	Predisposing for Cancer of Prostate
PI3K :	PhosphoInositide 3-Kinase
PIN :	Prostatic Intraepithelial Neoplasia
ProtéinaseK :	Proteinase Keratin
PSA :	Prostate Specific Antigen
PTEN :	Phosphatase and TENsinhomolog
pTNM :	Pathologie Tumeur Node Metastasis
P-value :	Probability Value
RASSF1A :	Ras Association domain Family 1A
RING :	Really Interesting New Gene
SDS :	Sodium Dodecyl Sulfate
SEN :	Signal d'Exportation Nucléaire
SG :	Score de Gleason
SLN :	Signal de Localisation Nucléaire
SNP :	Single Nucleotide Polymorphism
SPINK1 :	Serine Protease Inhibitor Kazal-type 1
T2E :	TMPRSS2 : ERG
TAPP :	Tissu Adipeux PériProstatique
TBE :	Tris Borate EDTA
TE :	Tris EDTA
TGFβ-1 :	Transforming Growth Factor β-1
TMPRSS2 :	Trans Membrane Protease Serine 2
TNM :	Tumor Node Metastasis
TP53 :	Tumor protein P53
TRUS :	Trans Rectal UltraSound
TSG :	Tumeur Suppressor Gene
ZC :	Zone Centrale
ZP :	Zone Périphérique

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Anatomie zonale de la prostate selon McNeal en coupe sagittale.....	4
2	Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancer de la prostate.....	15
3	Structure du gène et de la protéine MDM2.....	21
4	Contexte de la séquence du point de rupture du promoteur P1 del1518 de MDM2	22
5	Diagramme d'électrophorèse du produit du PCR du polymorphisme I/D de 40 pb du gène <i>MDM2</i>	30
6	Répartition des patients selon le taux de PSA total.....	36
7	Profil d'électrophorèse des produits PCR du variant del1518 du gène <i>MDM2</i> M : marqueur de 100 pb ; 1-9 : sujets.....	38

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
1	Composants du milieu réactionnel pour la PCR	28
2	Programmation des cycles de la PCR du variant ins/del de 40 pb (del1518) du gène MDM2.....	29
3	Tableau de contingence.....	31
4	Répartition des patients selon l'âge.....	33
5	Présentation des patients selon le statut tabagique.....	34
6	Répartition des patients selon la présence d'antécédents familiaux.....	35
7	Répartition des malades selon le score de Gleason.....	37
8	Fréquences génotypiques et alléliques du variant 40 pbins/del du gène MDM2 chez les patients atteints d'un CaP et les témoins.....	39

Introduction

La majorité des définitions du cancer sont en accord avec la définition actuelle du NCI (National Cancer Institute) : « Le cancer est une maladie caractérisée par une croissance incontrôlée de certaines cellules du corps qui se propagent à d'autres parties du corps. » (Brown *et al.*, 2023).

À l'échelle mondiale, le cancer de la prostate est le type de cancer le plus couramment diagnostiqué chez les hommes et représente la cinquième cause de décès par cancer chez ces derniers. En 2020, il y a eu 1 414 249 nouveaux cas de cancer de la prostate diagnostiqués, entraînant 375 000 décès annuels dans le monde. Dans plus de la moitié des pays (112 sur 185), le cancer de la prostate est le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué (Leslie *et al.*, 2023).

En Algérie, le cancer de la prostate occupe la quatrième place dans le registre du cancer. Il est le premier cancer urologique et est pratiquement le premier cancer chez les hommes de plus de 50 ans. En 2024, Il représente 5,4% des cancers chez les hommes avec 3514 nouveaux cas (Globocan, 2024).

La stratégie diagnostique du CaP est bien établie et repose sur des paramètres cliniques (toucher rectal, antécédents personnels et familiaux), biologiques (dosage du PSA et dérivés) et d'imagerie (IRM multiparamétrique), menant à la réalisation de biopsies prostatiques.

Bien que les facteurs génétiques, le mode de vie, l'environnement et les comportements aient été liés à un risque accru de cancer de la prostate, l'origine exacte de cette maladie reste indéfinie (Sierra *et al.*, 2016).

Les avancées dans la technologie de séquençage de l'ADN et les découvertes des études d'association génomique à grande échelle ont considérablement enrichi notre compréhension du rôle des variations génétiques dans le risque de cancer de la prostate (Raghallaigh *et al.*, 2022).

Les principales altérations génétiques incluent les fusions de *TMPRSS2* avec des gènes de la famille ETS, l'amplification de l'oncogène *MYC*, la délétion et/ou mutation de *PTEN* et *TP53*, et dans les formes avancées de la maladie, l'amplification et/ou mutation du récepteur aux androgènes (AR) (Rebello *et al.*, 2021).

La protéine MDM2 (murine double minute 2, également connue sous le nom de HDM2) régule négativement la transactivation transcriptionnelle médiée par p53. C'est une

oncoprotéine qui escorte p53 du noyau cellulaire vers le cytoplasme et peut l'ubiquitiner en fonction du niveau d'activité de MDM2 (Mendoza *et al.*, 2014).

Le gène humain *MDM2* est situé sur le chromosome 12q14.3-q15, avec une longueur génomique de 34 kb, et sa protéine a une longueur de 491 acides aminés. La région promotrice de *MDM2* contient plusieurs polymorphismes, dont certains ont été associés à l'expression de MDM2 et au risque de cancer (Zhao *et al.*, 2014).

Chez les hommes atteints de cancer de la prostate, une hausse de l'expression de *MDM2*, quels que soient leur statut p53, est liée à une augmentation de la mortalité spécifique au cancer (Feng *et al.*, 2016). L'MDM2 agit en tant que régulateur négatif essentiel du TP53, en inhibant son activité transcriptionnelle et en favorisant la dégradation protéolytique de sa protéine p53 (Hashemi *et al.*, 2017).

La surproduction de *MDM2* est impliquée dans la carcinogénèse de la prostate, étant souvent détectée et liée à une augmentation de la prolifération cellulaire et du volume tumoral (Feng *et al.*, 2016).

Les objectifs de ce travail de master sont les suivants :

- exposer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, pathologiques et génétiques du cancer prostatique.
- analyser les divers éléments de risque génétique et environnementaux et leur lien avec le cancer de la prostate.
- examiner l'existence d'une corrélation potentielle entre le variant Del1518 (rs3730485) du gène *MDM2* et le risque de cancer de la prostate dans un spécimen algérien.

Bibliographie

Chapitre 01

Prostate

La prostate est la plus grande glande exocrine de l'appareil urogénital masculin, positionnée à la jonction des voies génitales et urinaires. En collaboration avec les vésicules séminales, elle joue un rôle crucial dans la production et l'éjaculation du liquide séminal. De manière plus indirecte, elle contribue au contrôle de la miction et de la continence grâce à sa composante musculaire lisse, ses liens étroits avec l'urètre, le col vésical, le sphincter urétral interne, ainsi que les structures de support de la vessie comme les ligaments pubo-vésicaux et l'aponévrose pelvienne (Hermabessière *et al.*, 1993).

1. Anatomie de la prostate

La prostate est une petite glande génitale chez l'adulte, pesant environ 15 gramme et mesurant environ 3 cm de longueur, 4 cm de largeur et 2,5 cm d'épaisseur, avec un poids moyen de 20 grammes. De couleur blanchâtre et ayant une consistance ferme, la prostate a une forme similaire à une châtaigne ou à un cône, légèrement aplatie d'avant en arrière, présentant quatre faces (Testut *et al.*, 1914).

Située entre la vessie et le muscle transverse profond du périnée, la prostate se trouve à environ 1-1,5 cm en arrière de la symphyse pubienne et en avant du rectum, où elle peut être palpée. Elle est traversée par l'urètre (partie prostatique de l'urètre) et les canaux éjaculateurs. La prostate est contenue dans une loge cellulo-fibreuse épaisse, inextensible et adhérente de façon lâche à la prostate, appelée loge prostatique (Khoury, 1991).

1.1 Anatomie zonale de la prostate

Les travaux de McNeal en 1968 ont permis de constituer la structure zonale de la prostate chez l'humain. Cette glande se divise en 4 zones :

- **la zone périphérique**, représentant 70% de la glande prostatique, entoure la quasi-totalité de l'urètre distal (à l'exception de sa partie antérieure). Cette zone est composée de glandes entourées d'un stroma peu dense formé de cellules musculaires largement espacées. Elle est le principal site d'apparition des cancers de la prostate (70%).

- **la zone centrale**, constituant 25% de la prostate, se trouve en arrière de l'urètre proximal et est traversée par les canaux éjaculateurs. Elle abrite des glandes principales de grande taille et irrégulières, entourées d'un stroma très dense. La zone centrale est responsable de 10% des cancers prostatiques.

- **la zone fibro-musculaire** antérieure occupe toute la face antérieure de la prostate, se situant dans la partie antérieure de l'urètre et en continuité avec le sphincter lisse de l'urètre. Elle est

constituée de fibres musculaires lisses et ne contient pas de glandes prostatiques, ne subissant apparemment aucun processus pathologique.

- **la zone de transition**, représentant 5% du tissu prostatique, se compose de deux petits lobes situés autour de l'urètre. Elle abrite un ensemble de petites glandes ou canaux dispersés le long de l'urètre proximal, formant la zone des glandes péri-urétrales qui sont responsables de 25% des cancers de la prostate (Figure 1)(McNeal, 1968 ; Bastien *et al.*, 2012).

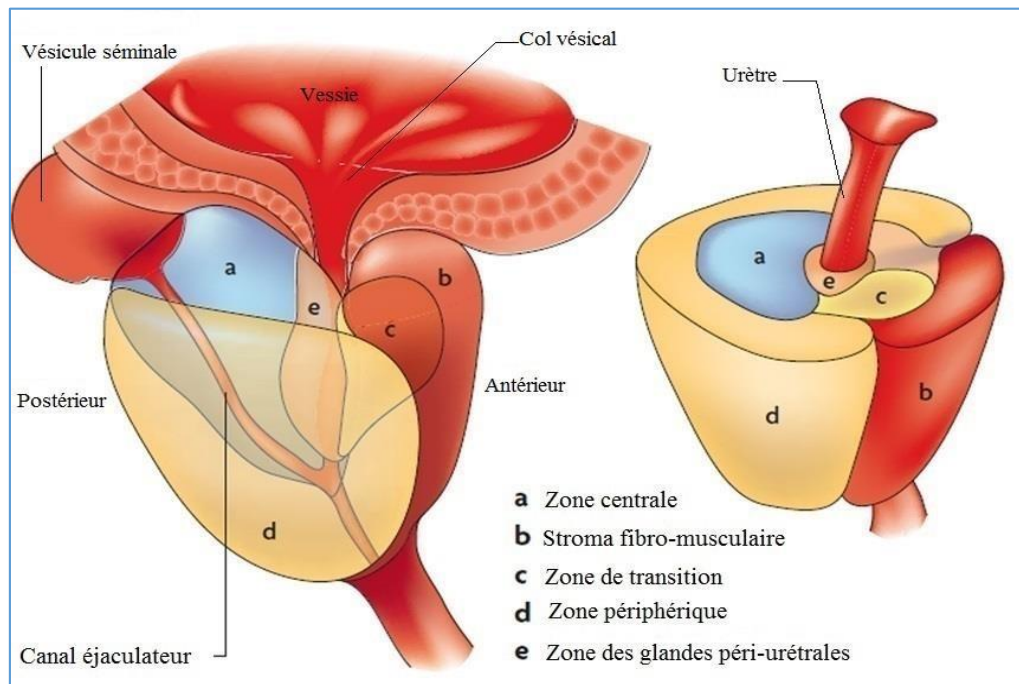


Figure 1 : Anatomie zonale de la prostate selon McNeal en coupe sagittale (à gauche) et transversale (à droite) (McNeal, 1968).

2. Histologie de la prostate

La prostate est composée histologiquement de 25% de tissu glandulaire, 25% d'acinus (lumière) et 50% de stroma, qui est particulièrement œstrogène-dépendant. L'hyperplasie, à l'origine de la tumeur bénigne, peut affecter chacun de ces tissus constitutifs : le tissu glandulaire (adénome), le tissu musculaire (myome) et le tissu conjonctif (fibrome). En conséquence, l'adénome de la prostate est en réalité un adénomyo-fibrome (Kamissoko, 2013).

2.1 Tissu glandulaire

Le compartiment épithélial de la prostate se compose de plusieurs couches cellulaires principales :

- une couche basale.
- une couche luminale contenant des cellules sécrétrices qui expriment fortement la Phosphatase Acide Prostatique (PAP) et l'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA), des sérines protéases qui ont pour fonction physiologique de liquéfier le liquide séminal,
- une couche comprenant des cellules intraglandulaires hybrides épithéliales neuroendocrines (Lilja *et al.*, 2008).

2.2 Stroma prostatique

Le stroma est un tissu conjonctif qui comprend des cellules musculaires lisses, des cellules nerveuses, des cellules endothéliales, des cellules du système immunitaire, quelques cellules infiltrées de type lymphocytaire, et des fibres élastiques de la matrice extracellulaire comme le collagène de la capsule prostatique.

Le stroma joue un rôle essentiel dans le maintien de l'épithélium glandulaire, la création d'un microenvironnement crucial pour la régulation de la croissance, ainsi que dans la réponse hormonale prostatique via l'expression des Récepteurs aux Androgènes (RA), lesquels induisent la sécrétion de facteurs de croissance (Monge, 2008).

3. Physiologie de la prostate

La prostate possède un métabolisme et une respiration tissulaire particulièrement intenses, avec une consommation d'oxygène équivalant à la moitié de celle d'un rein par unité de poids, ce qui est significativement plus élevé que celle du cerveau. La principale fonction de la prostate, est la sécrétion du liquide prostatique. Ce liquide est généralement évacué en petites quantités dans les voies urinaires au repos, avec un débit de 0,5 à 2 ml par jour chez l'homme. L'activité sécrétoire de la prostate augmente en réponse à l'excitation sexuelle (Fleisch *et al.*, 1956).

4. Pathologies prostatiques

La pathologie prostatique fait référence à toute condition médicale ou anomalie qui affecte la prostate. Les principales pathologies prostatiques comprennent :

4.1. Prostatites

La prostatite englobe un ensemble de maladies infectieuses telles que la prostatite bactérienne aiguë et chronique, le syndrome de douleur pelvienne chronique (CPPS) et la prostatite asymptomatique. La classification de la prostatite selon le NIH comprend ces différentes formes (Krieger *et al.*, 1999).

4.1.1. Prostatite aiguë : bien que moins répandue que d'autres formes, est considérée comme la plus grave et est typiquement attribuable à une infection bactérienne. Cette infection provient souvent de bactéries présentes dans l'urètre ou le gros intestin, qui pénètrent dans la prostate, déclenchant ainsi une réaction inflammatoire significative. Il est également important de noter que la prostatite aiguë peut parfois résulter de la propagation d'une infection initiale de l'appareil urinaire.

4.1.2. Prostatite chronique : la prostatite chronique d'origine bactérienne peut résulter de la récurrence d'une prostatite aiguë, de traumatismes des voies urinaires ou d'infections provenant d'autres parties du corps. Quant à la prostatite chronique non bactérienne, également connue sous le nom de syndrome douloureux pelvien chronique (SDPC), elle est la forme la plus courante mais également la moins bien comprise. Les experts avancent différentes causes possibles, telles que des agents infectieux indétectables en laboratoire, des activités professionnelles ou de loisirs exposant à des vibrations intenses susceptibles d'irriter la prostate, ainsi que des spasmes des muscles prostatiques ou des anomalies de la voie urinaire entraînant une augmentation de la pression à l'intérieur de la prostate (Laurent, 2007).

4.2. Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), également connue sous les termes d'hyperplasie bénigne ou d'adénome de la prostate, se caractérise par une augmentation non cancéreuse du volume de la prostate. Cette affection se développe principalement dans la zone de transition de la prostate, formant des nodules expansibles de manière multifocale (Scrohmeyer *et al.*, 2000 ; Lahiriri *et al.*, 2016). Ces nodules résultent de la croissance de nouveau tissu épithélial ou de la prolifération des cellules stromales et épithéliales. L'HBP représente l'une des pathologies urologiques les plus courantes associées au vieillissement, bien qu'elle puisse également être influencée par des changements hormonaux ou une prédisposition génétique (Scrohmeyer *et al.*, 2000 ; Parsons, 2010 ; Fourcade *et al.*, 2012).

4.3. Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate, généralement un adénocarcinome, se forme lorsque les cellules épithéliales de la prostate subissent des altérations et une croissance anarchique, conduisant à une tumeur maligne. C'est le cancer le plus courant chez les hommes âgés de 50

ans et plus. En fonction de son développement, le cancer de la prostate peut se présenter sous diverses formes.

