

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

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



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

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*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

Implication du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* dans la survenue du cancer de la prostate.

Présenté et soutenu par : AYADI Khawla
DREIBINE Douaa

Le 23/09/2021

Jury d'évaluation :

Président : Dr SEMMAME Ouarda (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).
Encadreur : Dr SEDRATI Khadidja (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur : Dr ZIADA Hadia (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2020 - 2021

باسم الله الرحمن الرحيم: "إنما يخشى الله من عباده العلماء"

(فاطر. 28)

En tout premier lieu, nous tenons à exprimer tous nos remerciements au bon Dieu tout puissant, le Miséricordieux, notre créateur, de nous donner la santé, la force et la persévérance pour réaliser ce travail.

Remerciements

*Nous souhaitons exprimer notre plus profonde gratitude à l'égard de notre promoteur **Mme. SEDRATI K W** pour avoir accepté de nous encadrer, ainsi que pour ses précieux conseils et orientations, sa disponibilité, sa gentillesse, sa modestie et pour l'intérêt bienveillant manifesté pour notre travail.*

*Nos remerciements au membre du jury pour leur honorable présence à fin d'évaluer ce modeste travail **Dr SEMMAME O** pour présider le jury et à **Dr ZIADA H** pour examiner et juger ce travail.*

*Il est agréable d'exprimer notre profonde gratitude et nos plus vifs remerciements envers tout nos enseignants qui nous ont assurés des études de haut niveau et qui nous ont permis d'acquérir de nombreux connaissances ; Particulièrement notre **Encadrante**.*

Un merci très sincère pour les nombreuses personnes qui nous ont aidé, soutenu et accompagné au cour de notre mémoire de fin d'étude (Master2). Ce travail n'est pas seulement notre rapport mais bien le fruit d'un travail d'équipe auquel de nombreuses personnes ont participé et que nous tenons de tout cœur à les remercier.

A nos patients et témoins.

Merci à tous...

Merci pour tout

Dédicace

A la meilleure des mamans

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit,
Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes coté a toujours été
ma source de force pour affronter les différents obstacles.*

Mon paradis est tout entier.

A mon très cher père ABDELAZIZ

Mon héros, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

Voici une belle occasion pour te dire je suis fière d'être ta fille gâtée.

*Mes parents, qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard et
pour m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.*

A mon frérot YAHIA

A ma sœur RAHMA

Pour ses soutient moral et leurs supports dans les moments difficiles.

A la mémoire de mon professeur Mr Boussana

A ma chère grand-mère

Que je souhaite une bonne santé.

A mon oncle Ghani

Merci d'avoir croyez en moi.

A ma chère binôme Douaa

Pour ta sympathie, ton travail sérieux, et ton courage.

Merci pour les bons souvenirs.

A mes chères amies

***BENAZZOUZ Romeissa, ARROUDJ Fatima, l'amies que tout le monde aimerait avoir;
pour ses précieux conseils et avoir m'aider, encourager, et d'essayer de me convaincre
que je pouvais y arriver.***

A ma collègue Aya, et amies Sabrina, Salma, Wissal

A Mr. HCHAICHI Y

Thank you for NOT BELIEVING IN ME.

Ayadi Khawla

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail aux deux personnes, qui sont mes plus chères au monde qui me comblent de leur amour, l'affection et soutiens : **Mon père et ma mère.***

*Que **Dieu** vous garde.*

*À ma sœur **IMANE***

A mes oncles, tantes cousins et cousines

*A ma chère amie **NOURHAN HIBET ALLAH***

*A celle qui a été avec moi dans ce travail **KHAWLA***

A tous mes ami/es

Dreibine Douaa

Table des Matières

Liste des abréviations

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Introduction1

Etude bibliographique

1. Définition	3
2. Epidémiologie	
2.1 Incidence	4
2.2 Prévalence	5
2.3 Mortalité	5
2.4 En Algérie	6
3. Anatomopathologie	7
3.1 Etats précancéreux	7
3.2 Adénocarcinome	7
4. Classification anatomopathologie	8
4.1 Classification de Gleason	8
4.1.1 Score de Gleason	8
4.1.2 Grade de Gleason	8
4.2 Classification de TNM	9
4.3 Classification D'Amico	9
5. Facteurs de risque	10
5.1 Facteurs de risque établis	10
5.1.1 Age	10
5.1.2 Origine ethnique	10
5.1.3 Antécédents familiaux	10
5.1.4 Facteurs hormonaux	11
5.2 Facteurs à risque probable	11
5.2.1 Facteurs environnementaux	11
5.2.2 Facteurs nutritionnels	11

5.2.3 Tabagisme	12
6. Diagnostic	12
6.1 Diagnostic biologique	12
6.1.1 Test de l'antigène prostatique spécifique PSA	12
6.1.2 Diagnostic clinique : DRE (examen rectal numérique)	13
6.1.3 Biopsie	13
7. Bilan d'extension	13
8. Traitements	14
9. Génétique du Cancer de la prostate.....	15
9.1 Mutation germinale (gènes de prédisposition génétique)	16
9.1.1 <i>BRCA1 / BRCA2</i>	16
9.1.2 <i>HOXB13</i>	16
9.1.3 <i>CHEK2</i>	17
9.2 Mutation somatique	17
9.2.1 Modifications épi-génétiques.....	17
10. <i>MTHFR</i>	18
10.1 Gène	18
10.2 Transcription du gène <i>MTHFR</i>	19
10.3 Protéine <i>MTHFR</i>	20
10.4 Fonction de la protéine <i>MTHFR</i>	20
11. Polymorphismes du gène <i>MTHFR</i>	22
11.1 Polymorphisme C677T	22
11.2 Polymorphisme A1298C	22
12. Association entre le polymorphisme A1298C et le CaP	24

Patients et méthodes

1. Echantillonnage	26
2. Etude moléculaire	26
2.1 Prélèvement sanguine	27
2.2 Extraction d'ADN	27
2.3 Estimation qualitative et quantitative d'ADN	27
2.4 Génotypage par PCR-RFLP	28
2.4.1 Amplification par PCR	28
2.4.2 Contrôle des produits PCR	30

2.4.3 Digestion enzymatique des produits PCR	31
2.4.4 Electrophorèse des produits de la digestion	31
3. Etude statistique	32
3.1 Calcul des Odds Ratio (OR)	32
3.2 Choix de la « p value »	33

Résultats

1. Répartition des fréquences génotypique et allélique parmi les témoins	34
2. Répartition des fréquences génotypique et allélique parmi les malades	34
3. La comparaison entre les deux populations témoins et malade	35

Discussion	38
-------------------------	-----------

Conclusion et perspectives	40
-----------------------------------------	-----------

Références bibliographiques	41
------------------------------------------	-----------

Annexes

Résumés

Liste des abréviations

5,10- MTHF : 5, 10-MéthylèneTétraHydroFolate

5-MTHF : 5- MéthylèneTétraHydroFolate

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ADNc : Acide Désoxyribonucléique Complémentaire

Ala : Alanine

AP1/AP2 : Protéine Activatrice 1 /2

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

Asp : *Aspartate*

ATM : *Ataxia Telangiectasia Mutated*

BRCA1_BRCA2 : *Breast cancer 1 / Breast cancer 2*

DRE : Examen Rectal Numérique

CaP : Cancer de la Prostate

cfDNA : *Circulating free ADN*

CHEK2 : *Checkpoint kinase 2*

CpG : Cytosine-phosphate-Guanine

DRE : *Digital Rectal Examination*

EDTA : *Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid*

FAD: Falvine Adénine Di-nucléotide

Gly : Glycine

GPS : *Genomic Prostate Score*

GSTP1/GSTP2 : Glutathionne S-Transférase Pi1/2

Hcy : Homocystéine

HOXB13 : HomeoboX B13

IGF: *Insulin-like Growth factor-1*

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Protéinase K : Proteinase Keratin

Met : Méthionine

MTHFR : Méthylène TétraHydrofolate Réductase

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotidique Phosphate

OR : Odds Ratio

P36 : Protein 36

P-value : *Probability Value Protéinase*

PALB2 : Partner et Localiser de BRCA2

PCR : *Polymérase Chain Réaction*

Phi : *Prostate healt index*

PSA : Antigène Spécifique de Prostate

RASSF1A : *Ras Association Domaine Family Protein 1*

RAR β 2 : *Retinoic Acid Receptor Beta 2*

SDS : *Sodium Dodecyl Sulfate*

SP1 : Protéase Spécifique

TBE : Tris Borate EDTA

TDM : La Tomodensitométrie

TE : Tris EDTA

TNM : *Tumor Node Metastasis*

UV : Ultra-Violet

Val : Valine

Liste des figures

Figure 1 : Cancer de la prostate	3
Figure 2 : Estimation du nombre de nouveau cas dans le monde	4
Figure 3 : Nombre de cas de cancer de la prostate (X1000) estimé en 2012	5
Figure 4 : Classement des tumeurs solides par mortalité estimé en 2015.....	5
Figure 5 : Nombre de cas en Algérie	6
Figure 6 : La progression du CaP	7
Figure 7 : Les grades histologiques du CaP	9
Figure 8 : Localisations confirmées ou possibles des gènes intervenant dans la carcinogènèse prostatique	15
Figure 9 : Localisation du gène de la MTHFR au niveau du premier chromosome humain	19
Figure 10 : Variantes de transcription du gène MTHFR humaine	20
Figure 11 : Fonction de la protéine MTHFR	21
Figure 12 : Répercussion métabolique de l'activité de la MTHFR	21
Figure 13 : Représentation schématique des principales mutations du gène MTHF et de 2 polymorphismes particulièrement étudiés	22
Figure 14 : Digramme d'électrophorèse du produit du PCR du polymorphisme A1298C du gène MTHFR . M : marqueur d'ADN de 50pb , B : blanc.....	30
Figure 15 : Photographie d'un profil de digestion du polymorphisme A1298C du gène de la MTHFR	32
Figure 16 : Comparaison des fréquences génotypiques entre les témoins et les patients	35
Figure 17 : Comparaison des fréquences alléliques entre les témoins et les patients	36

Liste des tableaux

Tableaux 1 : Séquence d’amorces sens (S) et anti-sens (R) utilisées lors de la PCR du gène MTHFR.....	28
Tableaux 2 : Composants du milieu réactionnel pour la PCR du gène MTHFR	29
Tableaux 3 : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme A12989C du gène de la MTHFR dans la population témoin.. ..	34
Tableaux 4 : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme A12989C du gène de la MTHFR dans la population malade	34
Tableaux 5 : Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme A1298C du gène MTHFR	36

INTRODUCTION

Introduction

Le mot « cancer » est un terme générique désignant un grand groupe de maladies complexes pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme, impliquant des facteurs de risque génétiques et environnementaux (Clavien et Genini-Ongaro, 2018 ; OMS, 2021).

le cancer de la prostate (CaP) ou adénocarcinome prostatique correspond à une tumeur maligne développée aux dépens d'un épithélium glandulaire de la prostate et touche les hommes âgés de plus de 50 ans (Lacave *et al.*, 2005 ; Abderrahmane, 2017). Il représente le cancer le plus fréquent des cancers urologiques et il apparaît comme la cinquième cause de mortalité tout sexe confondu, après ceux du poumon, du colon, rectum, estomac, du sein et la deuxième cause de mortalité chez l'homme comme en témoignent les données épidémiologiques (3597 nouveaux étaient recensés en 2020 en Algérie et représentent 13,2% du total des cancers chez l'homme)(Globocan, 2020).

De nos jours, plusieurs facteurs de risque contribuent à l'apparition du CaP, mais aucun facteur n'a pu être impliqué directement dans l'étiopathogénie de ce cancer, à l'exception de la transmission héréditaire de certains gènes de prédisposition.

Cependant, les travaux réalisés ces vingt dernières années en biologie moléculaire du CaP ont permis d'identifier un grand nombre d'acteurs moléculaires participant aux grandes fonctions qui définissent le phénotype cancéreux, parmi ces gènes le gène *MTHFR* (Méthyène TétraHydro-Folate Réductase) responsable de la conversion de la 5,10 méthylentetrahydrofolate en 5 méthyl- tetrahydrofolate, qui est la forme la plus commune du folate dans le sang. Les folates interfèrent avec les phénomènes de carcinogénèse en modulant la méthylation de l'ADN et en contrôlant la synthèse et la réparation de l'ADN.

Deux polymorphismes du gène *MTHFR* (C677T et A1298C), responsables de la synthèse d'une forme thermolabile de la protéine MTHFR et qui pourrait être à l'origine de l'initiation et la progression du CaP (Chen *et al.*, 2002 ; Lin *et al.*, 2004 ; Maragas *et al.*, 2005).

Dans le présent travail nous nous sommes intéressés à l'étude de l'un des paramètres moléculaires (le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR*) en relation avec la survenue du CaP.

Introduction

Ce fut notre thème d'étude, dont les objectifs sont :

- ✚ Maitriser les outils et les techniques de bases de biologie moléculaire
- ✚ Étudier la distribution du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* dans un échantillon de la population Algérienne.
- ✚ La recherche d'éventuelles associations entre le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* et le risque de CaP.

PARTIE
PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

1. Définition

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer qui se développe à partir des tissus de la prostate, une glande de l'appareil reproducteur de l'homme, quand des cellules y mutent et se multiplient de façon incontrôlée. C'est le cancer le plus fréquent de l'homme. On estime que 1 homme sur 7 en recevra le diagnostic (Nelson *et al.*, 2005).

Bien qu'aucune cause particulière n'ait découverte, il existe une prédisposition génétique et la plupart des CaP évoluent très lentement. La tumeur demeure localisée dans la prostate et à des effets limités sur la santé, provoquant parfois des troubles urinaires ou érectiles (Allard, 2017).

Le CaP est une maladie qui se développe à partir de cellule de la prostate initialement normales qui se transforment et se multiplient de façon anarchique jusqu'à former une masse appelée tumeur maligne (INC, 2017). Cette pathologie est 80 % hormono-dépendant (hormono-sensible) (Khoury, 2002). Dans la majorité des cas, les hormones sexuelles ont une action cancérigène si les cellules de tumeur présentent à leur surface une quantité .On dit alors que ces cellules ont développé une hypersensibilité aux hormones. Lorsque l'hormone se fixe à ce type de cellules, elle stimule leur multiplication, ce qui favorise le développement d'une tumeur (Jacopin, 2018).

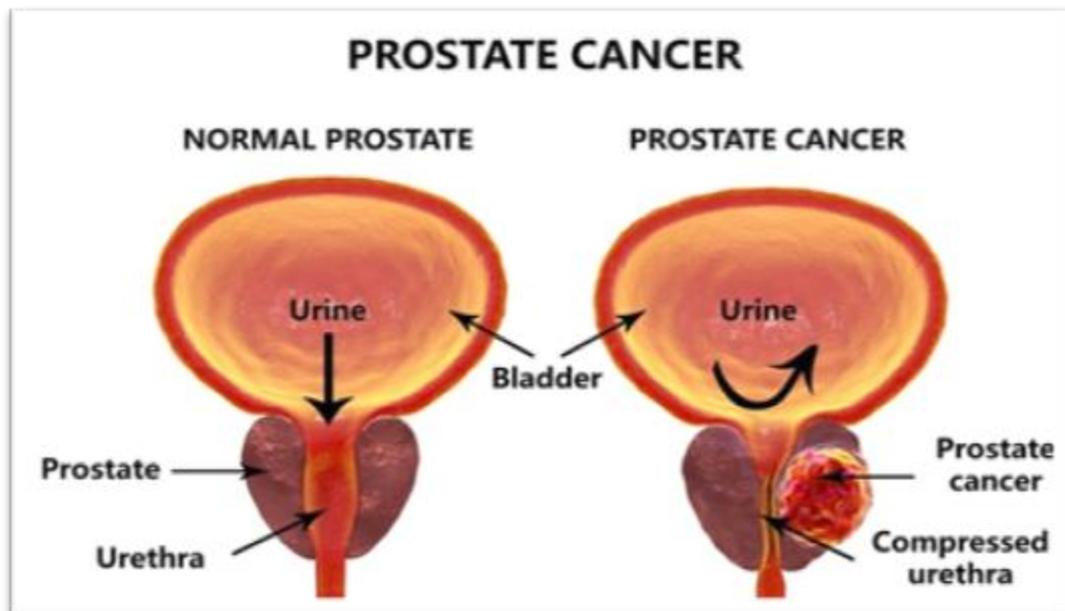


Figure 1: Cancer de la prostate (Mandal, 2018)

2. Epidémiologie

2.1. Incidence

L'institut de veille sanitaire estime l'incidence du CaP à 1 600 000 nouveaux cas chaque année sur 23 sites de cancer, il représente le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer broncho-pulmonaire (Globocan, 2020).

