



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé

Facteurs de risque et polymorphisme T3801C du gène *CYP1A1* associés au cancer de la prostate

Présenté et soutenu par : ZIDOUNE Housna

Le : 19/06/2016

Jury d'évaluation

Présidente du jury : BENCHERIET Reguia

MCA - UFM Constantine

Rapporteur : REZGOUNE-CHELLAT Djalila

MCA - UFM Constantine

Examinatrice : CHAOUI-KHEROUATOU Nawel

MCA - UFM Constantine

*Année universitaire
2015 - 2016*

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

قال تعالى { يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ } المجادلة: 11

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

Remerciement

Ma reconnaissance et mes remerciements vont en premier lieu à mon encadreur, Madame **REZGOUNE-CHELLAT. D**, Maître de conférences A à l'Université des frères Mentouri Constantine, pour son professionnalisme, ses précieux conseils scientifiques, sa générosité, sa disponibilité, et surtout sa patience pendant la rédaction de ce travail sans elle, je n'aurais pu mener à bien mon investigation.

Je tiens à remercier Madame **BENCHERIET. R**, Maître de conférences A à l'Université des frères Mentouri Constantine, pour avoir accepté de juger ce travail et m'honorer par sa présidence du jury.

Mes remerciements vont également à Madame **CHAOUI-KHEROUATOU. N**, Maître de conférences A à l'Université des frères Mentouri Constantine, pour avoir accepté d'examiner mon travail et avoir fait l'honneur de siéger au jury de ma soutenance.

J'adresse mes remerciements à Madame **SATTA. D**, Professeur à l'Université des frères Mentouri Constantine, responsable de la filière de génétique, pour sa générosité, sa bonté, son dévouement et ses encouragements durant mon parcours. Je tiens à remercier également, tous les enseignants de l'équipe de formation, pour la richesse et la qualité de leurs enseignements et leurs grands efforts qui ont été déployés pour assurer à leurs étudiants une formation de qualité et d'actualité. Qu'ils trouvent ici, en mon nom, ma reconnaissance la plus sincère. Je cite particulièrement Monsieur **REZGOUNE. M** pour m'avoir orienté vers la génétique dont je ne vais pas le regretter.

Je remercie chaleureusement Madame **MEDJANI. S** pour toute l'aide qu'elle m'a apportée tout au long de mon stage pratique.

Mes remerciements vont à toutes les personnes qui ont contribué de près et de loin à la réalisation de ce mémoire de Master.

Dédicaces

**Je dédie ce travail à ces personnes qui m'ont aidé
et soutenu durant tout mon parcours universitaire**

Mes parents

Pour votre amour inconditionnel.

Pour tous vos sacrifices, courages et patiences.

Pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis.

En témoignage de mon éternelle reconnaissance.

Mon frère Idriss

Pour ta compréhension, ton soutien, ta tendresse.

Que tu trouves ici l'expression de mon amour et ma profonde admiration.

Que Dieu te protège et te prête la paix et mille souhaits pour les jours à venir.

Ma sœur Mouni, mon beau-frère Nadir et ma nièce Baya

Pour vos encouragements et motivations.

**Vous m'avez inspiré, aidé non seulement pour ce projet mais durant toute mon
parcours.**

Que Dieu bénisse votre union et vous apporte joie et prospérité.

Mami, mes tantes, oncles, cousins, cousines et amis

Qui m'ont aidé de près ou de loin.

Qui ont toujours su m'offrir leurs encouragements, compréhension et affection.

Tendrement Housna

Table des matières

Remerciement et dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1

Partie bibliographique

CHAPITRE I. Prostate

1. Anatomie de la prostate	2
1.1 Anatomie zonale de la prostate	2
2. Histologie de la prostate	4
2.1 Tissu glandulaire	4
2.2 Stroma prostatique	4
3. Physiologie de la prostate	5
4. Pathologies prostatiques	6
4.1 Prostatites	6
4.2 Hyperplasie Bénigne de la Prostate (HBP)	7
4.3 Cancer de la Prostate (CaP)	7

CHAPITRE II. Cancer de la prostate

1. Histoire naturelle du cancer de la prostate	8
2. Epidémiologie	8
3. Facteurs de risque	9
3.1 Age	9
3.2 Facteurs génétiques	9
3.3 Facteurs héréditaires et familiaux	9
3.4 Facteurs de croissance	9
3.5 Facteurs nutritionnels	9
3.6 Obésité	10
3.7 Tabac	10
3.8 Alcool	10
3.9 Pesticides	10
4. Anatomopathologie du cancer de la prostate	10
4.1 Lésions précancéreuses	10
4.2 Extension	11
4.3 Facteurs d'agressivité tumorale	13
5. Symptômes du cancer de la prostate	13
5.1 Troubles mictionnels	13

5.2 Douleurs	13
5.3 Autres symptômes	14
6. Dépistage	14
6.1 Interrogatoire	14
6.2 Toucher rectal	14
6.3 Dosage du PSA total	14
6.4 Biopsie	15
6.5Autres biomarqueurs de détection du cancer de la prostate	15

CHAPITRE III. Cancer de la prostate et génétique

1. Formes héréditaires et familiales du cancer de la prostate	16
1.1 Gènes de prédisposition	17
1.2 Cancer de la prostate et autres cancers	18
2. Forme sporadique du cancer de la prostate	18
2.1 Altérations cytogénétiques et pertes d'hétérozygoties	18
2.2 Altérations épigénétiques	19
2.3 Altérations génétiques	20
3. CYP1A1	22
3.1 famille CYP1	23
3.2 Enzyme CYP1A1	23
3.3 Gène CYP1A1	23

CHAPITRE IV. Diagnostic et traitement

1. Diagnostic du cancer de la prostate	25
1.1 Echographie endorectale de la prostate	25
1.2 Scanner abdomino-pelvien	25
1.3 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	25
1.4 Scintigraphie osseuse	25
2. Traitements du cancer de la prostate	25
2.1 Traitement des cancers prostatiques localisés	25
2.2 Traitement des cancers prostatiques métastatique	26

Partie pratique

I. Patients et méthodes

1. Patients et témoins	27
1.1 Recrutement des sujets	27
1.2 Prélèvement sanguin	27
2. Méthodes	28
2.1 Extraction de l'ADN génomique	28
2.2 Génotypage du polymorphisme T3801C du CYP1A1	29
2.3 Etude statistique	33

II. Résultats et discussion

1. Etude transversale cas-témoins	35
---	----

1.1 Age	35
1.2 Statut tabagique	36
2. Etude descriptive des patients	37
2.1 Antécédents familiaux	37
2.2 Profession	38
2.3 Critères cliniques et biologiques	39
3. Etude analytique cas-témoins des profils génotypiques et alléliques du polymorphisme T3801C du gène CYP1A1	42
Conclusion et perspectives	46
Références bibliographiques	47
Annexes	
Résumé	

Liste des abréviations

ADN :	Acide Désoxyribo Nucléique
AhR :	Récepteur Aryl hydrocarbone
APC :	Adenomatous Polyposis Coli
ARN :	Acide Ribo Nucléique
ARNT:	AhR Nuclear Translocation
BBP :	Bleu de Bromo Phénol
BCL-6:	B-Cell Lymphoma-6
BRCA1 :	Breast Cancer 1
BRCA2:	Breast Cancer 2
CaP :	Cancer de la Prostate
CAPB:	CAncer Prostate and Brain
CCL7:	C-C motif Ligand 7
CCR3:	CC-chemokine Receptor 3
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CMR :	Cancérogènes Mutagènes Reprotoxiques
c-MYC:	cellular-MYelo-Cytomatosi
CpG:	Cytosine-phosphate–Guanine
CYP :	CYtochrome P450
DHT :	DiHydro Testostérone
DNase :	DésoxyriboNuclease
DO :	Densité Optique
dTMP :	désoxy Thymidine Mono Phosphate
EDTA:	Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid
EHS :	Etablissement Hospitalier Spécialisé
EPHX1:	EPoxide Hydrolase 1 microsomal Xenobiotic
ERG :	ETS-Related Gene
Era :	Estrogènes Receptor α
ETS :	Erythroblast Transformation-Specific
ETV1 :	ETS-Translocation Variant 1
ETV4 :	ETS-Translocation Variant 4
GOLPH2:	GOLgi PHosphoprotein 2

GSTP1:	Glutathione S-Transferase P1
HAPs :	Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
HAS :	Haute Autorité de Santé
HBP :	Hyperplasie Bénigne de la Prostate
hMLH:	human MutL Homolog 1
HPC1:	Hereditary Prostate Cancer 1
HPC2:	Hereditary Prostate Cancer 2
HPC20:	Hereditary Prostate Cancer 20
HPCX:	Hereditary Prostate Cancer X
HSP90:	Heat Shock Proteins 90kDa
IL6 :	InterLeukine 6
INK4a:	Inhibitor of CDK4 protein a
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
lnc ARN:	long non-coding RNA
MDR1:	Multi-Drug Resistance 1
mi-ARN:	micro-ARN
MspI :	Moraxella species I
Oligo F:	Forward primer
Oligo R:	Reverse primer
OR :	Odds Ratio
p14:	protéine 14
PAP :	Phosphatase Acide Prostatique
PCA3:	Prostate CAncer gene 3
PCaP:	Predisposing for Cancer of Prostate
PCBs :	PolyChloroBiphényles
PCR :	Polymerase Chain Reaction
PG1:	Prostate cancer susceptibility Gene 1
pH :	potentiel Hydrogène
PIN :	Prostatic Intraepithelial Neoplasia
Protéinase K:	Protéinase Keratin
PSA :	Prostate Specific Antigen
p-value :	Probability Value
RA :	Récepteur aux Androgènes

RARβ2:	Retinoic Acid Receptor β 2
RASSF1A:	Ras ASSociation domain Family 1A
RFLP :	Restriction Fragment Length Polymorphism
RNASEL:	RiboNucleASE L
SDS:	Sodium Dodecyl Sulfate
SHBG:	Sex Hormone-Binding Globulin
SNP:	Single Nucleotide Polymorphism
SNV :	Sciences de la Nature et de la Vie
SPINK1:	Serine Protease INhibitor Kazal-type 1
TAPP :	Tissu Adipeux PériProstatique
Taq DNA:	Thermophilus aquaticus DNA
TBE :	Tris Borate EDTA
TCDD:	TétraChloroDibenzo-p-Dioxin
TE :	Tris EDTA
TGFβ-1:	Transforming Growth Factor β -1
TMPRSS2:	TransMembrane Protease Serine 2
TNM :	Tumor Nodes Metastasis
TP53 :	Tumor Protein 53
TP53INP1:	Tumor Protein 53-Induced Nuclear protein
TR:	Toucher Rectal
TSPY :	Testis Specific Protein Y-encoded
UV :	UltraViolet
WBV :	Whole-Body Vibration

Liste des figures

Figure 1 :	la prostate et les vésicules séminales.	2
Figure 2 :	l'anatomie zonale de la prostate selon McNeal en coupe sagittale (à gauche) et transversale (à droite).	3
Figure 3 :	les cellules de l'épithélium glandulaire prostatique.	4
Figure 4 :	le mode d'action des androgènes dans la cellule prostatique.	5
Figure 5 :	l'interaction stroma-épithélium dans la prostate.	6
Figure 6 :	le processus des lésions PIN.	11
Figure 7 :	l'aspect histologique des différents grades du CaP selon la classification de Gleason.	12
Figure 8 :	les critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancer de la prostate.	17
Figure 9 :	un exemple d'un pedigree montrant le risque accru de CaP chez les hommes partageant le chromosome Y.	18
Figure 10 :	la localisation schématique des mutations m1, m2, m3 et m4 sur le gène <i>CYP1A1</i> .	24
Figure 11 :	le profil électro-phorétique de la PCR du T3801C du <i>CYP1A1</i> .	32
Figure 12 :	les sites de restriction de l'enzyme <i>MspI</i> .	32
Figure 13 :	la répartition des malades selon le statut tabagique.	36
Figure 14 :	la répartition des patients selon la profession.	38
Figure 15 :	le profil d'électrophorèse sur gel d'agarose (4%) des fragments après digestion par <i>MspI</i> .	42
Figure 16 :	les fréquences génotypiques du T3801C du <i>CYP1A1</i> des patients et des témoins.	43
Figure 17 :	les fréquences alléliques du T3801C du <i>CYP1A1</i> des patients et des témoins.	44

Liste des tableaux

Tableau 1 :	les composants du milieu réactionnel pour la PCR.	31
Tableau 2 :	la programmation des cycles de la PCR.	31
Tableau 3 :	le tableau de contingence.	34
Tableau 4 :	la répartition cas-témoins selon les tranches d'âge.	35
Tableau 5 :	le tableau de contingence.	36
Tableau 6 :	la répartition des patients selon la présence d'antécédents familiaux.	37
Tableau 7 :	la répartition des patients selon le taux de PSA total.	39
Tableau 8 :	la répartition des malades selon le score de Gleason.	40
Tableau 9 :	la répartition des patients selon la classification TNM.	41
Tableau 10 :	la répartition des patients selon l'extension tumorale.	41
Tableau 11 :	la répartition des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme T3801C du CYP1A1.	42

Le cancer est l'une des majeures pathologies mortelles au monde. En Algérie, au cours des 25 dernières années, une augmentation significative de l'incidence de nombreux types de cancers a été observée ; en 2014, 41250 nouveaux cas, dont 18710 hommes et 22540 femmes ont été enregistrés (Hamdi Cherif *et al.*, 2015).

Le cancer de la prostate occupe le septième rang des cancers et pose un problème de santé publique par sa fréquence et sa gravité. C'est le cancer masculin le plus fréquent (10% des cancers chez les hommes) avec 1645 nouveaux cas et un taux de survie de seulement 384 ont été enregistrés en 2014 (Ploussard, 2013 ; Hamdi Cherif *et al.*, 2015).

Il existe de nombreux cancers prostatiques, 95% sont des adénocarcinomes dus à une transformation maligne et lente de certains clones cellulaires normaux de la glande prostatique, qui se multiplient de façon anarchique, formant ainsi, des tumeurs malignes limitée à la prostate ou métastatiques atteignant les ganglions, les os et les autres organes (Egrot, 2010 ; Labouret, 2011 ; Rogez, 2014).

La cancérogenèse prostatique reste un phénomène complexe et multi-étapes, dû à des altérations successives de plusieurs gènes et variantes polymorphes principalement liés à des voies du cycle cellulaire, à la différenciation cellulaire, à l'apoptose, à l'adhérence cellulaire et au métabolisme des xénobiotiques, tels que les cytochromes P450 (CYP1A1, 1A2 et 1B1). Ces altérations naissent sous l'action de différents facteurs : professionnels, environnementaux et génétiques (Lattouf *et al.*, 2007 ; Acevedo *et al.*, 2014 ; El Ghazoui, 2016).

En ce sens, les amines aromatiques, les HAPs et plusieurs autres pro-carcinogènes retrouvés dans la fumée du tabac, sont convertis sous l'action de l'enzyme CYP1A1 en des carcinogènes très puissants pouvant générer des processus mutagènes et cancérogènes. Par ailleurs, dans la carcinogenèse prostatique, plusieurs polymorphismes du gène *CYP1A1* sont impliqués dans la modification de l'activité enzymatique de CYP1A1. Cependant, le polymorphisme 3801T>C du *CYP1A1* a montré des résultats contradictoires dans différentes études, alors que dans l'ensemble, ce polymorphisme a des effets significatifs sur la susceptibilité au cancer de la prostate (Acevedo *et al.*, 2014 ; Abdel-Razzak *et al.*, 2015 ; Bag *et al.*, 2015).

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence :

- l'étiopathogénie du cancer de la prostate,
- l'association du polymorphisme T3801C du *CYP1A1* à la carcinogenèse prostatique.