4.3.1. Localisé / intraprostatique : à un stade précoce, le cancer présente des lésions qui restent confinées à l'intérieur de la capsule prostatique.

4.3.2. Non localisé / extraprostatique : à un stade avancé, le cancer se propage avec les cellules cancéreuses se déplaçant au-delà de la capsule prostatique.

Le cancer de la prostate se déclenche lorsque les processus de division et de prolifération cellulaire deviennent dysfonctionnels, formant généralement un adénocarcinome (95% des cas). Les hormones, en particulier l'androgène, jouent un rôle clé dans le développement de cette forme de cancer, qui est hormono-dépendant. La plupart des cancers prostatiques se développent dans la zone périphérique, avec environ 15% dans la zone transitionnelle et 5% dans la zone centrale (Dahoumane *et al.*, 2022).

Chapitre 02

Cancer de la prostate

1. Histoire naturelle du cancer de la prostate

L'adénocarcinome de la prostate constitue la grande majorité des cas de cancer de la prostate, représentant environ 95 % des cas. Ce type de cancer se développe lentement sur une période de 10 à 15 ans, résultant d'une prolifération anarchique des cellules sécrétrices de l'épithélium glandulaire prostatique. Cette transformation maligne est causée par divers facteurs tumorigènes, qu'ils soient génétiques ou environnementaux.

Au début, ce cancer reste microscopique et ne peut pas être détecté par le toucher rectal ou par un taux de PSA sanguin significatif. Cependant, si la transformation se poursuit et devient plus agressive, une masse tumorale se forme, devenant palpable lors du toucher rectal avec une augmentation du taux de PSA total. Les cellules cancéreuses de la prostate peuvent également se disséminer hors de la prostate par la circulation sanguine ou lymphatique, entraînant principalement des métastases ganglionnaires. Ces cellules métastatiques ont une forte propension à coloniser d'autres organes tels que le foie, les poumons, le cerveau et la peau, caractérisant ainsi le cancer de la prostate non localisé (extra-capsulaire)(Ergot, 2010 ; Labouret, 2011 ; Ploussard, 2011 ; Rogez, 2014 ; El Ghazaoui, 2016).

2. Epidémiologie

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus courant et la deuxième cause de décès par cancer chez les hommes de plus de 50 ans, après les cancers broncho-pulmonaires. En 2012, environ 1,1 million de cas ont été diagnostiqués dans le monde, entraînant environ 307 000 décès. L'incidence du CaP varie considérablement selon l'origine ethno-géographique des patients (Ferlay *et al.*, 2015 ; Théry *et al.*, 2016).

Aux États-Unis, le CaP est le cancer le plus fréquent, avec une incidence moyenne de 116 cas pour 100 000 habitants parmi la population noire, tandis qu'elle est de 71 cas pour 100 000 habitants parmi la population blanche. En Amérique du Sud, l'incidence moyenne est de 25 à 50 cas pour 100 000 habitants, tandis qu'en France, on enregistre 71 000 cas et 8 700 décès. (Hutiev *et al.*, 2015).

En revanche, au Japon, en Chine et en Inde, l'incidence moyenne est inférieure à 10 cas pour 100 000 habitants. En Algérie, le CaP a connu une augmentation rapide depuis les années 2000, passant de 9,5 % de tous les cancers incidents chez les hommes en 2005 à 10 % en 2014. L'incidence moyenne était de 7,2 pour 100 000 hommes en 2005 et de 10,8 pour 100

000 en 2014. Cependant, ces chiffres restent inférieurs à ceux des pays du Maghreb, comme le Maroc avec 2 332 cas enregistrés (Hamdi Cherif *et al.*, 2015 ; Razouki, 2015).

La transition épidémiologique a transformé le cancer en un problème de santé publique majeur à Sétif et en Algérie. Le Registre de Sétif a joué un rôle crucial dans l'évaluation, la planification, l'élaboration de stratégies de lutte et la recherche scientifique en Algérie (Lamia Kara, 2024).

Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque peuvent causer l'apparition du cancer de la prostate.

3.1. Age

Le risque de cancer de la prostate augmente avec l'âge. Il est rare avant 50 ans, avec moins de 0,1 % des cas, mais devient significatif par la suite, en particulier chez les hommes de race noire comme les Afro-Américains, qui peuvent présenter une prévalence importante dès l'âge de 40 ans. La prévalence du cancer de la prostate dépasse les 70 % chez les hommes de plus de 65 ans et atteint plus de 80 % chez ceux de plus de 80 ans (Lattouf, 2007 ; Ploussard, 2011).

3.2. Facteurs génétiques

Des gènes de prédisposition au cancer de la prostate ont été identifiés sur plusieurs chromosomes (Jagla, 2007 ; Stoti, 2008).

3.3. Facteurs héréditaires et familiaux

Les cancers de la prostate sont sporadiques dans 80 % des cas, héréditaires dans 10 % des cas, ou familiaux dans 10 % des cas (Cornu *et al.*, 2011).

3.4. Facteurs de croissance

Un niveau élevé de testostérone, d'oestrogènes circulants, d'activité accrue de la 5- α -réductase de type II, ainsi que la surexpression ou des mutations des facteurs de croissance et de survie, peuvent accroître considérablement le risque de cancer de la prostate (Ploussard, 2011 ; Warnier, 2013).

3.5. Facteurs nutritionnels

Un régime alimentaire riche en calories, en protéines (notamment viandes rouges) et en graisses saturées d'origine animale peut favoriser le développement du cancer de la prostate en augmentant les niveaux d'androgènes. À l'inverse, la consommation de certains

végétaux riches en antioxydants comme les caroténoïdes, les lycopènes, le sélénium et la vitamine E peut avoir un effet protecteur (Ploussard, 2011).

3.6. Obésité

Chez les personnes souffrant d'obésité, le risque de développer un cancer de la prostate (CaP) est significativement élevé, avec une augmentation de la mortalité de 20 à 34%. Ceci est attribué à l'impact de l'obésité sur les niveaux sériques d'androgènes, qui régulent le métabolisme de la prostate. Le Tissu Adipeux Péri Prostatique (TAPP) peut être infiltré par les cellules cancéreuses de la prostate au fil du temps, ce qui favorise la progression du CaP et la formation de métastases (Laurent *et al.*, 2016).

3.7. Tabac

Le tabagisme augmente le risque de cancer de la prostate d'environ 30 %, et le risque de décès par métastases est plus élevé chez les fumeurs à long terme. Cependant, les effets nocifs du tabagisme semblent diminuer après une période d'abstinence d'au moins 10 ans (Riekema *et al.*, 2015).

3.8. Alcool

Des études n'ont pas démontré d'association significative entre la consommation d'alcool, même à des doses élevées, et le cancer de la prostate (Rota *et al.*, 2014).

3.9. Pesticides

Les personnes exposées aux pesticides, notamment les agriculteurs et les travailleurs des usines de production, ont un risque accru de cancer de la prostate en raison de leur exposition à des pesticides connus comme des initiateurs mutagènes de la cancérogenèse, en particulier les herbicides de type chlorophénoxy et les dioxines contaminées (Ndong *et al.*, 2009).

4. Anatomopathologie du cancer de la prostate

4.1. Lésions précancéreuses

Les cancers de la prostate dans la zone périphérique sont souvent associés à des lésions multifocales prédominant dans cette zone. La prévalence de ces lésions augmente avec l'âge, passant de 20 % avant 50 ans à 50 à 80 % après 80 ans. Ces lésions sont désignées sous le terme de Néoplasie Intraépithéliale Prostatique (PIN), considérées comme des précurseurs de la maladie cancéreuse et indiquant la susceptibilité de l'épithélium à développer un processus néoplasique.

Les PIN se subdivisent en PIN de bas grade et en PIN de haut grade, et seules ces dernières sont considérées comme des lésions précancéreuses, ayant un risque potentiel de se transformer en adénocarcinome. Cette transformation se caractérise par une prolifération des cellules épithéliales luminales qui sont disposées sur une seule assise cellulaire au sein des glandes et des tubules prostatiques. Les lésions de PIN de haut grade présentent des anomalies cyto-nucléaires telles que des noyaux de taille importante et un nucléole souvent proéminent, similaires à ceux observés dans les cellules cancéreuses (Garnick, 2016).

4.2. Extension

L'adénocarcinome localisé dans la prostate peut se propager graduellement vers la capsule prostatique. Une fois cette barrière franchie, le cancer de la prostate peut envahir le Tissu Adipeux Péri Prostatique (TAPP), puis se propager vers les vésicules séminales et la vessie par contiguïté, soit par extension directe le long des canaux éjaculateurs, soit à partir des tissus adipeux environnants. Les sites métastatiques les plus courants sont les ganglions lymphatiques et les os, en particulier le bassin, le rachis, les côtes et le sternum. La progression de la tumeur peut être évaluée à l'aide d'un rapport anatomopathologique qui mentionne plusieurs éléments (Allard, 2013).

4.2.1. Score de Gleason et grade tumoral

Le score de Gleason est un facteur histo-prognostique utilisé pour évaluer le degré d'agressivité du cancer de la prostate. Il est déterminé à partir de biopsies ou de la pièce de prostatectomie totale. Ce score classe les tumeurs en cinq grades architecturaux, allant de 1 (le plus différencié, ressemblant à des cellules saines) à 5 (le moins différencié et le plus agressif) (Labouret, 2011).

4.2.2. Bilan d'extension

Le bilan d'extension est crucial pour évaluer l'envahissement local, ganglionnaire et distant du cancer de la prostate, permettant ainsi de déterminer le traitement le plus approprié pour chaque patient. Il intègre les données du toucher rectal (TR), du dosage du PSA total, les résultats histologiques (score de Gleason) et les données de l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) qui évaluent l'extension locale et régionale, ainsi que les métastases à distance détectées par scintigraphie osseuse.

Ce bilan d'extension doit être précis afin de classer la tumeur selon la classification TNM, qui se base sur trois critères : la taille de l'extension locale de la tumeur (T), la présence

d'adénopathies ou de ganglions lymphatiques (N pour node), et la présence de métastases (M) (Labouret, 2011 ; Warnier, 2013).

4.3. Facteurs d'agressivité tumorale

Sur le plan histologique et biomoléculaire, plusieurs facteurs d'agressivité tumorale ont été identifiés par les chercheurs pour mieux comprendre les processus de la cancérogenèse de la prostate. Le principal facteur est l'aneuploïdie, où il a été observé que les tumeurs de petite taille ($< 0,02 \text{ cm}^3$) sont diploïdes, tandis que celles de plus de 2 cm^3 présentent une aneuploïdie, associée à une extension extra-prostatique ainsi qu'à des capacités invasives et métastatiques. En plus de l'aneuploïdie, les réarrangements et les délétions chromosomiques, l'amplification des oncogènes, et l'hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeur ont également été identifiés comme des étapes précoces de la cancérogenèse prostatique (Labouret, 2011 ; Warnier, 2013).

5. Symptômes du cancer de la prostate

Les carcinomes de la prostate demeurent généralement asymptomatiques pendant une période prolongée en raison de leur localisation dans la zone périphérique de la prostate ou même à un stade avancé en dehors de la prostate. Ce n'est que lorsque les tumeurs atteignent une taille importante que certains symptômes du cancer de la prostate commencent à se manifester. Toutefois, des signes "classiques" de cancer, tels qu'une perte de poids, une fatigue notable et/ou une altération de l'état général, peuvent parfois être observés. Dans de tels cas, le diagnostic repose souvent sur un taux de PSA élevé et/ou un toucher rectal, qui sont les principaux moyens de détecter un cancer de la prostate asymptomatique (Dominique *et al.*, 2004).

6. Dépistage

Le dépistage du cancer de la prostate (CaP) s'appuie sur diverses techniques de tests complémentaires telles que l'interrogatoire, le dosage du PSA et le toucher rectal (TR). Il est recommandé pour les hommes âgés de 45 ans et plus ayant des facteurs de prédisposition, ainsi que pour ceux âgés de 50 à 75 ans et ayant une espérance de vie de plus de dix ans. L'objectif principal est de détecter le CaP au stade asymptomatique afin d'améliorer les chances de guérison des patients (Sandblom *et al.*, 2011).

6.1. Interrogatoire

L'interrogatoire est conçu pour rechercher de manière systématique les signes cliniques du CaP tels que l'existence de symptômes urinaires, les antécédents familiaux, les maladies chroniques, et l'origine (HAS, 2012).

6.2. Toucher rectal

Le toucher rectal est un examen clinique où la prostate est palpée à travers la paroi rectale afin de détecter des anomalies prostatiques, particulièrement les cancers de la zone périphérique. Des caractéristiques suspectes incluent une consistance dure de la prostate (nodule ou lobe pierreux), une déformation, une asymétrie ou un volume important (Stoti, 2008 ; Cornu *et al.*, 2011 ; Rogez, 2014 ; El Ghazoui, 2016).

6.3. Dosage du PSA total

Est également utilisé dans le dépistage du CaP. Les cellules cancéreuses prostatiques produisent environ dix fois plus de PSA que les cellules normales, ce qui augmente sa concentration dans le sang. Un taux de PSA sanguin au-delà de 10 ng/ml est considéré comme significatif, et le patient doit alors envisager une biopsie prostatique (Jagla, 2007 ; Warnier, 2013).

6.4. Biopsie

La biopsie prostatique est recommandée pour les patients présentant une élévation du PSA total et/ou un toucher rectal suspect de malignité. Elle consiste à prélever des échantillons de tissus prostatiques sous guidage échographique transrectal afin de poser un diagnostic précis sur l'agressivité tumorale, en se basant notamment sur le score de Gleason (Warnier, 2013).

6.5. Autres biomarqueurs de détection du cancer de la prostate

En ce qui concerne d'autres biomarqueurs de détection du cancer de la prostate, la spécificité diagnostique du PSA est limitée, entraînant de nombreux résultats faussement positifs ou négatifs ainsi qu'un nombre élevé de biopsies prostatiques. Des recherches se concentrent sur de nouveaux marqueurs spécifiques du CaP pour un diagnostic précoce, une prédiction de l'agressivité et un dépistage plus efficace. Ces marqueurs se divisent en trois catégories (Warnier, 2013).

6.5.1. Marqueurs urinaires : ils détectent les cellules cancéreuses porteuses du gène PCA3 (Prostate Cancer Gene 3) ou utilisent le rapport (ARNm urinaire du PCA3/ ARNm urinaire du PSA) pour calculer le score PCA3.

6.5.2. Marqueurs sanguins : ils incluent le TGF β -1 (Transforming Growth Factor β -1) associé aux CaPs de haut grade avec invasion et métastases, l'IL-6 (Interleukine 6) liée aux métastases, ainsi que la détection des cellules tumorales circulantes dans le sang et plusieurs autres biomarqueurs.

6.5.3. Marqueurs cellulaires : obtenus à partir de biopsies, ils permettent de déterminer la nature cancéreuse ou non d'une tumeur et comprennent des protéines golgiennes (GOLPH2) et des Inhibiteurs de la Sérine Protéase (SPINK1) non spécifiques au CaP (Warnier, 2013).

Chapitre 03

Cancer de la prostate et génétique

1. Formes héréditaires et familiales du cancer de la prostate

Peuvent se diviser en deux catégories principales :

1.1. Forme héréditaire de type mendélien

- Prédisposition autosomique dominante, récessive, ou liée au sexe, représentant moins de 5% des cas.
- Critères : au moins 3 cas de CaP chez des apparentés du 1^{er} ou 2^{ème} degré du côté paternel ou maternel, ou 2 cas chez des apparentés du 1^{er} ou 2^{ème} diagnostiqués avant l'âge de 55 ans.
- Risque : facteur 10 à 20 par rapport à la population générale, représentant 5-10% des cancers de la prostate (Stoti, 2008 ; Cornu *et al.*, 2011).

1.2. Forme héréditaire polygénique et multifactorielle

- Présente dans 95% des cas, résultant de la combinaison de marqueurs génétiques et influences environnementales.
- Risque modéré de CaP en général, mais peut être augmenté par des facteurs environnementaux (Cornu *et al.*, 2011).

Dans le contexte familial :

- Forme familiale : Au moins 2 cas de CaP dans la même famille, sans répondre aux critères de la forme héréditaire, quel que soit l'âge au moment du diagnostic.
- Certains cas liés à une exposition commune à un carcinogène, tandis que autres sont des formes héréditaires pouvant être transmises aux générations suivantes.
- Les formes familiales représentent environ 3,6% des CaPs, avec un risque multiplié par 5 par rapport à la population générale, soit 10-20% des cancers de la prostate (Stoti, 2008).