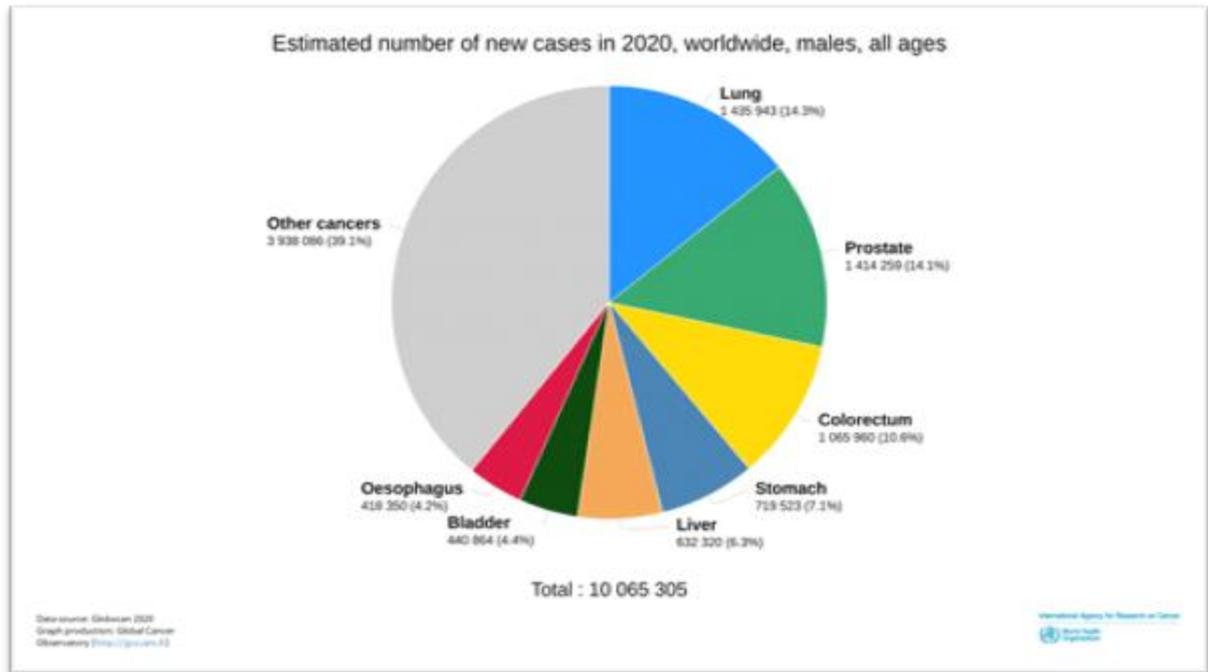


Figure 2 : Estimation du nombre de nouveau cas dans le monde (Globocan, 2020).

Le taux d'incidence du cancer de la prostate standardisé sur la population mondiale a fortement augmenté entre 1980 et 2009, passant de 24,8 à 127,1 cas pour 100000 personnes par an, avant de baisser nettement ensuite pour atteindre 99,4 pour 100000 par an en 2009, soit une diminution de 6% par an en moyenne entre 2005 et 2009, et il y a de grandes différences dans l'incidence d'un pays à l'autre (Emmanuel, 2010 ; Wei *et al.*, 2020).

Les incidences les plus élevées sont retrouvées dans les pays du nord de l'Europe : Finlande, Suède et Pays-Bas avec une exception pour le Danemark pour lequel l'incidence est une des plus basses d'Europe avec l'Espagne et l'Italie. Dans le monde, le CaP est la deuxième cause de cancer, la 5^e cause de mortalité par cancer. Il est à noter que chez les hommes nord-américains c'est la deuxième cause de décès par cancer (Jemal *et al.*, 2008).

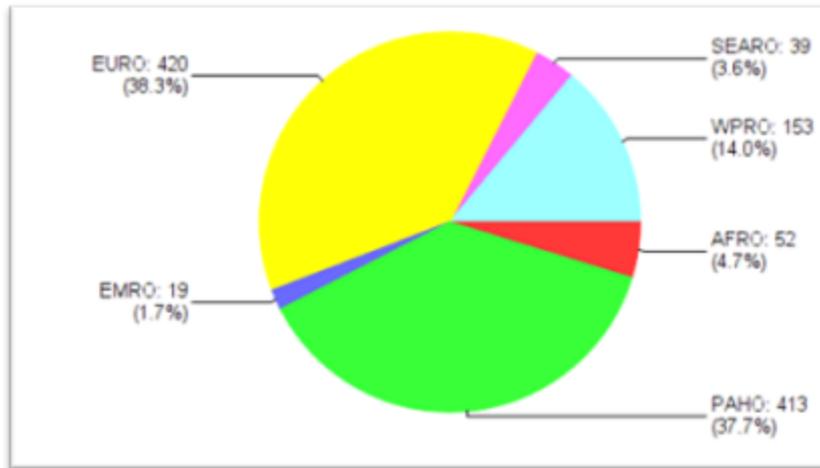


Figure 3 : Nombre de cas de cancer de la prostate (X1000) estimé en 2012 (Globocan, 2020).

WHO Africa region (AFRO) ,WHO Americas region (PAHO) ,WHO East Mediterranean region (EMRO) ,WHO Europe region (EURO) ,WHO South-East Asia region (SEARO) WHO Western Pacific region (WPRO) .

2.2. Prévalence

Il représentait 10% des causes de décès par cancer chez l'homme et le taux mondial de mortalité en 2007 par le cancer de la prostate est de 8,1 pour 100000 (Margel, 2017 ; IARC, 2021).

2.3. Mortalité

Le CaP est une cause majeure de mortalité dans le monde, et un des cancers les plus fréquents. Le taux de la mortalité augmente avec l'âge, plus de trois quarts des décès surviennent après 75ans (Rozat *et al.*, 2018).

Le registre des cancers place le CaP au 4^{ème} rang, et le premier cancer urologique et pratiquement représente 3,8% des décès causés par le cancer chez les sujets après l'âge de 50 ans avec plus de 300 000 décès par an (Salomon, 2013 ; Rozet *et al.*, 2018 ; Shen *et al.*, 2020 ; Wei *et al.*, 2020). Cependant, à l'inverse de l'incidence, le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale est en baisse continue depuis 1990. Ainsi on est passé de 18 pour 100 000 en 1990 à 10,5 pour 100 000 en 2011 (Figure 4).

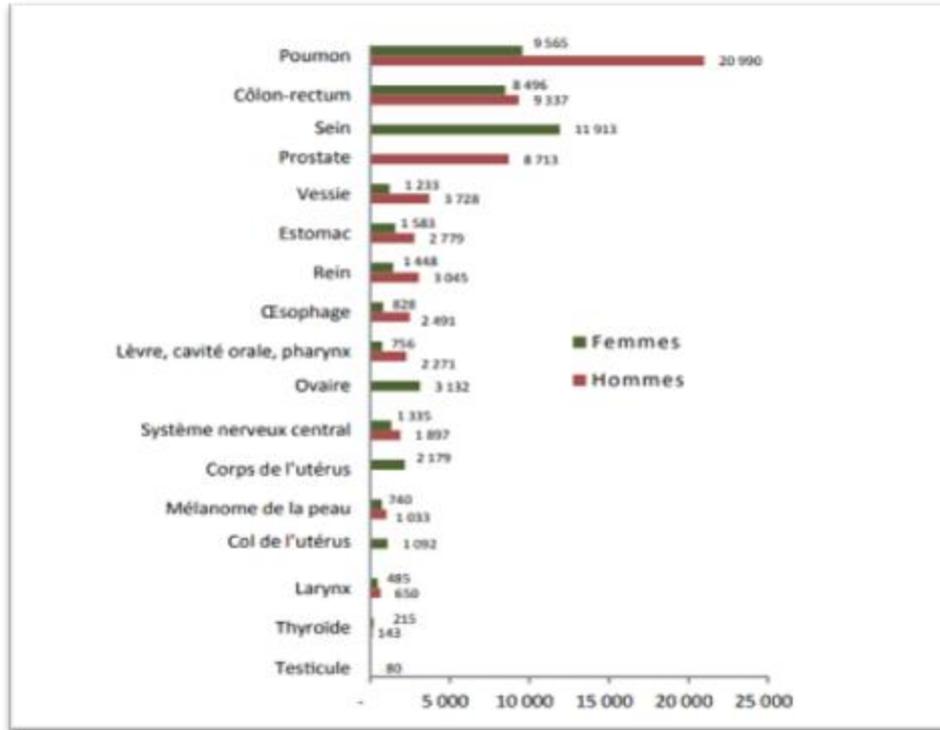


Figure 4 : Classement des tumeurs solides par mortalité estimée en 2015 (Globocan, 2020).

2.4. En Algérie

Le nombre de nouveaux cas est estimé à 3597 en 2020, le CaP est classé au 4^{ème} rang tout sexe confondu et 2^{ème} rang chez les hommes (Globocan, 2020).

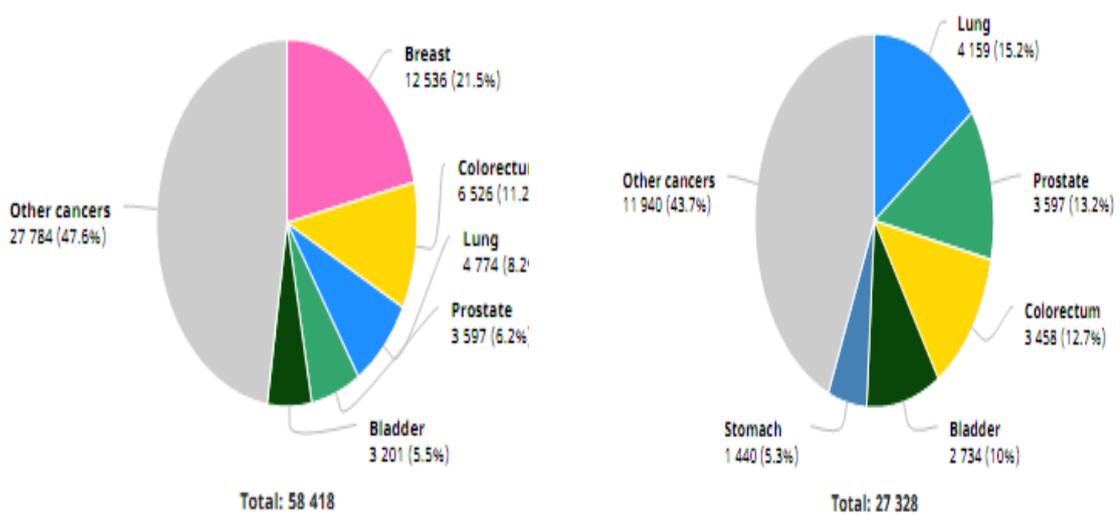


Figure 5 : Nombre de nouveaux cas en Algérie (Globocan, 2020).

3. Anatomopathologie

L'hétérogénéité du CaP primitif au sein d'un même nodule tumoral, donner par la transformation oncogène de différent types de cellules donne lieu a des sous-types de tumeurs distincts (Wang *et al.*, 2013).

Il existe des tumeurs malignes rares de la prostate, tels que les néoplasmes mésenchymateuses malignes (**sarcomes**) et néoplasmes hémato-lymphoïdes (**lymphomes**) de la prostate (néoplasmes non épithéliaux) (cheville *et al.*, 2016). L'initiation de CaP est dans les cellules épithéliales basales ou liminales, qui présentent les adénocarcinomes acineux et se développent a partir des cellules liminales sécrétant des glandes prostatiques (Visvader, 2011 ; Xin, 2019).

3.1. Etats précancéreux

Les tissus précancéreux contiennent des cellules avec les anomalies qui ont résulté de la mutation d'ADN (anomalie cyto-nucléaires) .Parfois ces cellules anormales prolifèrent et le cancer se développe en adénocarcinome (Mandal, 2019).

3.2. Adénocarcinome

C'est la transformation maligne progressive de cellules épithéliales qui forment le revêtement de la prostate (Ameli, 2012) à partir des acini, et en fonction de son site d'origine dans la prostate et de sa différenciation histologique il peut prendre différentes formes (Medjani, 2019).

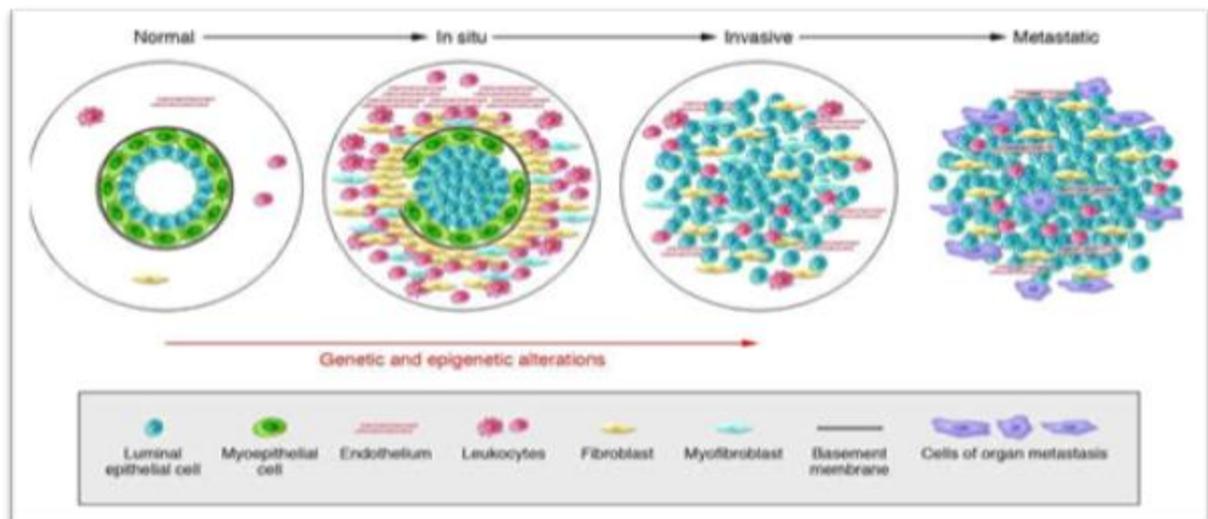


Figure 6 : La progression du CaP (Invest, 2007).

4. Classification anatomopathologie

Le cancer de la prostate est classé selon :

4.1. Classification de Gleason

C'est la classification histologique la plus souvent employé pour déterminer le grade du cancer de la prostate, et les marqueurs pronostic le plus puissant de l'issue de la maladie. Elle est utilisée dans le cas de l'adénocarcinome, qui est le type de cancer de Gleason repose sur le degré de différenciation des cellules cancéreuses et sur leur modèle de croissance (disposition) dans la prostate. La différenciation décrit à quel point les cellules cancéreuses sont différentes (Annexe 1) (Salomon, 2014).

4.1.1. Score de Gleason

Compte tenu de l'hétérogénéité habituelle au sein d'une même tumeur, la différenciation est exprimée par le score de Gleason (coté de 2 à 10). Il est calculé par la somme du grade du contingent tumoral le plus représenté et celui du contingent le plus mauvais au sein de la tumeur étudiée. Les deux contingents sont récusés, le plus mauvais étant devant. Plus le score est élevé, plus le pronostic est défavorable (Salomon *et al.*, 2010).

4.1.2. Grade de Gleason

Le grade de Gleason comporte 5 sous-groupes notés de 1 (bien différencié/ risque faible) à 5 (indifférencié/ risque élevé). Selon l'architecture glandulaire de la tumeur (figure7) (procure, 2017).

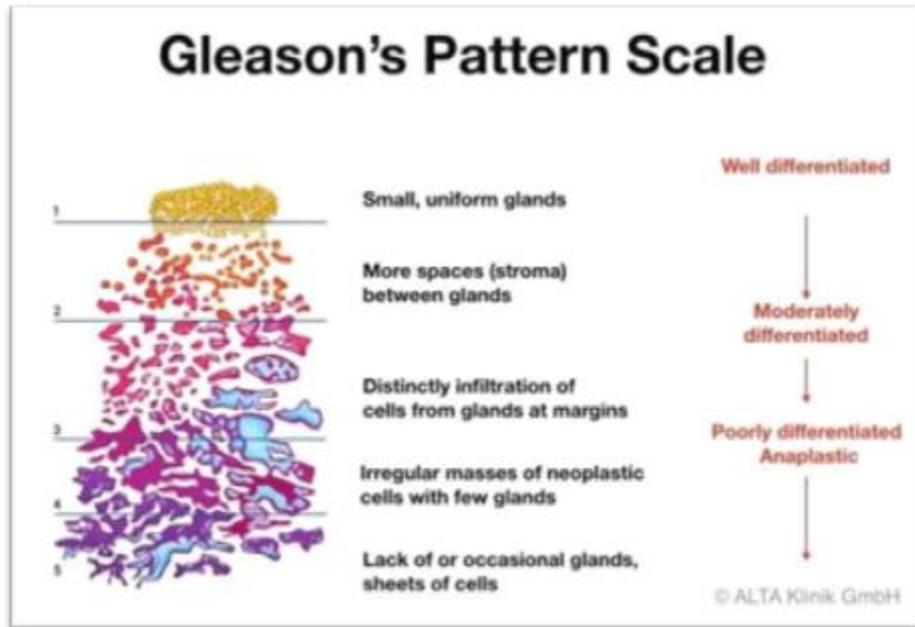


Figure 7: Les grades histologiques du CaP (Alta, 2020).

4.2. Classification TNM

Le système de stratification des nœuds tumoraux (*TumorNodeMetastasis*), une classification internationale, proposé par le chirurgien français Pierre Denoix de l'institut Gustave-Roussy entre 1943 et 1952 (UICC, 2021).

Qui dévaluer les caractéristiques d'un cancer selon des critères de propagations anatomique locales, régionales et métastatiques à distance .Elle prend en compte la combinaison d'indicateurs de classement représentés par les lettres :

T(taille et degré d'extension de la tumeur initiale) ,**N**(Nombre et emplacement des Nodes ou ganglions lymphatiques régionaux atteints) ,**M**(degré de propagation des Métastases) (Annexe 2) (Davody, 2019).

4.3. Classification D'AMICO

Afin de mieux guider la prise en charge, D'Amico à proposé de classer les cancers en trois groupe en fonction de leur risque de progression après prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle.

- **Risque faible** : PSA < 10 ng/mL et score de Gleason ≤ 6 et stade clinique T1c ou T2a.

- **Risque intermédiaire:** PSA compris entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade T2b.
- **Risque élevé :** PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason ≥ 8 ou stade clinique T2c.

Les groupes à risque intermédiaire et à risque élevé sont hétérogènes : il suffit d'avoir un des trois facteurs pour définir l'appartenance à ces groupes.

Une distinction existe au sein du groupe à risque intermédiaire entre les tumeurs de score de Gleason ≤ 7 (Souli *et al.*, 2007 ; SImmons *et al.*, 2007 ; Reveiller, 2008).