PARTIE

BIBLIOGRAPHIQUE

La prostate est la glande la plus volumineuse (musculo-glandulaire) exocrine de l'appareil urogénital masculin, elle est située au carrefour des voies génitales et urinaires. Avec les vésicules séminales, la prostate joue un rôle essentiel dans la synthèse et l'émission d'un liquide laiteux et légèrement alcalin constituant le tiers environ du volume du liquide séminal et a un rôle dans l'activation des spermatozoïdes (Marieb, 2008 ; Seisen *et al.*, 2012).

1. Anatomie de la prostate

La prostate est une glande ayant une forme d'une châtaigne, mesure environ 3 cm de haut, 2,5 cm de long et 4 cm de large. Son poids est d'environ 20-25 g à l'âge adulte et son volume est d'environ 20 cm³ (Labouret, 2011).

La glande prostatique est située, juste au-dessous de la vessie. Par sa composante musculaire lisse et ses rapports étroits avec l'urètre qui la traverse et les sphincters urétraux, la prostate contribue indirectement au cycle miction-contenance, entourée également par des pédicules vasculo-nerveux participant à la réponse sexuelle masculine (Seguy, 1996 ; Seisen *et al.*, 2012) (Figure 1).

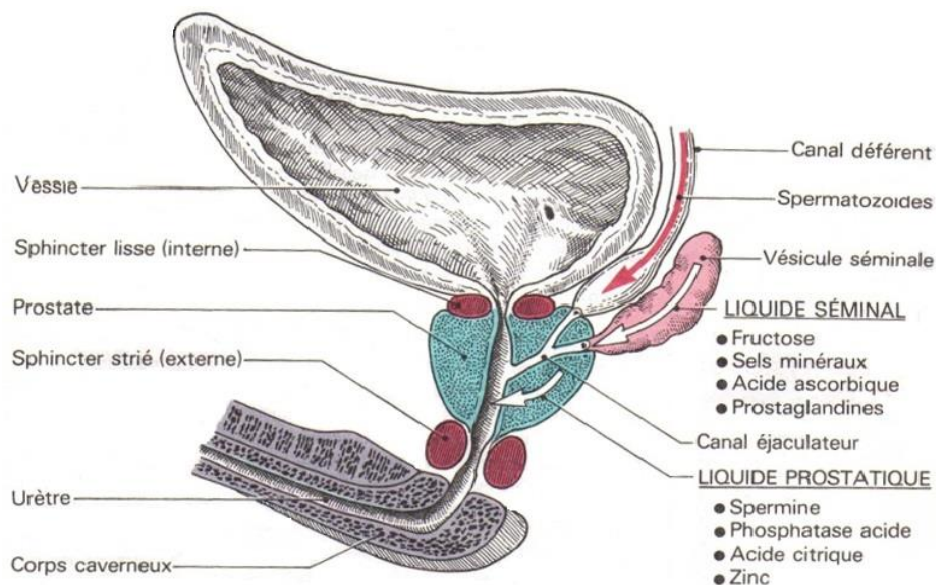


Figure 1 : la prostate et les vésicules séminales (Seguy, 1996).

1.1 Anatomie zonale de la prostate

Les travaux de McNeal en 1968 ont permis de constituer la structure zonale de la prostate chez l'humain. Cette glande se divise en 4 zones (Figure 2) :

- une zone périphérique représentant 70% de la prostate glandulaire entourant la quasi-totalité de l'urètre distal (sauf en avant). Cette zone est constituée de glandes entourées par un

stroma peu dense formé de cellules musculaires largement espacées. Elle est le lieu privilégié de l'émergence de cancers (70%) (Bastien *et al.*, 2012 ; Barry Delongchamps, 2013).

- une zone centrale constituant 25 % de la glande prostatique, située en arrière de l'urètre proximal et est traversée par les canaux éjaculateurs. Elle comporte des glandes de grande taille et irrégulières, appelées glandes principales. Ces dernières sont entourées d'un stroma très dense. La zone centrale est à l'origine de 10 % des cancers de la prostate (Bastien *et al.*, 2012 ; Barry Delongchamps, 2013).

- une zone fibro-musculaire antérieure constituant la totalité de la face antérieure de la prostate, située dans la partie antérieure de l'urètre et elle est en continuité avec le sphincter lisse de l'urètre. Cette zone est constituée de fibres musculaires lisses et est dépourvue de glandes prostatiques. Les investigateurs suggèrent que cette zone ne subit aucun processus pathologique (Bastien *et al.*, 2012).

- une zone de transition représentant 5 % du tissu prostatique et elle est formée de deux petits lobes situés autour de l'urètre. Dans cette zone, un ensemble de petites glandes ou de canaux dispersés le long de l'urètre proximal forment la zone des glandes péri-urétrales donnant naissance à 25 % des cancers de la prostate (De Marzo *et al.*, 2007 ; Bastien *et al.*, 2012).

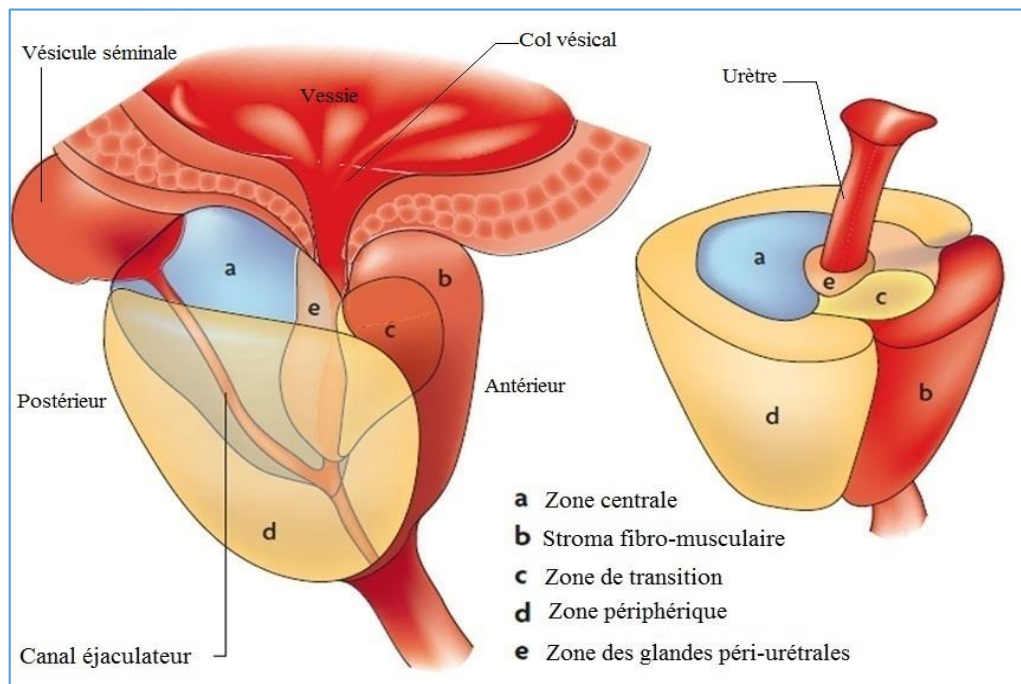


Figure 2 : l'anatomie zonale de la prostate selon McNeal en coupe sagittale (à gauche) et transversale (à droite) (De Marzo *et al.*, 2007).

2. Histologie de la prostate

La prostate est constituée de 30 à 50 glandes tubulo-alvéolaires déversant leurs sécrétions dans 15 à 30 canaux sécrétoires indépendants. Sur le plan histologique, on distingue deux tissus : un tissu glandulaire (le compartiment épithélial) et un tissu fibromusculaire (le compartiment stromal) séparés par une lame basale (Barry Delongchamps, 2013 ; Hayet, 2014).

2.1 Tissu glandulaire

Le compartiment épithélial de la prostate est formé de couches cellulaires principales (Figure 3) :

- une couche basale,
- une couche luminale renfermant des cellules sécrétrices ayant une forte expression de Phosphatase Acide Prostatique (PAP) et d'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA), sérine protéase, dont la fonction physiologique est de liquéfier le liquide séminal,
- une couche renfermant des cellules intraglandulaires hybrides épithéliales neuroendocrines (Lilja *et al.*, 2008 ; Dayon, 2008 ; Barry Delongchamps, 2013).

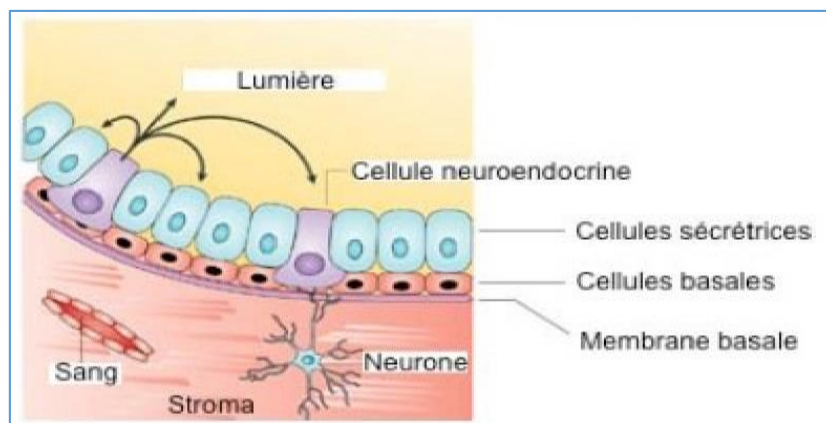


Figure 3 : les cellules de l'épithélium glandulaire prostatique (Dayon, 2008).

2.2 Stroma prostatique

Le stroma est un tissu conjonctif constitué de cellules musculaires lisses, de cellules nerveuses, de cellules endothéliales, de cellules du système immunitaire, de quelques cellules infiltrées de type lymphocytaire et de fibres élastiques de la matrice extracellulaire (capsule prostatique) tel que le collagène (Warnier, 2013).

Ce stroma a un rôle dans le maintien de l'épithélium glandulaire, dans la génération d'un microenvironnement nécessaire à la régulation de la croissance et à la réponse

hormonale prostatique par expression de Récepteurs aux Androgènes (RA) qui conduisent à la sécrétion des facteurs de croissance (Monge, 2008 ; Warnier, 2013).

3. Physiologie de la prostate

La prostate n'a pas de fonction hormonale propre, sa fonction principale est la sécrétion de 10-20% du liquide séminal légèrement acide (pH= 6,5) intervenant principalement dans le transport et la conservation du sperme. Ce liquide, contient de nombreux composants dont deux ont une signification diagnostique : PAP et PSA (Crawford, 2009 ; Labouret, 2011).

La croissance du tissu prostatique est hormono-dépendante, elle est sous le contrôle des androgènes, principalement la testostérone et les œstrogènes à moindre degré. La testostérone régule la croissance prostatique ; lorsque cette hormone est libérée dans le sang, elle est soit liée à des protéines de transport (à l'albumine (58%) et à la SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin) (40%)) ou sous forme libre. Une fois au contact de la prostate, la testostérone entre dans la cellule et sous le contrôle enzymatique de la 5-alpha-réductase de type II au niveau du cytosol, elle se transforme de façon irréversible en un métabolite actif appelé le DiHydroTestostérone (DHT) (Berry *et al.*, 2008 ; Dayon, 2008 ; Tan *et al.*, 2014) (Figure 4).

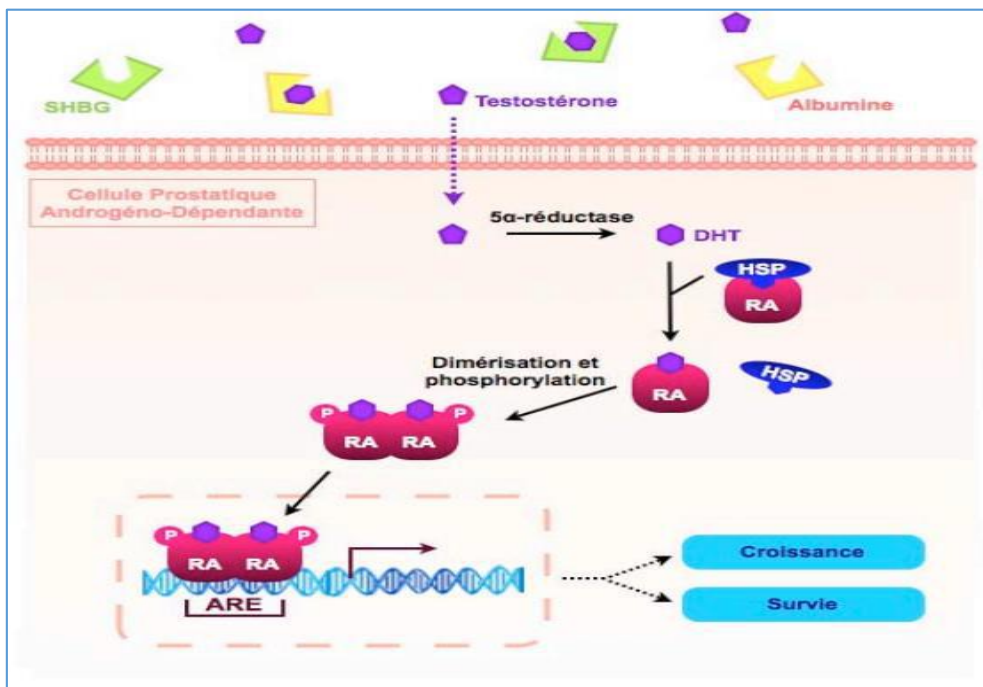


Figure 4 : le mode d'action des androgènes dans la cellule prostatique.

Le DHT agit directement sur les RA des cellules stromales et induit la sécrétion des facteurs de croissance ayant des effets de stimulation positive ou inhibitrice sur les cellules épithéliales pour contrôler ainsi, l'équilibre entre prolifération, différenciation et apoptose au sein de la glande prostatique (Dayon, 2008 ; Berry *et al.*, 2008).

Une fois les RA des cellules épithéliales sécrétrices sont activés, ils agissent sur les cellules luminales pour la synthèse et la sécrétion du PSA et PAP (Tan *et al.*, 2014) (Figure 5).

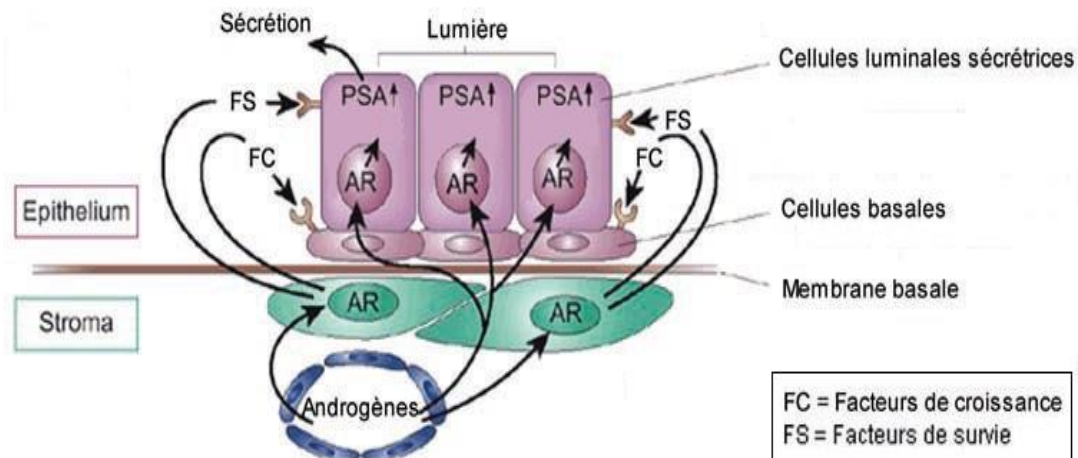


Figure 5 : l'interaction stroma-épithélium dans la prostate (Pignon, 2010).

A la puberté, la sécrétion de la testostérone augmente, ceci entraîne une production élevée de DHT et induit le développement de la prostate. D'autres modifications de la sécrétion de la testostérone ont lieu au cours de la vie : le taux de testostérone augmente pour atteindre un pic entre 30 et 45 ans puis diminue progressivement après l'âge de 75 ans pour retrouver des valeurs proches de celles de la pré-adolescence (Rogez, 2014).