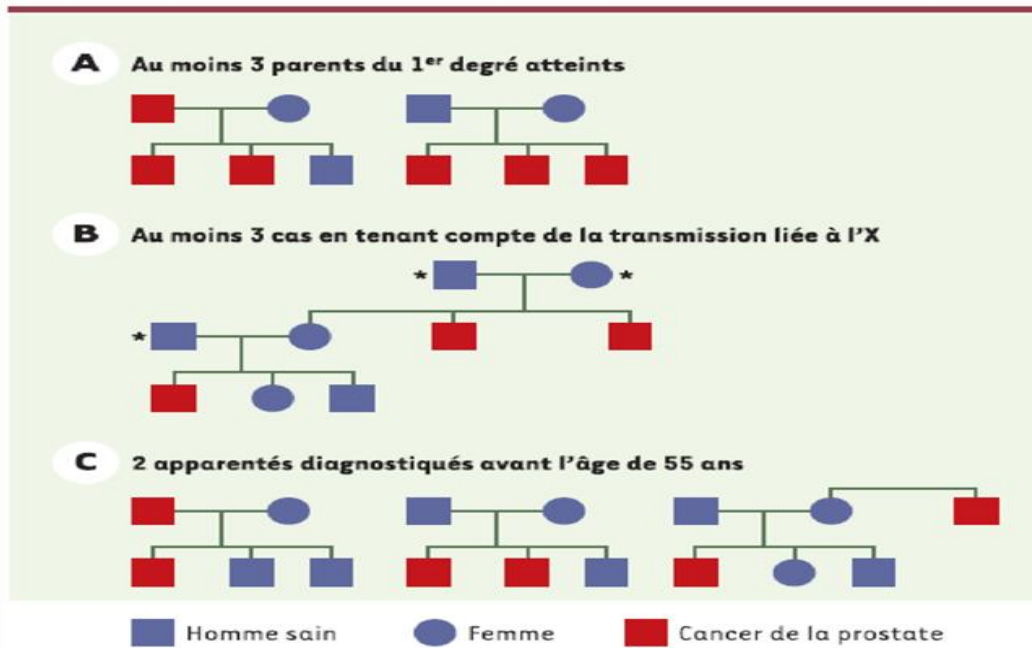


Figure 2 : Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancer de la prostate (Giusiano-Courcambeck, 2012).

*Pas d'antécédents de cancer de la prostate dans la génération.

1.3. Gènes de prédisposition

De nombreux gènes de prédisposition au cancer de la prostate ont été identifiés, notamment :

- *HPC1* (Hereditary Prostate Cancer 1) situé sur le chromosome 1q24-25,
- *PCAP* (Prostate Cancer Predisposing) situé sur le chromosome 1q42.2-q43,
- *HPCX* (Hereditary Prostate Cancer X-Linked) situé sur le chromosome Xq27-28,
- *CAPB* (Cancer Prostate And Brain) situé sur le chromosome 1q36,
- *HPC20* (Hereditary Prostate Cancer 20) situé sur le chromosome 20q13,
- *MSR1* (Macrophage ScavengerReceptor 1) situé sur le chromosome 8p22-23,
- *HOXB13* (Homeobox B13) situé sur le chromosome 17q21-22 (Porkka et Visakorpi, 2004 ; Rubin et De Marzo, 2004 ; Rebbeck, 2017).

D'autres loci ont été identifiés dans différentes régions chromosomiques telles que la région 16q23.2, la région 17p également connue sous le nom d'*ELAC2* (elaCRibonuclease Z 2) ou *HPC2* (Hereditary Prostate Cancer 2), la région 7q32-q34, et la région 19q12. Parmi ces gènes, les candidats les plus remarquables de prédisposition au cancer de la prostate héréditaire sont la variante G84E de *HOXB13* et *BRCA2* (Breast Cancer 2) (Demichelis et Stanford, 2015 ; Giri et Beebe-Dimmer, 2016 ; Rebbeck, 2017).

1.4. Cancer de la prostate et autres cancers

Des études épidémiologiques ont établi une association potentielle entre le cancer de la prostate et d'autres types de cancers tels que le cancer du sein, les tumeurs cérébrales, les lymphomes, et les cancers digestifs suggérant ainsi une possible existence de gènes de prédisposition communs. Par exemple, une corrélation a été observée dans les taux de mortalité entre le cancer de la prostate et le cancer du sein (Cussenot et Géraldine, 2004).

Les gènes *BRCA1* (gène du cancer du sein) situé sur le chromosome 17q21 et *BRCA2* situé sur le chromosome 13q12-13, connus pour leur rôle dans le cancer du sein héréditaire, ont également été liés au cancer de la prostate. De même, l'association entre le cancer de la prostate et les tumeurs cérébrales a été confirmée par la découverte du gène *CAPB* (cancer prostate and brain) situé en 1p36, qui prédispose à ces deux types de tumeurs (Lacave *et al.*, 2005).

2. Formes sporadiques

Les formes sporadiques du cancer de la prostate, qui sont très fréquentes, se distinguent par l'absence d'antécédents familiaux directs. Elles peuvent se manifester de diverses manières (Warnier, 2013)

2.1. Altérations cytogénétiques et pertes d'hétérozygotie

Les altérations cytogénétiques observées dans les cancers de la prostate (CaP) impliquent des pertes de chromosomes Y et 7q, ainsi que des altérations sur les chromosomes 1, 2, 7 et 14. Il a été également noté des gains de chromosome 7 et des délétions sur les chromosomes 8p, 10q et 16q. Les pertes d'hétérozygotie touchent spécifiquement et de manière récurrente les régions 7q31, 8p22, 10q23-24, 12p12-13, 16q21-q et 18q21-23.

Certaines de ces régions délétées incluent des gènes suppresseurs de tumeurs déjà identifiés ou potentiels, comme retinoblastoma 1 (*RB1*), phosphatase and tensin homolog (*PTEN*), choline déshydrogénase 1 (*CDH1*), *BRCA1* et deleted in colorectal carcinoma (*DCC*). Il est important de noter que la plupart de ces régions altérées ne sont pas spécifiques au CaP, car elles sont également impliquées dans d'autres types de cancers.

Le bras court du chromosome 8 a été particulièrement étudié en raison de son fort taux de perte d'hétérozygotie (LOH) atteignant 70%. Un gène appelé NK3homeobox1 (*NKX3.1*) a été identifié dans cette région. Cependant, bien que ce gène semble être régulé par les

androgènes, aucune altération génétique de *NKX3.1* n'a été directement impliquée dans l'oncogenèse de la prostate (Lacave *et al.*, 2005).

2.2. Altérations épigénétiques

L'hyperméthylation des îlots CpG au niveau des promoteurs des gènes suppresseurs de tumeurs se produit en deux phases : la première initie la transformation néoplasique, tandis que la seconde agit sur les cellules déjà transformées, favorisant ainsi la progression tumorale. Cette hyperméthylation est observée dans les cancers locaux et métastatiques, affectant plusieurs gènes (Oudarda *et al.*, 2010).

Le gène Glutathione S-Transferase P1 (*GSTP1*), situé en 11q13, code pour la glutathione S-transférase impliquée dans la réparation de l'ADN. Son absence sensibilise l'ADN du tissu prostatique aux dommages causés par les carcinogènes alimentaires, les oxydants et l'inflammation. D'autres gènes comme Adenomatous Polyposis Coli (*APC*) et Retinoic Acid Receptor β 2 (*RAR\beta*2), impliqués dans la suppression tumorale et les récepteurs hormonaux respectivement, ont été identifiés. La méthylation affecte également des gènes impliqués dans la prolifération et la croissance cellulaires, tels que *RASSF1A* (Ras ASSociation domain Family 1A) et *MDR1* (Multi-Drug Resistance 1) qui joue un rôle majeur dans le métabolisme des stéroïdes

Dans les cancers déjà métastatiques, l'hyperméthylation se concentre principalement sur le gène *Era* (Estrogènes Receptor α), *hMLH1* (human MutL Homolog 1) qui corrige les erreurs de réplication de l'ADN, et le gène p14/*INK4a* (protein 14 /INhibitor of cdK 4 proteina) impliqué dans le contrôle négatif de la progression du cycle cellulaire (Colombel *et al.*, 2010 ; Oudarda *et al.*, 2010 ; Gao *et al.*, 2013 ; Henrique *et al.*, 2013).

D'autres mécanismes épigénétiques ont été identifiés comme étant à l'origine du cancer de la prostate (CaP), tels que l'acétylation, la phosphorylation des histones et d'autres protéines, ainsi que la présence de mi-ARN (microARN) et lncARN (long non-coding RNA) (Fant, 2015) .

2.3. Altérations génétiques

2.3.1. Gènes de fusion

Les altérations génétiques les plus courantes dans le CaP sont les translocations qui conduisent à des fusions géniques. Ces fusions géniques récurrentes ont été identifiées par plusieurs études comme étant présentes dans 50% des cas de CaP primaire (Barbieri *et al.*, 2012 ; Wallis et Nam, 2015 ; Gandhi *et al.*, 2018).

2.3.2. Gène des récepteurs aux androgènes (RA)

Les récepteurs aux androgènes médient l'activité des androgènes et jouent un rôle clé à la fois dans le développement normal de la prostate et dans la carcinogenèse prostatique (Hatcher *et al.*, 2009 ; Shen et Abate-Shen, 2010). Ce récepteur est trouvé muté dans environ 10 à 30% des cas de CaP hormono-résistant et métastatique. L'RA est considéré comme la voie de signalisation moléculaire centrale pour la fonction physiologique de la glande prostatique normale.

Il a été constaté que la majorité des cancers de la prostate primaires et métastatiques, en particulier les cancers résistants aux hormones, présentent des altérations de l'RA, telles que l'amplification de l'RA et des mutations somatiques, qui conduisent à un CaP résistant à la castration (Porkka et Visakorpi, 2003 ; Visakorpi, 2003 ; Dong, 2006 ; Shen et Abate-Shen, 2010 ; Netto *et al.*, 2017 ; Wang *et al.*, 2018).

2.3.3. PTEN

La délétion de régions chromosomiques du bras long du chromosome 10 (10q23) est très fréquente dans le CaP humain, qui contient le gène PTEN parmi d'autres.

Ces délétions ont été trouvées dans les carcinomes prostatiques mais sont particulièrement détectées surtout au stade métastatique du CaP (atteignant jusqu'à 60% des carcinomes prostatiques métastatiques).

Le gène PTEN est impliqué dans le CaP avec des mutations somatiques récurrentes se produisant principalement dans les cancers de la prostate agressifs, qui sont également présentes dans de nombreux autres cancers humains, en plus de la délétion du gène *PTEN* (Elo and Visakorpi, 2001 ; Porkka et Visakorpi, 2004 ; Dong, 2006 ; Shen et Abate-Shen, 2010).

2.3.4. MYC

Il a été démontré dans de nombreuses études qu'il existe une amplification du gène *MYC* dans jusqu'à 50% des tumeurs de CaP, y compris lors de l'initiation et de la progression du cancer, dans les tumeurs localisées (40%), les métastases (90%) et même au stade de la PIN (Dong, 2006 ; Shen et Abate-Shen, 2010 ; Gandhi *et al.*, 2018 ; Wang *et al.*, 2018).

2.3.5. NKX3-1

La perte du bras court du chromosome 8 (8p) est la délétion la plus courante du CaP, qui inclut le gène *NKX3-1* qui est un gène fréquemment supprimé dans le CaP. La perte d'expression de *NKX3-1* a été associée au CaP hormono-résistant et au stade avancé de la tumeur de la prostate. Le gène *NKX3-1* peut être silencieux par hyperméthylation du promoteur, ce qui représente une régulation épigénétique à la baisse (Shen et Abate-Shen, 2010 ; Gandhi *et al.*, 2018).

2.3.6. Gène *TP53*

Le gène suppresseur de tumeurs *TP53*, situé sur le chromosome 17p13, est le gène le plus fréquemment muté dans le cancer humain. Il est couramment inactivé par des mutations ponctuelles, entraînant une perte de la fonction de suppresseur de tumeurs tout en conférant des caractéristiques oncogènes à la protéine mutée (Vassilev, 2004 ; Andrysik *et al.*, 2017).

La protéine *TP53*, en tant que facteur de transcription, joue un rôle central dans la régulation du cycle cellulaire, de la sénescence, de l'apoptose et de la réparation de l'ADN, ce qui permet de prévenir la progression tumorale et de protéger contre le cancer (Moll et Petrenko, 2003 ; Shangary et Wang, 2008 ; Tovar *et al.*, 2013).

3. Famille de gènes *MDM2*

MDM2 est une oncoprotéine qui bloque la transactivation transcriptionnelle médiée par le suppresseur de tumeur p53, escortant p53 du noyau cellulaire au cytoplasme, et polyubiquitylant p53.

La protéine *MDM2* est une protéine ubiquitaire composée de 491 acides aminés, ayant un poids moléculaire apparent de 90 kDa.

Tous les membres de la petite famille de gènes *MDM2* contiennent un seul domaine vraiment intéressant (RING) qui les place dans la superfamille des domaines RING. De manière similaire à *MDM2*, la grande majorité des protéines avec des domaines RING sont des ligases E3 d'ubiquitine (Michael *et al.*, 2014).

3.1. Gène *MDM2*

Le gène *MDM2*, se compose de 12 exons et peut générer plusieurs isoformes grâce à des événements d'épissage alternatif et/ou à l'utilisation de promoteurs différents. Deux promoteurs distincts, P1 et P2, existent, dont le second contient un élément de réponse à p53.

Ces promoteurs produisent deux protéines : la protéine complète p90 et une version plus courte, p76, initiée par un codon ATG interne. Il est important de noter que p76 ne possède

pas de domaine de liaison à p53. Elle peut agir comme un inhibiteur dominant négatif de p90, ce qui active p53. En outre, différents événements d'épissage alternatif du gène *MDM2* peuvent générer de petites protéines tronquées détectées dans de nombreuses tumeurs humaines ou murines.

Parmi les motifs protéiques de MDM2, on trouve le domaine de liaison à p53. Ce domaine est codé par les 100 premiers acides aminés de MDM2, situés dans l'extrémité amino-terminale de la protéine. Il a la capacité de se lier au domaine de transactivation de p53, empêchant ainsi p53 de s'associer avec la machinerie de transcriptionnelle.

La fonction principale de MDM2 repose sur son domaine RING à l'extrémité C terminale, qui lui confère une fonction d'E3-ligase. L'intégrité du domaine RING est nécessaire pour son homo- ou son hétéro-dimérisation avec MDMX. De plus, MDM2 peut interagir avec l'ARNm de p53 pour favoriser sa traduction

Une autre étude a souligné que suite à des dommages à l'ADN, cette interaction avec l'ARNm de p53 entraîne une augmentation de sa traduction. Cela suggère que MDM2, en plus de sa régulation négative habituelle, joue un rôle positif dans la modulation de l'activité de p53 (Romain, 2016).

Le gène *MDM2* est reconnu comme un régulateur majeur de p53, mais il possède également d'autres fonctions indépendantes de p53. Parmi ces fonctions indépendantes de p53 :

- le contrôle du cycle cellulaire,
- la différenciation cellulaire,
- la régulation transcriptionnelle,
- la réparation de l'ADN,
- la biosynthèse des ribosomes,
- l'hypoxie,
- la dégradation de récepteurs transmembranaires,
- l'apoptose, et l'inhibition de croissance.

Le gène *MDM2* semble être amplifié dans une fraction significative des cancers de la prostate, et une surexpression de la protéine MDM2 sans amplification est également observée comme un mécanisme alternatif d'inactivation de p53 dans ces cancers (Romain, 2016).

Le gène *MDM2* lui-même est sous le contrôle transcriptionnel de p53, ce qui crée une boucle de rétroaction auto-régulatrice dans de nombreux types de cancer.

La surexpression de *MDM2* est liée à une résistance à la chimio-radiothérapie dans certains cancers et à une indépendance à l'androgène dans les lignées cellulaires de la prostate. Par conséquent, la surexpression de *MDM2* était significativement associée au cancer de la prostate (PaC) à un stade avancé. Cette découverte a été confirmée par plusieurs chercheurs. L'expression accrue de *MDM2* dans les cancers de la prostate est liée à une plus grande angiogenèse et à une capacité de prolifération cellulaire plus forte, mais diminue l'efficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie (Mohan, 2016).

3.2. Polymorphisme *MDM2*

Le gène *MDM2* est caractérisé par une forte polymorphie, comprenant au moins 4,765 polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) et 18 polymorphismes par insertion. Aucun de ces polymorphismes n'entraîne de modifications d'acides aminés. Ainsi, les polymorphismes de *MDM2* situés dans une région régulatrice, comme le promoteur, peuvent modifier ses activités transcriptionnelles, entraînant la dégradation de TP53 et favorisant la carcinogenèse. Trois des variants les plus examinés du gène *MDM2* dans divers cancers sont : T309 G, aussi appelé rs2279744 T > G, G285C, également connu sous le nom de rs117039649 G > C, et del1518 (rs3730485) (Luan *et al.*, 2019 ; Reza *et al.*, 2020).