5. Facteurs de risques

5.1 Facteurs à risques établis

5.1.1 Age

La prévalence du cancer de la prostate augmente avec l'âge, il est très rare avant 40ans et affecte les hommes de plus de 50 ans (ACS, 2015). Son incidence est comprise entre 30 à 70 % entre 70 à 80 ans (Cussenot, 2010).

5.1.2 Origine ethnique

L'incidence du cancer de la prostate varie d'un continent à l'autre et d'une population à l'autre. Il est par exemple beaucoup plus fréquent de 1,6 fois plus chez les populations afro-américaines. A l'inverse, les populations caucasiennes et asiatiques ont un risque moindre de développer un cancer de la prostate. Il est probable que des facteurs environnementaux soient en cause (Postate, 2013).

5.1.3 Antécédents familiaux

En 1992, Carter et son équipe essaient d'évaluer la part des facteurs génétiques et leur mode d'hérédité dans les formes familiales. Ils concluent, dans 20 % des cas environ (13-26 %), à la survenue d'une forme familiale de CaP, lorsqu'au moins deux cas de cancer de la prostate dans la famille sont recensés. L'appartenance à une famille où il existe un ou plusieurs cas de cancer de la prostate confère un risque relatif aux apparentés du premier degré variant de 1,6 à 11 selon le nombre d'apparentés atteints, les liens familiaux (1^{er} degré ou non) et l'âge au diagnostic de l'apparenté avec le porteur. Pour les formes de cancers dites héréditaires, des critères stricts ont été établis : présence de trois cas chez des apparentés de premier degré ou de deux cas diagnostiqués avant 50 ans. La transmission héréditaire peut se faire non seulement sur un mode autosomique dominant (transmission

par le père atteint ou la mère) mais aussi sur un mode lié au sexe (la transmission se fait alors par les mères. Toutefois les fils atteints ne transmettront pas la prédisposition à leurs propres fils (Vidal, 2019).

5.1.4 Facteurs hormonaux

L'hormono-dépendance du cancer de la prostate étant bien établie. Le rôle de la testostérone est suspect grâce à l'absence de cancer de la prostate avant la puberté, chez les individus castrés et chez les individus présentant un déficit en 5 -alpha réductase (enzyme permettant de métaboliser la testostérone en dihydro-testostérone qui est dix fois plus active sur le récepteur des androgènes que la testostérone (Fournier *et al.*, 2004) .

5.2 Facteurs à risque probable

5.2.1 Facteurs environnementaux

Certains environnements professionnels comme celui de l'agriculture semblent exposer les hommes à un sur-risque de cancer de la prostate : des polluants chimiques comme les pesticides, le cadmium, les hydrocarbures polycyclique aromatiques pourraient ainsi être impliqués, mais ces données demandent encore à être confirmées (Ruau, 2014).

5.2.2 Facteurs nutritionnels

La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température.

L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras polyinsaturés (acide alpha-linolénique) selon des mécanismes divers : augmentation du taux d'hormones sexuelles, réponse immunitaire, composition des membranes cellulaires en phospholipides, formation de radicaux libres, diminution de la vitamine D, augmentation de l'IGF-1, ou action sur le 5-alpha-réductase-de type 2.

La consommation de calcium et de produits laitiers est associée à un risque plus élevé de cancer. De plus, un régime faible en fructose augmente le risque de CaP. L'alcool, un temps suspecté, ne semble pas avoir d'influence sur ce cancer (Shaneyfelt *et al.*, 2000).

5.2.3 Tabagisme

Les chercheurs sont parvenus à des conclusions contradictoires touchant les risques accrus de cancer de la prostate associés à l'usage du tabac. Il faudra poursuivre les études pour mieux comprendre les associations éventuelles entre le tabagisme et le risque de cancer de la prostate (Procura, 2019).

6. Diagnostic

Le CaP est généralement asymptomatique, mais lorsque la tumeur se développe les symptômes apparaissent (Ghoul et Hadji, 2020).

- **Cancer a un stade avancé** : Il peut être responsable de signes aspécifiques comme des difficultés pour uriner, du sang dans l'urine ou le sperme, des éjaculations douloureuses avec des troubles de l'érection (Vidal, 2021).
- **Cancer métastatique** : Il se manifeste avec une altération de l'état général, une perte de poids, des douleurs osseuses rebelles faisant évoquer une compression médullaire par des métastases rachidiennes (HAS, 2013 ; El-Adioui, 2019).

La première étape du diagnostic repose sur un examen clinique, le toucher rectal et la répétition du dosage du PSA.

6.1. Diagnostic biologique

Les examens de dépistage du CaP suscitent de nombreuses discussions parmi les spécialistes, consistent à rechercher la maladie de façon systématique pour des patients asymptomatique et à risque (Rozet, 2018 ; Futura, 2021). Par ailleurs, chez les hommes qui ont un CaP diagnostiqué, il a été montré que le taux de PSA est un bon indicateur de l'efficacité des traitements et de l'évolution de la maladie (Anon, 2020).

6.1.1 Test de l'antigène prostatique spécifique PSA

Une protéine de la famille des kallikréines jouant un rôle dans la liquéfaction du sperme (Salomon, 2013), libérée dans le sang de façon exclusive par la prostate. Elle est fabriquée par les cellules épithéliales du tissu prostatique normal et néoplasique sécrétoires et se trouve dans le système circulatoire (Lainé, 2015 ; Jha et Jana, 2020).

les taux sériques sont normalement inférieurs à 4ng/ml mais varient en fonction de l'âge et de la race du malade , l'utilisation de cet antigène a entraîné une augmentation du

taux de détection précoce du cancer , cette anomalie n'est pas nécessairement un cancer (Bostwick , 1994) mais condition anormale au niveau de la prostate qui peut être causée par un traumatisme ,une prostatite (infection) , une hypertrophie bénigne ou une augmentation de la taille de la prostate (adénome) peuvent également se traduire par une augmentation du taux de PSA (King *et al.*, 2015).

D'autres examens biologiques peuvent être réalisés, parmi lesquels on peut citer : les bio-marqueurs urinaires (Prostate Cancer Antigen (PCA3), les bio-marqueurs sanguins (Indice de santé de la prostate (Phi) ,4Kscore) et les bio-marqueurs tissulaires (l'Oncotype DX (GPS), Prolaris Test tissulaires) (Lamy, 2016 ; Ferro *et al.*, 2020).Pour les biopsie liquides ils ont utilisé aussi les ADN acellulaire (cfDNA) et les exosomes (Ghoul et Hadji, 2020 ; Pang *et al.*, 2020).

6.1.2 Diagnostic clinique: DRE (examen rectal numérique)

L'examen clinique consiste en un toucher rectal simple et non douloureux, utilisé comme un principal moyen de détection des maladies de la prostate. Il permet de constater si une prostate est anormalement dure, hypertrophiée ou présentant un ou plusieurs nodules. Dans environ 18% des cas il est recommandé préalablement à la prescription du dosage du PSA total (Salomon *et al.*, 2013 ; Correia *et al.*, 2020).

6.1.3 Biopsie

La biopsie prostatique est indiquée en cas de suspicion clinique ou biologique de CaP chez les hommes (Chevreau, 2016), que ce soit par un taux de PSA élevé, un DRE anormal ou des antécédents familiaux de CaP (Fourcade, 1997 ; Lopez et True, 2019) .

La biopsie Consiste à prélever un ou plusieurs petits fragments de la glande en passant à travers la paroi de rectum selon une technique bien codifiée , afin de pratiquer une analyse histologique (Mignard, 2010) .

7. Bilan d'extension

Il comporte des examens d'imagerie qui permettent de vérifier si le cancer s'est développé en dehors de la prostate, autrement dit s'il s'est étendu à d'autres organes. Certains de ces examens visent à évaluer l'extension locale de la maladie, c'est-à-dire à vérifier si la tumeur a dépassé la capsule prostatique. Ils permettent notamment de voir les

vésicules séminales, le rectum, le bas de la vessie et les ganglions lymphatiques situés à proximité de la prostate (INC, 2017 ; Procure, 2019). C'est les cas des examens suivants :

- **IRM (imagerie par Résonance Magnétique) :** Cet examen est indiqué en cas de stade supérieur ou égal à T2a , taux de PSA ≥ 10 ng/ml, et de Score de Gleason ≥ 7 (OMS, 2016).
- **TDM (scanner) abdomino-pelvienne :** Pour la recherche d'adénopathie, si toucher rectal anormal et/ou PSA supérieur à 10ng/ml et/ou Gleason ≥ 7 (Thuret, 2003).
- **La scintigraphie osseuse :** Si le PSA est supérieur à 10ng/ml et/ou le Gleason supérieur ou égal à 7 et/ou présence de douleurs osseuses (Thuret, 2003).
- **Ecographie transrectale :** Aide à diagnostiquer le CaP si le taux de PSA élevé.

8. Traitements

Le CaP peut être abordé de différentes manières selon leurs caractéristiques.

Plusieurs modalités peuvent être proposées, seules ou en association. Le choix des traitements dépend des caractéristiques du cancer: l'endroit où il est situé, le type histologique, le stade, et le degré d'agressivité.

- **La chirurgie :** L'intervention chirurgicale proposée dans le cadre du traitement d'un CaP est une prostatectomie totale (dite aussi prostatectomie radicale). Elle consiste à enlever toute la prostate ainsi que les vésicules séminales. Dans certains cas, les ganglions voisins sont également enlevés ; on parle alors de curage ganglionnaire. cette opération est pratiquée par un chirurgien urologue.
- **Surveillance active :** C'est une Option thérapeutique curative pour limiter l'impact des effets secondaires des traitements en repoussant la mise en œuvre du traitement et en ne traitant que les hormones qui auront des signes de CaP évolutif (Mongiat, 2019).
- **Hormonothérapie :** Le cancer de la prostate est un cancer dit hormono-sensible, c'est-à-dire que son développement est stimulé par des hormones masculines les androgènes et plus particulièrement la testostérone, responsable des caractères masculins. L'hormonothérapie consiste à empêcher l'action stimulante de la

testostérone sur les cellules cancéreuses pour stopper le développement du cancer. La privation androgénique (ADT) par agoniste ou antagonistes de l'hormone de libération de la lutéinostimuline ou plus rarement par castration chirurgicale, est une des principales interventions thérapeutiques contre le CaP au stade métastatique (HAS, 2013).

- **Chimiothérapie** : Elle est réservée aux cas de cancers métastatiques résistant à la castration et dans les formes symptomatiques. Elle permet de cibler et bloquer la prolifération des cellules tumorales quelle que soit leur localisation même si elles sont isolées et ne sont pas repérables par les examens (HAS, 2013).
- **L'HIFU (High-Intensity Focused Ultrasound)**: Un traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (radiofréquence) a pour but de détruire la prostate et la tumeur par la chaleur. C'est une technique utilisée pour le traitement curatif d'un adénocarcinome localisé de la prostate en cours d'évolution (Rebillard et Ruffion, 2005).

9. Génétique du Cancer de la prostate

La majorité des cancers de la prostate ont une part de prédisposition génétique polygénique, impliquant une combinaison défavorable de variantes génétiques

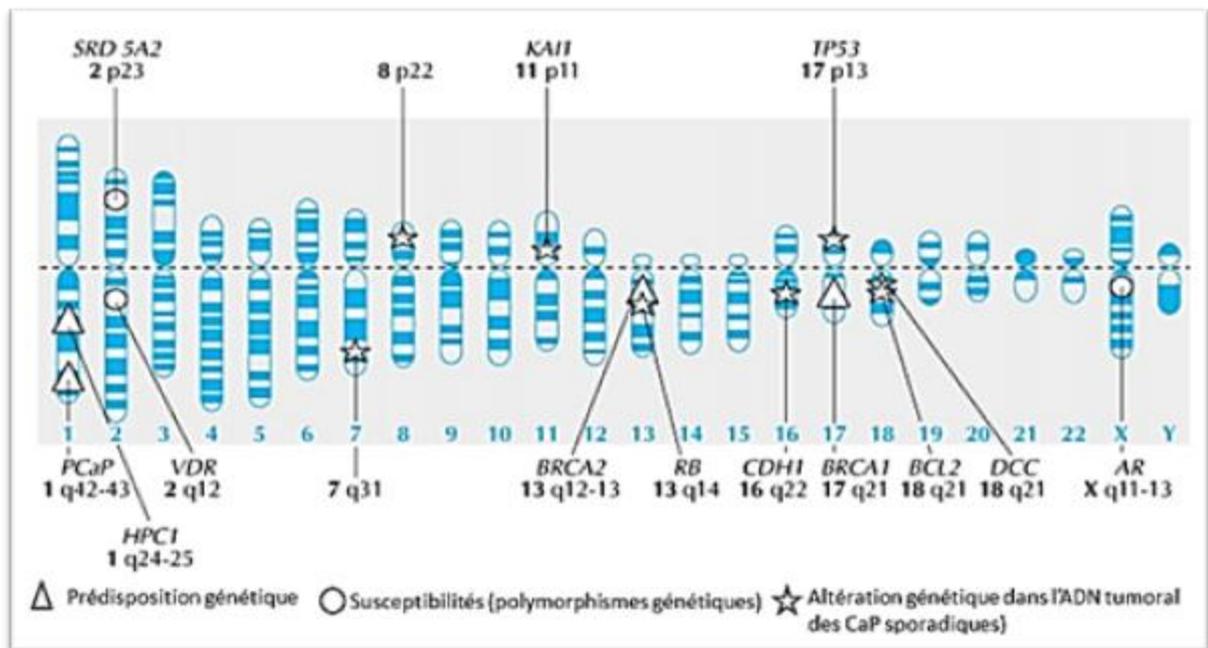


Figure 8 : Localisations confirmées ou possibles des gènes intervenant dans la carcinogenèse prostatique (Fournier G.A *et al.*, 2004).

9.1. Mutation germinale (gènes de prédisposition génétique)

Le risque accru de CaP surgit dans des mutations rares dans les gènes de prédisposition de CaP du *BARCA 1* et *BARCA2* qui sont situés sur les chromosomes 17q21 et 13q12.3 respectivement et les gènes *HOXB13*, *CHEK2* (Cuffari, 2020 ; Flechon, 2020).

9.1.1. *BRCA1 / BRCA2*

Les deux gènes *BRCA1* (13q12.3) et *BRCA2* (17q21) participent à la réparation des lésions que l'ADN subit régulièrement. La présence de mutations dans l'un de ces deux gènes perturbe cette fonction et fait augmenter fortement le risque de CaP.

Les patients présentant des mutations héréditaires dans l'un ou l'autre gène, provoquant ainsi l'hétérozygotie, auront souvent nui les mécanismes de réparation de l'ADN et l'instabilité génomique qui sont associés à une plus grande probabilité de tumorigenèse dans les tissus de la prostate (Mikroppulos *et al.*, 2018 ; Zhen *et al.*, 2018).

Pareillement, 0,3% de cas sporadiques de CaP ont été associés aux mutations germinales des gènes de *BRCA*, alors que le cancer métastatique de la prostate a une probabilité allant de 0,9% à 5,3% de avoir des mutations de plusieurs autre gènes de réparation de l'ADN comprenant *PALB2* , les *BRIP1* , et les *NBS1* sont également associés à une plus grande possibilité de cancer de la prostate (Cubero *et al.*, 2013) .

9.1.2. *HOXB13*

Le gène *HOXB13* de la famille des gènes homéo-box, situé dans la position 17q21-22, fournit des instructions pour produire une protéine qui se fixe à des régions spécifiques de l'ADN et régule l'activité d'autres gènes (Abumsimir et Ennaji, 2019).

Sur la base de ce rôle, la protéine produite à partir du gène *HOXB13* est appelée facteur de transcription régulant l'expression du gène *RFX6* qui code pour un moteur de progression du CaP (Zhen *et al.*, 2018 ; Liu *et al.*, 2020) .

La mutation G84E du gène *HOXB13* peut entraîner une altération de la fonction de suppresseur de tumeur de la protéine, entraînant une croissance et une division cellulaires incontrôlées pouvant conduire au cancer héréditaire de la prostate (NIH, 2015).

9.1.3. *CHEK2*

Le gène du point de contrôle kinase 2 (*CHEK2*) situé en 22q12.1 est un suppresseur de tumeur qui participe à la voie de signalisation des dommages à l'ADN. *CHEK2* est activé en réponse à divers agents endommageant l'ADN d'une manière dépendante de l'ATM.

S'étend sur 50 kb et contient 14 exons. Il est phosphorylé et activé suite à des dommages à l'ADN, entraînant un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose. La mutation *CHEK2* s'est avérée associée à plusieurs types de cancer. De nombreuses aberrations du gène *CHEK2* qui contient la mutation 1100delC ont été observées dans plusieurs tumeurs malignes humaines, notamment le CaP (Cybulski C *et al.*, 2004).

9.2 Mutation somatique

Dans le CaP des anomalies de réparation de l'ADN ont été répertoriés correspondant principalement à des gènes *BRCA2* et *ATM* (Loriot *et al.*, 2018).

9.2.1 Modifications épi-génétiques

✓ Méthylation de l'ADN et carcinogénèse prostatique

L'hyper-méthylation est un événement précoce de la carcinogénèse, inactivant la transcription d'un grand nombre de gènes. Parmi eux figurent des gènes régulateurs de la progression tumorale (ou gène suppresseur de tumeur, par exemple *APC*), des gènes codant pour les récepteurs hormonaux (*RARβ2*), des gènes impliqués dans la prolifération et la croissance cellulaires (*RASSF1A*), ainsi que des gènes favorisant la réparation de l'ADN (*GSTP1*).