4. Pathologies prostatiques

La prostate peut être le siège de trois différentes pathologies : les prostatites, l'Hyperplasie Bénigne de la Prostate (HBP) ou adénome de la prostate et le Cancer de la Prostate (CaP).

4.1 Prostatites

Les prostatites, pathologies inflammatoires de la glande prostatique ou infectieuses, sont causées par des agents infectieux (bactéries ou champignons), touchant préférentiellement l'homme entre 40-80 ans. Deux grandes formes de prostatites sont connues :

- **les prostatites aiguës** : ce sont des infections bactériennes d'origine sexuelle causées par *Chlamydia trachomatis* ou *Escherichia coli* (80 % des cas), ou consécutives à des examens médicaux (biopsie de la prostate, sondage urinaire, etc.) (Daniel *et al.*, 2007 ; Viennois, 2011).

- **les prostatites chroniques** : ce sont les plus fréquentes formes de prostatites, pouvant être d'origine bactérienne, d'origine inflammatoire (non bactérienne) ou non inflammatoire (prostatodynies). Une malformation de l'appareil urinaire peut également être à l'origine de prostatites récidivantes (Daniel *et al.*, 2007 ; Viennois, 2011).

4.2 Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)

Un adénome de la prostate ou hyperplasie bénigne de la prostate, est une maladie bénigne due à une augmentation du volume de la zone et des glandes péri-urétrales d'une façon microscopique (augmentation de la taille des cellules épithéliales prostatiques (hypertrophie), ainsi que de leur nombre (hyperplasie)) puis macroscopique (une augmentation de la taille globale de la prostate). Il ne s'agit pas d'un cancer mais d'un ensemble de modifications anatomiques pouvant être à l'origine de troubles urinaires et sexuels en exerçant une pression sur l'urètre et peut gêner la miction. L'adénome de la prostate concerne le sujet âgé à partir de 60 ans (Wilson, 2011 ; Seisen *et al.*, 2012 ; Rogez, 2014).

4.3 Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate sera développé dans le prochain chapitre.

1. Histoire naturelle du cancer de la prostate

L'adénocarcinome de la prostate représente 95% des cancers de la prostate, dû à une transformation maligne et lente (10-15 années) originaire d'une prolifération incontrôlée et anarchique des cellules sécrétrices de l'épithélium glandulaire prostatique (Egrot, 2010 ; Labouret, 2011).

Sous l'action de facteurs tumorigènes (génétiques, environnementaux...), les cellules normales de la prostate subissent des altérations génétiques successives touchant essentiellement les proto-oncogènes, les suppresseurs de tumeurs, les réparateurs d'ADN, les gènes régulateurs du cycle cellulaire, les gènes de l'apoptose et ceux codant pour les protéines d'adhésion, les facteurs angiogéniques, les métalloprotéases impliqués dans l'invasion tumorale et les métastases. Ces modifications génétiques, responsables de lésions précancéreuses, aboutissent à un carcinome *in situ* (intracapsulaire) et se développe au sein de la prostate, avant de franchir la capsule prostatique et d'envahir les organes avoisinants. A ce stade, aucun examen ne peut mettre en évidence ce foyer cancéreux microscopique car il est impalpable au Toucher Rectal (TR) et le taux de PSA sanguin n'est pas significatif (Egrot, 2010 ; Ploussard, 2011 ; Labouret, 2011 ; Rogez, 2014 ; El Ghazoui, 2016).

Si la transformation de ce carcinome se poursuit, devient plus agressive, alors une masse tumorale ou adénocarcinome se forme et la tumeur devient palpable au TR avec une augmentation du taux de PSA total. En outre, les cellules prostatiques cancéreuses peuvent migrer hors la prostate par la circulation sanguine ou lymphatique, entraînant essentiellement des métastases ganglionnaires. Ces cellules cancéreuses sont très ostéophiles et atteignent même d'autres organes (le foie, les poumons, le cerveau et la peau), il s'agit du CaP non localisé (extra-capsulaire) (Egrot, 2010 ; Labouret, 2011 ; Rogez, 2014).

2. Epidémiologie

Le CaP est le premier cancer incident et la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme de plus de 50 ans derrière les cancers broncho-pulmonaires.

En 2012, environ 1,1 million de cas ont été diagnostiqués dans le monde avec un nombre de décès estimé à 307 000. Le CaP se manifeste dans le monde par une incidence variée selon l'origine ethno-géographique des patients (Ferlay *et al.*, 2015 ; Théry *et al.*, 2016).

Aux États-Unis, c'est le 1^{er} cancer avec une incidence moyenne de 116 cas/100 000 habitants dans la population noire alors que pour la population blanche elle n'est que de 71 cas/100 000 habitants. Dans les pays d'Amérique du Sud, l'incidence moyenne est de 25-50 /

100 000 habitants, en France 71 000 cas et 8700 décès ont été enregistrés. Par contre, au Japon, en Chine et en Inde, l'incidence moyenne est inférieure à 10 cas/100 000 habitants (Hutiev *et al.*, 2015).

En Algérie, le CaP est en augmentation rapide depuis le début des années 2000. En 2005, il a représenté 9,5 % de l'ensemble des cancers incidents chez l'homme, avec une incidence moyenne de 7,2 / 100 000 hommes, qui n'était que de 2 / 100 000 en 1986. En 2014, le CaP a représenté 10% des cancers chez les hommes, 1645 nouveaux cas ont été enregistrés avec une incidence moyenne de 10,8/ 100 000, ceci reste inférieur à celui des pays du Maghreb (Maroc : 2332 cas) (Hamdi Cherif *et al.*, 2014 ; Hamdi Cherif *et al.*, 2015 ; Razouki, 2015).

3. Facteurs de risque

3.1 Âge

Le risque d'avoir un CaP augmente avec l'âge, il est rare avant l'âge de 50 ans (< 0,1% des cas) et est significatif au-delà, à l'exception des hommes de race noire (notamment les Afro-Américains) ayant une prévalence déjà significative à l'âge de 40 ans. La prévalence du CaP est supérieure à 70% chez l'homme de plus de 65 ans et de 80% pour les plus de 80 ans (Lattouf et Fred, 2007 ; Ploussard, 2011).

3.2 Facteurs génétiques

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

3.3 Facteurs héréditaires et familiaux

Les CaP sont sporadiques à 80 % des cas, héréditaires à 10 % des cas ou familiaux à 10 % des cas (Cornu *et al.*, 2011).

3.4 Facteurs de croissance

Un taux élevé de testostérone, d'œstrogènes circulants, de 5- α -réductase de type II plus active ou exprimée de variants alléliques A49T ou V89L (fréquents dans la population noire), une surexpression ou des mutations des facteurs de croissance et de survie, exposent l'individu à un risque du CaP très élevé (Ploussard, 2011 ; Warnier, 2013).

3.5 Facteurs nutritionnels

Un régime alimentaire hautement calorique, riche en protéines (viandes rouges) et graisses saturées d'origine animale peut favoriser la survenue du CaP après leur conversion en androgènes. A l'inverse, la consommation de certains végétaux riches en anti-oxydants tels les caroténoïdes, les lycopènes, le sélénium et la vitamine E a un effet protecteur (Ploussard, 2011).

3.6 Obésité

Chez les obèses, le risque d'avoir un CaP est très élevé, avec une mortalité accrue de l'ordre de 20-34%, ceci est dû à l'association de l'obésité aux modifications sériques des taux d'androgènes modulant le métabolisme prostatique. Le Tissu Adipeux PériProstatique (TAPP) peut être infiltré au cours de l'évolution du CaP par les cellules tumorales, favorisant ainsi, la progression du CaP avec métastases (Larré *et al.*, 2007).

Chez les patients obèses, la taille et le nombre des adipocytes du TAPP sont importants. Ces derniers sécrètent une quantité importante de la chimokine CCL7 (C-C motif Ligand 7) qui attirent les cellules tumorales prostatiques par interaction avec leur récepteur CCR3 (CC-chemokine Receptor 3) présent d'une façon importante à la surface des cellules tumorales prostatiques, notamment celle de la zone périphérique, cela accélère l'invasion et les métastases du CaP (Laurent *et al.*, 2016).

3.7 Tabac

Le tabac augmente le risque de développer un CaP de l'ordre de 30% et le risque de décès par métastases de CaP est plus élevé lorsque la consommation du tabac s'étale sur une période de plus de dix ans. Cependant, les effets néfastes du tabagisme semblent être atténués après 10 ans ou plus d'abstinence tabagique, dans ce cas, le risque rejoint celui des non-fumeurs (Wisard et Leisinger, 2006 ; Riekena *et al.*, 2015).

3.8 Alcool

Des études ont prouvé qu'il n'y a aucune association significative entre la consommation d'alcool et le CaP, même à des doses élevées (Rota *et al.*, 2012).

3.9 Pesticides

Les agriculteurs et les populations rurales ont un risque de développer un CaP de 12% alors que les ouvriers d'usines de production de pesticides ont un risque de 28% plus élevé par rapport à la population générale. Cela est dû à leur exposition aux familles chimiques de pesticides appartenant aux herbicides de type chlorophenoxy ou contaminés avec des dioxines reconnus comme des mutagènes initiateurs de la cancérogenèse (Ndong *et al.*, 2009).

4. Anatomopathologie du cancer de la prostate

4.1 Lésions précancéreuses

Les cancers de la zone périphérique naissent souvent de lésions multifocales prédominant cette zone avec une prévalence qui augmente avec l'âge (20% avant 50 ans et 50 à 80% après 80 ans). Il s'agit de lésions pré-néoplasiques intracanales ou Néoplasie

Intraépithéliale Prostatique (PIN) considérées comme étant un précurseur des lésions cancéreuses et comme un marqueur signalant la vulnérabilité de l'épithélium à développer un processus néoplasique (Pignon, 2010).

On distingue des PIN de bas grade et des PIN de haut grade, et seules les lésions de PIN de haut grade sont reconnues comme lésions précancéreuses, ayant un risque potentiel de transformation en adénocarcinome par prolifération des cellules épithéliales luminales présentes sur une seule assise cellulaire au niveau des glandes et des tubules de la prostate. Ces PIN sont à l'origine des anomalies cyto-nucléaires présentant ainsi des noyaux de taille importante et un nucléole souvent proéminent (comme dans les cellules cancéreuses) (Garnick, 2016) (Figure 6).



Figure 6 : le processus des lésions PIN

A : cellules épithéliales normales ; B : lésions PIN de haut grade (les cellules deviennent volumineuses et de forme anormale) ; C : rupture de la couche épithéliale (Garnick, 2016).

4.2 Extension

L'adénocarcinome localisé dans la prostate peut s'étendre progressivement vers la capsule prostatique. Une fois cette dernière est franchie, le CaP s'étend dans le TAPP puis vers les vésicules séminales et la vessie par contiguïté (extension directe le long des canaux éjaculateurs ou à partir de la graisse avoisinante). Les sites métastatiques les plus fréquents sont ganglionnaires et osseux (touchant préférentiellement le bassin, le rachis, les côtes et le sternum). La progression tumorale est prédite grâce à un compte rendu anatomopathologique où est mentionné un certain nombre d'éléments (Dayon, 2008 ; Massard et Fizazi, 2010 ; Allard, 2013).

4.2.1 Score de Gleason et grade tumoral

Le score de Gleason est un facteur histo-pronostique qui évalue l'agressivité du CaP, appliqué sur biopsie ou pièce de la prostatectomie totale. Il définit cinq grades architecturaux, allant de 1 (le plus différencié, ressemblant à une cellule saine) à 5 (le moins différencié et le plus agressif) (Labouret, 2011 ; Salomon, 2014) (Figure 7) (*Annexe 1*).

Ce système de classification exprime l'hétérogénéité de la différenciation au sein d'un même foyer tumoral en se basant sur 3 règles :

- l'existence de plusieurs populations tumorales dans la glande prostatique,
- ces populations peuvent être de grades différents,
- plus l'architecture de la glande est détruite, plus le pronostic est mauvais.

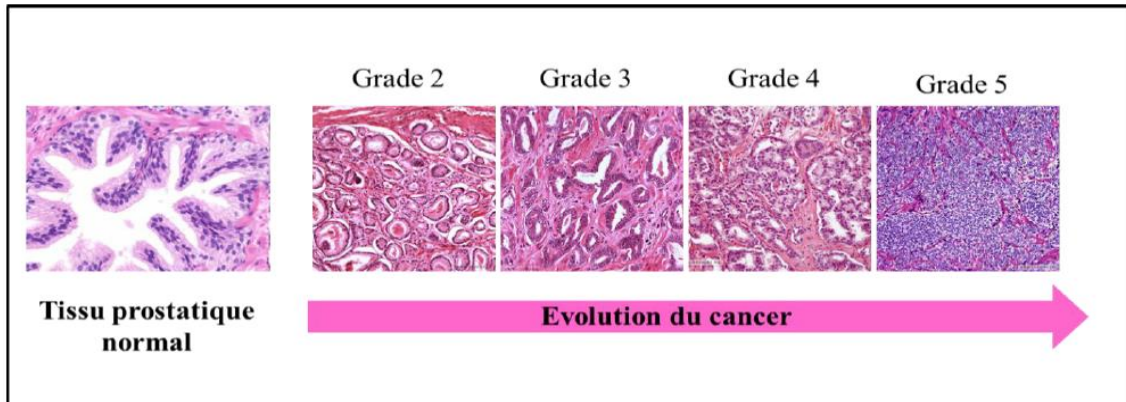


Figure 7 : l'aspect histologique des différents grades du CaP selon la classification de Gleason (Warnier, 2013).

Le score est la somme des grades des deux populations tumorales les plus représentatives, il peut aller de 2 (1+1) à 10 (5+5). Les grades sont énoncés par ordre de fréquence : le grade le plus représenté correspond au grade primaire et le suivant au grade secondaire (pour un même score de 7, un score 7 (4+3) est plus agressif qu'un score 7 (3+4)). Quand le score est de 2 à 5, la tumeur est bien différenciée et moins agressive ; de 6 à 7, l'agressivité est intermédiaire ; de 8 à 10, la tumeur est agressive (Allard, 2013 ; Warnier, 2013 ; Salomon, 2014).

4.2.2 Bilan d'extension

Le bilan d'extension permet d'évaluer l'envahissement local, ganglionnaire et à distance du CaP afin de choisir la thérapie la mieux adaptée au patient. Il regroupe les données du TR, du dosage du PSA total, les données histologiques (score de Gleason) et les données de l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) qui évaluent l'extension locale et régionale, et les métastases à distance par scintigraphie osseuse (Dana et Foult, 2010 ; Labouret, 2011).

Le bilan d'extension doit être précis pour classer la tumeur à l'aide de la classification TNM qui repose sur 3 axes : la taille de l'extension locale de la tumeur (T) ; la présence d'adénopathie ou ganglion lymphatique (N pour *node*) et la présence des métastases (M) (Labouret, 2011 ; Warnier, 2013) (*Annexe 2*).

4.3 Facteurs d'agressivité tumorale

Sur le plan histologique et biomoléculaire, les investigateurs ont identifié plusieurs facteurs d'agressivité tumorale afin de mieux comprendre les processus de la cancérogénèse prostatique (Labouret, 2011).

Le processus majeur est l'aneuploïdie, il a été démontré que les tumeurs de petit volume ($< 0,02 \text{ cm}^3$) sont diploïdes alors que les tumeurs de plus de 2 cm^3 sont aneuploïdes et auraient une extension extra-prostatique et des capacités invasives et métastatiques (Labouret, 2011 ; Warnier, 2013).

Les réarrangements et les délétions chromosomiques, l'amplification des oncogènes et l'hyperméthylation de gènes suppresseurs de tumeur, ont également été identifiés et représentent une étape précoce de la cancérogénèse (Labouret, 2011).