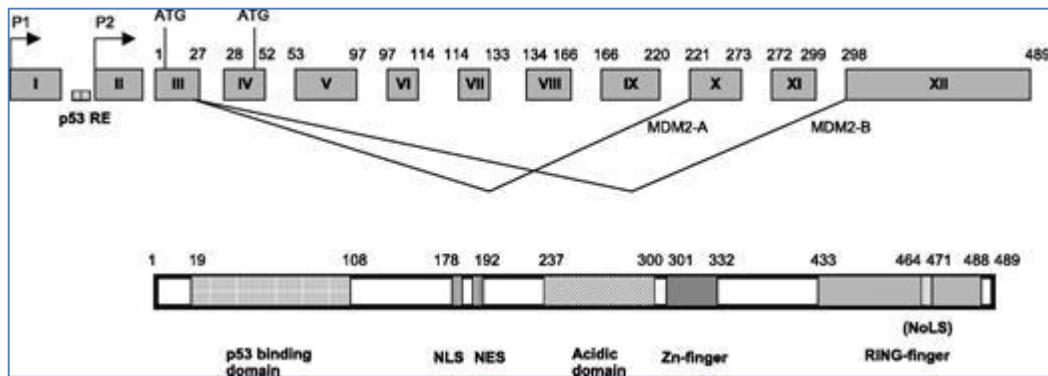


Figure 3: Structure du gène et de la protéine *MDM2* (Iwakuma et Lozano, 2003).

3.2.1. Polymorphisme del1518 (rs3730485)

Le variant **del1518** du gène *MDM2* consiste en une insertion/délétion de 40 paires de bases localisée entre les positions -1208 et -1169 dans le promoteur P1, contenant un motif TATA présumé (Figure 3) (Lalonde *et al.*, 2012; Gansmo *et al.*, 2017; Hua *et al.*, 2017). Il présente trois variantes : I (Ins), D (Del) et I/D (Indel). Le variant del de ce polymorphisme est lié à une réduction de l'expression de *MDM2* (Gansmo *et al.*, 2017 ; Hashemi *et al.*, 2017).

Le polymorphisme del de 40 pb est associé à un risque accru de divers types de cancers, notamment le cancer gastro-intestinal, le carcinome hépatocellulaire, le cancer du côlon, le léiomyome utérin, le cancer du sein et le cancer de la prostate. Toutefois, les résultats de plusieurs études sur l'impact du polymorphisme del de 40 pb sur le risque de cancer sont contradictoires et controversés (Gansmo *et al.*, 2017 ; Hashemi *et al.*, 2017 ; Moazeni-Roodi *et al.*, 2019).

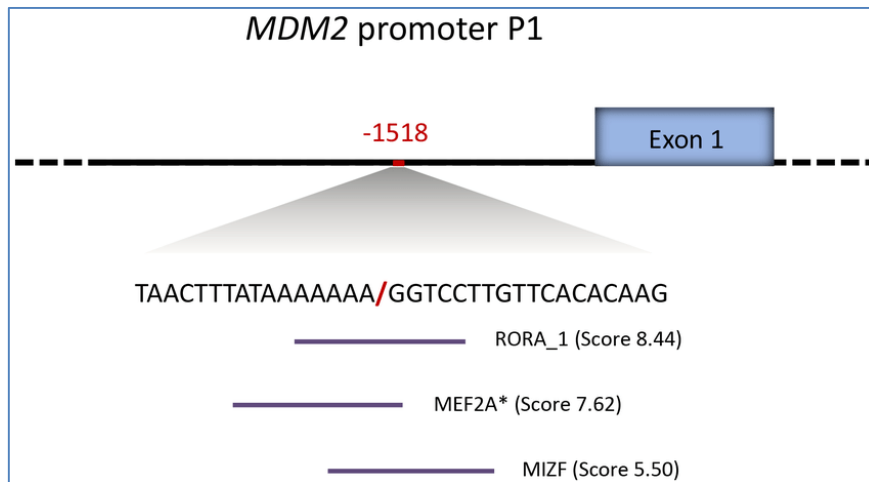


Figure 4: Contexte de séquence de point de rupture du promoteur P1 del1518 de *MDM2* (Gansmo *et al.*, 2016)

Chapitre 04

Diagnostic et traitement

1. Diagnostic du cancer de la prostate

La première étape du diagnostic du cancer de la prostate comprend un interrogatoire approfondi pour évaluer les antécédents familiaux et personnels, les interventions précédentes sur la sphère génito-urinaire, et les symptômes urinaires et sexuels du patient. Les symptômes urinaires, bien que non spécifiques, doivent être examinés pour exclure toute pathologie bénigne. Certains symptômes comme une altération de l'état général, des douleurs osseuses nocturnes, ou des signes neurologiques peuvent indiquer des lésions secondaires chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique, nécessitant une consultation neurochirurgicale en cas d'apparition soudaine (Alechinsky-Yildiz, 2018).

1.1. Examen clinique

1.1.1. Toucher rectal (TR)

Il vise à détecter des nodules durs et irréguliers qui peuvent envahir la prostate ou d'autres organes voisins. Des anomalies associées comme l'hypertrophie bénigne de la prostate peuvent également être identifiées. Tout résultat anormal du toucher rectal, évoquant un cancer de la prostate, nécessite une discussion sur la réalisation de biopsies prostatiques guidées par échographie, confirmée par une consultation avec un urologue (Alechinsky-Yildiz, 2018).

1.2. Examen biologique

1.2.1. PSA

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est sécrété par la glande prostatique chez les hommes et joue un rôle crucial dans la santé reproductive. C'est un marqueur inestimable pour diagnostiquer diverses affections de la prostate, y compris l'hypertrophie prostatique, la prostatite et le cancer de la prostate. Le test PSA présente un avantage majeur en permettant non seulement la détection précoce du cancer de la prostate, mais aussi la surveillance de son évolution, la réponse au traitement et la détection de toute récurrence (PSA, 2024).

1.3. Examen d'imagerie

1.3.1. Echographie endorectale de la prostate

Pour estimer le volume prostatique lors de cet examen, la voie endorectale est la plus précise (Alechinsky-Yildiz, 2018).

1.3.2. Scanner abdomino-pelvien

Le scanner abdomino-pelvien est une technique utilisée pour l'évaluation de l'extension extra-capsulaire du cancer de la prostate ainsi que des métastases pulmonaires, cérébrales, osseuses, etc., par rapport à la radiographie (Labouret, 2011).

1.3.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est utilisée pour étudier à la fois l'anatomie et la fonction de la glande prostatique, ce qui permet de distinguer les tissus sains des tissus anormaux. Cette procédure est recommandée pour les patients présentant un stade T2a ou supérieur, un taux de PSA supérieur à 10ng/ml et un score de Gleason égal ou supérieur à 7 (Renard-Penna *et al.*, 2015).

1.3.4. Scintigraphie osseuse

Cet examen est recommandé en présence d'un grade de Gleason de 4et/ou d'un taux de PSA supérieur à 10 ng/ml et/ou en cas de douleurs osseuses (Massard et Fizazi, 2010).

1.4. Nouvelles stratégies de diagnostic

Les différentes modalités d'imagerie médicale offrent des perspectives variées dans la détection des lésions osseuses et métastases chez les patients atteints de cancer de la prostate (IRM corps entier)(Alechinsky-Yildiz, 2018).

2. Traitements du cancer de la prostate

2.1. Traitement des cancers prostatiques localisés

2.1.1. Prostatectomie radicale

La prostatectomie radicale (RP) consiste en l'ablation chirurgicale complète de la prostate et des vésicules séminales. Elle est indiquée pour les patients dont le cancer de la prostate semble localisé sur le plan clinique (Szymańska et Hainaut, 2019).

2.1.2. Radiothérapie externe

L'irradiation de la prostate est recommandée pour les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé présentant un risque élevé de complications chirurgicales (Dallagi, 2010).

2.1.3. Curiethérapie

La curiethérapie est une modalité de radiothérapie interne qui implique le placement direct d'une substance radioactive (radio-isotope) dans ou près de la tumeur, ce qu'on appelle un implant. Cette méthode vise à détruire la tumeur de l'intérieur.

2.1.4. Thérapies focales

La justification des thérapies focales de la prostate est de traiter la tumeur tout en préservant la prostate normale. La technique la plus utilisée est la cryothérapie (Moreira et Abern, 2018).

2.2. Traitement des cancers prostatiques métastatiques

2.2.1. Hormonothérapie

Les cellules épithéliales de la glande prostatique normale et celles du cancer de la prostate réagissent aux androgènes. L'arrêt de l'apport en androgènes entraîne une apoptose massive des cellules tant normales que cancéreuses. Cependant, certaines cellules tumorales développent une résistance à la castration, survivant et se développant malgré le traitement hormonal. Ainsi, l'hormonothérapie ralentit la progression du cancer mais ne le guérit pas, sauf lorsqu'elle est combinée à la radiothérapie, offrant alors un traitement curatif (Alechinsky-Yildiz, 2018).

2.2.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie est indiquée lorsque le cancer de la prostate évolue avec une extension hors de la prostate ou devient métastatique, et lorsque le traitement hormonal standard devient inefficace, également appelé « échappement hormonal ». Ce traitement vise à ralentir la croissance tumorale et peut également réduire les douleurs associées au cancer en utilisant des médicaments qui agissent sur les mécanismes de division cellulaire (Wilt et Thompson, 2006 ; Dallegi, 2010).

Partie pratique

Patients et méthodes

1. Patients et témoins

La présente étude est de type cas-témoins ayant comme principale visée la recherche d'éventuelles associations entre certains variants géniques et le cancer de la prostate.

Elle a été réalisée entre Avril à Mai 2024 au niveau de trois structures : le service oncologie, EPH-BouguerraBoulaarasBekkariaTebessa, le service urologie de l'EHS-DaksiConstantine (prélèvements sanguins et la collecte des données des patients) et le laboratoire de biologie moléculaire de la faculté des sciences de la nature et de la vie (SNV) de l'Université Constantine 1 Frères Mentouri (Extraction d'ADN et PCR).

1.1 Recrutement des sujets

Notre étude a porté sur deux populations :

- une population de 9 patients, recrutée au niveau du service oncologie et uro-génital.
- une population de 10 témoins de même âge et vraisemblablement en bonne santé à partir de la banque d'ADN du laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire.

Les sujets répondent à nos critères d'inclusion et d'exclusion.

1.1.1. Critères d'inclusion

Patients : sujets présentant un cancer de la prostate.

Témoins : sujets en bonne santé apparente.

1.1.2. Critères d'exclusion

Patients ayant :

- reçu une transfusion sanguine,
- reçu un diagnostic d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ou d'autres problèmes de la prostate.

Témoins ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate.

En plus de l'échantillon de sang, chaque participant a été soumis à un questionnaire approprié accompagné d'un consentement éclairé (**voir annexes 1 et 2**) dans le but d'identifier l'implication de certains facteurs de risque tels que la présence d'antécédents familiaux, le tabac, ainsi que le mode de vie de chaque patient. Pour avoir tous les renseignements cliniques individuels, une analyse des dossiers a également été effectuée.

1.2. Prélèvement sanguin

Après avoir posé un garrot, nous avons récolté des échantillons de sang total dans des conditions stériles au niveau du pli du coude. Ces échantillons ont été collectés dans des tubes contenant de l'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique), un inhibiteur des

enzymes ADNase et nucléases qui préserve l'intégrité moléculaire de l'ADN. Pour obtenir une quantité importante d'ADN, le prélèvement a été effectué dans deux tubes de 5 ml remplis et conservés pendant 30 jours à une température de -20°C.

2. Méthodes

2.1. Extraction de l'ADN génomique

La technique d'extraction de l'ADN consiste à extraire de l'ADN plus ou moins pur et plus ou moins concentré, adaptée aux divers tests génétiques effectués à partir de leucocytes sanguins ou d'autres sources cellulaires comme les biopsies. La méthode optimale d'extraction doit satisfaire aux critères suivants : elle doit être sensible, cohérente, rapide. Différentes méthodes existent pour extraire et purifier l'ADN, mais dans notre étude, nous avons opté pour la technique au NaCl.

2.1.1. Méthode d'extraction au NaCl

L'ADN de chaque sujet a été extrait à partir de leucocytes sanguins périphériques prélevés dans un tube contenant de l'EDTA, en suivant la méthode de précipitation par le sel. Les leucocytes sont séparés du sang total par lyse hypotonique, puis traités avec du détergent de sulfate de sodium (SDS) et de la protéinase K, ce qui entraîne la libération de l'ADN nucléaire dans le milieu. La pelote d'ADN se forme dans le surnageant par précipitation à l'éthanol pur. L'ADN est solubilisé dans la phase aqueuse. Pour le protocole d'extraction au NaCl détaillé, voir (**Annexe 3**).

2.2. Génotypage du polymorphisme p1 del1518 du promoteur du gène MDM2

Le génotypage du variantins/delde 40 pb (del1518) du gène MDM2 a été réalisé en utilisant la PCR (Polymerase Chain Reaction). Ensuite les produits de PCR sont vérifiés sur électrophorèse sur gel d'agarose, puis observés sous lumière UV.

2.3. Préparation du milieu réactionnel (mélange)

Pour cette étape, les réactifs utilisés dans la PCR doivent d'abord être dilués selon la formule suivante :

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

Sachant que :

C₁ : concentration initiale de chaque réactif (mentionnée sur le tube).

V₁ : volume initial nécessaire à la dilution (inconnu).

C₂ : concentration finale (mentionnée dans le protocole utilisé).

V_2 : volume final (selon le nombre de tubes).

Donc :

$$V_1 = C_2 \times V_2 / C_1$$

Le volume de chaque réactif est ensuite multiplié par le nombre de tubes (nombre d'individus), plus deux tubes (témoin négatif et positif). Une fois que le volume initial (V_1) est connu, le volume de l'eau distillée à rajouter est calculé comme suit :

$$V_2 - V_1 = \text{Veau distillée}$$

2.4. PCR

En utilisant la PCR, des copies de séquences d'ADN sont amplifiées de manière exponentielle pour générer des milliers à des millions de copies supplémentaires de ce segment d'ADN particulier. Chaque cycle représente une succession de trois réactions : dénaturation des brins d'ADN, hybridation des amorces et élongation. La préparation du mélange PCR a été effectuée comme ci-dessous(**Tableau1**).

Tableau 1 : les composants du milieu réactionnel pour la PCR.

Réactifs	Volumes / échantillon (µl)
dNTP	1,6
Amorce sens	1
Amorce anti-sens	1
Tampon 10X	1
MgCl ₂	0,3
Taq polymérase	0,08
H ₂ O	4,02
ADN	1
Total	10

Les séquences d'amorces du gène *MDM2* utilisées sont :

- Amorce sens (**oligoF**) : 5'-GGCTGAGCAATCTGACCCTA-3'
- Amorce anti- sens (**oligoR**) : 5'-TAGGAGTCTTGTCTCATGCCT-3'

2.5. Déroulement des cycles de la PCR

Après la préparation du mélange réactionnel, nous avons prélevé 9 µl de ce mélange et ajouté 1 µl d'ADN pour chaque patient. Les tubes de PCR préparés sont posés dans le thermocycleur programmé au préalable. Les conditions pour le déroulement des cycles d'amplification sont présentées dans les tableaux ci-dessous (**Tableau2**).

Tableau2 : Programmation des cycles de la PCR du variant ins/del de 40 pb (del1518) du gène *MDM2*.

Étape	Température (°C)	Durée	Nombre de cycles
Dénaturation initiale	95°	5 min	1
Dénaturation	95°	30 sec	30
Hybridation	52°	30 sec	
Elongation	72°	30 sec	
Elongation finale	72°	5 min	1

2.6. Contrôle de PCR

Les produits de PCR ont été contrôlés par une électrophorèse sur gel d'agarose dans une cuve horizontale. Le gel a été préparé en mélangeant 2g de poudre d'agarose avec 100ml du TBE 1X auquel nous avons ajouté 10 µl de BET pour la visualisation aux UV. Après migration des fragments sur le gel et exposition de ce dernier sous UV, les fragments amplifiés sont visualisés sous forme de bandes fluorescentes (**Figure 5**).