Le premier gène étudié, dont l'expression est réprimée par hyper-méthylation dans le CaP, est *GSTP1* codant pour la classe π de la glutathion transférase. La méthylation du promoteur de ce gène, nulle dans l'épithélium normal, est présente dans 6,4 % des atrophies prolifératives inflammatoires, 70 % des dysplasies intra-épithéliales, et plus de 90 % du carcinome prostatique. La perte de l'activité π glutathion transférase sensibilise probablement l'ADN du tissu prostatique aux dommages infligés par les carcinogènes de l'alimentation, par les oxydants et par l'inflammation (Colombel *et al.*, 2010 ; Zawiska et Wisnik, 2017 ; Yegnasubramanian *et al.*, 2018).

✓ Modifications de l'histone et régulation de la chromatine dans le CaP

Les mécanismes épi-génétiques, y compris les modifications d'histones, le remodelage nucléosomique et la boucle chromosomique, contribuent à l'apparition et à la progression du cancer de la prostate (Baumgart et Haendler, 2017).

Les progrès récents de la biologie moléculaire améliorent considérablement notre compréhension de la régulation épi-génétique à l'échelle du génome de l'expression génique dans le CaP. La distribution génomique aberrante et le niveau global de modifications des histones, le repositionnement des nucléosomes dans les régions du promoteur et de l'amplificateur du gène, ainsi que la boucle chromosomique médiée par les récepteurs aux androgènes peuvent conduire au silence des gènes suppresseurs de tumeurs et à l'activation des proto-oncogènes (Wang *et al.*, 2018).

En outre, la boucle chromosomique induite par les récepteurs aux androgènes facilite la fusion génique récurrente dans le CaP. Les études sur la régulation épi-génétique ont des implications transactionnelles dans l'identification de nouveaux bio-marqueurs et le développement de nouvelles thérapies dans le CaP (Chen *et al.*, 2010).

10. Méthylènetétrahydrofolate réductase

10.1. Gène

Le gène de la méthylènetétrahydrofolate réductase (*MTHFR*) est un gène polymorphe localisé sur le bras court (p) du chromosome 1 (1p36.3). Impliqué dans le métabolisme des folates, la biosynthèse de l'ADN, le processus épi-génétique de la méthylation et l'intégrité génomique dans les cellules en division active comme facteurs de risque d'anomalies congénitales, de troubles neurologiques et de cancers (Ergul *et al.*, 2003 ; Pu *et al.*, 2013).

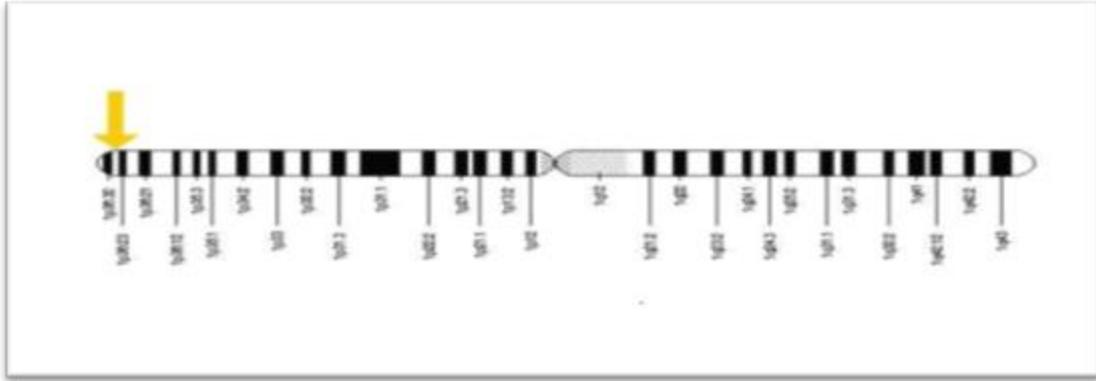


Figure 9 : Localisation du gène de la MTHFR au niveau du premier chromosome humain (Lecher et Rozen, 2007).

Un ADNc humain pour *MTHFR* contient pas de TATA box, mais contient plusieurs îlots CpG très importants pour les sites d'union pour d'autres facteurs de transcription tels que le multiple potentiel SP1, AP1 et AP2, il a une longueur de 2,2 kb et 11 exons de taille comprise entre 102Pb à 432Pb, chevauché par 10 introns de taille comprise entre 250Pb à 1.5 kilo base avec une exception d'un intron de 4.2kb, et il a été exprimé montré qu'il aboutissait à une enzyme catalytique active d'approximativement 70 kDa (Saffroy *et al.*, 2005 ; Goyette *et al.*, 2004).

10.2 Transcription du gène MTHFR

La transcription du gène *MTHFR* humaine produits différents transcrits, *MTHFR 1* qui se compose de deux formes, *MTHFR 2* et *MTHFR 3* sont déterminés par l'utilisation spécifique des premiers exons respectifs du région 5'.

La diversité de ces transcrits (ARNm) du gène est due à l'épissage alternatif au moment de la transcription primaire ou au courant d'épissure (splicing) des 3 premiers exons. Trois polypeptides de 657 acides aminés sont à partir de ces trois variant (Homerger, 2000).

Les nombres en dessous indiquent la bordure 5' de chaque exon ou la fin de la transcription. Les transcriptions révèlent des cadres de lecture ouverts individuels avec des sites de départ uniques mais des codons d'arrêt constants (Goyette *et al.*, 1995).

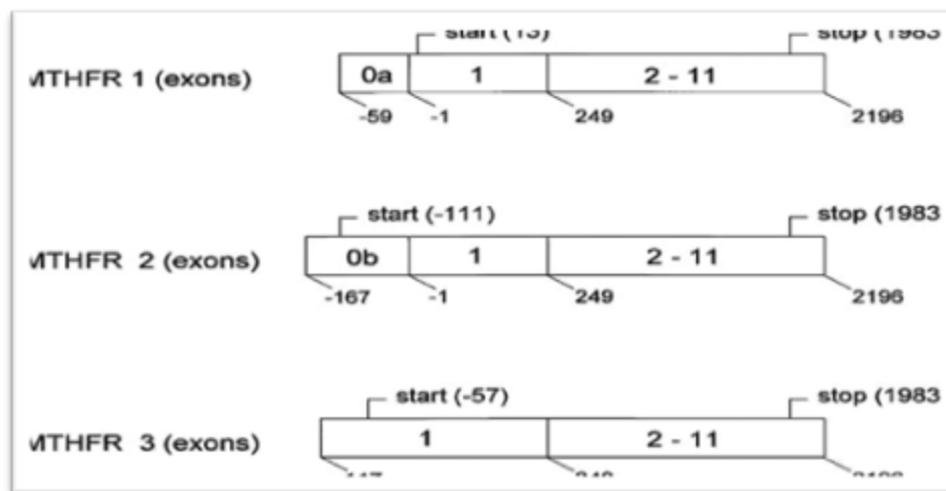


Figure 10 : Variantes de transcription du gène MTHFR humaine (Pelletier, 2005).

10.3. Protéine *MTHFR*

L'enzyme MTHFR est composé de 656 acides aminés, il s'agit d'un homo-dimère de 150kDa comprenant deux iso-formes de taille variables 77kDa et 70 kDa (Bouhrara, 2015). Localisée majoritairement dans la rate, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse, son expression est plus intense dans le testicule, intermédiaire dans le cerveau et rein, et inférieure dans d'autres tissus. (Goyette *et al.*, 1998 ; Gaughan *et al.*, 2000).

La structure protéique de la *MTHFR* est subdivisée en deux domaines l'un catalytique (N-terminal) de poids moléculaire 40 Kda, liant le di nucléotide adénine flavine, le NADPH (donneur d'électrons) et le méthylène tetra-hydrofolate ; et l'autre (C-terminal) de PM 37 Kda. A l'union de ces deux domaines se trouve une forte région hydrophobe avec séquence d'acide aminé : Lys-Arg-Arg-Glu-Glu, qui représente le site de clivage par la trypsine (Ueland et Rozen, 2005 ; Leclerc et Rozen, 2007).

10.4. Fonction de la protéine *MTHFR*

La protéine *MTHFR* joue un rôle dans le traitement des acides aminés, et les éléments constitutifs des protéines. Elle catalyse la conversion du 5,10-méthylènetétrahydrofolate (CH₂THF) en 5-méthyltétrahydrofolate (5-CH₃-FH₄) en utilisant NADPH (Nicotinamide Adénine Di nucléotide Phosphate H).

La 5-CH₃-FH₄ est la forme biologique majeure des folates, indispensable à la reméthylation de l'homocysteine en méthionine qui sera transformé en S-adenosyl méthionine (SAM) principale donneur de groupement méthyle dans l'organisme, c'est une

Etude bibliographique

flavoprotéine cytosolique qui a comme cofacteur la flavine adénine dinucléotide Flavine adéninedinucléotide oxydé (Maruti *et al.*, 2009 ; Moll et Varga, 2015 ; Fertil, 2021).

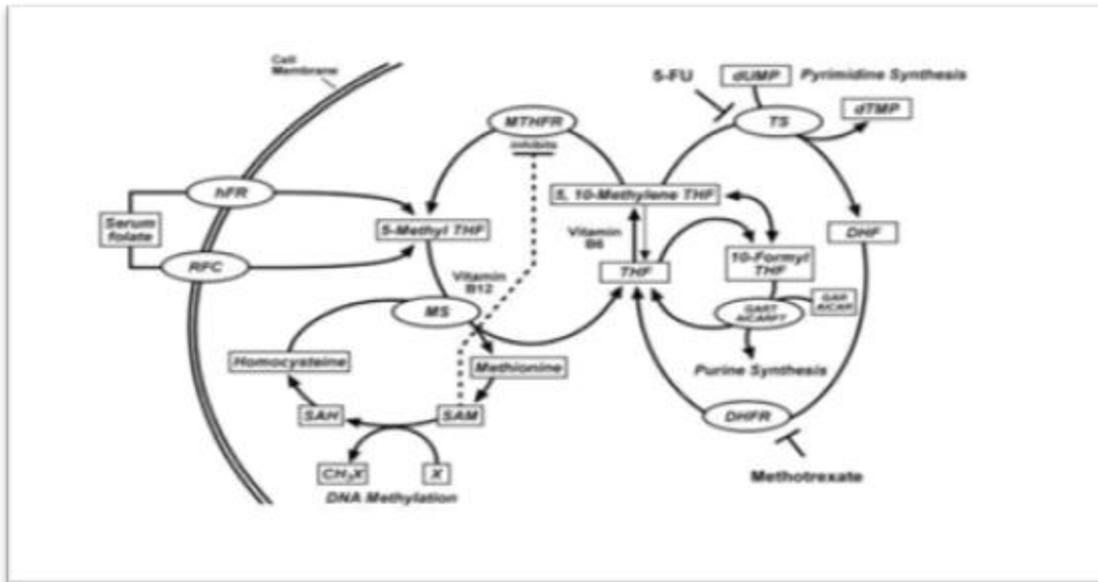


Figure 11 : Fonction de la protéine *MTHFR*

(Milly *et al.*, 2012).

L'activité de la *MTHFR* affecte ainsi la disponibilité du CH₂THF, ce qui influence la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Le CH₃THF est requis pour la reméthylation de l'homocystéine (Hcy) en méthionine (MET), qui intervient elle-même dans la synthèse protéique et la méthylation de l'ADN et d'autres composés (CH₃-X).leFlavine Adénine dinucléotide (FAD) est le cofacteur de la *MTHFR* (Sci, 2007).

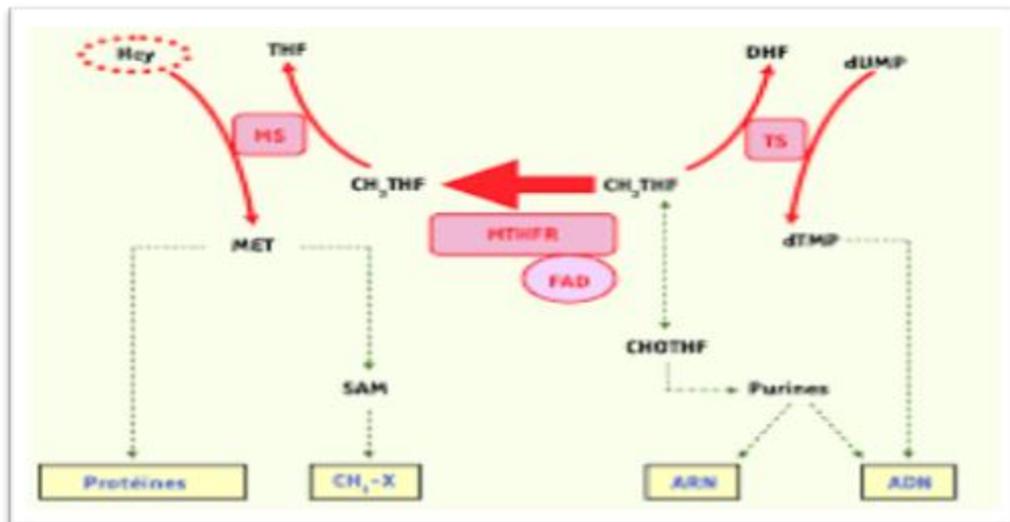


Figure 12 : Répercussion métabolique de l'activité de la *MTHFR* (Globocan, 2020).

Une activité normale de la protéine *MTHFR* garde un pool adéquat en folates circulants et prévient l'élévation des concentrations de l'homocystéine. Inversement une activité diminuée de la protéine provoque une diminution des niveaux des folates, une réduction de la biodisponibilité de méthionine ainsi qu'une augmentation des concentrations de l'homocystéine (Diakite *et al.*, 2012).

11 Polymorphismes du gène *MTHFR*

Le gène *MTHFR* a été identifié comme possédant une soixantaine polymorphismes mono-nucléotidiques communs ou rares associés a un déficit enzymatique .Parmi eux, rs1801133 (C677T) et rs1801131 (A1298C) responsables de la synthèse d'une forme thermolabile de la protéine MTHFR (Martin *et al.*, 2006 ; Lin Wan *et al.*, 2018).

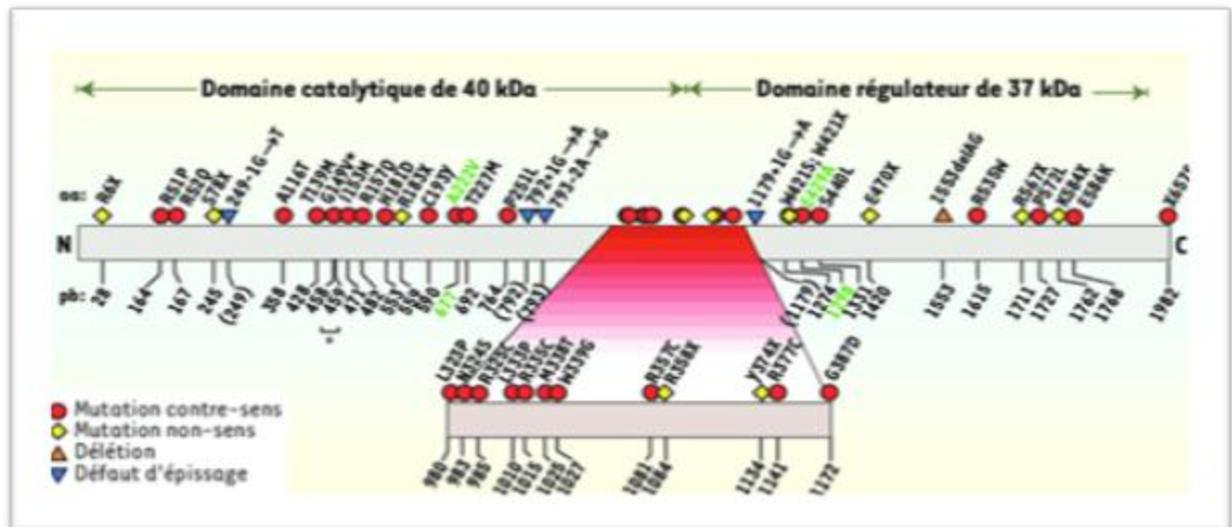


Figure 13 : Représentation schématique des principales mutations du gène *MTHFR* et de 2 polymorphismes particulièrement étudiés (Leclerc et Rozen, 2007).

Les 41 mutations spécifiées n'ont été identifiées que dans des familles de patients présentant un déficit important de MYHFR (Selver *et al.*, 2003 ; Tonetti *et al.*, 2003)

11.1 Polymorphisme C677T

Le variant se trouve dans l'exon 4 au site de liaison au folate du gène *MTHFR* et conduit à la substitution d'une alanine par un résidu valine (Ala222Val) en position 222 de la protéine *MTHFR* et se situe dans les domaines catalytiques de l'enzyme au niveau du site de liaison avec le cofacteur (FAD) (Labac, 2014).

Cette substitution entraîne une réduction de l'activité et de la thermolabilité du *MTHFR* et entraîne des niveaux inférieurs de 5-méthyltétrahydrofolate, une accumulation de 5,10 méthylènetetrahydrofolate et une augmentation des taux d'homocystéine plasmatique (Mine *et al.*, 2021).

Il est associé à une diminution d'activité enzymatique à 37° et plus, d'environ 75 % chez les sujets avec le variant homozygote TT, et seulement 30 % chez les sujets hétérozygotes par rapport à la forme sauvage de l'enzyme *MTHFR*, pour cela la protéine est souvent appelée thermolabile. Par conséquent, le C677T est associé à des maladies cardiovasculaires, des anomalies de la coagulation et a des malformations congénitales (Cassandra et Kniffien, 2002).

La fréquence allélique de l'allèle muté T du gène de *MTHFR* dans la population générale est estimée à environ 19 à 30 % et la fréquence de l'homozygote muté T/T est d'environ 7 à 12 % (Benchikh, 2012).