5. Symptômes du cancer de la prostate

La grande majorité des individus ayant un CaP sont asymptomatiques du fait de l'évolution lente de la tumeur et de sa localisation dans la zone périphérique de la prostate ou même extra-capsulaire qui ne comprime pas l'urètre. A ce stade, la détection du CaP ne peut être qu'avec le dosage de PSA élevé et le TR. Cependant, si le CaP est localement avancé ou métastatique, il peut être révélé par différents symptômes (troubles mictionnels, douleurs, et autres) (Massard et Fizazi, 2010 ; Rogez, 2014).

5.1 Troubles mictionnels

Les troubles mictionnels se manifestent le plus souvent par des difficultés d'uriner (dysurie) pouvant être accompagnées d'une insuffisance rénale originaire d'une obstruction de l'urètre et/ou des uretères, une diminution de la force du jet mictionnel, une fréquence excessive des mictions (pollakiurie), envies fréquentes d'uriner dues à la sensation de vidange incomplète de la vessie, et plus rarement par l'apparition de saignement (hématurie et/ou hémospemie) et dysérection (Viennois, 2011 ; Rogez, 2014).

Ces symptômes ne sont pas spécifiques au CaP mais témoignent souvent d'un CaP étendu localement à l'urètre ou au col vésical palpable au TR (Stoti, 2008 ; Rogez, 2014).

5.2 Douleurs

Il s'agit de brûlures ou de douleurs lors de la miction et de l'éjaculation. D'autres douleurs apparaissent tardivement, localisées préférentiellement au niveau du bassin, du rachis dorsolombaire ou des côtes (Stoti, 2008 ; Barry Delongchamps, 2013 ; Rogez, 2014).

5.3 Autres symptômes

Le CaP se manifeste par une compression radiculaire (sciatique) ou médullaire avec paraplégie, une hypercalcémie, des fractures et l'ostéoporose. Ainsi, une atteinte vertébrale, beaucoup plus fréquente au niveau du thorax (52 % des cas) que dans la région lombosacrée (23 %) ou à plusieurs étages (19 %) est constatée (Stoti, 2008 ; Massard et Fizazi, 2010).

Le CaP s'accompagne également d'une baisse de la force musculaire, d'une atteinte de la sexualité, d'une fatigue, des troubles de l'humeur (dépression) et du sommeil, des sueurs et des bouffées de chaleur (Cornu *et al.*, 2011).

6. Dépistage

Le dépistage du CaP repose sur des techniques de tests complémentaires (interrogatoire, dosage du PSA, TR, etc.), il concerne les hommes présentant des facteurs de prédisposition à partir de 45 ans et les hommes de 50 à 75 ans, c'est-à-dire, ceux ayant une espérance de vie supérieure à dix ans. Son objectif principal est de détecter le CaP au stade asymptomatique pour augmenter les chances de guérison des patients (Sandblom *et al.*, 2011 ; Boissier, 2011).

6.1 Interrogatoire

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

6.2 Toucher rectal

Le toucher rectal est un examen clinique qui consiste à palper la prostate avec le doigt à travers la paroi du rectum pour détecter les anomalies prostatiques, notamment les cancers de la zone périphérique de la glande. Cette dernière est suspecte lorsqu'elle est de consistance dure (nodule ou lobe pierreux), déformée, asymétrique ou volumineuse (Stoti, 2008 ; Cornu *et al.*, 2011 ; Rogez, 2014 ; El Ghazoui, 2016).

6.3 Dosage du PSA total

Les cellules cancéreuses prostatiques sécrètent une quantité de PSA 10 fois plus que les cellules prostatiques normales, cela augmente sa concentration dans le sang (Jagla, 2007 ; Dayon, 2008).

Un taux de PSA sanguin est significatif au-delà de 10 ng/ml, et le patient doit subir une biopsie prostatique (Lilja *et al.*, 2008 ; Warnier, 2013).

6.4 Biopsie

La biopsie prostatique, indiquée chez les patients présentant une élévation du PSA total et/ou un TR suspect de malignité, consiste à prélever sous guidage échographique transrectal, des prélèvements de tissus prostatiques dans le but d'établir un diagnostic définitif avec précision de l'agressivité tumoral en se référant au score de Gleason (Benattaa, 2012 ; Warnier, 2013).

6.5 Autres biomarqueurs de détection du cancer de la prostate

La spécificité diagnostique du PSA reste faible et conduit à de nombreux faux-positifs et faux-négatifs et à un nombre élevé d'indications de biopsies de prostate (Gauchez, 2011 ; Warnier, 2013).

De nombreuses études se sont intéressées à la recherche de nouveaux marqueurs spécifiques de CaP pour le diagnostic précoce et prédictif d'agressivité et pour un dépistage quelle que soit la forme. Ces marqueurs peuvent être classés en 3 catégories :

-**marqueurs urinaires** : par détection des cellules cancéreuses porteuses du gène *PCA3* (Prostate Cancer Gene 3) ou par le rapport (ARNm urinaire du *PCA3*/ ARNm urinaire du PSA) qui détermine le score *PCA3*. Les urines peuvent contenir également la sarcosine, une substance qui permet de désigner chez l'homme une simple hypertrophie de la prostate d'un cancer localisé ou métastatique (Gauchez, 2011 ; Cornu *et al.*, 2011 ; Warnier, 2013).

- **marqueurs sanguins** : ils regroupent TGF β -1 (Transforming Growth Factor β -1) ayant une expression associée à des CaPs de haut grade avec invasion et métastases, IL-6 (Interleukine 6), relative aux métastases, des cellules tumorales circulantes dans le sang et plusieurs autres biomarqueurs (Viennois, 2011 ; Warnier, 2013).

- **marqueurs cellulaires** : ils sont obtenus à partir de biopsies, ils déterminent la nature cancéreuse ou non d'une tumeur et regroupent des protéines golgiennes (*GOLPH2*) et des INhibiteurs de la Sérine Protéase (*SPINK1*) non spécifiques au CaP (Warnier, 2013).

La biologie moléculaire a démontré que le risque de développer un CaP agressif voire mortel est influencé par des facteurs génétiques pouvant être classifiés en formes familiales et formes héréditaires liées à des mutations rares, ou des formes sporadiques (Cussenot et Cancel-Tassin, 2015).

1. Formes héréditaires et familiales du cancer de la prostate

Dans moins de 5% des cas, il existe une hérédité de type mendélienne à l'origine d'une prédisposition autosomique dominante, récessive ou liée au sexe (Cornu *et al.*, 2011 ; Kido et Lau, 2014).

La forme héréditaire consiste en l'existence d'au moins 3 cas de CaP chez des apparentés du 1^{er} ou 2^{ème} degré du côté paternel ou maternel, ou 2 cas chez des apparentés du 1^{er} ou 2^{ème} diagnostiqués avant l'âge de 55 ans. Ainsi, il en résulte un risque de facteur 10 ou 20 par rapport à la population générale et représente 5-10% des cancers (Jagla, 2007 ; Stoti, 2008 ; Cornu *et al.*, 2011).

Dans 95% des cas, l'hérédité est à la fois polygénique et multifactorielle, par combinaison de marqueurs génétiques, issue du mélange du patrimoine génétique des deux parents, causant un risque modéré de manifestation du CaP ou en association avec des facteurs environnementaux (Cornu *et al.*, 2011).

La forme familiale correspond à au moins 2 cas de CaP dans la même famille sans répondre aux critères du CaP héréditaire, quel que soit l'âge au moment du diagnostic. Certaines formes sont liées à l'exposition des membres de la même famille à un carcinogène commun, alors que d'autres sont effectivement des formes héréditaires susceptibles d'être transmises aux générations successives. Ces dernières représentent 3,6% des CaPs avec un risque multiplié par 5 par rapport à la population générale, soit 10-20% des cancers (Stoti, 2008) (Figure 8).

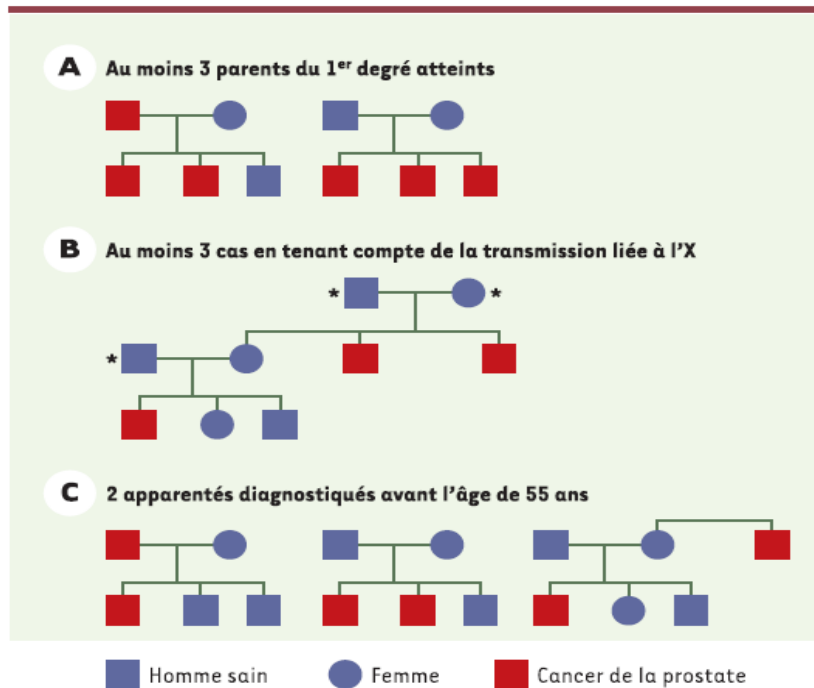


Figure 8 : les critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires du cancer de la prostate (Giusiano-Courcambeck, 2012).

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

1.1 Gènes de prédisposition

Des gènes de prédisposition au CaP ont été identifiés sur le chromosome 1, le gène *HPC1* (Hereditary Prostate Cancer 1), au niveau de la région 1q24-25 et le gène *PCaP* (Predisposing for Cancer of Prostate) au niveau de la région 1q42.2-43 (Jagla, 2007).

Plusieurs loci de prédisposition aux formes héréditaires ont également été déterminés sur différents chromosomes : *PG1* (8p22-23), *HPC2* (17p11), *HPC20* (20q13), *HPCX* (Xq27-28) et d'autres sont suspectés dans les formes familiales au niveau des régions chromosomiques 5q31-33, 7q32 et 19q12 (Jagla, 2007 ; Stoti, 2008).

Peu d'études génétiques ont pu identifier la liaison entre le CaP et le chromosome Y. Ce dernier, comporte le gène *TSRY* (Yp11.2), codant la Protéine Spécifique Testiculaire Y (TSPY) qui accélère la prolifération cellulaire en se liant directement à son propre gène au niveau de l'exon 1 et améliore ainsi, les activités transcriptionnelles du gène endogène dans les cellules cancéreuses de la prostate (Cannon-Albright *et al.*, 2014 ; Kido et Lau, 2014) (Figure 9).

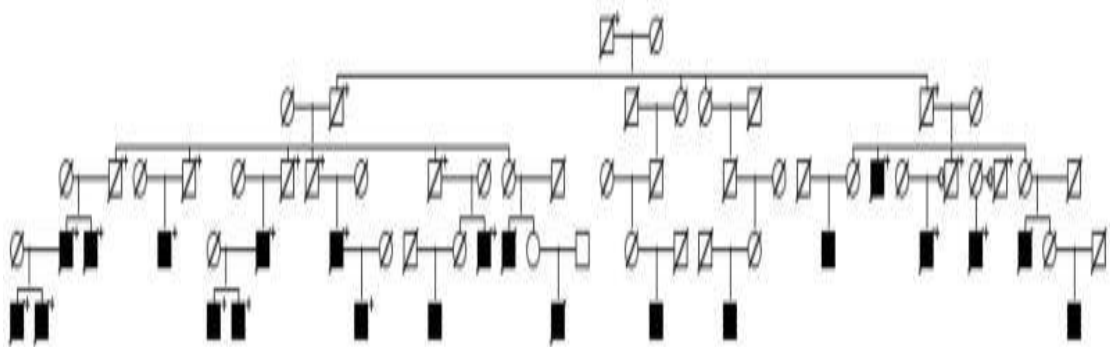


Figure 9 : un exemple d'un pedigree montrant le risque accru de CaP chez les hommes partageant le chromosome Y (Cannon-Albright *et al.*, 2014).

+ : descendants mâles partageant le chromosome Y retrouvé chez leur ancêtre commun.
Les hommes des générations supérieures restent inconnus pour le statut de CaP.

1.2 Cancer de la prostate et autres cancers

L'association de plusieurs cancers dans la même famille et/ou chez le sujet d'intérêt peut être à l'origine de l'existence d'un ou de plusieurs gènes de prédisposition héréditaire communs (Jordan, 2009).

Il a été constaté que le risque de cancer prostatique est 1,4 fois plus élevé chez les hommes apparentés à une femme au 1^{er} et au 2^{ème} degré présentant un cancer du sein. Cela peut être expliqué par l'existence d'une mutation de gènes suppresseurs de tumeur *BRCA1* (Breast Cancer 1) en 17q21.31, et *BRCA2* (Breast Cancer 2) en 13q12.3-13.1, prédisposant aux cancers du sein et de l'ovaire héréditaires qui augmentent le risque de CaP chez certains hommes (Jordan, 2009 ; El Ghazoui, 2016).

L'association de CaP et de tumeurs cérébrales a été confirmée par la localisation d'un proto-oncogène commun ou gène prédisposant *CAPB* (Cancer Prostate and Brain) situé en 1p36, notamment retrouvé dans les formes familiales (Datta *et al.*, 2007).

2. Formes sporadiques

Les formes sporadiques, très fréquentes dans le CaP, sont reconnues par l'absence d'antécédents familiaux directs et peuvent se manifester selon différentes manières (Warnier, 2013).

2.1 Altérations cytogénétiques et pertes d'hétérozygoties

Les anomalies cytogénétiques impliquées dans le processus de tumorigenèse consistent en la perte des chromosomes 1, 2, 4q, 5, 6q, 7q, 8, 9q, 10q, 14, 16q, 22q et Y, ainsi que le gain du chromosome 7 (Ploussard, 2011 ; Kido et Lau, 2014 ; Fant, 2015).

La perte d'hétérozygotie, anomalie génétique fréquente dans le CaP, touchant les gènes suppresseurs de tumeur, est associée à une mutation inactivatrice du 1^{er} allèle par une inactivation du 2^{ème} allèle normal. Cette dernière, se manifeste soit par une perte complète du chromosome porteur de l'allèle normal avec une duplication du chromosome porteur du gène muté, soit par une perte du chromosome porteur de l'allèle normal (monosomie), soit par une délétion d'une portion du chromosome emportant l'allèle normal ou par une recombinaison mitotique aboutissant au remplacement sur le chromosome non muté d'un fragment chromosomique porteur de l'allèle normal par un fragment identique à celui du chromosome muté. La perte d'hétérozygotie touche plusieurs régions chromosomiques tel est le cas pour 7q31, 8p22, 10q23,12p13, 13q14, 15q14-21.1, 16q23.2, 18q21 (Moussard, 2005 ; Oudard *et al.*, 2010, Nowacka-Zawisza *et al.*, 2015).

2.2 Altérations épigénétiques

L'hyperméthylation des îlots CpG au niveau des promoteurs des gènes suppresseurs de tumeurs se produit en deux vagues, la première initiant la transformation néoplasique et la seconde agissant sur les cellules déjà transformées, favorisant ainsi, la progression tumorale. L'hyperméthylation retrouvée dans les cancers locaux et métastatiques se produit au niveau de plusieurs gènes (Oudard *et al.*, 2010).