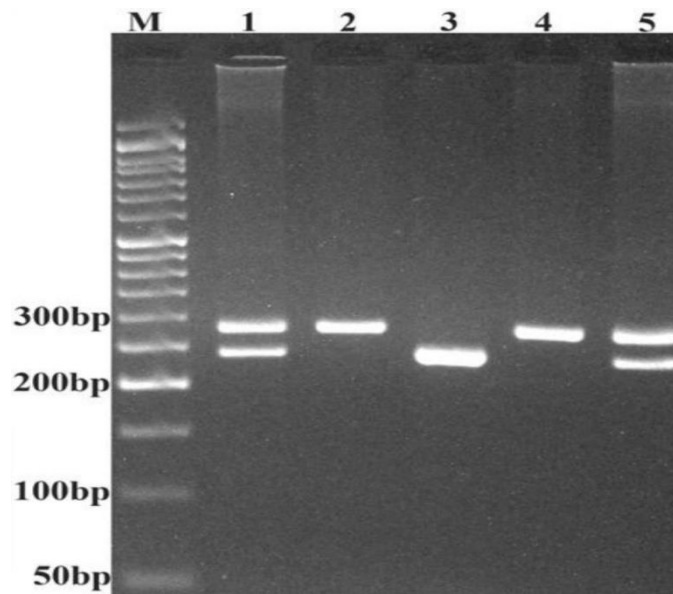


Figure 5 : Diagramme d'électrophorèse du produit de PCR du polymorphisme I/D de 40 pb du gène MDM2. M : marqueur d'ADN de 50 pb ; puits 1 et 5 : I/D ; puits 2 et 4 : I/I ; puit 3 : D/D. I : insertion ; D : délétion (Hashemi *et al.*, 2017).

3. Analyse statistique

Différentes méthodes, ainsi que différents tests ont été utilisés afin de déterminer la présence ou l'absence d'une association significative entre le CaP et tous les paramètres étudiés tels que l'âge avancé, le tabagisme, les antécédents familiaux, les polymorphismes (del1518 (rs3730485) du *MDM2*). Les résultats statistiques ont été traités par le logiciel Epiinfo 6.0.

3.4. Moyenne et écart type

La moyenne de l'échantillon est calculée à partir d'une collection (l'échantillon) de données sur une ou plusieurs variables aléatoires, c'est un estimateur de la moyenne de la population où le terme population fait référence à l'ensemble dont l'échantillon a été prélevé. Elle est calculée suivant la formule ci-dessous :

$$\bar{X} = \frac{\sum ni xi}{N - 1}$$

Où :

X : moyenne

xi : variable

Ni : valeur de la taille

N : taille totale de l'échantillon

L'écart type est une mesure utilisée pour quantifier la quantité de variation ou de dispersion d'un ensemble de valeurs de données. Dans le cas d'échantillons, nous utilisons l'écart type de l'échantillon, qui calcule une estimation de l'écart-type de la population, nous pouvons le calculer en utilisant la formule ci-dessous :

$$\sigma = \sqrt{\sum (xi - \bar{X})^2 / N - 1}$$

Où : σ : écart type

Les variables quantitatives sont représentées sous forme de moyenne \pm écart-type.

3.5. Odds ratio (OR)

Un odds ratio (OR), le plus couramment utilisé dans les études cas-témoins marquées par impossibilité de mesurer les risques de la maladie chez les sujets exposés et les non exposés, et également dans les plans d'études transversales et de cohorte (avec quelques modifications et/ou hypothèses) est une mesure de l'association entre une exposition et un résultat pour comparer les probabilités relatives d'occurrence du résultat d'intérêt (par exemple, maladie ou trouble), compte tenu de l'exposition à la variable d'intérêt (par exemple, caractéristique de santé, aspect des antécédents médicaux), pour déterminer si une exposition particulière est un facteur de risque pour un résultat particulier, et pour comparer l'ampleur de divers facteurs de risque pour ce résultat. Pour calculer l'OR le tableau de contingence suivant a été établi :

Tableau3 : Tableau de contingence.

	Patients	Témoins	Total
Exposé	a	b	a+b
Non exposé	c	b	c+b
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Où :

- a = nombre de patients exposés
- b = nombre de contrôles exposés
- c = nombre de patients non exposés
- d = Nombre de contrôles non exposés

Le rapport impair est calculé par la formule ci-dessous :

$$OR = a/c / b/d = a*d / b*c$$

OR = 1 L'exposition n'affecte pas les chances de résultat.

OR > 1 Exposition associée à des chances de résultat plus élevées.

OR < 1 Exposition associée à une moindre probabilité de résultat.

3.6. *P-value*

Le P représente la mesure de la probabilité que toute différence observée entre les groupes soit due au hasard. Son calcul permet d'avoir des informations sur le degré de significativité des différences de fréquence de chaque allèle entre patients et témoins. Étant une probabilité, P peut prendre n'importe quelle valeur entre 0 et 1. Les valeurs proches de 0 indiquent que la différence observée est peu susceptible d'être due au hasard, ainsi la différence de distribution entre les populations de malades et de témoins pour un marqueur donné, est statistiquement significative et le marqueur génétique étudié, dans ce contexte, peut être considérée comme étant associé alors qu'une valeur P proche de 1 ne suggère aucune différence entre les groupes autre que due au hasard.

Trois modèles génétiques différents ont été construits pour déterminer les OR groupés conformément à l'effet génétique supposé de l'allèle D comprenant :

- le modèle d'allèle (D contre I),
- modèle co-dominant (DD contre II),
- modèle hétérozygote (ID contre II),

Résultats et discussion

Afin d’approfondir nos connaissances sur l’étiologie du CaP, deux études, l’une descriptive et l’autre transversale de type cas-témoins, sont menées.

1. Etude transversale cas-témoins

1.1. Age

Notre échantillon, cas-témoins, est subdivisé selon des tranches d’âge de 10 ans (Tableau 4).

Tableau 4 : Répartition des patients selon l’âge

Age	Nombre	%
[50-59]	1	11,11
[60-69]	3	33,33
[70-79]	2	22,22
[80-89]	3	33,33
Total	9	100

Dans notre étude, l’âge moyen de l’échantillon étudié est de $73,33 \pm 12,59$ ans avec des valeurs extrêmes de 54 à 87 ans. Les tranches d’âge les plus touchées sont au nombre de trois, organisées par ordre décroissant comme suit :

- les tranches d’âge [60-69] et [80-89] ans avec un taux de 33,33% (3 cas).
- le groupe d’âge [70-79] ans avec un taux de 22,22% (2cas).

Par ailleurs, il est à signaler que la catégorie correspondante au nombre de cas de cancers le plus faible réunis les patients les plus jeunes soit le groupe d’âge [50-59] ans avec des taux de 11,11% (1cas).

Nos résultats montrent que la survenue du cancer de la prostate débute à l’âge de 50 ans et augmente de façon spectaculaire après 60 ans, ce qui correspond aux observations de Pernar et al. (2018) qui expliquent l’augmentation notable du taux d’incidence du cancer de la prostate après 55 ans. De plus, Malik et al. (2018) ont constaté que l’incidence et les taux de mortalité du cancer de la prostate augmentent avec l’âge, spécifiquement au-dessus de 60 ans, considérant l’âge avancé comme un facteur de risque important de cette maladie. Moreira et Abern (2018) ont montré également que l’âge avancé est associé au cancer de la

prostate. Quant à Hamdi Cherif et al. (2015), ils ont indiqué que l'âge médian du diagnostic des patients en Algérie est de 71 ans.

Le risque de développer un cancer de la prostate cliniquement significatif est influencé par les effets liés à l'âge sur le potentiel de réparation de l'ADN. Ainsi, en 2014, Ouvinha de Oliveira a mentionné : «si un homme atteint l'âge de 100 ans, il a une probabilité de presque 100% de développer un cancer de la prostate », ce qui est en accord avec nos résultats.

1.2. Statut tabagique

La comparaison des patients fumeurs et non-fumeurs est présentée dans le tableau 5

Tableau5 : Présentation des patients selon le statut tabagique.

Statut	Nombre	%
Fumeur	5	55,56
Non-fumeur	4	44,44
Total	9	100

Selon nos résultats, presque la moitié de nos patients sont des fumeurs avec une fréquence de 55,55% (5 cas), contre 44,44% qui sont non-fumeurs (4 cas).

Contrairement à nos résultats Bashir et al. (2015) ont montré que le tabagisme est associé à un risque accru du cancer de la prostate (CaP). Et Selon Tchinda et al (2018), les données sur le risque lié au tabac sont contradictoires. De plus, Malik et al. (2018) ont révélé une association statistiquement significative entre le nombre de cigarettes fumées par jour et le stade avancé du cancer de la prostate. Le tabagisme au moment du diagnostic est associé à un risque plus élevé de mortalité par CaP et de récurrence. Cela est dû à ses constituants comme les composés N-nitroso et le cadmium, et en raison de changements hormonaux, les fumeurs avaient un taux anormalement accru de testostérone et d'androstérone qui pourraient être impliqués dans la progression du cancer (Malik *et al.*, 2018).

1.3. Antécédents familiaux

Parmi les 9 patients recrutés, 11,11 % (1 cas) n'ont pas d'antécédents familiaux de cancer de la prostate, tandis que 77,77 % (7 cas) ont au moins un parent au premier degré diagnostiqué avec un cancer de la prostate. Un seul patient, représentant 11,11 % des cas, a un parent au deuxième degré diagnostiqué avec ce cancer (**Tableau6**).

Tableau 6 : Répartition des patients selon la présence d'antécédents familiaux.

Antécédents familiaux		Nombre	%
Absence		1	11,11
Présence	1 ^{er} degré	7	77,78
	2 ^{eme} degré	1	11,11
Totale		9	100

Conformément à nos résultats et selon Heidegger et al. (2019), environ 10 à 15 % des hommes atteints de cancer de la prostate (CaP) ont au moins un parent également atteint. Des données similaires ont été rapportées par Troh et al. (2014), Tengue et al. (2016), Abdel-Rahman (2019), Thalgott et al. (2017).

En addition et selon Heidegger et al. (2019), environ 10 à 15 % des hommes atteints de cancer de la prostate (CaP) ont au moins un parent également atteint.

Ces données montrent une relation significative entre les antécédents familiaux et la prévalence du cancer de la prostate. Les patients ayant un parent au premier degré atteint de ce cancer sont beaucoup plus nombreux, ce qui suggère que la probabilité de développer un cancer de la prostate est considérablement plus élevée chez les individus avec des antécédents familiaux. En particulier, la présence de cancer de la prostate chez un parent au premier degré semble être un indicateur fort de risque accru. Cela peut s'expliquer par des facteurs génétiques communs ou des influences environnementales partagées au sein des familles.

En résumé, sur les 9 patients étudiés, la majorité présentent des antécédents familiaux de cancer de la prostate, ce qui illustre l'importance de la composante familiale dans l'évaluation du risque de ce cancer. Ces résultats soulignent la nécessité de surveiller de près les individus ayant des antécédents familiaux, afin de détecter précocement et de mieux gérer le cancer de la prostate.

1.4. Taux de PSA total

Les résultats du dosage du PSA total sont rapportés ci-dessous (**Figure 6**).

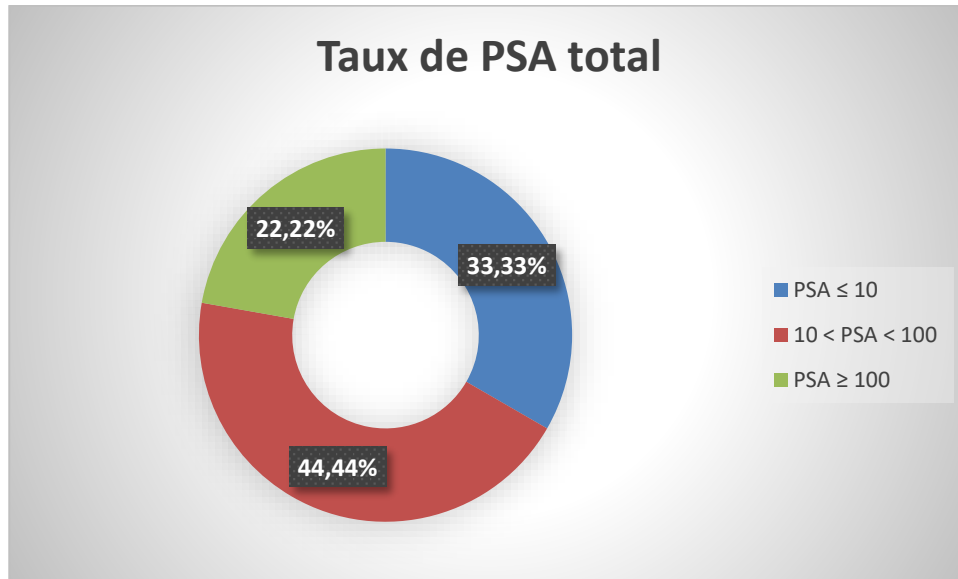


Figure 6 : Répartition des patients selon le taux de PSA total

Dans notre échantillon de 9 patients, nous avons constaté une diversité de niveaux de PSA : 4 patients (44,44%) avaient des valeurs entre 10 et 100 ng/ml, 3 patients (33,33%) avaient un PSA inférieur ou égal à 10 ng/ml, et 2 patients (22,22 %) avaient un PSA supérieur ou égal à 100 ng/ml. Cette variabilité souligne l'importance de considérer plusieurs facteurs dans l'interprétation des résultats du PSA.

La majorité des patients ont des niveaux de PSA total entre 10 et 100 ng/ml, ce qui a des implications importantes en termes de risque de cancer de la prostate et d'autres affections prostatiques. Nos résultats soutiennent les conclusions de Descotes et al. (2019) ainsi que celles de Catalonia (2018) concernant la corrélation entre des niveaux élevés de PSA et un risque accru de cancer de la prostate.

Cependant, nos résultats divergent de ceux de Watson et al. (2020), Ried et al. (2020) et Yu-Rong Lin et al. (2014), qui ont souligné que le test de PSA n'est pas un diagnostic fiable et qu'il peut donner des résultats imprécis. Ils mettent en avant que les niveaux de PSA fluctuent naturellement, surtout avec l'âge, et peuvent être influencés par des affections non cancéreuses comme la prostatite et l'hyperplasie bénigne de la prostate, ce qui peut conduire à des faux positifs.

1.5. Score de Gleason

Pour évaluer l'agressivité des cellules cancéreuses prostatiques, le score de Gleason a été indiqué dans les comptes rendus d'anatomopathologie (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Répartition des malades selon le score de Gleason

Score de Gleason	Nombre	%
$2 \leq SG \leq 5$	0	0
$6 \leq SG \leq 7$	5	71,43
$8 \leq SG \leq 10$	2	28,57
Total	7	100

Le score de Gleason est une évaluation utilisée pour caractériser le type et la gravité du cancer de la prostate. Il est basé sur l'aspect des cellules cancéreuses observées au microscope dans un échantillon de tissu prélevé lors d'une biopsie de la prostate. Dans notre échantillon, 28,57% des patients (soit 2 patients) présentent des adénocarcinomes indifférenciés et agressifs avec un score de Gleason compris entre 8 et 10, tandis que 71,43 % des patients (soit 5 patients) ont des adénocarcinomes modérément différenciés avec une agressivité intermédiaire, correspondant à un score de Gleason compris entre 6 et 7. Aucun des patients inclus dans notre échantillon n'a été diagnostiqué avec des adénocarcinomes bien différenciés et peu agressifs, caractérisés par un score de Gleason compris entre 2 et 5.

NB : Il y a deux patients (1 et 8) sans score de Gleason car les résultats sont en cours d'interprétation.

Nos résultats concordent avec ceux d'Epstein et al. (2016), qui ont observé que les scores de Gleason de 2 à 5 sont quasiment absents dans la pratique clinique actuelle. Leur étude a montré une diminution des scores de Gleason rapportés de 2 à 4, passant de 2,7% à 0% entre 1996-2000 et 2005, et une baisse du score de Gleason 5, passant de 12,2% à 0,3%.

Nos résultats indiquent que plus le score de Gleason est élevé, plus le taux de PSA est élevé, ce qui suggère une agressivité tumorale accrue, comme l'a souligné McClure et al. (2018) en associant le cancer de la prostate à haut risque aux scores de Gleason de 8 à 10.

En conclusion, le score de Gleason élevé indique un cancer plus agressif et potentiellement plus difficile à traiter. Cette corrélation entre le score de Gleason et l'agressivité tumorale est essentielle pour déterminer les options de traitement et établir un pronostic précis pour chaque patient atteint de cancer de la prostate.

2. Étude cas-témoins des profils génotypiques et alléliques du variant p1 del1518 du promoteur du *MDM2* (rs3730485)

Le promoteur du gène *MDM2* présente divers variantes, dont certains sont associés à l'expression de *MDM2*, au risque de cancer et à l'âge de début du cancer. L'un de ces variantes est la del1518 (rs3730485), situé dans le promoteur P1 de *MDM2*.

Notre étude moléculaire a pour objectif d'examiner une potentielle association entre le variant del1518 (rs3730485) et la susceptibilité au cancer de la prostate. Cette analyse moléculaire a été menée avec la participation de neuf patients atteints de cancer de la prostate (CaP) et de dix sujets témoins en bonne santé apparente.