11.2 Polymorphisme A1298C

A1298C (rs1801131) est situé à l'exon 7 et entraîne une substitution glutamate en alanine au niveau du codon 429 (E429A) de la protéine *MTHFR* et se produisent dans le domaine régulateur de l'enzyme pour la S-Adénosyl-Méthionine (Lorenzo *et al.*, 2000 ; Robien *et al.*, 2003 ; Weisberg *et al.*, 2003).

Ce polymorphisme décrit en 1998 est associé à une diminution d'activité enzymatique plus modérée (30% à 40% chez les homozygotes mutés), les homozygotes et les hétérozygotes pour A1298C ne présentent pas des concentrations élevées en homocystéine, ni de concentrations basses en folates.

Des analyses d'haplotype ont montré un déséquilibre de liaison entre les loci 677 et 1298, suggérant l'absence d'allèle doublement muté en position 677 et 1298 (Urano *et al.*, 2002). L'association des deux variantes génétiques C677T et A1298C chez les mêmes sujets présente un profil semblable à celui présent chez les homozygotes C677T avec augmentation des concentrations d'homocystéine et une diminution des concentrations en folates (Lorenzo D *et al.*, 2003).

La fréquence de l'allèle mutant (C) diffère grandement selon les populations qui diminuent également l'activité de la *MTHFR* d'environ 60% mais pas autant que le C677T (Johanne et Renée, 2002).

Le polymorphisme du gène *MTHFR* A1298C est associé à un certain nombre de maladies comme le syndrome de Down, la schizophrénie, les anomalies du tube neural, les fentes orofaciales, les fentes labio-palatines non syndromiques etc (Sazci *et al.*, 2005 ; Jagomagi *et al.*, 2010).

Des résultats contradictoires ont été publiés concernant le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* comme facteur de risque de CaP (Cai *et al.*, 2010 ; Safarinejad *et al.*, 2010 ; Jackson *et al.*, 2013 ; Lopez-Cortés *et al.*, 2013).

12 Association entre le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* et le CaP

L'acide folique est essentiel pour la synthèse, la répartition et la méthylation de l'ADN et plusieurs études ont signalé des variantes enzymatiques de la voie folate-méthionine comme facteur de risque de cancérogenèse (Upendra et Rai, 2015).

Le variant A1298C (rs1801131) du gène de la *MTHFR* entraîne une diminution de l'activité enzymatique du *MTHFR*, qui peut jouer un rôle important dans le métabolisme de la voie acide folique/homocystéine et est également une source importante de méthylation et de synthèse d'ADN ce qui peut participer au développement du cancer (Shuaïli et Li, 2020).

Ce polymorphisme est avéré lié au risque de CaP. Plusieurs méta-analyses ont été publiées concernant le polymorphisme A1298C et le risque CaP ; les résultats sont controversés.

Mine et ces collaborateurs ont réalisé une méta-analyse sur des travaux de cas témoins familiales de taille moyenne (439 cas et 479 frères et sœurs témoins). Ils ont observé une association positive entre le variant A1298C et le risque de CaP (Mine *et al.*, 2004).

Une autre étude était réalisée en 2009 sur une population turque composée de 93 patients atteints d'un CaP et un groupe témoin de 166. Il a été observé que la présence de

Etude bibliographique

l'allèle C constitue un facteur de risque dans la survenue du CaP (Muslumanoglu *et al.*, 2009).

Dans des analyses des sous-groupes, les homozygotes CC étaient associés à un risque de CaP légèrement réduit chez les européens, alors qu'il représentait un risque significativement accru de CaP chez les asiatiques (Chen *et al.*, 2015).

Cependant, vingt et une études cas-témoins ont été identifiées pour une méta-analyse réalisée par Chen *et al.*, qui comprenait 21 581 participants. Aucune association significative n'a été trouvée entre le polymorphisme A1298C et le risque du CaP dans cette méta-analyse.

PARTIE
PARTIE
PRATIQUE



PATIENTS ET METHODES

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude de type cas-témoin basée sur la recherche d'éventuelles associations entre certains polymorphismes génétiques avec le CaP.

Notre recherche est une étude prospective, portant sur 44 sujets. Et la réalisation pratique du travail s'est effectuée au niveau du laboratoire de la biologie moléculaire et cellulaire de l'université des frères Mentouri Constantine 1.

1. Echantillonnage

Notre étude a porté sur 44 sujets répartis en deux groupes ; une population malade présentant un CaP et une population témoins. Des critères d'inclusions et d'exclusion ont été établis pour la population malade ainsi que pour la population témoins.

- ❖ **Population Témoin :** En nombre de 24. C'est une population générale de référence. L'échantillonnage a été recruté au sein de la polyclinique Kadri de la Nouvelle ville, et le laboratoire El-Aziza d'El-kharoub, Les sujets inclus sont des sujets de sexe masculin, présumé sain sans des antécédents familiaux ou personnels du cancer. Nous avons exclu de notre étude les sujets qui ont des antécédents familiaux ou personnelle de cancer et ceux qui ont refusé de faire la prise de sang.
- ❖ **Population de patient :** L'échantillon a été repéré de la banque de données de Biologie et Génétique Moléculaire (université Constantine 3). Nous avons pris 20 ADN de patients atteints d'un CaP, tout âge confondu en écartant les sujets déshydratés, difficiles à piquer ou refusant de faire le prélèvement

Un questionnaire comprenant toutes les données nécessaires est établi pour la population d'étude (Annexe 5). Tous les patients participant dans notre recherche ont fourni un consentement éclairé et signé, explicitant les implications et les limites de leur participation à l'étude.

2. Etude moléculaire

Différentes techniques relatives à l'étude moléculaire ont été mise en place : une extraction de l'ADN, et une technique de polymérisation en chaîne PCR (*Polymerase Chain Reaction*), une méthode de RFLP (*Restriction Fragment Length polymorphism*).

Patients et méthodes

2.1. Prélèvement sanguine

Le prélèvement sanguin a été réalisé dans des conditions stériles, et doit respecter les critères suivants :

- ✓ Le prélèvement s'est effectué sur les patientes répondant aux critères d'exclusion de notre étude.
- ✓ L'accord du patient et l'obtention de son consentement sont obligatoires.
- ✓ Le prélèvement est réalisé dans un tube EDTA (*EthylendiamintetraaceticAcid*) sous vide.
- ✓ Il a été fait dans des tubes de 5ml et stocké au réfrigérateur 4C°.

2.2. Extraction d'ADN

Il s'agit d'obtenir des acides nucléiques adaptés aux tests à pratiquer et dont la qualité doit être compatible avec le type d'analyse programmé. L'extraction d'ADN à partir d'un prélèvement sanguin est une technique permettant d'isoler l'ADN contenu dans les leucocytes. La méthode d'extraction choisie est une extraction au NaCl, utilisant des solvants non organique.

Les leucocytes sanguins représentent la source majeure d'ADN. Ils sont séparés du sang total par une lyse hypotonique et traités ensuite par le Sodium dodécyle sulfate (SDS) afin de dénaturer les lipoprotéines membranaires et les enzymes lysosomiales et libère ainsi l'ADN tout en préservant sa structure et une protéinase K; La pelote d'ADN est formée par précipitation avec l'éthanol glacé. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse (Annexe 6).

2.3 Génotypage par PCR-RFLP

Pour la mise en évidence de polymorphisme A1298C du gène de la MTHFR ; nous avons procédé à un génotypage par la PCR/RFLP qui s'est déroulé selon les étapes suivantes:

- Une amplification par PCR.
- Un contrôle des produits PCR par une électrophorèse sur gel d'agarose
- Une digestion du produit de PCR par l'enzyme de restriction *MboII*.
- Une migration électrophorétique sur gel d'agarose pour la séparation des produits de digestion.

Patients et méthodes

2.3.1 Amplification par PCR

La réaction de polymérisation du fragment d'ADN cible est réalisée en utilisant les réactifs mentionnés dans le tableau 2.

Tableau 1 : Séquences d'amorces sens (S) et anti-sens (R) utilisées lors de la PCR du gène MTHFR

Amorce	Séquences	Taille du fragment Amplifié (pb)
<i>MTHFR</i> (S)	5'-GGAGTGTGCCCTGACCTCT-3'	236 pb
<i>MTHFR</i> (R)	5'- CCACTCCAGCATCACTCAC-3	

Tableau 2 : Composants du milieu réactionnel pour la PCR de gène MTHFR.

Réactifs	Volumes (μ l)	Les concentrations finales
DNTP (5mM)	2 μ l	(0.41 mM)
Eau distillé	16.7 μ l	
Taq polymérase	0.3 μ l	
MgCl ₂ (25mM)	1.5 μ l	(1.56 mM)
Amorce sens (10pM)	0.5 μ l	
Amorce anti-sens (10 pM)	0.5 μ l	
Tampon 10X	2.5 μ l	
Totale	24 μ l	

Après la préparation du mélange réactionnel, nous avons prélevé 24 μ L de ce mélange et ajouté 1 μ L d'ADN pour chaque sujet.

De manière générale, le déroulement de l'amplification comporte une dénaturation de 5 min à une température de 95°C, cette procédure est communément appelée hot start et un cycle d'amplification produit trois températures différentes:

- **une dénaturation** : la première étape s'effectue à la même température de dénaturation initiale pendant 30sec. À cette température, l'ADN matriciel, qui sert de matrice au cours de la réplication, est dénaturé : les liaisons hydrogènes ne

Patients et méthodes

peuvent pas se maintenir à une température supérieure à 80°C et les ADN doubles brins se dénaturent en ADN simples brins.

- **une hybridation** : la deuxième étape s'effectue à une température de 60°C pendant 30sec, dite température d'hybridation des amorces. La diminution de la température permet aux liaisons hydrogène de se reformer et donc aux brins complémentaires de s'hybrider. Les amorces qui sont de courtes séquences monocaténaire complémentaires à la région encadrant la séquence d'intérêt, s'hybrident aux brins d'ADN matriciel.
- **une élongation** : la troisième période s'effectue à une température de 72°C, dite température d'élongation et pendant 45sec. À 72°C, la Taq polymérase se lie aux ADN monocaténaire amorcés et catalyse la réplication en utilisant les dNTPs.

Une étape d'élongation finale toujours à 72°C pendant 10 min est nécessaire pour s'assurer de la bonne formation des différentes molécules amplifiées. Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc) est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle négatif.

2.3.2 Contrôle des produits PCR

La conformité de la PCR, c'est-à-dire l'amplification spécifique du fragment et l'absence de contamination, est vérifiée par électrophorèse sur gel d'agarose à 2% déposé sur une plaque d'une cuve horizontale (2g d'agarose dans 100ml de TBE 1X (Tris Borate EDTA) additionné de 10µl du Bromure d'Ethidium (BET) pour la visualisation aux UV.

Dans chaque puits du gel, nous déposons 10µl du produit de PCR en présence de 3µl du colorant Bleu de Bromophénol (BBP) qui permet de suivre le front de migration.

Le dépôt se fait du côté du cathode et migrer vers l'anode dépend de leur taille sous un courant de 100 volts pendant 30min. Après la migration, le gel est soumis au rayon UV. Les molécules de BET s'intercalent entre les bases d'ADN émettant une lumière visible et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous formes de bandes fluorescentes de même taille (Figure 14). Ce contrôle permet aussi de vérifier si une éventuelle contamination de l'ADN est survenue au cours de la PCR grâce au puits contenant le blanc (contrôle négatif).

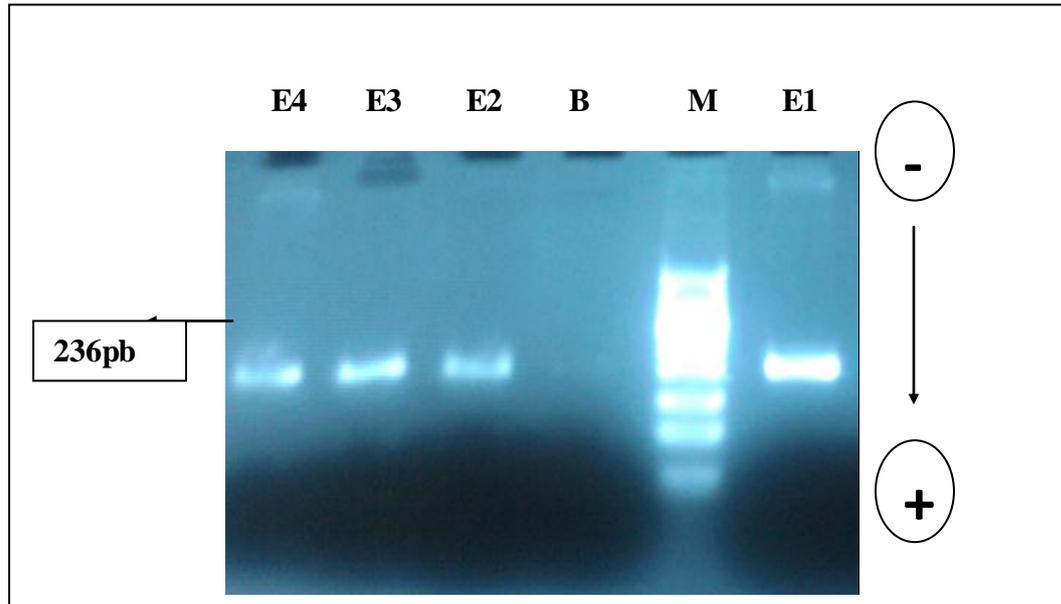


Figure 14 : Profil d'électrophorèse du produit du PCR du polymorphisme A1298C du gène MTHFR. M : marquer d'ADN de 50pb ; B : blanc ; E : échantillon.

2.3.3 Digestion enzymatique des produits PCR

Le produit PCR est soumis à une digestion enzymatique par une enzyme de restriction *MboII* pour la détection de polymorphisme A1298C.

L'enzyme de restriction *MboII* reconnaît le site GAAGA(N)₈ et coupe de façon optimale à 37°C. Donc, le reste du produit PCR est réservé et on a rajouté 1µl d'enzyme *MboII* et incubé dans l'étuve à 37°C pendant une nuit.

2.3.4 Electrophorèse des produits de la digestion

Les fragments d'ADN digérés par l'enzyme de restriction *MboII* sont séparés par électrophorèse sur gel d'agarose à 3% pour le polymorphisme A1298C du gène de la *MTHFR*.

Le produit PCR de taille 236pb est digéré par l'enzyme de restriction *MboII* qui reconnaît et clive la séquence 5'...GAAGA (N)₈...3'. La présence d'une cytosine en position 1298 au lieu d'une adénine abolit un site de restriction pour la *MboII*. Nous avons observé le résultat de la digestion de l'amplicom ; le génotype homozygote sauvage AA donne quatre fragments de 106,72,30 et 28pb , alors que le génotype muté CC donne trois fragments a 136,72 et 28pb , le fragment de 136pb étant la somme des deux fragments 106

Patients et méthodes

et 30pb comprenant le site de la mutation .Chez les hétérozygotes AC la digestion donne les fragments de 136,106,72,30 et 28pb. Cependant, il est à noter que dans les différents profils de migration, les fragments de 30 et de 28pb ne sont pas visibles pas sur le gel à cause de leur petite taille

Le profil de digestion pour le locus A1298C du gène *MTHFR* est photographié (Figure 15).

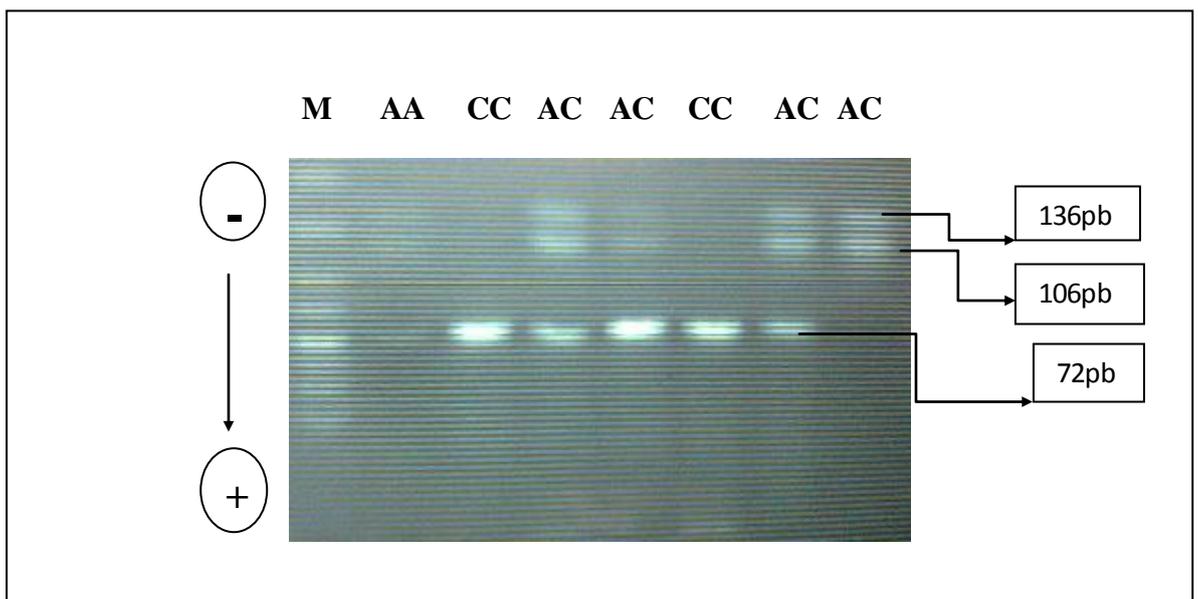


Figure 15 : photographie d'un profil de digestion du polymorphisme A1298C du gène de la *MTHFR* ; M : marqueur 50pb.

3 Etude statistique

Différentes méthodes, ainsi que différents tests statistiques ont été utilisées dans cette étude.

3.1 Calcul des Odds Ratio (OR)

L'odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare dans une population (prévalence 5%).