Le gène *GSTP1* (Glutathione S-Transferase P1), localisé en 11q13, codant la glutathion S-transférase impliquée dans la réparation de l'ADN. Son absence, sensibilise l'ADN du tissu prostatique aux dommages causés par les carcinogènes de l'alimentation, par les oxydants et par l'inflammation. D'autres gènes ont été identifiés, tels que le gène suppresseur de tumeur *APC* (Adenomatous Polyposis Coli) et le gène *RARβ2* (Retinoic Acid Receptor β2), codant les récepteurs hormonaux. La méthylation touche également les gènes impliqués dans la prolifération et la croissance cellulaires comme le gène *RASSF1A* (Ras ASSociation domain Family 1A), et le gène *MDR1* (Multi-Drug Resistance 1) impliqué principalement dans le métabolisme des stéroïdes (Colombela *et al.*, 2010 ; Oudard *et al.*, 2010 ; Gao *et al.*, 2013 ; Henrique *et al.*, 2013).

Par ailleurs, l'hyperméthylation rencontrée dans les cancers déjà métastatiques, concerne principalement le gène *Era* (Estrogènes Receptor α), *hMLH1* (human MutL Homolog 1), qui corrige les erreurs de la réplication de l'ADN et le gène *p14/INK4a* (protein 14 / INhibitor of cdK 4 protein a), impliqué dans le contrôle négatif de la progression du cycle cellulaire (Colombela *et al.*, 2010 ; Oudard *et al.*, 2010).

Plusieurs autres mécanismes épigénétiques ont été mis en évidence, tels que l'acétylation, la phosphorylation des histones et autres protéines, ainsi que l'existence de mi-ARN (micro-ARN) et lncARN (long non-coding RNA), sont à l'origine du CaP (Fant, 2015).

2.3 Altérations génétiques

2.3.1 Gènes de fusion

Des études ont mis en évidence des gènes de fusion chez plus de 50% des patients atteints de CaP, notamment chez ceux présentant un score de Gleason > 7 (Oudard *et al.*, 2010).

La fusion implique la région 5' non codante du gène *TMPRSS2* (Transmembrane Protease Serine 2), en 21q22.3, codant pour une sérine protéase fortement exprimée à la fois dans les cellules prostatiques normales et cancéreuses (sous l'action des androgènes et œstrogènes), et la région 5' non codante d'un des gènes de la famille de facteur de transcription ETS (Erythroblast Transformation-Specific) renfermant *ERG* (ETS-Related Gene), localisé en 21q22.2 (le partenaire de fusion le plus fréquent du *TMPRSS2*), *ETV1* (ETS-Translocation Variant 1) en 7p21.2 ou *ETV4* en 17q21. Cette famille de gènes *ETS* code des facteurs de transcription intervenant dans les voies de signalisation, régulateurs de la croissance cellulaire, la différenciation et la cancérogenèse (Beuzeboca *et al.*, 2009 ; Oudard *et al.*, 2010)

Ces fusions géniques récurrentes sont dues à des délétions introniques sur les chromosomes 21q22.2-3 et provoque une surexpression d'ERG et d'autres protéines tronquées ou anormales (Beuzeboca *et al.*, 2009).

2.3.2 Gène des récepteurs aux androgènes (RA)

Le gène des RA est localisé en Xq11-q12, s'étend sur environ 90 kb et comporte 8 exons. Les altérations de ce gène induisent une prolifération cellulaire même en absence ou à des taux d'androgènes très bas (Ravel *et al.*, 2007).

Ces altérations consistent en une surexpression des RA, d'une part, qui grâce à l'amplification génique rendent les cellules androgéno-dépendantes, sensibles à des taux très bas de DHT. D'autre part, des mutations touchant le gène des RA permettent l'échappement et la sélection des cellules cancéreuses prostatiques en les rendant androgéno-indépendantes et capables d'activer leurs RA grâce à d'autres ligands (les glucocorticoïdes, les œstrogènes, la progestérone, les androgènes adrénaliens, etc.) (Fant, 2015).

Par ailleurs, l'activité transcriptionnelle du RA est en partie déterminée par sa région N terminale riche en répétitions de glycine (GGC) et de glutamine (CAG) au niveau du premier exon. Un petit nombre de répétitions CAG (< 18-23) ou de GGC (<16) est associé à une augmentation du risque de CaP et de son agressivité. Il a été démontré qu'il existe une

prévalence élevée des allèles courts en GAG et GGC chez la race noire, intermédiaire chez la race blanche et basse chez les asiatiques (Jagla, 2007 ; Ravel *et al.*, 2007 ; Giusiano-Courcambeck, 2012).

2.3.3 Gènes HSP90

La famille HSP90 (Heat Shock Proteins 90kDa) comporte 17 gènes très conservés, répartis sur plusieurs chromosomes (1, 3, 4, 6, 11,12, 13, 15 et 16) codant pour les protéines chaperonnes HSP90 ; celles-ci sont impliquées dans l'homéostasie cellulaire en cas de stress et accomplissent leur travail même en présence d'erreurs de repliement de diverses autres protéines, pour la survie cellulaire prostatique (Hao *et al.*, 2010 ; Fant, 2015).

Les protéines HSP90 peuvent également réguler plusieurs événements nucléaires contribuant à la carcinogenèse en se liant par exemple à la protéine oncogénique antiapoptotique BCL-6 (B-cell lymphoma 6), dont le complexe supprime la transcription de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs (Dayon, 2008 ; Fant, 2015).

Le rôle le plus crucial des protéine HSP90 dans la carcinogenèse du CaP repose sur son action sur les RA, en modulant leurs localisations cellulaires, leur stabilité et leur habilité à se lier et avoir une activité transcriptionnelle. En outre, la surexpression de HSP90 est rapportée lors de CaP avancé à haut score de Gleason (Fant, 2015).

2.3.4 Gène HPC1/RNASEL

Le locus HPC1 contient le gène candidat *RNASEL* (1q24-25) sous-jacent du gène *HPC1*. Le gène *RNASEL*, code l'enzyme antivirale et pro-apoptotique RNASEL (RiboNucleASE L) qui dégrade l'ARN et prévient la réplication virale en interférant avec la synthèse protéique, conduisant ainsi, à l'apoptose (Fradet, 2011).

Un polymorphisme nucléotidique (SNP : Single Nucleotide Polymorphism), R462Q est reconnu comme étant un facteur de risque du CaP, inactivant l'enzyme RNASEL. Ceci explique l'existence d'un lien important entre les infections virales et le CaP (Fradet, 2011).

2.3.5 Gène c-MYC

Le gène *c-MYC* (cellular-MYelo-Cytomatosis) localisé en 8q24, code un facteur de transcription ayant un rôle dans la prolifération cellulaire, l'apoptose et le contrôle de la réplication. Cependant, la dérégulation du proto-oncogène *c-MYC* le rend oncogène par surexpression, réarrangements chromosomiques ou mutations. Cette dérégulation, est impliquée dans la progression du carcinome prostatique, de son stade localement invasif à son passage à un statut androgène indépendant (Fant, 2015).

2.3.6 Gène *TP53INP1*

Le gène *TP53INP1* (Tumor Protein 53-Induced Nuclear protein), situé en 8q22, exprime la protéine pro-apoptotique TP53INP1 sous l'action de la p53 en cas de stress et est un élément clé pour le fonctionnement de la p53. Cependant, une fois que la TP53INP1 est surexprimée en cas d'inflammation, elle peut induire la carcinogenèse prostatique et augmente ainsi, la tumorigenèse. Donc la TP53INP1 pourrait agir, soit comme un gène suppresseur de tumeur ou un oncogène (Giusiano-Courcambeck, 2012).

2.3.7 Gène *TP53*

Le gène *TP53* est un gène suppresseur de tumeur, localisé en 17p13.1, code la protéine p53 régulatrice du cycle cellulaire. La mutation de ce gène, événement tardif de la carcinogenèse prostatique, est retrouvée dans 6 % de lésions de PIN, 11 % des lésions de cancer et atteint son niveau le plus haut 56 % des lésions de cancer métastatique (Giusiano-Courcambeck, 2012 ; Fant, 2015).

2.3.8 Gène *PCA3*

Le gène *PCA3*, spécifique du CaP, se situe en 9q21-22 et comprend 4 exons. Sa structure génomique est riche en codons stop, indique que ce gène n'encode pour aucune protéine et donne naissance à un ARNm non codant, surexprimé entre 60-100 fois dans 95% des tumeurs prostatiques, et ce comparativement aux cellules prostatiques normales (Ploussard, 2013).

3. *CYP1A1*

Le risque de développer un CaP peut varier d'un individu à un autre à cause des polymorphismes pouvant être associés à celui-ci (Cussenot et Cancel-Tassin, 2004) (*Annexe 3*).

Ces polymorphismes peuvent toucher des gènes impliqués dans les processus de détoxification codant la superfamille enzymatique CYPs ou CYtochrome P450s. Ces derniers, formés d'environ 500 acides aminés, ont une partie très conservée qui se retrouve dans le cœur de la protéine et reflète le mécanisme commun de transfert d'électrons et de protons et d'activation d'oxygène. La région la plus variable correspond à la partie amino-terminale impliquée dans l'ancrage à la membrane du réticulum endoplasmique et des mitochondries, et à la séquence de liaison et de reconnaissance du substrat (Cussenot et Cancel-Tassin, 2004 ; Le Broc, 2011 ; Merabet, 2012).

Les CYPs, divisés en familles (1,2,3...), sous-familles (A, B, C...) et isoformes (1, 2, 3...), catalysent la plupart des réactions d'oxydation et de réduction du métabolisme des

xénobiotiques et de certaines molécules endogènes. Cependant, seules les trois premières familles sont impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques : CYP1, CYP2, CYP3 (Baldi *et al.*, 2008 ; Wessel, 2010).

3.1 Famille CYP1

La famille CYP1 agit avec des substrats qui sont souvent des molécules planes telles que les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs) retrouvés dans la fumée du tabac et les polluants environnementaux tels que le pesticide chlorpyrifos et les PolyChloroBiphényles (PCBs) (Le Broc, 2011).

L'expression de cette famille est contrôlée par le Récepteur Arylhydrocarbure (AhR), retrouvé principalement dans le cytoplasme des cellules de la prostate et d'autres organes et tissus. Lorsque le ligand entre dans le cytoplasme et se lie à l'AhR, le complexe résultant est alors transporté dans le noyau où il forme des dimères avec des protéines de Translocation Nucléaire de l'AhR (ARNT). Le complexe ligand-AhR-ARNT interagit ensuite, avec les éléments de réponse de l'AhR en se fixant en amont des gènes *CYP1A1*, *1A2* et *1B1* au niveau des promoteurs, pour activer la transcription ou la traduction des gènes (si le ligand est une dioxine, le 2,3,7,8 TCDD (TétraChloroDibenzo-p-Dioxin) ou d'autres molécules HAPs fortement hydrophobes, telles que les furanes) ou les réprimer (si le ligand est un oxystérol, le 7-cétocholestérol ou le resvératrol) (Gambier, 2006 ; Wessel, 2010 ; Le Broc, 2011).

3.2 Enzyme CYP1A1

L'enzyme CYP1A1 a un rôle clé dans l'activation des pro-carcinogènes (les amines aromatiques et les HAPs). Le CYP1A1 convertit ces pro-carcinogènes en adduits qui se lient à l'ADN. Par exemple, le benzopyrène, une faible HAP carcinogène est converti sous l'action de la CYP1A1 en 7,8-époxyde, qui est ensuite hydrolysé par des enzymes microsomales Epoxyde Hydrolase (EPHX1) pour former le benzopyrène-7,8-dihydrodiol. Ce composé est ensuite soumis à une époxydation par la CYP1A1 pour former le benzopyrène-7,8-dihydrodiol-9-10-époxyde, un carcinogène très puissant et pouvant former des adduits sur l'ADN en guanine. Si les dommages de l'ADN ne sont pas réparés, cela peut conduire à la cancérogenèse. En outre, le CYP1A1 est impliqué dans l'oxydation des œstrogènes, pouvant induire un rôle critique dans l'étiologie du CaP (Merabet, 2012 ; Bag *et al.*, 2015).

3.3 Gène CYP1A1

Le gène *CYP1A1* est localisé sur le chromosome 15q22-q24, contient 7 exons et 6 introns et s'étale sur 5 810 paires de base (Merabet, 2012).

3.3.1 Polymorphismes du gène *CYP1A1*

Au total, 11 polymorphismes ou variants alléliques de *CYP1A1* ont été décrits, dont quatre d'entre eux ont été les plus étudiés pour leur implication dans la modification du risque de la cancérogenèse : m1 (T3801C), m2 (A2455G), m3 (T3205C) et m4 (C2453A) (Gaikovitch, 2003 ; Merabet, 2012) (Figure 10) (Annexe 4).

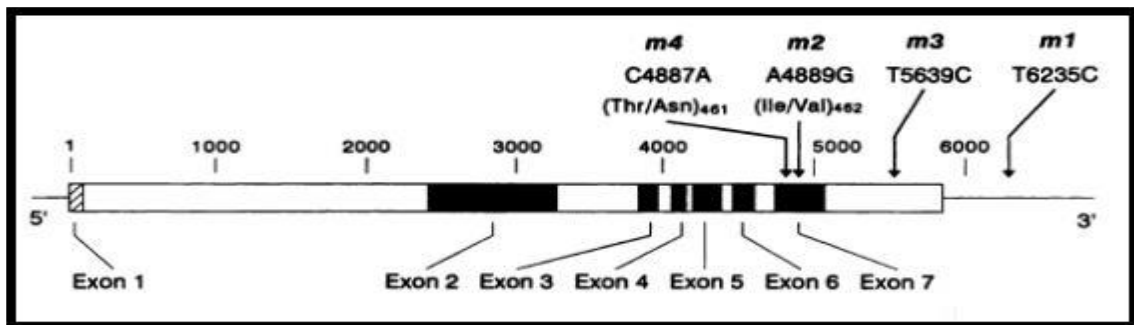


Figure 10 : la localisation schématique des mutations m1, m2, m3 et m4 sur le gène *CYP1A1* (Merabet, 2012).

Les numéros attribués aux mutations (m1, m2, m3, m4) correspondent à leur découverte chronologique.

3.3.1.1 Polymorphisme T3801C

Le polymorphisme T3801C, T6235C, m1 ou *CYP1A1**2A, résulte d'un remplacement de la thymine par une cytosine au niveau de la 3801^{ème} paire de base (3801T>C) au niveau de la région non codante 3', en aval de l'exon 7 (Gaikovitch, 2003 ; Bag *et al.*, 2015).

Ce polymorphisme ne provoque donc, aucune substitution d'acide aminé mais peut générer une protéine fortement inductible par les HAPs avec une activité enzymatique augmentée. Par conséquent, selon des études statistiques, il est très probable que le polymorphisme *CYP1A1**2A soit associé à une forte induction du gène en réponse à l'exposition tabagique (Gambier, 2006 ; Peng *et al.*, 2012 ; Bag *et al.*, 2015).

Le polymorphisme T3801C est également connu sous le nom de polymorphisme *MspI* (*Moraxella species I*) car il confère un site de restriction *MspI* supplémentaire (Bag *et al.*, 2015).

Par ailleurs, plusieurs études épidémiologiques ont évalué l'association entre le polymorphisme 3801T>C et le risque de développer un CaP.

1. Diagnostic du cancer de la prostate

1.1 Echographie endorectale de la prostate

Elle permet de visualiser la glande prostatique pour mesurer son volume et distinguer un cancer localisé d'un cancer extracapsulaire (Lattouf et Fred, 2007 ; Labouret, 2011).

1.2 Scanner abdomino-pelvien

C'est un examen d'imagerie, qui grâce aux rayons X, permet de visualiser de manière préférée à la radiographie et très précise la zone ciblée, l'extension extracapsulaire du CaP et les métastases pulmonaires, cérébrales, osseuses, etc (Labouret, 2011).

1.3 Imagerie par Résonance Magnétique

L'IRM du CaP ressemble à un scanner mais utilise un champ magnétique au lieu de rayons, il détecte et localise une tumeur de volume significatif (diamètre > 5mm) non diagnostiquée par biopsie (Cornud *et al.*, 2010 ; Labouret, 2011).