Gansmo et al. (2016) De plus, des études ont également révélé que la présence de l'allèle del1518 est associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate. Les individus porteurs de cet allèle ont montré une susceptibilité accrue à développer cette maladie par rapport à ceux porteurs d'autres allèles.

L'analyse électrophorétique des produits d'amplification du variant étudié par PCR chez les sujets et les témoins a révélé la présence de deux bandes distinctes : une bande "ins" de 287 pb porteuse de l'allèle normal, et une bande "del" de 247 pb l'allèle portant l'allèle muté. Ces configurations de bandes variées sont associées aux génotypes des individus : le génotype hétérozygote ins/del se traduit par la présence de deux bandes distinctes ins et del, tandis que les génotypes homozygotes del/del et ins/ins montrent uniquement une bande, soit ins soit del, respectivement (**Figure 7**).

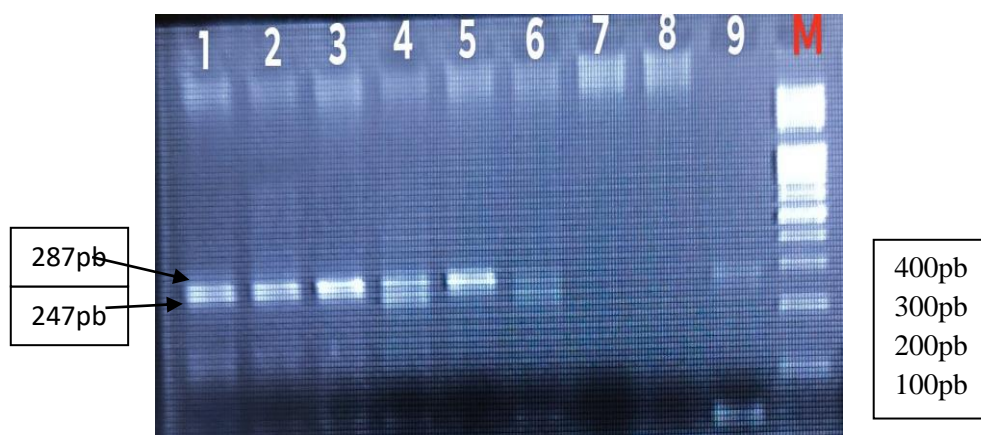


Figure 7: Profil d'électrophorèse des produits PCR du variant del1518 du gène *MDM2*
M : marqueur de 100 pb ; 1-9 : sujets.

Afin d'explorer une possible relation entre le variant del1518 du gène *MDM2* et le CaP, nous avons calculé les fréquences génotypiques et alléliques de ce dernier chez les patients et les témoins (**Tableau 8**)

Tableau 8: Fréquences génotypiques et alléliques du variant 40 pbins/del du gène *MDM2* chez les patients atteints d'un CaP et les témoins

40 pbins/del de <i>mdm2</i>	Patient		Témoin		OR (95% CI)	P value
	n	(%)	n	(%)		
Co-dominant						
ins/ins	5	71,43	10	37,04	/	/
ins/del	2	28,57	13	48,15	0,31(0,03-2,45)	0,38
del/del	0	0	4	14,81	0 (0-4,85)	0,48
Allèles						
Ins	12	85,71	33	61,11	/	/
del	2	14,29	21	38,89	0,26(0,04-1,44)	0,15

Selon le tableau 9, la distribution des fréquences génotypiques du variant del1518 révèle que le génotype hétérozygote ins/delest présent chez 28,57 % des patients et chez 48,15 % des témoins (n=13). En revanche, le génotype homozygote ins/ins est le plus fréquent, avec une prévalence de 71,43% chez les patients et de 37,04 % chez les témoins (n=10). Enfin, le génotype homozygote del/del n'a pas été observé chez les patients (0%), mais a été détecté chez 14,81 % des témoins (n=4).

La distribution des fréquences alléliques du variant étudié indique que l'allèleins est majoritaire chez les patients et les témoins, avec une fréquence allélique de 85,71% chez les patients et de 61,11 % chez les témoins. En revanche, l'allèle del est retrouvé avec une fréquence de 14,29 % chez les patients et de 38,89 % chez les témoins.

Les valeurs de l'odds ratio et de la *P-value* ne montrent aucun résultat significatif, ce qui suggère qu'il n'y a aucune association entre le variant del1518 du gène *MDM2* et la susceptibilité au cancer de la prostate dans notre population d'étude pour les modèles génétiques étudiés (**Tableau 8**). Cela suggère que le variant étudié ne semble pas influencer de manière notable le risque de développer un cancer de la prostate.

Nos résultats concordent avec plusieurs études : Jalilvand et al. (2020) et Moazeni-Roodi et al. (2019) qui ont montré qu'il n'y a pas d'association significative entre la variante indel et le cancer de la prostate dans les populations asiatiques et caucasiennes. De plus, Gansmo et al. (2016) ont constaté que le polymorphisme del1518 de *MDM2* n'était pas associé à

l'apparition du cancer de la prostate chez les caucasiens, les afro-américains et les chinois. Hua et al. (2017) n'ont également pas réussi à prouver une relation entre le variant del1518 de *MDM2* et le risque de cancer de la prostate.

Cependant, Hashemi et al. (2017) ont établi une association entre ce variant et la susceptibilité au cancer de la prostate dans la population iranienne.

D'autres études ont considéré l'allèle del1518 comme un locus de sensibilité à divers types de cancer. Gansmo et al. (2016) ont rapporté que l'allèle de délétion de 40 pb jouait un rôle important dans l'oncogenèse du cancer colorectal. Hashemi et al. (2014) ont suggéré que les femmes iraniennes porteuses de l'allèle del avaient un risque accru de cancer du sein par rapport aux femmes porteuses de l'allèle d'insertion *MDM2* de 40 pb. Gallegos-Arreola et al. (2017) ont également observé ce risque accru chez les femmes mexicaines. En outre, des études d'association génétique réalisées par Zheng et al. (2015) et Dong et al. (2012) ont constaté que le del1518 était significativement associé à un risque accru de cancer du poumon, de carcinome hépatocellulaire et de carcinome épidermoïde de l'œsophage, respectivement.

Le variant del1518 du promoteur P1 du gène *MDM2* a été identifié comme une variation génétique susceptible d'altérer l'activité transcriptionnelle de ce gène. Cette altération peut potentiellement conduire à une surexpression de *MDM2*, ce qui à son tour peut induire la dégradation de TP53, un suppresseur de tumeur. Cependant, malgré ces mécanismes biologiques bien compris, notre étude n'a pas trouvé de lien significatif entre ce variant spécifique de *MDM2* et le risque de cancer de la prostate.

Il est important de souligner que notre étude est confrontée à une limitation en termes de taille d'échantillon, ce qui peut influencer la précision statistique de nos résultats. Pour obtenir des conclusions plus fiables et solides, il serait nécessaire d'accroître la taille de notre échantillon. Cette approche nous permettrait d'obtenir une meilleure représentativité de la population et de renforcer la validité de nos résultats.

Conclusion et perspectives

Le cancer de la prostate, en tant que défi majeur de santé publique, a connu des avancées notables depuis le 19^{ème} siècle jusqu'à l'ère de la médecine de précision au 21^e siècle. Il touche principalement les hommes de plus de 50 ans, avec une incidence croissante liée à l'âge et des variations ethniques dans sa prévalence et sa mortalité.

Les progrès en génétique ont permis d'identifier des prédispositions héréditaires, mettant en lumière le rôle crucial des antécédents familiaux et de mutations spécifiques. Les mutations du gène *MDM2* et la délétion 15q18 sont particulièrement notables pour leur impact sur la susceptibilité et la progression de la maladie. La connaissance de ces anomalies génétiques a amélioré notre compréhension de la pathogenèse du cancer de la prostate et a ouvert la voie à des stratégies de dépistage et de prévention plus ciblées.

Notre recherche a pour objectif d'examiner la corrélation entre le variant del1518 du promoteur *MDM2* (rs3730485) et le cancer de la prostate.

En Algérie, où il est le cancer le plus fréquent chez les hommes de plus de 50 ans, comprendre ses origines, sa pathologie, son épidémiologie et les facteurs de risque génétiques est crucial pour améliorer la prise en charge, le traitement et même la prévention future de la maladie.

Notre étude statistique nous a permis d'identifier les facteurs de risque impliqués dans l'apparition du cancer de la prostate, tels que l'âge avancé (>60 ans), le tabagisme, les antécédents familiaux et l'impact de la profession. Ainsi, notre étude nous a permis de conclure que la forme héréditaire du cancer de la prostate est la plus prévalent chez les patients ayant des antécédents familiaux de 1^{er} degré de tous les cas de cancer de la prostate qui surviennent après l'âge de 60 ans. De plus, nos résultats montrent que la majorité des adénocarcinomes prostatiques sont agressifs (score de Gleason entre 8 et 10, PSA > 10 ng/ml) et sont limités (localisés) à la prostate uniquement. Cela est dû au fait que le cancer de la prostate se développe lentement au fil des années et généralement découvert à un stade avancé de la maladie, ce qui en fait un tueur silencieux s'il n'est pas diagnostiqué à un stade précoce.

Notre travail de recherche a également pour objectif d'explorer une possible corrélation entre le variant del1518 du gène *MDM2* (rs3730485) et le cancer de la prostate. Les résultats de l'étude moléculaire nous a permis de conclure que ce variant ne semble pas être impliqué dans la manifestation du cancer de la prostate. Cependant, la taille de notre échantillon est restreinte, ce qui n'a pas abouti à des résultats concluants. Bien que le polymorphisme del1518 du gène *MDM2* puisse avoir des implications fonctionnelles intéressantes, notre étude et

d'autres travaux de recherche indiquent qu'il n'y a pas de lien établi entre ce dernier et la susceptibilité au cancer de la prostate.

Nos résultats négatifs peuvent être expliqués par la petite taille de l'échantillon et l'hétérogénéité génétique entre les tumeurs des patients étudiés.

Le cancer de la prostate est une maladie complexe et hétérogène, nécessitant une approche multifactorielle pour son diagnostic, son traitement et sa gestion.

En perspectives

Les résultats obtenus, laissent entrevoir de nombreuses perspectives, il serait donc intéressant de s'orienter vers :

- l'élargissement de la taille de l'échantillon afin de pouvoir tirer des conclusions cohérentes sur l'association du polymorphisme *MDM2* (rs3730485) et le cancer de la prostate,
- l'analyse des autres variants du gène *MDM2* et leurs implications dans le cancer de la prostate, tels que T309 G, rs2279744 T > G et G285C, rs117039649 G > C, ainsi que la combinaison entre ces différents variants.

Références bibliographiques

- Abdel-Rahman, O.** (2019). Prostate Cancer Incidence and Mortality in Relationship to Family History of Prostate Cancer ; Findings From The PLCO Trial. *Clin Genitourin Cancer*, 17(4):e837-e844.
- Alechinsky-Yildiz, L., Colin, P., Couapel, J. P., et al.** (2018). *Urologie: Réussir les ECNi*. Elsevier Health Sciences. 223-238.
- Allard, J.B.** (2013). Impact clinique de la TEP/TDM à la Fluorocholine dans la prise en charge des récidives biochimiques des cancers prostatiques. Thèse de doctorat en médecine. Université de Strasbourg. 63-66p.
- Andrysik, Z., Galbraith, M. D., Guarnieri, A. L., et al.** (2017). Identification of a core TP53 transcriptional program with highly distributed tumor suppressive activity. *Genome research*, 27(10), 1645-1657.
- Barbieri, C. E., Demichelis, F., Rubin, M. A.** (2012). Molecular genetics of prostate cancer: emerging appreciation of genetic complexity. *Histopathology*, 60(1), 187-198.
- Bashir, M. N., Ahmad, M. R., et Malik, A.** (2015). Risk Factors of Prostate Cancer : a Case control Study in Faisalabad, Pakistan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(23), 10237-10240.
- Bastien, L., Fourcade, R. O., Makhoul, B., et al.** (2012). Hyperplasie bénigne de la prostate. *Progrès en urologie (Paris)*, 22, 14-29.
- Bouet L.** (2009). Dépistage systémique du cancer de la prostate par le dosage du PSA; pratique des médecins généralistes. Doctorat de l'université de médecine Descartes (Paris 5); 187.
- Brooks, J. D.** (2013). Epigenetic changes in histologically normal prostate tissues. *The Journal of urology*, 189(6), 2020-2021.
- Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H.** (2023). Updating the definition of cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142-1147.
- Catalona, W. J.** (2018). Prostate Cancer Screening. *Medical Clinics of North America*, 102(2), 199-214.
- Colombel, M., Ricci, E., Picard, A., et al.** (2010). Hyperméthylation et cancer de la prostate. *Progrès en urologie*, 20(6), 408-415.
- Cornu, J. N., Cancel-Tassin, G., Ondet, V., et al.** (2011). Olfactory detection of prostate cancer by dog sniffing urine: a step forward in early diagnosis. *European urology*, 59(2), 197-201.
- Cussenot O, Cancel-Tassin G.** (2004). Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate [Genetics susceptibility to prostate cancer]. *Med Sci (Paris)*. 20(5):562-8.
- Cussenot O, Geraldine C.T.** (2004). Facteurs de risques pour le cancer de la prostate. *M/S : médecine sciences*, 20(5), 562-562.

- Dluhiriri, N., Alumeti, D., Cirimwami, P.** (2016). Prise en charge diagnostique et chirurgicale de l'hypertrophie bénigne de la prostate à l'hôpital de panzi-république démocratique du Congo. *Revue Africaine d'Urologie et d'Andrologie*, 1(6).
- Dahoumane, L., Dahmane, S., Ait Meziane, L., Aberkane, M.** (2022). PSA et pathologies prostatiques. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mouloud Mammeri faculté de médecine Tizi-Ouzou.16-18p.
- Dallagi, T.** (2010). Conception caractérisation et évaluation de nouveaux radiotraceurs pour le diagnostic et le traitement du cancer du sein et de la prostate. Thèse de doctorat en chimie bioorganométallique. Université de Pierre et Marie Curie Paris VI et Université de Tunis El Manar. 250p.
- De Marzo A.M. Platz E.A. Sutcliffe S. et al.**(2007). Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*. 7 (4) : 256 - 69.
- Demichelis, F., Stanford, J.L.** (2015). Genetic predisposition to prostate cancer: Update and future perspectives. *UrolOncol*, 33(2):75-84.
- Descotes, J. L.** (2019). Diagnosis of prostate cancer. *Asian journal of urology*, 6(2), 129-136.
- Dominique, S., Delmas, V., Horpitean, V., et al.** (2004). Infections génitales masculines. *EMC-Maladies infectieuses*, 1(1), 55-65.
- Dong, J. T.** (2006). Prevalent mutations in prostate cancer. *Journal of cellular biochemistry*, 97(3), 433-447.
- Egrot, C.** (2010). PSA et dépistage du cancer de la prostate : enjeux, controverses et perspectives. Le PPSA watch : un POC test prometteur. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré. 32p.
- El Ghazoui, A.** (2016). L'impact des marges chirurgicales positives sur la récurrence et le traitement du cancer localisé de la prostate après prostatectomie radicale (à propos de 276 cas). Thèse de doctorat. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. 8p.
- Elo, J. P., Visakorpi, T.** (2001). Molecular genetics of prostate cancer. *Annals of medicine*, 33(2), 130-141.
- Epstein, J.I., Egevad, L., Amin, M.B., et al.** (2016). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American Journal of Surgical Pathology*, 40, 244–252.
- Fant, C.** (2015). Étude comparée de la pathogénie du cancer de la prostate dans les modèles humain et canin (Doctoral dissertation).
- Feng, F. Y., Zhang, Y., Kothari, V.** (2016). MDM2 inhibition sensitizes prostate cancer cells to androgen ablation and radiotherapy in a p53-dependent manner. *Neoplasia*, 18(4), 213-222.

- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., et al.** (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed [30/6/24].
- Fleisch, A., Krähenbühl, C.** (1956). Physiologie de la prostate. *UrologiaInternationalis*, 3(5), 261-272.
- Fourcade, R. O., Lacoïn, F., Rouprêt, M., et al.** (2012). Outcomes and general health-related quality of life among patients medically treated in general daily practice for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *World journal of urology*, 30, 419-426.
- Gallegos-Arreola, M. P., Márquez-Rosales, M. G., Sanchez-Corona, J., et al.** (2017). Association of the Del1518 promoter (rs3730485) polymorphism in the MDM2 gene with breast cancer in a Mexican population. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 47(3), 291-297.
- Gandhi, J., Afridi, A., Vatsia, S., et al.** (2018). The molecular biology of prostate cancer: current understanding and clinical implications. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 21, 22–36.
- Gansmo, L. B., Vatten, L., Romundstad, P., et al.** (2016). Associations between the *MDM2* promoter P1 polymorphism del1518 (rs3730485) and incidence of cancer of the breast, lung, colon and prostate. *Oncotarget*, 7(19), 28637.
- Gao, T., He, B., Pan, Y., et al.** (2013). The association of retinoic acid receptor beta2 (RAR β 2) methylation status and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 8(5), e62950.
- Garnick, M.B.** (2016). Can prostate cancer be prevented? Annual Report on Prostate Diseases. Ed Harvard Medical School. 124.
- Giri, V.N., Beebe-Dimmer, J.L.** (2016). Familial prostate cancer. *Semin Oncol*, 43(5):560-565.
- Giusiano-Courcambeck, S.** (2012). Rôle de TP53INP1 dans l'histoire naturelle du cancer prostatique. Thèse de doctorat en médecine. Université d'Aix-Marseille. 64p.
- Gonzalzo, M. L., Isaacs, W. B.** (2003). Molecular pathways to prostate cancer. *The Journal of urology*, 170(6), 2444-2452.
- Hamdi Cherif, M., Bidoli, E., Birri, S., et al.** (2015). Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J Cancer Res Ther*, 3(9), 100-104.
- Hamdi-Cherif, M., Bidoli, E., Birri, S., et al.** (2014). Cancer in Setif, Algeria, 1986–2010. *African Journal of Cancer*, 6, 166-173.
- HAS.** (2012). Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque. Service d'évaluation économique et santé publique. 78.

- Hashemi, M., Amininia, S., Ebrahimi, M., et al.** (2017). Association between polymorphisms in TP53 and MDM2 genes and susceptibility to prostate cancer. *Oncology Letters*, 13(4), 2483-2489.
- Hashemi, M., Omrani, M., Eskandari-Nasab, E., et al.** (2014). A 40-bp Insertion/Deletion Polymorphism of Murine Double Minute 2 (MDM2) Increased the Risk of Breast Cancer in Zahedan, Southeast Iran. *Iran Biomed J*, 18(4), 245-249.
- Hatcher, D., Daniels, G., Osman, I., et al.** (2009). Molecular mechanisms involving prostate cancer racial disparity. *American journal of translational research*, 1(3), 235.
- Heidegger, I., Tsauro, I., Borgmann, H., et al.** (2019). Hereditary prostate cancer – Primetime for genetic testing? *Cancer Treatment Reviews*, 81, 101927-101964.
- Henrique, R., Oliveira, A. I., Costa, V., et al.** (2013). Epigenetic regulation of MDR1 gene through post-translational histone modifications in prostate cancer. *BMC genomics*, 14, 1-12.
- Hermabessière, J., Taillandier, J.** (1993). Physiologie de la prostate. *Encycl Med Chir. Néphrologie-Urologie*, 18-500.
- Hua, W., Zhang, A., Duan, P., et al.** (2017). MDM2 promoter del1518 polymorphism and cancer risk: Evidence from 22,931 subjects. *OncoTargets and therapy*, 3773-3780.
- Hutiev, T. S., Engbang, N. J. P., Owona, M. L. J., et al.** (2015). Épidémiologie du cancer de la prostate en Ossétie du Nord (Russie). *Journal Africain du Cancer*, 3(7), 122-126.
- Iwakuma, T., et Lozano, G.** (2003). MDM2, An Introduction. *Molecular Cancer Research*, 1, 993-1000.
- Jagla, M.** (2007). Etude de l'impact de mutations du domaine de liaison à l'ADN sur les fonctions du récepteur des androgènes dans le cancer de la prostate. Thèse de doctorat en biologie moléculaire. Université Louis Pasteur Strasbourg. 6p.
- Jalilvand A, Yari K, Aznab M, et al.** (2020). A case-control study on the SNP309T → G and 40-bp Del1518 of the MDM2 gene and a systematic review for MDM2 polymorphisms in the patients with breast cancer. *J Clin Lab Anal*, 34(12):e23529.
- Kamissoko, I.A.** (2013). Aspects épidémiologiques, cliniques et histologiques des tumeurs de la prostate au service de chirurgie générale de l'hôpital Nianankoro Fomba de Ségou. Thèse de doctorat. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako. 19p.
- Khoury, S.** (1991). Anatomie chirurgicale de la prostate. *l'HBP en questions. SCI Ed*, 23-28.
- Krieger, J. N., Nyberg Jr, L., Nickel, J. C.** (1999). NIH consensus definition and classification of prostatitis. *Jama*, 282(3), 236-237.
- Labouret, E.** (2011). Faut-il dépister le cancer de la prostate par le PSA : enquête auprès des médecins généralistes de la Haute-Vienne. Thèse de doctorat en médecine. Université de Limoges. 30-32p.

- Lacave, R., Larsen, C. J., Robert, J.** (2005). Cancérologie fondamentale, Bulletin du cancer. 93(4).
- Lalonde, M. E., Ouimet, M., Larivière, M., et al.** (2012). Identification of functional DNA variants in the constitutive promoterregion of MDM2. *Human genomics*, 6, 1-7.
- Lattouf, J.B. Fred, S.** (2007). Le cancer de la prostate : ce que vous devez savoir. *Le clinicien*. 22 (2) : 71–75.
- Laurent, L.** (2007). Rôle de NF-kappaB dans la progression du cancer de la prostate : études clinicopathologiques moléculaires. Thèse de doctorat en biologie moléculaire. Université de Montréal. 5-6p.
- Laurent, V., Guérard, A., Mazerolles, C., et al.** (2016). Periprostatic adipocytes act as a driving force for prostate cancer progression in obesity. *Nature communications*, 7(1), 10230.
- Leslie SW., Soon-Sutton TL., Sajjad H.** (2023). Prostate Cancer. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearlsPublishing ; PMID : 29261872.
- Lilja, H., Ulmert, D., Vickers, A. J.** (2008). Prostate-specific antigen and prostate cancer: prédiction, detection and monitoring. *Nature Reviews Cancer*, 8(4), 268-278.
- Lin, Y.-R., Wei, X.-H., Uhlman, M., et al.** (2015). PSA density improves the rate of prostate cancer detection in Chinese men with a PSA between 2.5-10.0 ng ml⁻¹ and 10.1-20.0 ng ml⁻¹ : a multicenter study. *Asian J Androl* 17, 503–507.
- Lamia Kara.** (2024). Épidémiologie des Cancers dans la wilaya de Sétif. Thèse de doctorat en sciences médicales .Université Ferhat Abbas Sétif 1.p12
- Luan, L., Wang, H., Zhao, B., et al.** (2019). Association of MDM2 gene SNP 309 polymorphism and human non-small cell lung cancer susceptibility: a meta-analysis. *Pathology-Research and Practice*, 215(9), 152538.
- Malik, S.S., Batool, R., Masood, N., et al.** (2018). Risk factors for prostate cancer: A multifactorial case-control study. *Current Problems in Cancer* 42, 337–343.
- Maruei-Milan, R., Heidari, Z., Salimi, S.** (2019). Role of MDM2 309T> G (rs2279744) and I/D (rs3730485) polymorphisms and haplotypes in risk of papillary thyroid carcinoma, tumor stage, tumor size, and early onset of tumor: A case control study. *Journal of Cellular Physiology*, 234(8), 12934-12940.
- Massard, C., Fizazi, K.** (2010). Tumeurs de la prostate. *La Revue du praticien (Paris)*, 60(1), 113-120.
- McClure, T., Basourakos, S.P., Sandhu, J.S., et al.** (2018). Prostate Cancer, in: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier, 784–792.
- McNeal, JE.** (1968). Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* ;49(3) :347-57.

Mendoza, M., Mandani, G., & Momand, J. (2014). The MDM2 genefamily. *Biomolecular concepts*, 5(1), 9-19.

Michael M, Mandani G, Momand J. (2014). The MDM2 genefamily. *Biomol Concepts*. Mar;5(1):9-19.

Moazeni-Roodi, A., Ghavami, S., Hashemi, M. (2019). The 40bp indelpolymorphism of MDM2 increase the risk of cancer: An updated meta-analysis. *Molecular biology research communications*, 8(1), 1.

Mohan, R. (2016). *Prostate cancer: leading-edge diagnostic procedures and treatments*. BoD—Books on Demand.

Moll, U. M., Petrenko, O. (2003). The MDM2-p53 interaction. *Molecular cancer research*, 1(14), 1001-1008.

Monge, A. (2008). *Conséquences fonctionnelles et structurales de l'association de deux mutations du récepteur des androgènes dans le cancer de la prostate*. Thèse de doctorat. Université Louis Pasteur Strasbourg. 41p.

Moreira, D.M., Abern, M.R. (2018). Prostate Cancer: Overview, Detection, Treatment, in: Skinner, M.K. (Ed.), *Encyclopedia of Reproduction (Second Edition)*. Academic Press, Oxford, 474–478.

Ndong, J. R., Blanchet, P., Multigner, L. (2009). Pesticides and prostate cancer: epidemiological data. *Bulletin du cancer*, 96(2), 171-180.

Netto, G. J., Eich, M. L., Varambally, S. (2017). Prostate cancer: an update on molecular pathology with clinical implications. *European Urology Supplements*, 16(12), 253-271.

Onel, K., Cordon-Cardo, C. (2004). MDM2 and prognosis. *Molecular Cancer Research*, 2(1), 1-8.

Oudarda S. Barrascouta E. Ayllona J. et al. (2010). Les nouveaux marqueurs génétiques et biologiques des cancers de la prostate : intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique. *Francophone des Laboratoires*. 419 (26) : 25 - 29.

Parsons, J. K. (2010). Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors. *Current bladder dysfunction reports*, 5, 212-218.

Pernar, C.H., Ebot, E.M., Wilson, K.M., et al. (2018). The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8(12), a030361.

Peyrottes, A., Rouprêt, M., Fiard, G. (2023). Détection précoce du cancer de la prostate : vers un nouveau paradigme. *Progrès en Urologie*, 33(15-16), 956-965.

Pignot, G. (2023). Comment je prescris une hormonothérapie intensifiée. *Progrès en Urologie-FMC*, 33(2), F53-F56.

- Ploussard, G.** (2011). Biomarqueurs émergents dans le cancer de prostate : à propos de la β -tubuline de classe III et du score urinaire PCA3. Thèse de doctorat. Université Paris Est. 18-20p.
- Porkka, K. P., Visakorpi, T.** (2004). Molecular mechanisms of prostate cancer. *European urology*, 45(6), 683-691.
- PSA.** (2024). Prostate-SpecificAntigen (PSA) : Patient Education. Exon Publications, 1-14.
- Raghallaigh, H., Eeles, R.** (2022). Genetic predisposition to prostate cancer : an update. *Familial Cancer*, 21(1), 101-114.
- Rathinavelu, A., Levy, A.** (2016). Key Genes in Prostate Cancer Progression : Role of MDM2, PTEN, and TMPRSS2-ERG Fusions. *InTech*, 179.
- RazoukiA.** (2015). Journée nationale de lutte contre le cancer : le Maroc engagé à améliorer la qualité de vie des patients et à réduire la mortalité due au cancer. *Opinions et Débats*.
- Rebbeck, T. R.** (2017). Prostate cancer genetics: variation by race, ethnicity, and geography. *SeminRadiatOncol*, 27(1), 3-10.
- Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE.**(2021). Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 4;7(1):9.
- Renard-Penna, R.** (2016). Cartographie moléculaire et imagerie fonctionnelle des cancers de prostate localisés. Thèse de doctorat. Université Paris 6. 40p.
- Reza, H. A., Anamika, W. J., Mostafa, M. G., et al.** (2020). MDM2 SNP 285 isassociatedwithreducedlung cancer risk in bangladeshi population. *Mymensingh Med J*, 29(1), 108-114.
- Ried, K., Tamanna, T., Matthews, S., et al.**(2020). New Screening Test Improves Detection of Prostate Cancer Using Circulating Tumor Cells and Prostate-Specific Markers. *Frontiers in Oncology*, 10(582), 1-18.
- Rieken, M., Shariat, S. F., Kluth, L. A., et al.** (2015). Association of cigarette smoking and smoking cessation with biochemical recurrence of prostate cancer in patients treated with radical prostatectomy. *European urology*, 68(6), 949-956.
- Rogez, B.** (2014). Le chien comme modèle d'étude pour le diagnostic précoce du cancer de la prostate par biopsies guidées par imagerie bimodale. Thèse de doctorat en médecine. Université Claude Bernard Lyon I. 137p.
- Romain, R.** (2016). L'oncogène Mdm2 : nouvelles fonctions et implications dans le métabolisme des cellules cancéreuses. Thèse de doctorat en biologie Santé. Université Montpellier. 164p.
- Rota, M., Scotti, L., Turati, F., et al.** (2012). Alcoholconsumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of the dose–risk relation. *European Journal of Cancer Prevention*, 21(4), 350-359.

- Rubin, M. A., De Marzo, A. M.** (2004). Molecular genetics of human prostate cancer. *Modern Pathology*, 17(3), 380-388.
- Salomon, L.** (2014). Le score de Gleason pour les nuls. *Progrès en Urologie-FMC*, 24(1), F13-F15.
- Sandblom, G., Varenhorst, E., Rosell, J., et al.**(2011). Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ*, 31, 342 :d1539.
- Shangary, S., Wang, S.** (2008). Targeting the MDM2-p53 interaction for cancer therapy. *Clinical Cancer Research*, 14(17), 5318-5324.
- Shen, M. M., Abate-Shen, C.** (2010). Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes & Development* 24, 1967–2000.
- Sierra, M.S., Soerjomataram, I., Forman, D.** (2016). Etiology of prostate cancer (C61) in Central and South America. International Agency for Research on Cancer. Available from: http://www-dep.iarc.fr/CSU_resources.htm.
- Sommer, F. G., McNeal, J. E., Carrol, C. L.** (1986). MR depiction of zonal anatomy of the prostate at 1.5 T. *Journal of computer assisted tomography*, 10(6), 983-989.
- Stoti, N.** (2008). Cancer de la prostate et dépistage: mise au point actuelle et revue de la littérature. Thèse de doctorat en médecine. Université Cadi Ayyad. 172p.
- Strohmeyer, D., Rössing, C., Bauerfeind, A., et al.** (2000). Vascular endothelial growth factor and its correlation with angiogenesis and p53 expression in prostate cancer. *The Prostate*, 45(3), 216-224.
- Szymańska, K., Hainaut, P.** (2019). Prostate Cancer: Diagnosis and Treatment, in: Boffetta, P., Hainaut, P. (Eds.), *Encyclopedia of Cancer (Third Edition)*. Academic Press, Oxford, 292–298.
- Tan, B. X., Liew, H. P., Chua, J. S., et al.** (2017). Anatomy of Mdm2 and Mdm4 in evolution. *Journal of molecular cell biology*, 9(1), 3-15.
- Tchinda, C. F., Nguendo, Y. H. B., Atenguena, E., et al.**(2018). Epidemiological Aspects of Prostate Cancer at the Medical Oncology Service of the Yaounde General Hospital - Cameroon. *International Journal of Healthcare and Medical Sciences*, 4(5), 66-72.
- Tengue, K., Kpatcha, T. M., Botcho, G., et al.**(2016). Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate au Togo. *African Journal of Urology*, 22(2), 76-82.
- Testut, L., Jacob, T.** (1914). *Traité d'Anatomie topographique avec applications médico-chirurgicales*, Leather Bound, 2, 1160.
- Thalgott, M., Kron, M., Brath, J.M., et al.** (2017). Men with family history of prostate cancer have a higher risk of disease recurrence after radical prostatectomy. *World Journal of Urology*, 36(2), 177-185.