Pour calculer l'odds ratio nous avons établi un tableau de contingence : il est présenté sous forme d'un tableau croisé 2×2. Le statut malade/témoins des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne .

Patients et méthodes

	Patients répondeurs	Patients non répondeurs	Total
Présence de facteur présumé de risque	A	b	a+b
Absence de facteur présumé de risque	C	d	a+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

L'Odds Ratio se calcule par :

$$\text{OR} = A/C/B/D = AD/BC$$

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.

3.2 Choix de la « *p value* »

Le seuil critique a priori est de 0.05 (risque). Si la valeur de *p* calculée a posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative.

2.

RESULTATS

Résultats

Les fréquences alléliques des deux allèles A et C et les fréquences génotypiques de la MTHFR homozygote A/A, les hétérozygotes A/C et les homozygotes C/C ont été calculés dans la population de témoins et des patients.

1. Répartition des fréquences génotypique et allélique parmi les témoins

L'analyse moléculaire des 24 échantillons des témoins a permis de mettre en évidence la mutation A1298C du gène de la MTHFR.

Tableau 3 : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme A12989C du gène de la MTHFR dans la population témoins.

Gène et polymorphisme	Génotypes	Nombre (%)	Fréquences alléliques
MTHFR	AA	16 (66,67%)	F(A) = 0,79
A1298C	AC	6 (25%)	
	CC	2 (8,33%)	F(C) = 0,21

Dans la population témoin, le génotype homozygote AA représente une prédominance avec un taux de 66.66%. Par contre les génotypes hétérozygote AC et homozygote muté CC étaient les moins fréquents avec des pourcentages 25%, 8.33% respectivement. L'allèle A est prédominant dans cet échantillon.

2. Répartition des fréquences génotypique et allélique parmi les malades

Cette étude inclus 20 patients diagnostiqués d'un CaP. Le résultats des fréquences génotypiques et alléliques de cette population sont représentés dans le tableau 9.

Tableau 4: Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme A12989C du gène de la MTHFR dans la population malade.

Gène et polymorphisme	Génotypes	Nombre (%)	Fréquences alléliques
MTHFR	AA	11 (55%)	F(A) = 0,67
A1298C	AC	5 (25%)	

Résultats

CC	4 (20%)	F(C) = 0,33
----	---------	-------------

Dans la population des patients, les homozygotes AA représentent le taux de pourcentage le plus élevé 55%, les hétérozygotes AC avec 25% et un pourcentage de 20% pour les homozygotes CC. La fréquence de l'allèle A est plus élevée par rapport à celle d'allèle C avec un taux de 0,67.

3. La comparaison entre les deux populations témoins et malade

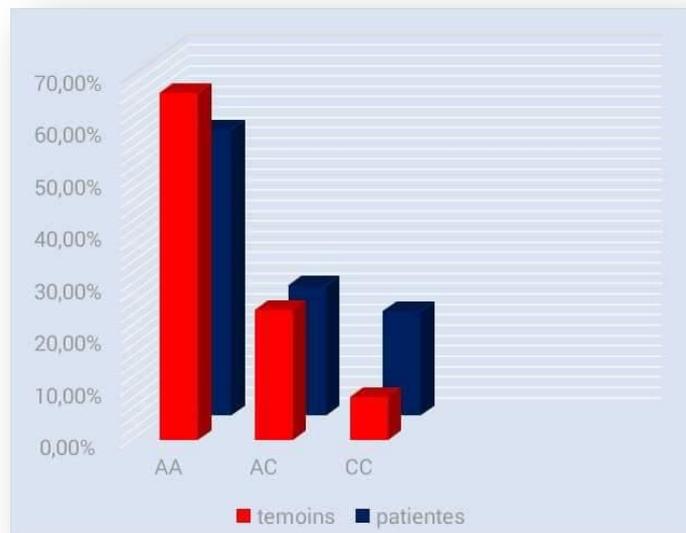


Figure 16: Comparaison des fréquences génotypiques entre les témoins et les patients.

On remarque que la répartition des fréquences génotypiques est homogène. Cependant, le génotype CC est moins fréquent dans la population témoin avec un faible pourcentage (8,33 %) par rapport à la population des patients (20%) et nous avons trouvé des pourcentages approximatives pour le génotype AA chez les deux populations témoins et patients avec 66,66% et 55% respectivement, et la même valeur 25% pour le génotype AC.

Résultats

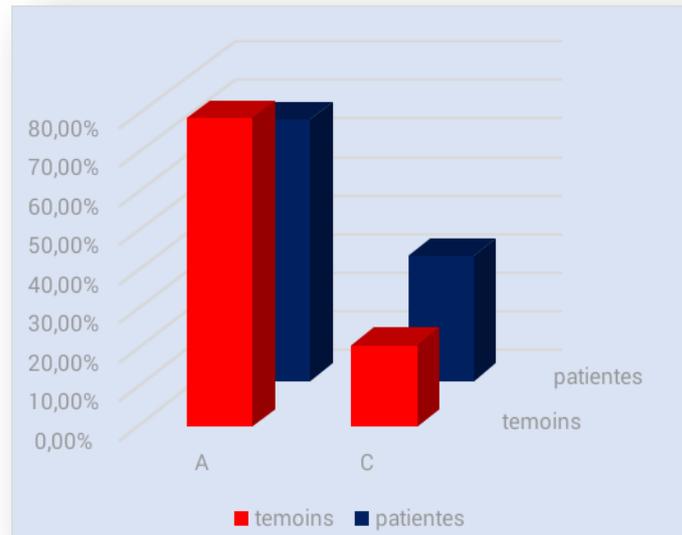


Figure 17 : Comparaison des fréquences alléliques entre les témoins et les patients.

Nous avons noté un faible pourcentage 20,83 % de l'allèle C chez les témoins, et le même résultat est observé pour les patients avec un taux de 32,5%. Alors que pour l'allèle A une prédominance est notée avec des résultats approximatifs pour les deux populations (79,16% pour les témoins et 67,5% pour les patients).

Tableau 10 : Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme A1298C du gène MTHFR.

A1298C Génotype	Patientes		Témoins		OR	p value
	N	%	N	%		
AA	11	55	16	66,67		
AC	5	25	6	25	0,82	0,78
CC	4	20	2	8,33	1,38	0,80
TOTAL	20	100	24	100		
Allèle A	27	67,5	38	79,16		
Allèle C	13	32,5	10	20,84	0,55	0,21

Résultats

Aucune différence significative des fréquences alléliques et des fréquences génotypiques n'a été détectée dans notre échantillon.

L'étude statistique montre qu'il n'y avait aucune différence significative entre les génotypes AC et AA avec un OR = 0,82 et un $p = 0,78$ ce qui nous permet de conclure que le génotype AC ne constitue pas un facteur de risque pour la CaP.

Après calcul des Odds ratio (OR) et *p-value*, on remarque que selon les valeurs de ces deux paramètres, il n'existe pas d'association significative entre les génotypes CC et AA et le CaP (OR= 1,38 ; P= 0,80).

Cela est confirmé par la comparaison de l'allèle sauvage A avec l'allèle muté C avec un OR= 0,55 ; P=0,21. Ce qui nous permet de conclure que l'allèle muté est ne lié pas à un risque accru de CaP.

3-

DISCUSSION

Discussion

Au cours de ces derniers 20ans, de nombreuses études ont mis en évidence le rôle de facteurs génétique dans la survenue des cancers. Les résultats de plusieurs centaines d'études d'association entre les polymorphismes génétiques relativement fréquents dans la population générale et divers cancers ont été publiés.

Le gène *MTHFR* fait aujourd'hui office de candidat idéal a l'étude du polymorphisme génétique associée avec un risque accrue de développer une pathologie cancéreuse. L'association entre le polymorphisme A1298C (Ala222Val/rs1801131) du gène et le risque de CaP a été traitée dans plusieurs études mais les résultats sont assez contradictoires.

Afin de confirmer ou affirmer cette association, nous avons entrepris d'étudier la distribution du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* chez 44 sujets ; 24 témoins de sexe masculin présumés en bonne santé et 20 patients atteints d'un CaP. Nos résultats sont étayés par des études précédemment rapportées suggérant aucune association significative entre ce polymorphisme et le risque du CaP.

Ces résultats sont corrélés avec les résultats de Upendra et Rai, qui ont réalisé une méta-analyse de treize études cas-témoins avec 4673 patients atteints du CaP et 6982 témoins ; aucune association n'a été observée entre le polymorphisme rs1801131 et le risque de CaP (Upendra *et al.*, 2016). Ainsi les résultats de X-L et J-H, qui ont confirmé qu'il y aucune preuve d'une association du polymorphisme Ala222Val et le risque du CaP , par une méta-analyse contenant 2847 cas et 3657 témoins décrivant des génotypes A1298C (XL et JH, 2012) . le même cas pour Andrés Lopez et ces collaborateurs, aucune association n'a été trouvée, après une extractions d'ADN de 110 hommes sains et 104 atteints et les génotypés ($p > 0,05$) (Lopez *et al.*, 2015).

Par contre, Safarinejad et son équipe ont génotypé les polymorphismes du gène *MTHFR* qui parmi eux le A1298C et mesuré les taux sériques d'homocystéine totale, dans une étude cas-témoins portant sur 174 cas et 348 témoins sains. Le résultat a constaté que le génotype *MTHFR* A1298C était associé a une réduction d'environ 40% de risque de CaP par rapport à 1298AA, et le variant 1298AC avait une réduction de 30%. Donc le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* pourrait jouer un rôle central dans le développement du CaP (Safarinejad *et al.*, 2010).

L'enzyme *MTHFR* est cruciale pour la voie métabolique du folate car elle est impliquée dans deux voies importantes : la méthylation de l'ADN et la synthèse des

Discussion

purines et de la thymidine. Les polymorphismes du gène *MTHFR* ont été largement étudiés en tant que facteur de risque accru/réduit pour différents types de cancers et il a été observé que ces polymorphismes augmentaient le risque de cancer du sein, du col de l'utérus et de l'œsophage ainsi que réduisaient le risque de cancer colorectal, de lymphome non hodkinien et de leucémie aiguë de l'enfant. Les polymorphismes du gène *MTHFR* confèrent un risque accru/réduit de cancer par deux mécanismes, les deux mécanismes s'opposent (Upendra *et al.*, 2016).

Ainsi, La dernière méta-analyse a été publiée en 2016 après la publication de plusieurs études cas-témoins. Ces études n'ont pas été incluses dans les méta-analyses précédentes et depuis aucune étude n'est publiée établissant la relation entre le polymorphisme A1298C du gène de la *MTHFR* et la survenue du CaP.

CONCLUSION
CONCLUSION

ET PERSPECTIVES
ET PERSPECTIVES

Conclusion et perspectives

CaP est la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme. Il est devenu le cancer le plus fréquent chez l'homme dans la grande majorité des pays occidentaux. Son dépistage pourrait bénéficier de l'apport de nouveaux outils, notamment moléculaire, l'étiologie reste largement méconnue. Cependant, la participation de facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux est fortement suspectée.

Notre travail de recherche avait pour objectif de prospecter d'éventuelles corrélations entre le Polymorphisme A1298C du gène de la *MTHFR* et le risque de développer un CaP. Les résultats du génotypage obtenus par PCR-RFLP et de l'étude cas témoins, n'a montré aucune association significative concernant l'implication du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* dans le mécanisme de cancérogénèse prostatique. Néanmoins, ces résultats doivent encore être vérifiés à l'avenir.

D'une part, la taille de notre échantillon n'est pas suffisante pour en tirer des conclusions cohérentes. D'autre part, les difficultés rencontrées lors de la réalisation de PCR en plus du temps imparti pour l'analyse moléculaire constituaient les principales limitations de notre travail. Ainsi, à l'exception du polymorphisme génétique d'autres facteurs environnementaux importants n'ont pas été pris en compte.

Or, les résultats obtenus, laissent entrevoir de nombreuses perspectives, il serait donc intéressant de continuer ce travail introductif par :

- Une analyse moléculaire sur une population plus large
- L'analyse d'autres variantes du gène *MTHFR* et leurs implications dans le cancer de la prostate, ainsi que l'implication des facteurs de risque environnementaux de susceptibilité au cancer de la prostate.
- L'intégration de l'étude d'autres gènes de susceptibilité.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Références

Abumsimir B, et Ennaji M. (2019). Major Candidate Genes Associated with Risk of Hereditary and Sporadic Prostate Cancer. Asian Oncology Research Journal.

Abderrahmane A M. (2017). Hormonothérapie de deuxième ligne dans le cancer de prostate résistant à la castration métastatique chimio-naïf [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].

Allard Jacques. (Mars 2017). Passeport santé. Le cancer de la prostate.

Al Nakouzi N. (2011). Etablissement d'un nouveau modèle préclinique de cancer de la prostate et identification de bio-marqueurs de résistance au docetaxel [Thèse de doctorat, Université Paris Sud - Paris XI, France].

Alta Klinik. (2020) .Gleason Score . The degree of tumor's malignancy. The gleason grading system .

Ameli.fr. (2012). l'Assurance Maladie .comprendre le cancer de la prostate .

American Cancer Society (ACS). (2015).Cancer Prevention & Early Detection. Atlanta, Ga: American Cancer Society.

Andrés Lopez-Cortés BSc N, Vivar MD , Gabriela JK MSc, Maria J. M MSC., Alejandro C B.Sc., Caroline E BSc., César PM MD. (2015).Genetic polymorphisme in MTHFR (C677T,A1298C) MTR(A2756G) and MTRR (A66G) genes associated withpathologie characteristics of prostate cancer in the edcuadorian population.Pages447-454.

Anonyme. (2020) .Diagnostic cancer de la prostate : le dosage du PSA . Cancer de la prostate : le dosage du PSA.

Benchikh N. (2012).Etude du risque lieu au polymorphisme C677T de la méthylène tetrahydrofolatereductase au cours du cancer colorectal dans la population algérienne [Thèse de doctorat, Université d'Oran , Faculté de médecine].

Benedette C, M.Sc. (2020). Découvertes génétiques récentes dans la recherche sur le cancer de cancer de la prostate.

Bostwick DG. (1994).Author information American Journal of Clinical Pathology. Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. 102(4).

Références

Botto LD, Yang Q. (2000).5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HUGE review. Pages 151:862–77.

Boughrara Wefa.(2015).Etude pharmacogénétique du méthotrexate et d'association des polymorphismes des genesMTHFR , ABCB1 et GGH avec la polyarthrite rhumatoïde [thèse de doctorat , université des sciences et de la technologie d'Oran].

Cai D, Ning L, Pan C, Liu X, Bu R, Chen X, et al. (2010). Association des polymorphismes dans les gènes métaboliques des folates et du risque de cancer de la prostate: une étude cas-témoins dans une population chinoise J Genet, 89.Pages 263 – 267.

Centre international de Recherche sur le Cancer et Organisation Mondiale de Santé. (2018). Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018 [Communiqué de presse N° 263]. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_F.pdf

Cheville J, Algaba F, Epstein JI, Lopez-Beltran A. (2016). Mesenchymal tumours. In WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs (ed. MochH , et al). Page 175–177. IARC, Lyon, France.

Chen J et al. (2015).Linkage disequilibrium between the 6774T and 1298A C polymorphisms in human methylenetetrahydrofolate reductase gene and their contributions to risk of colorectal cancer. Pharmacogenetics.Pages 339-42.

Chevreau G. (2016).Biopsie prostatique : indications et techniques .

Clavier Célia et Genini-Ongaro Francesco . (2018). Prédilection génétique au cancer : ce que vous voulez savoir .Hopital du valais.

Colombel M, Ricci E, Picard A, Bourrelly, E. (2010). HYPERMÉTHYLATION ET CANCER DE LA . Pages 408-415.

Correia N. A, Batista L. T. A, Nascimento R. J. M, Cangussú, M. C. T, Crujeira P. J. L, Soare L. G. P, et al. (2020). Detection of prostate cancer by Raman spectroscopy : A multivariate study on patients with normal and altered PSA values. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 204, Pages 111801-111807.

Références

Coulange C, Davin J.-L. (2004) .Le cancer de la prostate .Urologie et cancer . Page 71.John Libbey EUROTEXT.

Cussenot O. (2010). Le Pair prostate. Bulletin du cancer ; 97 (12).

Cybulski C, Huzarski T, Gorski B, Masojc B, Mierzejewski M, Debniak T, Gliniewicz B, Matyjasik J, Zlowocka E, Kurzawski G, Sikorski A, Posmyk M, Szwiec M, Czajka R, Narod SA, Lubinski J. (2004). A novel founder CHEK2 mutation is associated with increased prostate cancer risk. Cancer Res. Pages 2677–2679.

Danhua P , Yiping S et Jie W. (2013). Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism Spectrum disorders: AM eta-analysis Autism Research 6 (5), 384-392.

Davody AP. (2015). La classification « TNM » des cancers de la prostate critères et caractéristiques.

Debré Bernard M. (2009). OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION DES POLITIQUES DE SANTÉ. Député Rapport de dépistage et de traitement du cancer de la prostate.

Diakite B, Tazzite A, Hamzi K, Joughadi H, et Nadifi S. (2012). « Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T polymorphism and breast cancer risk in Moroccan women », Afr. Health Sci. Pages 204- 209..

Djavan B. (2010).Professeur et directeur du « Minimal Invasive and Prostate Translational Cancer » LangoneMedical Center, Department of Urology .Biopsie prostatique : techniques et indications .Pages 41-265.

Dridi Kh. (2013). Recherche de microdéletions du chromosome Y (SRY, SMCY) chez des patients ayant un cancer prostatique. Mémoire biologie. Algérie : université Mentouri Constantine.

El-Adioui G. (2019).L'apport de l'imagerie par résonance magnétique dans le bilan d'extension du cancer de la prostate [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].