1.4 La scintigraphie osseuse

C'est un examen indiqué en cas de présence de grade de Gleason 4 et/ou de PSA supérieur à 10 ng/ml et/ou des douleurs osseuses. Cet examen détecte des lésions et métastases osseuses chez des patients asymptomatiques (Massard et Fizazi, 2010).

2. Traitements du cancer de la prostate

Le CaP peut être traité par plusieurs méthodes thérapeutiques selon l'état de différenciation de la tumeur ainsi que son étendue, tout comme l'âge, la santé et l'état général du patient (Dallagi, 2010).

2.1 Traitement des cancers prostatiques localisés

2.1.1 Prostatectomie radicale

Elle consiste en une ablation de la glande prostatique et des vésicules séminales par voie chirurgicale (Rogez, 2014).

2.1.2 Radiothérapie externe

Elle est prescrite aux patients atteints d'un CaP localisé ne pouvant pas subir d'opération chirurgicale. Elle consiste à exposer la prostate à des irradiations qui créent des lésions dans l'ADN (Dallagi, 2010).

2.1.3 Curiethérapie

Elle consiste à implanter par voie périnéale et sous contrôle échographique des grains radioactifs (Iode125) directement au sein de la prostate pour détruire la tumeur de l'intérieur (Dayon, 2008 ; Rogez, 2014).

2.2 Traitement des cancers prostatiques métastatique

2.2.1 Hormonothérapie

Les traitements hormonaux freinent l'évolution du CaP en s'opposant à la fabrication et/ou à l'action des androgènes. Ce traitement est réservé aux formes évoluées ou métastatiques, aux indications étendues au traitement des tumeurs récusées pour la chirurgie (du fait de la taille de la tumeur, du risque de chirurgie non complète, ...) et est souvent prescrit en association avec les traitements locaux (prostatectomie, radiothérapie, etc.), permettant ainsi, de ralentir la progression du cancer en conférant une qualité de vie décente au patient. L'hormonothérapie peut être par 3 types :

- **castration chirurgicale (orchidectomie vraie)** ou ablation des testicules pour une diminution d'environ 95% du taux d'androgènes dans le sang.

- **castration médicale ou chimique (orchidectomie)** par l'utilisation de médicaments hormonaux actifs qui diminuent le niveau de testostérone dans le sang.

- **blocage androgénique** par des molécules antagonistes des androgènes au niveau des récepteurs AR (Wilt et Thompson, 2006 ; Dallagi, 2010).

2.2.2 Chimiothérapie

La chimiothérapie est utilisée quand le CaP évolue avec une extension extra-prostatique ou métastatique et quand le traitement habituel par hormonothérapie devient inefficace « échappement hormone ». Ce traitement diminue ainsi, la croissance tumorale et peut aussi diminuer les douleurs liées au cancer en utilisant le docetaxel et la mitoxantrone qui agissent sur les mécanismes de division cellulaire (Wilt et Thompson, 2006 ; Dalleggi, 2010).

PARTIE

PRATIQUE

1. Patients et témoins

L'étude entreprise est transversale de type cas-témoins, réalisée au niveau du laboratoire de biologie et génétique moléculaire du CHU Ibn Badis Constantine 3 (extraction d'ADN) et au laboratoire de biologie moléculaire - Faculté SNV - Constantine 1 (PCR/ Digestion).

1.1 Recrutement des sujets

Notre étude a duré 3 mois et a porté sur deux populations :

- une population de 26 témoins, recrutée au niveau du laboratoire d'analyses de l'EPSP - Jijel et à la polyclinique ABDENOURI Mustapha - El Khroub - Constantine.
- une population de 26 patients, recrutée au niveau du service d'urologie de la clinique rénale (EHS) Daksi - Constantine.

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

Critères d'inclusion :

- patients : sujets présentant un cancer de la prostate.
- témoins : sujets présumés sains.

Critères d'exclusion :

- patients ayant reçu une transfusion sanguine.

Chaque individu est soumis à un questionnaire accompagné d'un consentement éclairé (*Annexes 5 et 6*), afin d'identifier l'implication de certains facteurs génétiques tels que la présence d'antécédents familiaux, les facteurs environnementaux comme le tabac, ainsi que le mode de vie de chaque patient. Pour avoir tous les renseignements cliniques individuels, une analyse des dossiers a également été effectuée.

1.2 Prélèvement sanguin

Le prélèvement du sang veineux au pli du coude est réalisé sous des conditions stériles et est recueilli dans des tubes vacutainer contenant l'anticoagulant EDTA (Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid) qui est un inhibiteur de l'action des enzymes DNase ou nucléases, préservant ainsi l'intégrité moléculaire.

Pour extraire une bonne quantité d'ADN, le prélèvement sanguin de chaque patient est réalisé dans deux tubes de 5ml, conservés à -20°C pendant 10 jours au maximum.

2. Méthodes

2.1 Extraction de l'ADN génomique

L'extraction de l'ADN consiste en l'isolation de l'ADN pur des leucocytes sanguins de chaque individu.

Il existe plusieurs méthodes d'extraction et de purification de l'ADN utilisant :

- des solvants organiques comme le phénol-chloroforme et le chlorure de guanidium,
- des solvants non organiques comme le NaCl,
- des microcolonnes de résines échangeuses d'ions.

Au cours de cette étude, la méthode d'extraction au NaCl a été entreprise.

2.1.1 Méthode d'extraction au NaCl

Les étapes d'extraction de l'ADN leucocytaire se résument en cinq étapes :

- hémolyse du sang et préparation du culot leucocytaire,
- lyse des leucocytes, digestion du complexe nucléoprotéique et libération de l'ADN,
- extraction et purification de l'ADN,
- précipitation de l'ADN,
- solubilisation de l'ADN purifié.

Le protocole détaillé est fourni en annexe 7.

2.1.2 Dosage et dilution de l'ADN

La concentration de l'ADN est estimée par spectrophotométrie à 260 nm ; celle-ci peut être faussée en cas de contamination de l'ADN par les protéines et l'éthanol restants. Une mesure de la densité optique (DO) ou de l'absorbance de l'ADN à 260 nm et à 280 nm est effectuée, car les protéines absorbent à 280 nm, le phénol à 270 nm et les bases puriques et pyrimidiques fortement dans l'ultraviolet à 260 nm.

2.1.3 Evaluation de la qualité de l'ADN

2.1.3.1 Electrophorèses sur gel d'agarose

Afin de vérifier la qualité d'ADN une électrophorèse sur gel d'agarose à 0,8 % (soit 0,8 g d'agarose pour 100ml d'eau distillée) est effectuée. Si l'ADN n'est pas dégradé, il sera visible en lumière ultraviolette sous forme d'une bande unique qui migre très lentement. A l'inverse, l'ADN dégradé apparaît sous forme d'une traînée.

Dans notre étude, 2 µl de la solution d'ADN et un tampon de charge ont été déposés dans chaque puits du gel d'agarose et ensuite soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 2h.

2.1.3.2 Pureté

La pureté de l'ADN extrait est déterminée en calculant le rapport $R = DO\ 260\ \text{nm} / DO\ 280\ \text{nm}$. Si :

- $1,6 < R < 2$: l'ADN est pur,
- $R < 1,6$: l'ADN est contaminé par les protéines,
- $R > 2$: l'ADN est contaminé par des ARN.

La pureté de l'ADN est essentielle pour une action efficace des enzymes de restriction utilisées par la suite. Dans le cas où l'ADN est contaminé, on n'aboutira pas à des résultats fiables dans les étapes suivantes de son analyse par PCR. Il est donc indispensable de procéder à la réextraction de la pelote afin d'obtenir la pureté souhaitée.

N.B : les ADN purs sont conservés à + 4 °C jusqu'à leur utilisation.

Après avoir mesuré l'absorbance de l'ADN à 260nm des solutions diluées au 1/100 ou 1/50, la concentration de l'ADN extrait ([ADN]) est déterminée par la formule suivante :

$$\boxed{[\text{ADN}] \ \mu\text{g}/\ \text{ml} = \text{DO } 260 \times 50 \times \text{facteur de dilution}}$$

N.B : sachant que 1 unité de DO = 50 mg/ml d'ADN double brin.

2.2 Génotypage du polymorphisme T3801C du CYP1A1

Le génotypage du variant allélique 3801T>C du gène *CYP1A1* a été réalisé par une PCR/RFLP (Polymerase Chain Reaction / Restriction Fragment Length Polymorphism) en utilisant l'enzyme de restriction *MspI* (*Moraxella species I*).

Plusieurs étapes successives sont nécessaires afin d'obtenir le profil de la digestion :

- PCR et contrôle de PCR sur gel d'agarose,
- digestion du produit de PCR par l'enzyme de restriction *MspI*,
- séparation des produits de digestion par migration électrophorétique sur gel d'agarose,
- visualisation des produits de digestion par trans-illumination sous UV.

2.2.1 PCR

La technique PCR permet l'amplification exponentielle (2^n) ($n =$ le nombre de cycles) du gène d'intérêt en utilisant un mélange réactionnel (mix) contenant tous les réactifs nécessaires. L'ensemble est soumis à une série de cycles de température afin d'obtenir une quantité suffisante de la séquence d'ADN désirée. Chaque cycle représente une succession de trois réactions : une dénaturation des brins d'ADN, une hybridation des amorces et une élongation.

2.2.1.1 Dilution de l'ADN

Pour procéder à la PCR, les ADN fortement concentrés, doivent être dilués comme suit :

- mettre 10µl d'ADN concentré dans chaque tube Eppendorf,
- rajouter 30µl d'eau distillée.

2.2.1.2 Préparation du milieu réactionnel (mix)

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

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

Sachant que :

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

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

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

V₂ : volume final (selon le nombre de tubes).

Donc :

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

Une fois que le volume initial (V₁) est connu, le volume de l'eau distillée nécessaire pour la dilution de chaque réactif est calculé comme suit :

$$V_2 - V_1 = V_{\text{eau distillée}}$$

Le volume de chaque réactif est ensuite multiplié par le nombre de tubes (nombre d'individus), plus deux tubes (témoin négatif et positif).

***N.B** : notre étude a été initiée pour 26 patients et 26 témoins, cependant l'analyse moléculaire n'a été appliquée que sur 22 ADN (8 patients et 14 témoins). Les acides nucléiques des autres individus n'étaient pas exploitables.*

L'amplification du variant allélique 3801T>C du *CYP1A1* nécessite les réactifs indiqués dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

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

Réactifs	Volumes nécessaires pour un échantillon (µl)
H ₂ O	3,2
MgCl ₂ à 1,5 final (50mM)	2
Amorce sens (100 ng/µl)	1
Amorce anti-sens (100 ng/µl)	1
Tampon 10X	2
Taq DNA 5U/µl	0,6
dNTP 0,2 final	0,16
DNA 20 à 50 ng/µl	8,04

Les séquences d'amorces du gène *CYP1A1* utilisées sont :

- les amorces sens (oligo F) : 5'-GGCTGAGCAATCTGACCCTA-3'
- les amorces anti- sens (oligo R) : 5'-TAGGAGTCTTGTCTCATGCCT-3'

Pour chaque individu, 2µl d'ADN dilué sont mélangés à 18µl du mix dans un tube à PCR.

2.2.1.3 Déroulement des cycles de la PCR

Les tubes de PCR préparés sont posés dans le thermocycleur programmé au préalable. Les conditions pour le déroulement des cycles d'amplification par PCR sont présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 2).

Tableau 2 : la programmation des cycles de la PCR.

Nombre de cycles	Étape	Température (°C)	Durée
1	Dénaturation initiale	94	4 min
37	Dénaturation	94	30 sec
	Hybridation	61	30 sec
	Élongation	72	30 sec

2.2.1.4 Contrôle de la PCR

La qualité des produits de PCR obtenus est contrôlée par une électrophorèse. Cette méthode permet la séparation de particules chargées sous l'action d'un champ électrique uniforme. La migration d'une molécule d'ADN dépend de sa taille et de la concentration du gel d'agarose, mais le voltage et la force ionique du tampon interviennent également.

Dans notre étude, le gel d'agarose à 2% (2g d'agarose+ 100 ml de TBE (Tris Borate EDTA) à 1X) dans lequel a été incorporé 10µl de l'intercalant BET (Bromure d'Éthidium). Ce dernier se fixe entre les bases nucléiques, rendant l'ADN fluorescent sous UV pour visualiser les bandes résultantes.

Dans chaque puits du gel et du côté cathode (-), un mélange de 7µl du produit d'amplification et 3µl du marqueur de mobilité BBP (Bleu de Bromo Phénol) est déposé en réservant 2 puits, un pour le dépôt du marqueur de taille (pour le contrôle de taille des fragments amplifiés) et le deuxième pour le dépôt du blanc (témoin négatif). Ce dernier, sert à détecter si une éventuelle contamination de l'ADN est survenue au cours de la PCR. Ensuite, le système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 30 min.

Après migration, la visualisation des produits amplifiés est réalisée sous U.V (Figure 11).

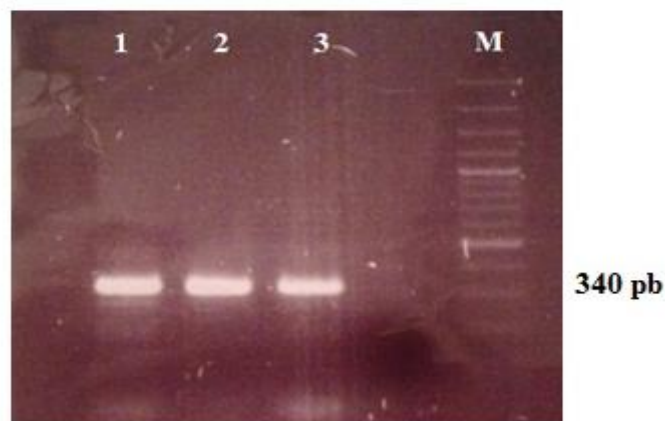


Figure 11 : le profil électro-phorétique de la PCR du T3801C du *CYP1A1*.

1-3 : sujets ; M : marqueur de taille.

2.2.1.5 Digestion des produits de PCR par l'endonucléase de restriction *MspI*

L'ADN est soumis à une digestion enzymatique clivant la molécule à des endroits précis appelés sites de restriction. Dans notre étude, 10µl d'ADN sont mélangés à 0,5µl d'enzyme de restriction *MspI*. L'ensemble, est ensuite incubé à 37°C environ 7h.

La mutation T3801C du *CYP1A1* crée un site de reconnaissance pour l'enzyme de restriction *MspI* (Figure 12). L'action de clivage de cette enzyme est détectée par une variation du nombre et de la longueur des fragments de restriction obtenus après une digestion enzymatique.



Figure 12 : les sites de restriction de l'enzyme *MspI*.

2.2.1.6 Contrôle de la digestion

La migration et la visualisation des fragments de restriction obtenus ont été effectuées dans les mêmes conditions que celles des produits PCR. Cependant, la petite taille de ces fragments, a nécessité la préparation d'un gel d'agarose plus résolutif à 4 % (4g d'agarose avec 100ml de TBE à 1X).

Dans chaque puits du gel, 10µl du produit digéré et 3µl de BBP sont déposés. La migration s'effectue sous un courant de 100 volts pendant 45min. Les fragments résultants sont ensuite visualisés sous UV.

2.3 Etude statistique

Les données enregistrées des sujets recrutés ont été traitées par Excel par le logiciel Epi info version 6.0. Différentes méthodes, ainsi que différents tests ont été utilisés afin de déterminer l'existence ou l'absence d'une association significative entre plusieurs facteurs (l'âge, le tabagisme, le polymorphisme T3801C du *CYP1A1*, etc.) et le cancer prostatique.

2.3.1 Moyenne et écart type

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne \pm l'écart type, suivant les formules ci-dessous :

$$\bar{X} = \sum n_i x_i / N - 1$$

Sachant que :

\bar{X} : moyenne.

x_i : variable.

n_i : effectif.

N : effectif total.

$$V = \sum (x_i - \bar{X})^2 / N - 1 \quad ; \quad \sigma = \sqrt{V}$$

Sachant que :

V : variance.