- Théry JC, Even C.** (2016). De La Motte Rouge T. et Vignot S. *Épidémiologie des cancers. Savoirs et soins infirmiers*, 10 (15).
- Tovar, C., Graves, B., Packman, K., et al.**(2013). MDM2 small-molecule antagonist RG7112 activates p53 signaling and regresses human tumors in preclinical cancer models. *Cancer research*, 73(8), 2587-2597.
- Troh, E., N'Dah, K. J., Doukouré, B., et al.** (2014). Cancers de la prostate en Côte-d'Ivoire : aspects épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques. *Journal Africain du Cancer*, 6(4), 202-208.
- Vassilev, L. T.** (2004). Small-molecule antagonists of p53-MDM2 binding:research tools and potential therapeutics. *Cell cycle*, 3(4), 417-419.
- Visakorpi,T.** (2003). The molecular genetics of prostate cancer. *Urology*, 62(5), 3-10.
- Wallis, C. J., Nam, R. K.** (2015). Prostate cancer genetics:areview. *Ejifcc*, 26(2), 79.
- Wang, G., Zhao, D., Spring, D. J., et al.** (2018). Genetics and biology of prostate cancer. *Genes & development*, 32(17-18), 1105-1140.
- Warnier, M.** (2013). Rôle du canal calcique de type T, Cav3.2 et de ses protéines partenaires dans la tumorigenèse prostatique. Thèse de doctorat. Université Lille 1. 26-28p.
- Watson, L.** (2020). Changes in the uptake of screening for prostate cancer with prostate specific antigen in Ontario between 2003 to 2012. *Canadian Oncology Nursing Journal*, 30(2),125-132.
- Wilt,TJ., Thompson, IM.** (2006). Clinically localised prostate cancer. *British Medical Journal*,. 333 (7578) : 1102-1106.
- Zheng, J., Lang, Y., Zhang, Q., et al.** (2015). Structure of human MDM2 complexed with RPL11 reveals the molecular basis of p53 activation. *Genes & Development*, 29(14), 1524-1534

Annexes

Annexe 01 : Questionnaire

Date : / / Service :

Identité

Nom :

Prénom :

Age :

Tél :

Adresse :

Origine :

Poids :

Profession :

Nombre d'enfants :

Mode de vie et facteurs de risque

Tabagisme : oui/non / Nombre de cigarettes : Nombre de
paquets : Depuis : mois/ année / Ex-fumeur depuis :
mois/année

Obésité : oui/ non

Stress : Problèmes familiaux : oui/ non / Problèmes professionnels : oui/ non

Antécédents familiaux du CaP : oui/ non **1^{er} degré 2^{ème} degré**

Renseignements cliniques

Présence de pathologies associées :

Age de diagnostic du CaP : ans

Tumeur : localisé/ non localisé Sans prostatectomie/ après prostatectomie

Opéré le : / /

PSA : ng/ ml le : / /

TR :

Score de Gleason :

Classification TNM :

Scintigraphie :

Prise actuelle de thérapeutique :

Sous chimiothérapie :

Sous hormothérapie :

Annexe 02 : Formulaire de consentement de participation à une étude

Je soussigné, Monsieur,.....certifie avoir reçu la note d'information concernant l'étude citée ci-dessus.

Il m'a clairement été précisé que je suis entièrement libre d'accepter ou de refuser de participer à 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 / /

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

Signature du patient

En l'absence d'autonomie de lecture et d'écriture de monsieur....., la tierce personne identifiée ci-dessous, atteste avoir personnellement et fidèlement fait savoir au patient, la notice d'information et le présent formulaire de consentement et ainsi elle recueille son accord pour signer.

Tierce personne

Mme/ Mr

Signature

Signature du médecin traitant

Annexe 03 : Méthode d'extraction au NaCl

1. Hémolysé du sang et préparation du culot leucocytaire

Le sang fraîchement recueilli dans les tubes EDTA est vigoureusement mélangé à une solution hypotonique pour faire éclater les globules rouges.

La lyse est réalisée à +4°C durant 10 à 20 min. Ensuite, le lysat est centrifugé pendant 10 mn à 3900 tours/min. Une fois que le surnageant est éliminé, après deux lavages, on obtient un culot blanc, constitué essentiellement de leucocytes. Les étapes se sont déroulées comme suit :

1^{er} lavage :

- mettre les 10 ml de sang dans un tube Falcon de 50 ml et compléter le volume à 50 ml avec du Tris EDTA (TE) 20 : 5,
- laisser 10 min au congélateur à -18°C,
- centrifuger 10 min à 3900 tours/min,
- éliminer le surnageant en le versant prudemment dans un récipient sans décoller le culot leucocytaire contenu au fond de la paroi du tube.

2^{ème} lavage :

- ajouter au culot le TE 20 : 5 (compléter à 25 ml),
- laisser 10 min au congélateur à -18°C,
- centrifuger dans les mêmes conditions comme précédemment,
- verser délicatement le surnageant et garder le culot leucocytaire formé.

N.B : on peut s'arrêter à ce stade et mettre le culot obtenu dans un tube conique de 15 ml avec du TE 10 : 1 pour le conserver à -20°C pendant plus d'un an pour une extraction ultérieure.

2. Lyse des leucocytes, digestion du complexe nucléoprotéique et libération de l'ADN

Pour la libération de l'ADN, la dissolution des membranes des leucocytes et la digestion des protéines associées à cet ADN se déroulent comme suit :

- transvaser le culot de leucocytes dans un tube Falcon de 15 ml,

- ajouter 3 ml de tampon de lyse (NaCl 400mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, pH 8,2) en dilacérant le culot avec une pastelle stérile,
- ajouter 200 µl du détergent anionique SDS (Sodium Dodecyl Sulfate) à 10% pour la lyse des leucocytes, l'inhibition des nucléases, la dénaturation des protéines et l'activation de la protéinase K,
- ajouter 100 µl de protéinase K à 10 mg/ml dans le but de digérer toutes les protéines notamment les nucléoprotéines pour libérer l'ADN nucléaire,
- mettre les tubes sous agitation (roue) à 37°C pendant une nuit car la protéinase K (10mg/ml) effectue son travail pendant 3 à 18h à 37°C,
- le lendemain, mettre les tubes dans le congélateur à -18°C afin de refroidir leurs contenus pendant 10 min.

N.B : le traitement par la protéinase K peut se faire pendant 1 à 2 h à 65 °C ou 2 à 3h à 56°C.

3. Extraction et purification de l'ADN : méthode utilisant le NaCl

Dans le but d'éliminer les protéines par précipitation sélectives, le lysat cellulaire doit être traité par une solution saline comme suit :

- ajouter 1 ml de NaCl 4M,
- agiter vigoureusement à la main,
- laisser 5 min dans le congélateur à -18°C pour accélérer la précipitation des protéines,
- centrifuger 15 min à 2500 tours/min.

3.1. Précipitation de l'ADN

La précipitation est réalisée par de l'éthanol absolu à froid qui, après une légère agitation, pompe l'eau entourant la molécule d'ADN pour la rendre moins soluble ; sans eau, la molécule d'ADN peut précipiter par formation d'une pelote, visible à l'œil nu sous forme d'une méduse (filaments). Le précipité est ensuite lavé et redissout dans le tampon TE 10 :1 (2 fois le volume de l'échantillon).

- récupérer la pelote par enroulement sur une pipette Pasteur,
- laver la pelote d'ADN 2 fois dans l'éthanol à 70% pour éliminer les sels,
- récupérer délicatement la pelote dans des tubes Eppendorf qui doivent rester ouverts durant environ 1h pour le séchage de l'ADN (par évaporation de l'éthanol)
- réhydrater l'ADN dans une solution de TE, puis conserver à - 20°C.

3.2. Solubilisation de l'ADN purifié

La solubilisation est une des propriétés de l'ADN. Ce dernier, devient un sel d'acide en milieu aqueux et est ainsi soluble, pour cela, on procède comme suit :

- ajouter entre 300 à 1000 μ l d'eau distillée selon la grosseur de la pelote d'ADN et la concentration souhaitée,
- laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à +4°C jusqu'à dissolution complète pendant 1 à 2 jours

Résumés

Résumé

Le cancer de la prostate est l'une des maladies les plus courantes chez les hommes, particulièrement ceux âgés de plus de 50 ans. Cette pathologie se caractérise par une prolifération anormale des cellules de la prostate, une petite glande située sous la vessie et devant le rectum, qui joue un rôle crucial dans le système reproducteur masculin.

Objectif : notre travail a deux volets : le premier est de réaliser une étude statistique visant à caractériser la prévalence, le profil clinique et biologique des hommes atteints de CaP dans les régions de Tébessa et Constantine. Le deuxième volet est une étude moléculaire visant à vérifier les associations entre le polymorphisme Del1518 (rs3730485) du gène *MDM2* et la susceptibilité au cancer de la prostate.

Patients et méthodes : 9 patients et 10 témoins hommes ont été inclus dans cette étude. Après extraction de l'ADN par la méthode au NaCl des 9 patients recrutés, le polymorphisme Del1518 du gène *MDM2* a été génotypé par une PCR classique.

Résultats : notre étude a montré que l'âge moyen de notre échantillon est de $73,33 \pm 12,59$ ans. En outre, la fréquence des patients fumeurs (44,44%) est légèrement supérieure à celle des non-fumeurs (33,33%). La majorité des patients ayant des antécédents familiaux (77,77 %) ont un parent au premier degré atteint de cancer de la prostate. Nos résultats ont indiqué que la grande majorité de la population (44,44%) a un taux de PSA total élevé ($10 < \text{PSA} < 100$). et 71,42% d'entre eux présentent un score de Gleason entre 6 et 10 ($6 \leq \text{SG} \leq 10$). Selon l'analyse statistique des fréquences génotypiques et alléliques du variant Del1518 (rs3730485) chez les patients et les témoins et le calcul de l'OR et de la *p-value*, nous pouvons déclarer l'absence d'association entre le polymorphisme Del1518 (rs3730485) du gène *MDM2* avec le cancer de la prostate dans notre échantillon ($p > 0,05$).

Conclusion : Le polymorphisme étudié ne peut être considéré comme un facteur de risque pour le CaP dans la population de l'Est algérien. Il est important de vérifier ces résultats sur un échantillon plus vaste.

Motsclés : Cancer de la prostate, facteur de risque, PSA, adénocarcinome, NaCl, ADN, variant Del1518 (rs3730485), PCR, *MDM2*.

Abstract

Prostate cancer is one of the most common diseases in men, particularly those over the age of 50. The disease is characterised by an abnormal proliferation of cells in the prostate, a small gland located below the bladder and in front of the rectum, which plays a crucial role in the male reproductive system.

Objective: our work has two parts: the first is to carry out a statistical study to characterise the prevalence and clinical and biological profile of men with CaP in the regions of Tébessa and Constantine. The second part is a molecular study to verify the associations between the Del1518 polymorphism (rs3730485) of the MDM2 gene and susceptibility to prostate cancer.

Patients and methods : 9 patients and 10 male controls were included in this study. After DNA extraction using the NaCl method from the 9 patients recruited, the Del1518 polymorphism of the MDM2 gene was genotyped using conventional PCR.

Results : Our study showed that the mean age of our sample was 73.33 ± 12.59 years. In addition, the frequency of patients who were smokers (44.44%) was slightly higher than that of non-smokers (33.33%). The majority of patients with a family history (77.77%) had a first-degree relative with prostate cancer. Our results indicated that the vast majority of the population (44.44%) has a high total PSA level ($10 < \text{PSA} < 100$). and 71.42% of them have a Gleason score between 6 and 10 ($6 \leq \text{SG} \leq 10$). According to the statistical analysis of the genotypic and allelic frequencies of the Del1518 variant (rs3730485) in patients and controls and the calculation of the OR and p-value, we can declare the absence of association between the Del1518 polymorphism (rs3730485) of the MDM2 gene with prostate cancer in our sample ($p > 0.05$).

Conclusion : The polymorphism studied cannot be considered a risk factor for CaP in the population of eastern Algeria. It is important to verify these results on a larger sample.

Key words: Prostate cancer, risk factor, PSA, adenocarcinoma, NaCl, DNA, Del1518 variant (rs3730485), PCR, MDM2.

الملخص

يُعد سرطان البروستاتا أحد أكثر الأمراض شيوعاً لدى الرجال، وخاصةً أولئك الذين تزيد أعمارهم عن 50 عاماً. يتميز هذا المرض بتكاثر غير طبيعي للخلايا في البروستاتا، وهي غدة صغيرة تقع أسفل المثانة وأمام المستقيم، وتلعب دوراً حاسماً في الجهاز التناسلي الذكري.

الهدف: يتألف عملنا من جزئين: الجزء الأول هو إجراء دراسة إحصائية لتوصيف مدى انتشار هذا المرض والملاحم السريرية والبيولوجية للرجال المصابين به في منطقتي تبسة وقسنطينة. والجزء الثاني هو دراسة جزيئية للتحقق من الارتباطات بين تعدد الأشكال (rs3730485) (Del15)18 لجين MDM2 والقابلية للإصابة بسرطان البروستاتا.

المرضى والطرق: تم تضمين 9 مرضى و10 ذكور من الذكور في هذه الدراسة. بعد استخلاص الحمض النووي باستخدام طريقة كلوريد الصوديوم من المرضى التسعة الذين تم تجنيدهم، تم تحديد النمط الجيني لتعدد أشكال ديل1518 لجين MDM2 باستخدام تفاعل البوليميراز المتسلسل التقليدي.

النتائج: أظهرت دراستنا أن متوسط عمر العينة كان 73.33 ± 12.59 سنة. بالإضافة إلى ذلك، كان تواتر المرضى المدخنين (44.44%) أعلى قليلاً من غير المدخنين (33.33%). كان غالبية المرضى الذين لديهم تاريخ عائلي (77.77%) لديهم قريب من الدرجة الأولى مصاب بسرطان البروستاتا. أشارت نتائجنا إلى أن الغالبية العظمى من السكان (44.44%) لديهم مستوى مرتفع من إجمالي مستضد البروستاتا النوعي (10 > مستضد البروستاتا النوعي > 100). 71.42% منهم لديهم درجة جليسون بين 6 و10 ($6 \leq SG \leq 10$). وفقاً للتحليل الإحصائي للترددات الجينية والأليلية لمتغير (rs3730485) (Del1518) في المرضى والضوابط وحساب OR وقيمة p، يمكننا أن نعلن عدم وجود ارتباط بين تعدد الأشكال (rs3730485) (Del1518) لجين MDM2 وسرطان البروستاتا في عينتنا ($p > 0.05$).

الخلاصة: لا يمكن اعتبار تعدد الأشكال المدروس كعامل خطر لسرطان البروستاتا في سكان شرق الجزائر. تظل هذه النتائج أولية ويجب التحقق منها على عينة أكبر.

الكلمات المفتاحية: سرطان البروستاتا، وعامل الخطر، ومستضد البروستاتا النوعي (PSA)، وسرطان الغدد، وكلوريد الصوديوم، والحمض النووي، ومتغير (rs3730485) (Del1518)، و PCR، و MDM2.

Année universitaire:2023-2024	Présenté par: ACHI Nada Rihen Dhikra KHEDIRI
Cancer de la prostate : étude du variant del1518 du promoteur P1 du gène MDM2	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique	
<p>Le cancer de la prostate est l'une des maladies les plus courantes chez les hommes, particulièrement ceux âgés de plus de 50 ans. Cette pathologie se caractérise par une prolifération anormale des cellules de la prostate, une petite glande située sous la vessie et devant le rectum, qui joue un rôle crucial dans le système reproducteur masculin.</p> <p>Objectif : notre travail a deux volets : le premier est de réaliser une étude statistique visant à caractériser la prévalence, le profil clinique et biologique des hommes atteints de CaP dans les régions de Tébessa et Constantine. Le deuxième volet est une étude moléculaire visant à vérifier les associations entre le polymorphisme Del1518 (rs3730485) du gène MDM2 et la susceptibilité au cancer de la prostate.</p> <p>Patients et méthodes : 9 patients et 10 témoins hommes ont été inclus dans cette étude. Après extraction de l'ADN par la méthode au NaCl des 9 patients recrutés, le polymorphisme Del1518 du gène MDM2 a été génotypé par une PCR classique.</p> <p>Résultats : notre étude a montré que l'âge moyen de notre échantillon est de $73,33 \pm 12,59$ ans. En outre, la fréquence des patients fumeurs (44,44%) est légèrement supérieure à celle des non-fumeurs (33,33%). La majorité des patients ayant des antécédents familiaux (77,77 %) ont un parent au premier degré atteint de cancer de la prostate. Nos résultats ont indiqué que la grande majorité de la population (44,44%) a un taux de PSA total élevé ($10 < PSA < 100$). Et 71,42% d'entre eux présentent un score de Gleason entre 6 et 10 ($6 \leq SG \leq 10$). Selon l'analyse statistique des fréquences génotypiques et alléliques du variant Del1518 (rs3730485) chez les patients et les témoins et le calcul de l'OR et de la p-value, nous pouvons déclarer l'absence d'association entre le polymorphisme Del1518 (rs3730485) du gène MDM2 avec le cancer de la prostate dans notre échantillon ($p > 0,05$).</p> <p>Conclusion : Le polymorphisme étudié ne peut être considéré comme un facteur de risque pour le CaP dans la population de l'Est algérien. Il est important de vérifier ces résultats sur un échantillon plus vaste.</p>	
Motsclés : Cancer de la prostate, facteur de risque, PSA, adénocarcinome, NaCl, ADN, variant Del1518 (rs3730485), PCR, MDM2.	
Président : CHAOUINAouel Pr- U Constantine 1 Frères Mentouri Encadrant :CHELLATDjalilaPr- U Constantine 1 Frères Mentouri. Examineur(s) : REZGOUNMedLarbiPr- U Constantine 1 Frères Mentouri.	