Emel E, Ali S, Zafer U, Zafer Canturk N.(2003).Polymorphisms in the MTHFR gene are associated with breast cancer Tumor biology . Pages 286-290.

Références

- Emmanuel B.** (2010) .Apport de l'IRM rostatique multiparamétrique avec antenne de surface dans le bilan pré-biologique du cancer de l prostate. Thèse de doctoraat. Université PARIS DESCARTES. Pages 117 .
- Ferro, M., De Cobelli, O., Lucarelli, G., Porreca, A., Busetto, G. M., Cantiello, F., et al.** (2020). Beyond PSA : The Role of Prostate Health Index (phi). *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1184-1197.
- Flechon Aude** .(2020). *Oncologie Urologie , Cancérologie médicale , Centre Léon Bérard . Facteurs de risque du cancer de la prostate . Cancer et environnement .*
- Fournier G, Valeri A, Magin P, Cussenot O.** (2004) .Cancer de la prostate : Epidémiologie : Facteurs de risques : Anatomopathologie. *Encyclopédie Médico- chirurgicale*. Pages 18-560.
- Franco RF, Morelli V, Lourenço D, et al.** (1999) .A second mutation in methylenetetrahydrofolatereductase gene and the risk of venous thrombotic disease. *British Journal of Haematology* .Page 556-559.
- Gaughan DJ, Barbaux S, Kluijtmans LA, Whitehead AS.**(2000). The human and mouse methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) genes: genomic organization, mRNA structure and linkage to the CLCN6 gene. *Gene*. Pages 279-289.
- Goyette P, Frosst P, Rosenblatt DS, Rozen R.** (1995). Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolatereductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolatereductase deficiency. *Am J Hum Genet*; 56:1052–1059.5
- Goyette P, Pai A, Milos R et al.** (1998). Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR). *MammGenome* Pages 652–656.
- Goyette P, Pai A, Milos R, Frosset P, Tran P, Chen Z, Chan M, Rozen R.** (2004). *Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR)*. Springer New York.
- Guido B** spécialiste Dépistage , et **Aline F.**(2018). Collaboratrice scientifique RegulaSchär, responsable Publications, Ligue suisse contre le cancer, Berne. *Le dépistage du cancer de la prostate Questions-répons.*

Références

HADJI H et GHOUL A. (2020). Association entre les polymorphismes des gènes TP53 et MDM2 et la susceptibilité au cancer de la prostate dans l'est algérien. [Thèse de master 2 , Université des frères Mentouri Constantine].

Haute Autorité de Santé (HAS). (2013). Détection précoce du cancer de la prostate : Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS).

Homberger A, Linnebank M, Winter C, Willenbring H. et al. (2000). Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. *European Journal of Human Genetics* Pages 725–729.

Institut National du Cancer (INC). (2017). Les cancers de la prostate. Le cancer de la prostate .

International Agency for Research on Cancer (IARC). (2021).

Invest J C. (2007). Texte | PDF Science en médecine Figure 2 Modèle hypothétique de la progression de la tumeur mammaire. Pages 3155-3163.

Jackson MD, Tulloch-Reid MK, McFarlane-Anderson N, Watson A, Seers V, Bennett FI, et al. (2013). Interaction complexe entre les taux sériques de folates et les polymorphismes génétiques dans les gènes de la voie des folates : bio-marqueurs de l'agressivité du cancer de la prostate Les gènes Nutr Pages 199 - 207 .

Jacopin S. (2018). Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Qu'est ce qu'un cancer hormono dépendant !.

Jagomagi T, Nikopensius T, Krjutskov K, Tammekivi V, Viltrop T, Saag M, et al. (2010). MTHFR et MSX1 contribuent au risque de fente labiale / palatine non syndromique *Eur J Oral Sciences* .Pages 13 – 220.

Jha D. N, et Jana D. (2020). Evaluation of prostate specific antigen levels and its correlation with histopathological findings at DMC, Laheriasarai, Bihar. *International Journal of Scientific Research*. Pages 2277 – 8179.

Khoury S. (2002). Cancer de la prostate hormone-indépendant. Pages 7-18.

Références

Karagas MR et al. (2005).Methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) variants and bladder cancer : A population-based case control study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* .Pages 321-327.

Kleinclauss F, Pierre G, Planète M. Association Française D'Urologie (AFU) . CHAPITRE 16 - TUMEURS DE LA PROSTATE.

King N, Desmarattes K, Honeywell M. S, Larose-Pierre M, Carter C, Tolbert M, et al. (2020).Sangia Total PSA Test. *Men's Health*. Pages 32-36.

Lainé P. (2015). Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration [Thèse de doctorat, Université de Lorraine, France].

Lacave R, Lrsen CJ, Robert J. (2005).Cancérologie fondamentale. France. Pages 165-172.

Lamy J. P. (2016). Biomarqueurs pronostiques sériques, urinaires et tissulaires dans la prise en charge du cancer de la prostate.

Leclerc D, Rozen R.(2007). Molecular genetics of MTHFR: polymorphisms are not all benign. *Med Sci (Paris)*. Pages 297–302.

Lin J et al. (2004).Polymorphisms of folate metabolic genes and susceptibility to bladder cancer : a case-control study. *Carcinogenesis* ;25 : 1639-47.

Liu J, Prager - van der Smissen W. J. C, Collée J. M, Bolla M. K, Wang Q,

Lorenzo D, Botto D , Yang Q. (2003).5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) Gene Variants and Congenital Anomalies. *Epidemiol* (2000) May; 1;151(9):862-877 ; **ROBIEN K. , CORNELIA M. , ULRICH C.** 5, 10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms and Leukemia Risk. *Epidemiol* 157 (7) :571-82.].

López-Cortés A, Jaramillo-Koupermann G, Muñoz MJ, Cabrera A, Echeverría C, Rosales F, et al. (2013). Polymorphismes génétiques dans les gènes MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G) et MTRR (A66G) associés aux caractéristiques pathologiques du cancer de la prostate dans la population équatorienne *Am J Med Sci* .Pages 447 – 454.

Références

- Lopez-Vakar F, et True L. D.** (2019). Prostate Cancer :Pathology and Genetics. Reference Module in Biomedical Sciences, 3, 299-310.
- Loprenzo D, Botto D, et Yang Q.** (2000). 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) Gene Variants and Congenital Anomalies. Epidemiol Pages 862-877.
- Mandal A MD .** (2018). NEWS MEDICAL LIFE SCIENCES .Etat précancéreux de la prostate .
- Margel D.** (2017).Cancer de la prostate. BMT open France.
- Martin YN, Salavaggione OE, Eckloff BW, et al.** (2006). Human methylenetetrahydrofolatereductase pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics. Pharmacogenet Genomics.Pages 265-77.
- Maruti S.S, Ulrich C. M, Jupe E. R, et E.** (2009).White, « MTHFR C677T and postmenopausal breast cancer risk by intakes of one-carbon metabolism nutrients: a nested case-control study », Breast Cancer Res.
- Michailidou, K et al.** (2020). Germline HOXB13 mutations p.G84E and p.R217C do not confer an increased breast cancer risk. Scientific Reports, Scientific Reports.Pages 1-10.
- Medjani S.** (2019).Gènes de prédisposition au cancer prostatique [Thèse de doctorat, Université des Frères Mentouri Constantine, Algerie].
- Mignard J.-P.** (2010) .La biopsie de prostate Prostate biopsy Centre hospitalier privé, Saint-Brieuc, France .
- Mikropoulos C, Selkirk C. G. H, Saya S, Bancroft E, Vertosick E, Dadaev T, et al.** (2018). Prostate-specific antigen velocity in a prospective prostate cancer screening study of men with genetic predisposition. British Journal of Cancer.Pages 266-276.
- Mine S, Cicek 1, Nora L N, Li L , David V C, Graham C,John S W .** (2004).Relationship between methylenetetrahydrofolatereductase C677T and A1298C genotypes and haplotypes and prostate cancer risk and aggressiveness Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.
- Moll S, Varga EA.** (2015) .Homocysteine and MTHFR mutation .Circulation.
- Mongiat-Artus, P., Paillaud, E., Caillet, P., Albrand, G., et Neuzillet, Y.** (2019). Spécificités gériatriques du cancer de la prostate. Progrès en Urologie.Pages 828-839.

Références

Musulmanoglu MH, Tepeli E, Demir S, Uludag A, Uzun D, Atli E, Canturk KM, Ozdemir M, Turgut M. (2009).The analysis of the relationship between A1298C and C677T polymorphisms of the MTHFR gene with prostate cancer in Eskisehir population. *Genet Test Mol Biomarkers*. Pages 641–645.

Neandder A, Correia J, Photochem Photobiol B. (2020) .Detection of prostate cancer by Raman spectroscopy: A multivariate study on patients with normal and altered PSA values.

Nelson J.-B, Udan M.-S, Guruli G, Pflug B.-R .(2005). Endothelin-1inhibits apoptosis in prostate cancer 0

Nowacka-Zawisza M, et Wiśnik, E. (2017). DNA methylation and histone modifications as epigenetic regulation in prostate cancer. *Oncology Reports*. Pages 2587-2596.

Organisation mondial de santé (OMS). (2016). manuel de prise en charge de cancer de la prostate. *extranet.who.int.Consultémai2020*, à l'adresse :

https://extranet.who.int/ncdccs/Data/DZA_D1_manuel%20Prostate%202702.pdf

Pang B, Zhu Y, Ni J, Thompson J, Malouf D, Bucci J, et al. (2020). Extracellular vesicles: the next generation of biomarkers for liquid biopsy-based prostate cancer diagnosis. *Theranostics*.Pages 2309-2326.

Procure.ca. (2019). Facteurs de risques du cancer de la cancer .

Prostate.fr. (2013).Facteurs de risques du cancer de la prostate .

Qarro O, Ghoundale K, Bazine M, Asseban M, Najoui J, Samir Y, Ouhbi A, Beddouch M, Lezrek M. (2012) .Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: what is the correlation? .*Alami Clinique Urologique, Hôpital Militaire Moulay Ismail, Meknès, Maroc* . VPages 183-188.

Raphael S, Antoinette L, et Brigitte Debuire. (2005).MTHFR (5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase) .*Service de Biochimie et Biologie moléculaire, Hopital Paul Brousse, Faculte de Medecine* .

Rebillard X et Ruffion A. (2005).Chirurgie cancer de la prostate : ultrasons de haute fréquence (HIFU) dans le traitement du cancer de la prostate .

Références

- Reveiller M.** (2008). Etude du ligand TRAIL et ses récepteurs dans la prostate normale. Thèse doctorat. Université Claude Bernard, Lyon.
- Robien K, Cornelia M, Ulrich C.** (2003). 5, 10-Méthylentetrahydrofolate Reductase Polymorphisms and Leukemia Risk.
- Roupret M, Perlemuter G, AFU.** (2007). Urologie. Consensus. Dépistage individuel du cancer de la prostate. Recommandation de l'AFU. Editions Masson. Page 97.
- Rozet F, Hennequin C, Beauval J. B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al.** (2018). Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU— Actualisation 2018–2020 : Cancer de la prostate. Pages 79-130.
- Ruaux N .** (2014). Cancer et environnement : Les Cahier de la recherche (santé , environnement, Travail).
- Safarinejad M, Shafiei N, Safarinejad S.** (2010) . Relation entre trois polymorphismes du gène de la méthylentetrahydrofolate réductase (MTHFR C677T, A1298C et G1793A) et le risque de cancer de la prostate: une étude cas-témoins Prostate .Pages 1645 - 1657 .
- Saffroy R, Lemoine A, Debuire B.** (2005). MTHFR (5,10-Méthylentetrahydrofolate reductase). Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol .
- Salomon L.** (2014). Le score de Gleason pour les nuls. Progrès en Urologie-FMC. Pages 13- 15.
- Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormie L, Cornud F, et al.** (2010). Recommandations en onco-urologie : cancer de la prostate. progrès en urologie. Pages 217-251.
- Sazci A, Ergul E, Kucukali I, Kara I, G.** (2005). Kaya Association des polymorphismes C677T et A1298C du gène de la méthylentetrahydrofolate réductase avec la schizophrénie: l'association est significative chez l'homme mais pas chez la femme Prog Neuro psycho pharmaco IBiol Psychiatry. Pages 1113 – 1123
- Selzer RR, Rosenblatt DS, Laxova R, Hogan K .** (2003). Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-méthylentetrahydrofolate reductase deficiency. Pages 45-50.
- Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS.** (2000). Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. J Clin Oncol .

Références

- Shen Z, Zhou L, Zhang C, et Xu J.** (2020). Reduction of circular RNA Foxo3 promotes prostate cancer progression and chemoresistance to docetaxel. *Cancer letters*. Pages 88-101.
- Shuaili X et Li Z.** (2020). Association entre le polymorphisme du gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase rs1801131 A/C et la susceptibilité des tumeurs urinaires.
- Simmons MN, Stephenson AJ, et Klein EA.** (2007). Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy.
- Soulié M, et al.** (2004). Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. Pages 913- 955,
- Soulié M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Grosclaude P.** (2007). Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Recommandations en onco-urologie. *Cancer de la prostate*.
- Thuret R.** (2003). Classification TNM du cancer de la prostate .
- Tonetti C, Saudubray JM, Echemme B, et al.** (2003). Relations between molecular and biological abnormalities in 11 families from siblings affected with methylenetetrahydrofolatereductase deficiency.
- Ueland PM, et Rozen R(eds).** (2005) .MTHFR polymorphisms and disease. Georgetown :Landes Bioscience/EureKah .com .Page 210 .
- Upendra Y, Pradeep K, et Vandana R.** (2016). Review Role of MTHFR A1298C gene polymorphism in the etiology of prostate cancer: A systematic review and updated meta-analysis . Human Molecular Genetics Laboratory, Department of Biotechnology, VBS Purvanchal University, Jaunpur . Pages 141-148.
- Urano W, Taniguchi A, Yamanaka H, et al.** (2002). Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolatereductase gene were associated with both the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus and haplotype analyses. *Pharmacogenetics* .
- Vidal .** (2019). L'intelligence médicale au service du soin . les facteurs de risques du cancer de la prostate .
- Vidal .** (2021) . L'intelligence médicale au service du soin . Les symptômes et l'évolution du cancer de la prostate .

Références

- Visvader JE.** (2011).Cellules d'origine cancéreuse. Pages 314–322,
- Wang G, Zhao D, Sprin D. J, et DePinho R. A.** (2018). Genetics and biology of prostate cancer. *Genes & Development*. Pages 1105-1140.
- Wang Zhu A , Mitrofanova A, Bergren S K, Abate-Shen C, Cardiff R, Califano A, Shen M.** (2013).*Nat Cell Biol* . Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons .L'analyse de la lignée des cellules épithéliales basales révèle leur plasticité inattendue et soutient un modèle de cellule d'origine pour l'hétérogénéité du cancer de la prostate .Pages 274-83.
- Wei Q, Huang W. H, Lv S. D, Wang H. Y, Yu X. P, Zhai Q. L, et al.** (2020). Integrative molecular characterization of Chinese prostate cancer specimens. *Asian Journal of Andrology*. Pages 162-168.
- Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S.A.** (2000) . Second Genetic Polymorphism in Methylene tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Associated with Decreased Enzyme Activity, *Molecular Genetics and Metabolism* .Pages 169-172 .
- XL L et JH X.** (2012).MTHFR polymorphisme and the risk of prostate cancer , a meta-analysis of case-control studies . *Prostate cancer* .
- Xin L.** (2019).Cells of Origin for Prostate Cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*.
- Yegnasubramanian S, De Marzo A. M, et Nelson W. G.** (2018).Prostate Cancer Epigenetics : From Basic Mechanisms to Clinical Implications. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*.Pages 1-21.
- Yohann L, Guillaume M, Elodie K, Clément B, Noémie G, Antoine T V .** (2018). Synthèse Défaut de réparation de l'ADN : nouvelle piste thérapeutique pour le cancer de prostate métastatique DNA damage repair: An emerging strategy in metastatic prostate cancer .Pages 944-954.
- Zhen J T, Syed J, Nguyen K. A, Leapman M S, Agarwal N, Brierley K.\$, et al.** (2018). Genetic testing for hereditary prostate cancer : Current status and limitations. *Cancer*, 124(15), 3105-3117.
- Zhong C, Ligu W, Qianben W, Wei L .** (2010). Histone modifications and chromatin organization in prostate cancer .

RESUMES

Résumé

Résumé

Plusieurs facteurs interviennent dans la survenue du cancer de la prostate (CaP) parmi eux les facteurs de risque environnementaux et génétique. Notre étude s'inscrivait dans le but d'étudier un des facteurs de risque génétiques et de clarifier s'il existe ou non une association entre polymorphisme A1298C du gène MTHFR et le CaP.

Notre étude est une étude cas-témoins menée sur 44 sujets. Le génotype du polymorphisme A1298C du gène MTHFR était réalisé par PCR-RFLP.

Le résultat de notre travail a montré l'absence d'association entre le polymorphisme A1298C de la MTHFR et le cancer prostatique que soit pour le génotype AC (OR=0.82,P=0.78) ou pour le génotype le génotype CC(OR=1.38,P=0.80).

Ces résultats ne peuvent pas être confirmatifs, une étude plus large est nécessaire pour vérifier nos résultats, en plus il sera utile de prendre en considération d'autres facteurs de risques génétique et environnementaux plus sensibles.

Mots clés : Cancer de la prostate, facteurs de risque, MTHFR, polymorphisme, A1298C, PCR-RFLP.

Résumé

Abstract

Several factors are involved in the occurrence of prostate cancer (CaP) among them environmental and genetics risk factors. Our study was carried out with the aim of studying one of the genetics risk factors and to clarify whether or not there is an association between A1298C polymorphisms of the MTHFR gene and CaP.

Our study is a case-control study carried out on 44 subjects. The genotyping of the MTHFR gene was carried out by PCR-RFLP.