σ : écart type.

2.3.2 Odds ratio (OR)

Pour calculer l'Odds ratio (rapport de cote), nous avons établi un tableau de contingence croisé 2×2 (Tableau 3).

Tableau 3 : le tableau de contingence.

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

Afin de mesurer l'association entre un facteur et une pathologie, l'odds ratio est calculé comme suit :

$$\text{OR} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

Si :

OR = 1 : pas d'association entre l'exposition et la maladie.

OR < 1 : association négative.

OR > 1 : association positive.

2.3.3 p-value

L'odds ratio est suivi par le calcul de la *p-value*. Cette dernière, nécessite la détermination d'un intervalle de confiance indiquant le degré de certitude des résultats d'une recherche ; cet intervalle fournit une fourchette de valeurs, situées de part et d'autre de l'estimation, où l'on peut être sûr à 95% de trouver la valeur réelle.

Le choix de la *p-value*, ou la probabilité d'être dans l'erreur est donc de 0,05 (risque α). Si la valeur de *p* calculée à posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative.

Dans le but d’approfondir nos connaissances sur l’étiologie du CaP, nous avons réalisé d’une part une étude statistique transversale sur 52 sujets dont 26 malades atteints du cancer de la prostate et 26 témoins présumés sains.

D’autre part, une étude transversale des critères familiaux, professionnels, cliniques et biologiques des patients atteints du CaP, ainsi qu’une étude analytique des profils génotypiques et alléliques du polymorphisme T3801C du gène *CYP1A1* de 8 patients et 14 témoins ont été entreprises.

1. Etude transversale cas-témoins

1.1 Age

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

Tableau 4 : la répartition cas-témoins selon les tranches d’âge.

Age (ans)	Cas		Témoins		Total	
	n	%	n	%	n	%
< 50	0	0	0	0	0	0
[50 – 59]	6	23,08	15	57,7	21	40,39
[60 - 69]	11	42,31	10	38,46	21	40,38
[70 - 79]	8	30,77	0	0	8	15,39
[80 - 89]	1	3,84	1	3,84	2	3,84
Total	26	100	26	100	52	100

n : nombre

% : fréquence

L’âge moyen de la population témoin est de 60±6,8 avec des extrêmes de 50 à 84 ans, 57,7% (15 témoins) ont l’âge entre 50 et 59 ans, 38,46% (10 témoins) ont l’âge entre 60 et 69 ans et 3,84% (1 témoin) entre 80 à 89 ans.

L’âge moyen de la population malade est de 68,64±8,5 avec des extrêmes de 53 à 80 ans. Une fréquence élevée du CaP a été observée entre 60 et 69 ans, soit 42,31% (11 cas), suivie d’une fréquence de 30,77% (8 cas) entre 70 et 79 ans, de 23,08% (6 cas) entre 50 et 59 ans et de 3,84% (1 cas) entre 80 et 89 ans.

Cette répartition en tranche d’âge montre que le CaP survient à partir de l’âge de 50 ans ; sa fréquence augmente avec l’âge et devient représentative à partir de l’âge de 60 ans.

Nos résultats se rapprochent de ceux de Hamdi Cherif et al. (2015) indiquant un âge médian au moment du diagnostic de 71 ans dans la population algérienne. Giusiano-Courcambeck (2012) explique également une survenue tardive du CaP avec une fréquence très

faible avant 50 ans, qui progresse avec l'âge. De ce fait, plus de 60% des CaPs surviennent après 65 ans avec un âge moyen au diagnostic d'environ 71 ans. En revanche, nos résultats divergent avec ceux de Lattouf et Fred (2007), Ploussard (2011) et Ebnöther et Hablützel (2014) notant que le risque du CaP devient significatif vers l'âge de 50 ans chez plus de 50% des hommes.

1.2 Statut tabagique

La comparaison des malades fumeurs et non-fumeurs, révèle une forte association entre le CaP et le tabagisme où la fréquence des patients fumeurs est de 65% (17 cas) et celle des patients non-fumeurs représente 35% (9 cas) (Figure 13).

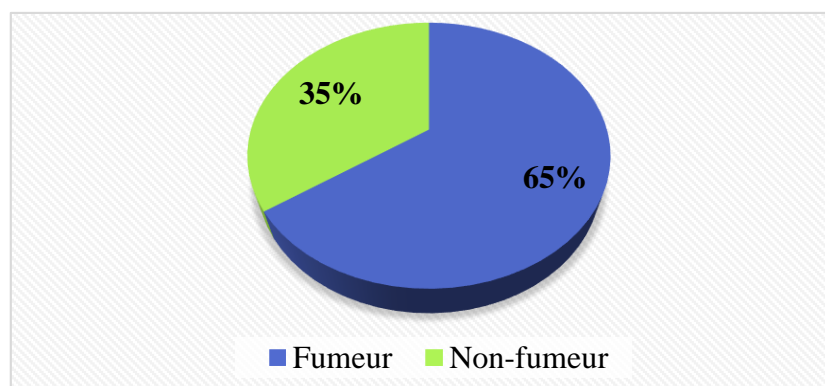


Figure 13 : la répartition des malades selon le statut tabagique.

Après comparaison des patients fumeurs et non-fumeurs, les résultats obtenus sont analogues à ceux de Wisard et Leisinger (2006) et Riekena et al. (2015) soulignant que la fumée du tabac semble être associée à un risque très élevé du CaP notamment lorsque la consommation du tabac s'étale sur une période de plus de dix ans. Néanmoins, les constatations illustrées précédemment restent discutables, car le risque de cancer dépend de la dose de tabac fumé ainsi que de l'ancienneté et l'âge de début du tabagisme (Wirth et al.,2009).

Pour l'étude cas-témoin, les valeurs de l'odds-ratio et de la *p-value* obtenues (OR= 0,45 ; *p*=0,34) indiquent une association négative entre le CaP et le tabagisme (Tableau 5).

Tableau 5 : le tableau de contingence.

	Cas	Témoins	Total	OR/ <i>p-value</i>
Exposé	17	21	38	0,45[0,10-1,86] 0,34
Non exposé	9	5	14	
Total	26	26	52	

Exposé : fumeur

Non exposé : non-fumeur

Nous suggérons que nos résultats ne sont pas concluants car la taille de la population étudiée est minime (52 sujets) dont 73,07% (38 sujets) sont fumeurs (en cours et ex-fumeurs) et 26,93% (14 sujets) sont non-fumeurs.

2. Etude transversale des patients

2.1 Antécédents familiaux

La compilation des données à partir du questionnaire et des arbres généalogiques établis au cours de cette étude, nous ont permis de classer nos patients selon la présence d'antécédents familiaux (Tableau 6).

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

Antécédents familiaux	Patients	
	n	%
Aucun	23	88,46
1 ^{er} degré	3	11,54
Total	26	100

Parmi les 26 patients recrutés, 88,46% (23 cas) n'ont aucun antécédent familial, 11,54% (3 cas) seulement âgés de 61 à 67 ans, déclarent avoir un seul antécédent familial du 1^{er} degré (le père ou le frère) avec un CaP diagnostiqué après l'âge de 60 ans.

Nos données montrent d'une part, que la forme sporadique du CaP est la plus répandue et que la forme familiale est moins fréquente. Ces observations sont largement confirmées par les données de Cornu et al. (2011), Warnier (2013) et Cussenot et Cancel-Tassin (2015), notant que 80% des CaPs sont sporadiques, 10 à 15% des cas surviennent dans un contexte d'antécédents familiaux et 5% des CaPs sont héréditaires.

D'une autre part, l'existence d'un seul cas du CaP dans une famille, peut prédisposer ses hommes, notamment ceux du 1^{er} degré ayant plus de 60 ans à ce cancer. Nos résultats divergent de ceux obtenus par Cornu et al. (2011) et Giusiano-Courcambeck et al. (2012), publiant que la forme familiale du CaP consiste en la présence de deux cas dans la même famille quel que soit l'âge du diagnostic.

2.2 Profession

La répartition des patients selon la profession est établie ci-dessous (Figure 14).

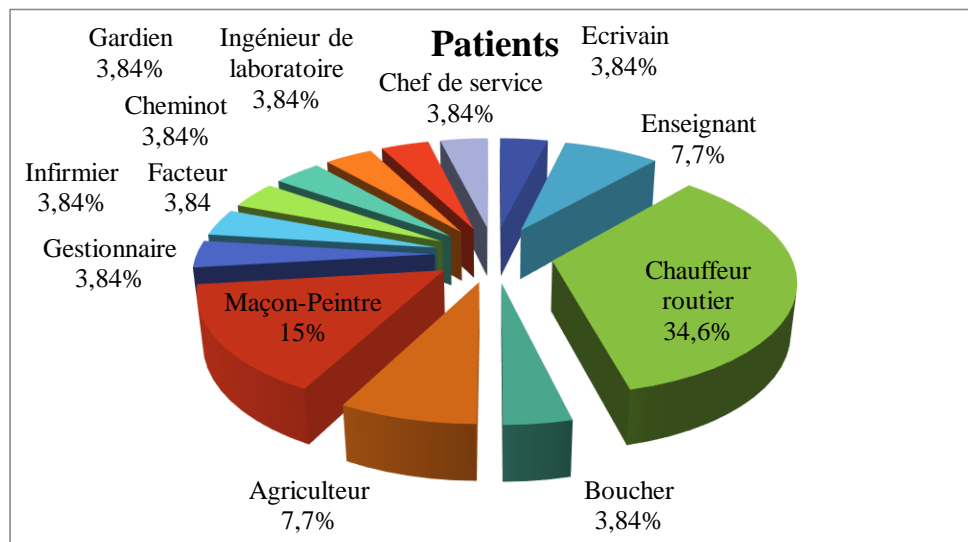


Figure 14 : la répartition des patients selon la profession.

La distribution des patients selon les différentes professions, montre une dominance du CaP chez les chauffeurs routiers avec une fréquence de 34,6% (9 patients) ; cela peut expliquer l'implication de cette profession dans la survenue du CaP.

Cette observation est cohérente avec les résultats de Jarvholm et Solverman (2003) enregistrant un risque accru de CaP chez les chauffeurs routiers ; dû à leur exposition au gaz d'échappement diesel contenant les HAPs. Young et al. (2009), Nadalin et al. (2012) et Sun et al. (2013) ont également tiré une autre cause du CaP agressif chez les chauffeurs routiers (particulièrement les conducteurs des camions parcourant les longs trajets), il s'agit du WBV (Whole-Body Vibration) ou la vibration du corps entier stimulant la sécrétion de la testostérone, rendant ainsi, le CaP quatre fois plus agressif. En outre, Orsini et al. (2009) ont trouvé que la position assise des chauffeurs routiers augmente le risque du CaP, car le siège comprime la région pelvienne et les organes environnants. Au fil du temps, cette accumulation de pression, provoque une perturbation et un dysfonctionnement du métabolisme de ces chauffeurs, ce qui conduit à un cancer prostatique et plusieurs autres cancers urologiques.

Le graphique indique également que les maçons-peintres occupent la deuxième position avec une fréquence de 15,4% (4 patients) ; cela explique l'implication des composés CMR (Cancérogènes Mutagènes Reprotoxiques) tels que le toluène, le formaldéhyde et l'éthylbenzène contenus dans les outils de peinture dans la survenue du CaP et plusieurs autres types

de cancer (Bertrand et Clerc, 2011). Nos résultats sont compatibles avec les données de Ramanakumar et al. (2008) confirmant que les peintres ont un risque de développer un CaP.

Les deux professions, agriculteur et enseignant, occupant la troisième place avec une fréquence de 7,7% (2 patients) chacune, semble participer à la survenue du CaP. Nos constatations sont en accord avec l'étude de Ndong et al. (2009) et Singier (2014) qui prouvent que les agriculteurs ont un risque de développer un CaP ; conséquence de leur exposition aux produits chimiques mutagènes, initiateurs de la cancérogenèse. Comme pour les chauffeurs routiers, la position assise prolongée des enseignants, semble être associée au CaP, telle qu'ils l'ont constaté, Orsini et al. (2009).

2.3 Critères biologiques et cliniques

A partir des 26 comptes rendus, nos patients ont été classés selon trois principaux critères : le taux de PSA total, le score de Gleason et la classification TNM. Sachant qu'aucun patient n'a subi une prostatectomie radicale.

2.3.1 Taux de PSA total

Les résultats du dosage du PSA total ont été rapportés ci-dessous (Tableau 7).

Tableau 7 : la répartition des patients selon le taux de PSA total.

Taux de PSA total	n	%
PSA ≤ 10	2	7,7
10 < PSA < 100	10	38,46
PSA ≥ 100	14	53,84
Total	26	100

Dans notre population d'étude, 53,84% (14 patients) présentent une élévation très importante des taux de PSA total (PSA ≥ 100ng/ml), 38,46% (10 patients) ont des taux de PSA total variant entre 10 et 100 ng/ml et 7,7% (2 patients) ont des taux de PSA total inférieurs à 10 ng/ml.

Nos résultats indiquent que la grande majorité de la population malade a des taux de PSA total élevés (PSA total > 10). De ce fait, nous constatons que plus le taux de PSA est élevé, plus la tumeur est agressive. Ces résultats convergent avec ceux de Jagla (2007), Ergot (2010) et Labouret (2011), soulignant que les taux très élevés de PSA témoignent le plus souvent de formes évoluées de CaP. Dayon (2008), Labouret (2011) et Viennois (2011) publient également qu'en plus de la corrélation entre l'augmentation du nombre des cellules prostatiques

cancéreuses et la surexpression du PSA, ce dernier participe à l'agressivité du CaP en clivant des composants de la membrane basale, facilitant ainsi, l'invasion des cellules tumorales et la formation des métastases.

Néanmoins, nos constatations sont différentes de celles de Gauchez (2011) et Warnier (2013) notant que le PSA est associé à de nombreux faux positifs (augmentation du PSA dans les prostatites, les HBP, TR...) et de faux négatifs. De plus, d'autres facteurs influencent l'augmentation du taux de PSA total (l'âge, la masse corporelle, l'origine ethnique, etc.), la raison pour laquelle, seule l'analyse anatomopathologique de biopsie prostatique permet d'établir avec certitude le diagnostic du CaP.

2.3.2 Score de Gleason

Pour évaluer l'agressivité des cellules cancéreuses prostatiques, le score de Gleason a été indiqué dans les comptes rendus d'anatomopathologie (Tableau 8).

Tableau 8 : la répartition des malades selon le score de Gleason.

Score de Gleason	n	%
$2 \leq SG \leq 5$	1	3,85
$6 \leq SG \leq 7$	12	46,15
$8 \leq SG \leq 10$	13	50
Total	26	100

Dans notre série, 50% (13 patients) manifestent des adénocarcinomes non différenciés et agressifs ($8 \leq SG \leq 10$), 46,15% (12 patients) présentent des adénocarcinomes moyennement différenciés à agressivité intermédiaire ($6 \leq SG \leq 7$), alors que les adénocarcinomes bien différenciés et peu agressifs ($2 \leq SG \leq 5$) ne sont diagnostiqués que chez 3,85% (1 patient) de la population d'étude.

Plus le score de Gleason est élevé, plus l'activité proliférative de la tumeur est importante et plus le taux de PSA augmente. Nos données sont en accord avec ceux de Dana et Fould (2010), Labouret (2011) et Salomon (2014), montrant une corrélation entre un taux de PSA supérieur à 10 ng/ml qui se traduit par une manifestation de tumeurs prostatiques à risque intermédiaire ou à haut risque.

2.3.3 Classification TNM

Afin de déterminer l'extension tumorale, les tumeurs ont été précisées à l'aide de la classification TNM (Tableaux 9 et 10).

Tableau 9 : la répartition des patients selon la classification TNM.