The result of our work showed the absence of association between the A1298C polymorphisms of MTHFR and prostate cancer, whether for the AC genotype (OR=0.82, P=0.78) or for the CC genotype (OR=0.82,P=0.78) or for CC genotype(OR=1.38,P=0.80).

The result cannot be confirmatory, a larger study is needed to verify our results, in addition it will be useful to take into account other more sensitive genetics and environmental risk factors.

Keywords : Prostate cancer, risk factors ,MTHFR, polymorphisms, A1298C, PCR-RFLP.

Résumé

ملخص

هناك عدة عوامل متورطة في حدوث سرطان البروستاتا (CaP) من بينها عوامل الخطر البيئية و الوراثة. تم إجراء دراستنا بهدف دراسة احد عوامل الخطر الجينية وتوضيح مادا كان هناك ارتباط أم لا بين تعدد الأشكال A1298C لجين MTHFR و CaP.

دراستنا عبارة عن دراسة حالات و شواهد أجريت على 44 شخصا. تم إجراء التتميط الجيني لتعدد الأشكال A1298C لجين MTHFR بواسطة PCR-RFLP.

أظهرت نتائج عملنا عدم وجود ارتباط بين تعدد الأشكال A1298C لجين MTHFR وسرطان البروستاتا.سواء بالنسبة للنمط الجيني (OR= 0.82, P=0.78) AC أو للنمط CC (OR=1.38, P=0.80).

لايمكن أن تكون هذه النتائج مؤكدة فهناك حاجة الى دراسة اكبر للتحقق من نتائجنا بالإضافة إلى انه سيكون من المفيد مراعاة عوامل الخطر الوراثية و البيئية الأخرى الأكثر حساسية.

الكلمات الرئيسية : سرطان البروستاتا , عامل الخطر, تعدد الأشكال , A1298C , PCR-RFLP

ANNEXES

Annexes

Annexe 1

Tableau représentant les modèles du système Gleason

Modèle de Gleason 2005 (Epstein, 2018 ; Rice-Stitt et al, 2020 ; Robinson et al, 2018)	
Grade 1	Maintenant reconnu comme étant une adénose (affection bénigne) caractérisée par des nodules complètement circonscrits de glandes serrées uniformes.
Grade 2	Caractérisé par des nodules circonscrits de petits acini avec une certaine variation de taille
Grade 3	Les « cellules individuelles » ne sont pas autorisées dans le modèle, c'est le motif le plus fréquemment rencontré, il se compose de glandes individuelles de taille variable qui sont bien formées et discrètes.
Grade 4	C'est le deuxième motif le plus fréquemment rencontré et peut-être le plus hétérogène, un groupe de glandes complexes, mal définies et avec une lumière glandulaire mal formée, qui sont soit cribriformes, fusionnées ou gloméruloïde serait un motif de Gleason 4.
Grade 5	Le motif architectural le moins différencié et par conséquent le plus agressif, se compose de cellules malignes en feuilles, en cordons ou en cellules individuelles Bien que l'on observe généralement une comédonécrose avec des nids solides, et des carcinomes avec une nécrose bien développée.
Modèle de Gleason 2014 (Bulten et al, 2020 ; Rice-Stitt et al, 2020 ; Robinson et al, 2018)	
Groupes de notes 1	Score de Gleason ≤ 6 . regroupe uniquement des glandes individuelles discrètes bien formées et bénéficient du meilleur pronostic global
Groupes de notes 2	Score de Gleason $3 + 4 = 7$ (majorité de grade 3). Regroupe des glandes majoritairement bien formées avec une moindre composante de glandes mal formées, fusionnées ou cribriformes.
Groupes de notes 3	Score de Gleason $4 + 3 = 7$ (majorité de grade 4), glandes principalement mal formées, fusionnées ou cribriformes avec une moindre composante de glandes bien formées.
Groupe de notes 4	Toutes les combinaisons de score de Gleason 8 ($3 + 5 = 8$, $5 + 3 = 8$ ou $4 + 4 = 8$) Uniquement glandes mal formées, fusionnées ou cribriformes, Glandes majoritairement bien formées avec une composante inférieure sans glandes ou manque principalement de glandes avec une moindre composante de glandes bien formées.
Groupe de notes 5	Score de Gleason de 9 à 10 constituent le pire pronostic GG5 ; manque de formation de glandes (ou avec nécrose) avec ou sans glandes mal formées, fusionnées ou cribriformes.

Annexes

Annexe 2

Tableau représentant les modèles des classification TNM

Classification clinique 2016 (Rozet *et al.*, 2018)

T	tumeur primitive
T0	tumeur primitive non retrouvée
T1	tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ou non visible à l'imagerie
	<ul style="list-style-type: none">• T1a : < 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason 6 ou absence de grade 4 ou 5• T1b : > 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason 7 ou présence de grade 4 ou 5• T1c : découvert sur une biopsie par élévation du PSA
T2	tumeur limitée à la prostate
	<ul style="list-style-type: none">• T2a : atteignant la moitié d'un lobe ou moins• T2b : atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes• T2c : atteignant les deux lobes
T3	extension au-delà de la prostate
	<ul style="list-style-type: none">• T3a : extension extra-prostatique uni- ou bilatérale• T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
T4	fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne).
N	GANGLION régionaux
Nx	Nx : non évalués
N0	N0 : absence métastase
N1	N1 : atteinte ganglionnaire régionale
N1mi	N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm
M	MÉTASTASE a distance
Mx	Mx : métastase a distance non évaluées

Annexes

M0	M0 : absence de métastase à distance
M1	M1 : métastase a distance
	<ul style="list-style-type: none"> • M1a ganglions non régionaux • M1b dans les os • M1c autres sites avec ou sans atteintes osseuses

Classification anatomopathologique (pTNM) (Rozet et *al.*, 2018)

PT0	Absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
	T : tumeur primitive
pT	Pas de classification pT pour ce stade
PT2	Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
	<ul style="list-style-type: none"> • pT2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins • pT2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe • pT2c : Atteinte des deux lobes
PT3	Extension au-delà de la capsule
	<ul style="list-style-type: none"> • T3a : Extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale incluant le col vésical • T3b : Extension aux vésicules séminales (uni- ou bilatérale)
PT4	Extension aux organes adjacents (sphincter urétral externe, rectum, muscles releveurs de l'anus, paroi pelvienne)

Annexes

Annexes 3

Tableau représente la classification des groupes pronostiques du CaP

Group	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
	T1-2a	N0	M0	X	X
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10<20	≤6
	T2a	N0	M0	<20	≤7
	T2b	N0	M0	<20	≤7
IIB	T2b	N0	M0	X	X
	T2c	N0	M0	Any	Any
	T1-2	N0	M0	≥20	Any
	T1-2	N0	M0	Any	≥8
III	T3a-b	N0	M0	Any	Any
IV	T4	N0	M0	Any	Any
	Any	N1	M0	Any	Any
	Any	Any	M1	Any	Any

Annexes

Annexe 4

Loci de susceptibilité courants pour CaP identifiées par GWAS (Goh *et al.*, 2012)

Locus	SNP	RAF ^a	Per allele OR ^a	Nearby genes	Reference
2p11	rs10187424	0.41	0.92(0.89–0.94)	<i>GGCX/VAMP8</i>	[21]
2p15	rs721048	0.19	1.15(1.10–1.21)	Intronic in <i>EHBP1</i>	[18]
2p21	rs1465618	0.23	1.08(1.03–1.12)	Intronic in <i>THADA</i>	[14]
2p24	rs13385191	0.44	1.15(1.10–1.21)	Intronic in <i>C2orf43</i>	[24]
2q31	rs12621278	0.06	0.75(0.70–0.80)	Intronic in <i>ITGA6</i>	[14]
2q37	rs2292884	0.25	1.14(1.09–1.19)	<i>MLPH</i>	[21,22]
3p12	rs2660753	0.11	1.18(1.06–1.31)		[15]
3q21	rs10934853	0.28	1.12(1.08–1.16)	Intronic in <i>EEFSEC</i>	[16]
3q23	rs6763931	0.45	1.04(1.01–1.07)	Intronic in <i>ZBTB38</i>	[21]
3q26	rs10936632	0.48	0.90(0.88–0.93)	<i>CLDN11/SKIL</i>	[21]
4q22	rs17021918	0.34	0.90(0.87–0.93)	Intronic in <i>PDLIM5</i>	[14]
4q22	rs12500426	0.46	1.08(1.05–1.12)	Intronic in <i>PDLIM5</i>	[14]
4q24	rs7679673	0.45	0.91(0.88–0.94)	<i>TET2</i>	[14]
5p12	rs2121875	0.34	1.05(1.02–1.08)	Intronic in <i>FGF10</i>	[21]
5p15	rs2242652	0.19	0.87(0.84–0.90)	Intronic in <i>TERT</i>	[21]
5p15	rs12653946	0.44	1.26(1.20–1.33)	<i>IRX4</i>	[24]
6p21	rs130067	0.21	1.05(1.02–1.09)	Missense coding in <i>CCHCR1</i>	[21]
6p21	rs1983891	0.41	1.15(1.09–1.21)	Intronic in <i>FOXP4</i>	[24]
6q22	rs339331	0.37	1.22(1.15–1.28)	Intronic in <i>RFX6</i>	[24]
6q25	rs9364554	0.29	1.17(1.08–1.26)	Intronic in <i>SLC22A3</i>	[15]
7p15	rs10486567	0.77	0.74(0.66–0.83)	Intronic in <i>JAZF1</i>	[25]
7q21	rs6465657	0.46	1.12(1.05–1.20)	Intronic in <i>LMTK2</i>	[15]
8p21	rs2928679	0.42	1.05(1.01–1.09)	<i>SLC25A37</i>	[14]
8p21	rs1512268	0.45	1.18(1.14–1.22)	<i>NKX3.1</i>	[14]
8q24	rs1447295	0.11	1.62		[13]
8q24	rs6983267	0.50	1.26(1.13–1.41)		[26]
8q24	rs16901979	0.09	1.79(1.36–2.34)		[17]
8q24	rs10086908	0.30	0.87(0.81–0.94)		[12]
8q24	rs12543663	0.31	1.08(1.00–1.16)		[12]
8q24	rs620861	0.37	0.90(0.84–0.96)		[12]
9q33	rs1571801	0.25	1.27(1.10–1.48)	Intronic in <i>DAB2IP</i>	[27]
10q11	rs10933994	0.40	1.25(1.17–1.34)	Promoter of <i>MSMB</i>	[15,25]
10q26	rs4962416	0.27	1.20(1.07–1.34)	Intronic in <i>CTBP2</i>	[25]
11p15	rs7127900	0.20	1.22(1.17–1.27)		[14]
11q13	rs7931342	0.49	0.84(0.79–0.90)		[15,25]
12q13	rs10875943	0.31	1.07(1.04–1.10)	<i>TUBA1C/PRPH</i>	[21]
12q13	rs902774	0.15	1.17(1.11–1.24)	<i>KRT8</i>	[22]
13q22	rs9600079	0.38	1.18(1.12–1.24)		[24]
17q12	rs4430796	0.49	1.22(1.15–1.30)	Intronic in <i>HNF1B</i>	[19]
17q12	rs11649743	0.80	1.28(1.07–1.52)	Intronic in <i>HNF1B</i>	[23]
17q21	rs7210100	0.05	1.51(1.35–1.69)	Intronic in <i>ZNF652</i>	[20]
17q24	rs1859962	0.46	1.20(1.14–1.27)		[19]
19q13	rs2735839	0.15	0.83(0.75–0.91)	<i>KLK3/KLK3</i>	[15]
22q13	rs5759167	0.47	0.86(0.83–0.88)	<i>BIL/TTL1</i>	[14]
Xp11	rs5945619	0.36	1.19(1.07–1.31)	<i>NUDT11</i>	[15,18]
Xq12	rs5919432	0.19	0.94(0.89–0.98)	<i>AR</i>	[21]

Annexes

Annexe 5

FICHE DE RECUEIL D'INFORMATION / TEMOIN (HOMME)

CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

Nom :.....

Prénom :.....

Date/lieu de naissance :.....

Lieu d'habitat : Urbain Rural

Etat civil : célibataire marié divorcé veuf

Enfants : OUI NON Si oui, préciser le nb d'enfants (inclure les enfants décédés) :...

Niveau d'étude : analphabète primaire moyen secondaire supérieur

Profession : actif retraité chômeur étudiant

Si actif ou retraité, préciser l'activité principale :

CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES

Poids actuel :..... Kg Taille:Cm

MODE DE VIE

Consommation du tabac :

Fumeur : OUI NON Si Oui,.....paquet/j, depuis.....ans

Ancien fumeur : OUI NON Si Oui,.....paquet/j, durée.....ans

Consommateur du tabac à chiquer : OUI NON Si Oui, préciser, fois/j, depuis.....ans

Ancien consommateur du tabac à chiquer : OUI NON Si Oui, préciser,fois/j, durée.....ans

Consommation d'alcool :

Actuellement : OUI NON Si Oui, préciser, ...fois/mois, depuis.....ans

Au passé : OUI NON Si Oui, préciser, ...fois/mois, durée.....ans

Consommation de caféine : OUI NON Si Oui, préciser, ...tasse/j

Exposition à certains produits : OUI NON

Si OUI, préciser : pesticides herbicides métaux lourds produits chimiques

Durée de l'exposition :..... ans

ANTECEDENTS MEDICAUX FAMILIAUX : OUI NON

Si Oui, préciser :

.....

Annexes

Annexe 6

Méthode d'extraction d'ADN au NaCl

I. Préparation des leucocytes

1^{er} lavage

1. Dans un tube Falcon de 50 ml mettre le sang et compléter à 25 ml avec du TE 20:5 laisser 10 min dans la glace à -18°C
2. Centrifuger 10 min à 3900g (3800 rpm)
3. Aspirer le surnageant avec la trompe à vide sans décoller le culot leucocytaire contenu au fond de la paroi du tube

2^{eme} lavage

4. Ajouter quelques ml de TE 20 :5 au culot et le remettre en suspension avec une pastille stérile.
5. Compléter à 25 ml avec du TE 20 :5 et laisser 10 min dans la glace à -18°C.
6. Centrifuger dans les mêmes conditions que la première fois.
7. Aspirer le surnageant avec une trompe à vide : Obtention d'un culot des leucocytes
(**N.B** : si on veut s'arrêter à ce niveau les mettre dans un tube nunc de 1.5 ml avec du TE10 :1 et les conserver à -20° dans le frigo pendant plus d'un an pour une extraction ultérieure)

II. Extraction de l'ADN

1. Transvaser le culot de leucocytes dans un tube Falcon de 15 ml
2. Ajouter 3 ml de tampon de lyse (NaCl 400 mM, EDTA 2mM, Tris 10Mm, pH=8.2) en dilacérant le culot avec une passette stérile
3. Ajouter 200 µl de détergent anionique SDS à 10% pour la lyse des leucocytes, l'inhibition de la nucléase, la dénaturation des protéines et l'activation de la protéinase K
4. Ajouter 100 µl de protéinase K à 10 mg /ml
5. Agiter le tube sur une roue à 37°C une nuit
6. Le lendemain refroidir dans la glace pendant 10min
7. Ajouter 1 ml de NaCl 4 M et agiter vigoureusement à la main
8. Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines)
9. Centrifuger 15 min à 2500 rpm
10. Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 15 ml. Ajouter 2 fois son volume

Annexes

d'éthanol absolu préalablement refroidi (environ 8 ml) et agiter en retournant le tube plusieurs fois : la pelote d'ADN se forme

11. Laisser éventuellement 30 min à -20°C si la pelote ne se forme pas
12. Récupérer la pelote d'ADN avec une pipette pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70%.
13. Mettre la pelote dans un tube nunc

III. Solubilisation

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

Annexes

Annexe 7

Préparation des solutions

-TE 20:5 : (Tris 20mM, EDTA 5Mm, pH 7.5) auto clavé.

Tris : 2.422g /l

EDTA : 1.86g/l gsp 1L

-TE 10:1 : (Tris 10mM, EDTA 1Mm, pH 7.4) auto clavé.

Tris : 0.606 g

EDTA : 0.1869 g gsp 500 ml.

-Tampon de lyse : NaCl 400 mM.

Tris : 10mM

EDTA : 2mM.

pH8.2

-SDS 10%

-Protéinase K : 10mg/ml

-NaCl 4M

-Ethanol absolu

Année universitaire : 2020-2021

Présenté par : AYADI Khawla
DREIBINE Douaa

Titre
Implication du polymorphisme A1298C du gène
***MTHFR* dans la survenue du cancer de la prostate.**

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Plusieurs facteurs interviennent dans la survenue du cancer de la prostate (CaP) parmi eux les facteurs de risque environnementaux et génétique. Notre étude s'inscrivait dans le but d'étudier un des facteurs de risque génétique et de clarifier s'il existe ou non une association entre polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* et le CaP.

Notre étude est une étude cas-témoins menée sur 44 sujets. Le génotype du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* était réalisé par PCR-RFLP.

Le résultat de notre travail a montré l'absence d'association entre le polymorphisme A1298C de la *MTHFR* et le cancer prostatique que soit pour le génotype AC(OR=0.82,P=0.78) ou pour le génotype CC(OR=1.38,P=0.80).

Ces résultats ne peuvent pas être confirmatifs, une étude plus large est nécessaire pour vérifier nos résultats, en plus il sera utile de prendre en considération d'autres facteurs de risques génétique et environnementaux plus sensibles.

Mots-clefs : Cancer de la prostate, facteurs de risque, *MTHFR*, polymorphisme, A1298C, PCR-RFLP.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Président du jury : Dr SEMMAME Ouarda (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : Dr SADRATI Khadidja (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Examinateur : Dr ZIADA Hadia (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).