Classification TNM			n	%
T	N	M		
T1a	Nx ; N0	M0	2	7,7
T1b	Nx	M0	1	3,84
T1c	Nx	M0	2	7,7
T2a	N0	M0	2	7,7
T2b	Nx	M0	1	3,84
T2c	Nx ; N0	M0	13	50
T3	Nx	M0	1	3,84
T3a	N0 ; N1	M0	2	7,7
T3b	N0	M0	1	3,84
T4	N1	M1	1	3,84
Total			26	100

Tableau 10 : la répartition des patients selon l'extension tumorale.

Bilan d'extension tumoral	n	%
Tumeurs limitées à la prostate	21	80,78
Extensions tumorales extra-capsulaires	4	15,38
Métastases osseuses	1	3,84
Total	26	100

Dans notre étude, nous constatons que 80,78% (21 patients) de notre population présentent des tumeurs limitées à la prostate, 15,38% (4 patients) ont des extensions tumorales extra-capsulaires et 3,84% (1 patient) de la population présentent des métastases.

L'association des critères biologiques et cliniques cités ci-dessus, a permis de mettre en évidence que sur 26 patients, la grande majorité a des tumeurs prostatiques localisées et agressives. Cette agressivité se traduit par le fait que le CaP est une pathologie silencieuse et une fois diagnostiquée, elle est à un stade avancé.

Nos constatations sont confirmées par Ergot (2010) indiquant que le CaP correspond à une transformation maligne des cellules prostatiques à évolution lente s'étalant sur plusieurs années.

3. Etude analytique cas-témoins des profils génotypiques et alléliques du polymorphisme T3801C du gène *CYP1A1*

Notre analyse moléculaire vise à rechercher d'éventuelle association entre le variant allélique T3801C du gène *CYP1A1* et le CaP.

La digestion du produit d'amplification du gène *CYP1A1* par l'enzyme de restriction *MspI* a reflété 2 fragments. Le premier apparaît sur le profil électrophorétique sous forme de 3 bandes représentant le type hétérozygote T/C et le deuxième sous forme d'une seule bande correspondant au type homozygote sauvage T/T, l'homozygote muté C/C qui montre normalement deux bandes (une de 200pb et l'autre de 140pb) n'a pas été trouvé dans notre échantillon (Figure 15).

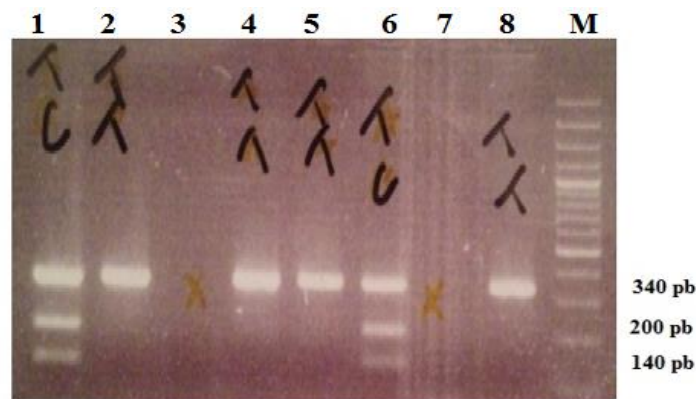


Figure 15 : le profil d'électrophorèse sur gel d'agarose (4%) des fragments après digestion par *MspI*. M : marqueur ; 1-8 : sujets.

Les fréquences génotypiques et alléliques des différentes formes ont été calculées pour les sujets génotypés (8 patients et 14 témoins) (Tableau 11) (Figure 16 et 17).

Tableau 11 : la répartition des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme T3801C du *CYP1A1*.

		Patients		Témoins		OR	<i>p-value</i>
		n	%	n	%		
Génotypes	3801 TT	8	100	12	85,7	/	/
	3801 TC	0	0	2	14,30	0 [0-8,07]	0,72
	3801 CC	0	0	0	0	/*	/*
	CC+TC vs TT	0	100	2	14,30	0 [0-8,07]	0,72
	TT+TC vs CC	8	100	14	100	/*	/*
Allèles	T	16	100	26	92,86	/	/
	C	0	0	2	7,14	/*	/*

***Impossible de réaliser le test quand le total d'une ligne ou d'une colonne vaut 0**

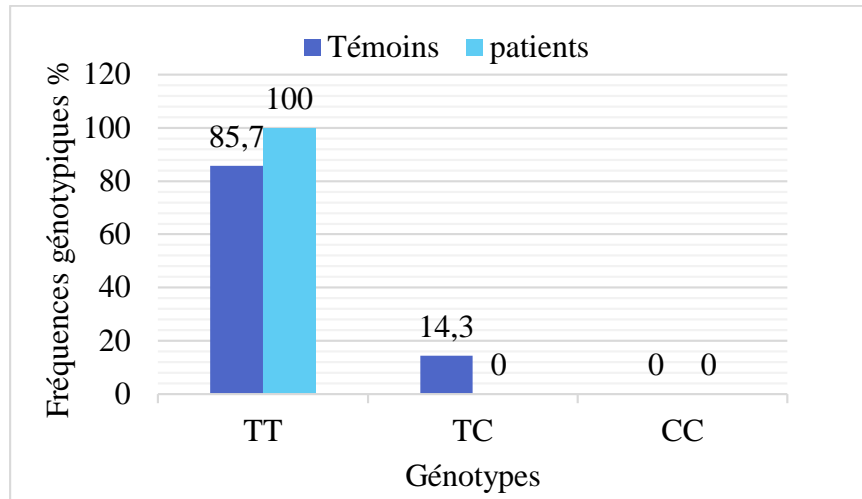


Figure 16 : les fréquences génotypiques du T3801C du *CYP1A1* des patients et des témoins.

La distribution des fréquences génotypiques du polymorphisme T3801C du *CYP1A1* montre que le génotype sauvage (TT) est le plus fréquent dans les deux populations (patients et témoins), avec une fréquence génotypique de 100% dans la population malade et 85,7% dans la population saine. Par ailleurs, le génotype hétérozygote (TC) n'a été retrouvé que chez les témoins avec une fréquence génotypique de 14,3%. Ainsi, aucun génotype muté (CC) n'a été identifié chez tous les individus génotypés.

Le calcul de l'odds ratio (OR) et de la *p-value* suggèrent que le polymorphisme T3801C du *CYP1A1* ne semble pas être impliqué dans la survenue du cancer prostatique (Tableau 11).

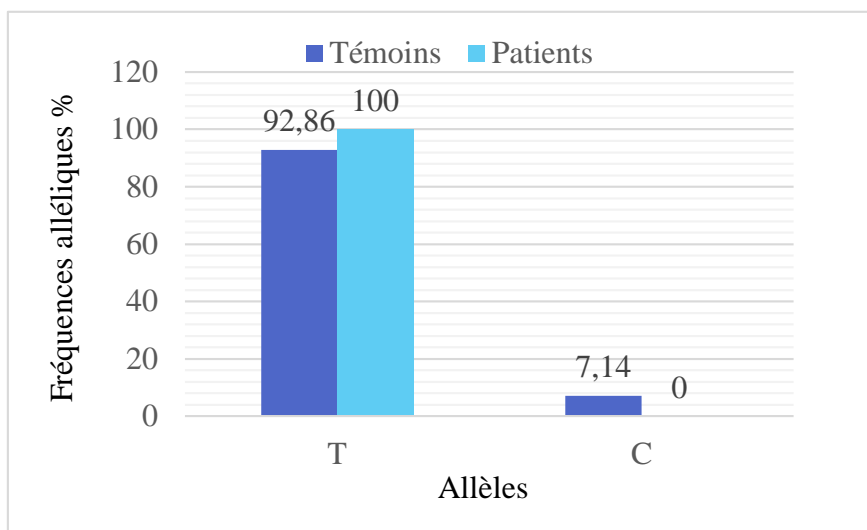


Figure 17 : les fréquences alléliques du T3801C du *CYP1A1* des patients et des témoins.

La répartition des fréquences alléliques du T3801C du *CYP1A1*, indique que l'allèle T est retrouvé chez tous les patients avec une fréquence allélique de 100% ; tandis que chez les témoins, l'allèle T est dominant avec une fréquence allélique de 92,86% et l'allèle C présente une fréquence de 7,14%. Le calcul de l'odds ratio et de la *p-value* ne montre aucune corrélation entre le polymorphisme T3801C du *CYP1A1* et le cancer prostatique (Tableau 11).

Nos résultats sont en accord avec plusieurs études : Souiden et al. (2012) ont constaté qu'il n'existe aucune association significative entre le polymorphisme *CYP1A1**2A et le CaP dans la population tunisienne. Par ailleurs, l'étude menée par Mandić et al. (2014) n'a révélé aucun lien entre le CaP et le polymorphisme T3801C du *CYP1A1* chez les caucasiens, mais ils ont supposé que l'origine ethnique influence la distribution génotypique de celui-ci et peut donc influencer l'étiologie de la cancérogenèse prostatique.

Les résultats publiés par Li et al. (2012), n'ont indiqué pareillement à nos résultats aucune corrélation entre le polymorphisme *CYP1A1* 3801T> C et la prédisposition au cancer de la prostate. Seul un risque élevé a été observé pour le génotype TC par rapport au génotype CC dans les études asiatiques. En outre, Ou et al. (2016) ont révélé que le génotype TT été associé à un risque de cancer de la prostate, mais l'association pour l'allèle C et le génotype CC n'a pas été trouvé dans la population asiatique.

Néanmoins, de nombreuses études divergent avec nos résultats : Abdel-Razzak et al. (2015) ont constaté un risque de développer un CaP 2,7 fois plus élevé chez les individus porteurs d'au moins un allèle *CYP1A1**2A en précisant que le polymorphisme *CYP1A1**2A est parmi les facteurs de risque génétiques qui contribuent au CaP dans la population libanaise. Par ailleurs, dans la population indienne, Vijayalakshmi et al. (2005) ont noté que le polymorphisme *CYP1A1* 3801T>C est associé au CaP.

De même, Shaiket al. (2009), He et al. (2014) et Bag et al. (2015) ont postulé pour une forte implication du polymorphisme 3801T>C du *CYP1A1* dans le développement du CaP. En outre, Acevedo et al. (2014) signalent que le polymorphisme *CYP1A1**2A est un important facteur de risque du CaP qui augmente avec le tabagisme.

Il semble que dans le tissu prostatique, l'enzyme de biotransformation *CYP1A1* est polymorphe. La plupart des études signalent que le polymorphisme *CYP1A1**2A est impliqué dans l'expression d'un ARNm fortement traduit, ainsi qu'une sensibilité et une activité enzymatique *CYP1A1* très élevées, d'où il en résulte une accumulation des substances génotoxiques converties en adduits. Une fois que ces derniers se lient à l'ADN, ils peuvent entraîner des altérations génétiques (notamment des mutations au niveau de gènes régulateurs

du cycle cellulaire, les gènes de l'apoptose, les proto-oncogènes, les suppresseurs de tumeurs, etc.) initiatrices de la cancérogenèse prostatique.

Bien que nous n'ayons pas constaté une association entre le polymorphisme *CYP1A1*2A* et le CaP. Nous suggérons que l'allèle T en position 3801 du *CYP1A1* est très conservé dans notre population d'étude. D'une part, notre effectif est relativement réduit, donc nos résultats ne peuvent être concluants ; et d'autre part, vu que le polymorphisme *CYP1A1*2A* dépend des origines ethniques et il n'a pas été constaté dans la population tunisienne une corrélation entre *CYP1A1*2A* et la survenue du cancer prostatique (Souiden *et al.*, 2012), nous suggérons que si la taille de la population d'étude est plus importante, les résultats seront significatifs dans la population algérienne.

Notre étude transversale, de type cas témoins, réalisée sur une population malade (26 cas) et une population présumée saine (26 témoins), a permis d'identifier des facteurs de risque impliqués dans la survenue du cancer de la prostate, tels que l'âge avancé (60 ans et plus), la présence d'antécédents familiaux, le tabagisme et l'exposition professionnelle (chauffeur routier, maçon - peintre, agriculteur et enseignant). Ainsi, cette investigation a permis de souligner que la forme sporadique est la plus répandue dans le cancer de la prostate.

Par ailleurs, nos résultats ont montré que la majorité des adénocarcinomes prostatiques sont agressifs (PSA > 10ng/ml ; Score de Gleason $8 \leq SG \leq 10$), et sont limités à la prostate. Cela est dû au fait que le cancer de la prostate est une pathologie silencieuse et elle n'est diagnostiquée qu'à un stade très avancé.

Notre travail de recherche a également pour objectif de prospecter d'éventuelles corrélations entre le polymorphisme T3801C du *CYP1A1* et le cancer de la prostate. L'exploration génotypique du *CYP1A1* 3801T>C de 8 patients et 14 témoins, ainsi que les fréquences alléliques, indiquent que ce dernier ne semble pas être impliqué dans l'apparition du cancer de la prostate.

Néanmoins, l'effectif de notre population est faible, ceci ne nous permet pas d'apporter des résultats formellement concluants.

En perspectives

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

- l'élargissement de la taille de l'échantillon afin de pouvoir tirer des conclusions cohérentes sur l'association du polymorphisme *CYP1A1* 3801T>C et le cancer de la prostate,
- l'analyse des autres variants du gène *CYP1A1* et leurs implications dans le cancer de la prostate, tels que m2 (A2455G), m3 (T3205C) et m4 (C2453A), ainsi que la combinaison entre ces différents polymorphismes,
- les modifications épigénétiques impliquées dans l'expression du gène *CYP1A1*, ainsi que l'implication des facteurs de risques environnementaux de susceptibilité au cancer prostatique.

Liste des références

- Abdel-Razzak Z. Al Attrache H. et Rammal G. Association of CYP1A1 and CYP2E1 gene polymorphisms with prostate cancer in a Lebanese population. *International Research Journal of Public and Environmental Health*. 2015. 2 (10) : 135 - 143.
- Acevedo C. Quiñones L. Caceres D et al. Polimorfismo de citocromo P-450 (CYP1A1*2A) como factor de riesgo y pronóstico del cáncer de próstata. *Chilien Journal of Urology*. 2014. 79 (4) : 14 - 25.
- Allard JB. Impact clinique de la TEP/TDM à la Fluorocholine dans la prise en charge des récurrences biochimiques des cancers prostatiques. Thèse de doctorat à l'Université de Limoges. Ecole doctorale Science - Technologie - Santé. 2013. pp 141.
- Bag A. Jyala NS. et Bag N. Cytochrome P450 1A1 genetic polymorphisms as cancer biomarkers. *Indian Journal Cancer*. 2015. 52 (4) : 479 - 489.
- Baldi I. Bard D. Barouki R et al. Mécanismes généraux de la toxicité. *Cancer et Environnement*. Ed Inserm. 2008. 1 : 1 - 53.
- Barry Delongchamps N. Mécanismes de progression des carcinomes de la prostate et recherche de nouveaux facteurs pronostiques. Thèse de doctorat à l'Université Paris XI. Faculté de Médecine du Kremlin-Bicêtre. Ecole doctorale de cancérologie. 2013. pp 142.
- Bastien L. Fourcade RO. Makhoul B. et al. Hyperplasie bénigne de la prostate. *Progrès en Urologie*. 2012. 12 (22) : 14 - 29.
- Benattaa M. Mehdida M. Benhatchib N. et al. Résultats de la biopsie prostatique chez les patients algériens avec un PSA élevé et/ou un toucher rectal suspect. *African Journal of Urology*. 2012. 18 (3) : 138 - 142.
- Berry PA. Maitland NJ. et Collins AT. Androgen receptor signalling in prostate: effects of stromal factors on normal and cancer stem cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2008. 288 (1 - 2) : 30 - 37.
- Bertrand N. et Clerc F. Panorama des expositions professionnelles à des composés organiques volatils entre 2003 et 2010. *Hygiène et sécurité du travail*. 2011. 225 (4) : 31 - 44.

- Beuzeboca P. Soulié M. Richaud P. et al. Gènes de fusion et cancer de la prostate. De la découverte à la valeur pronostique et aux perspectives thérapeutiques. *Progrès en Urologie*. 2009. 19 (11) : 819 - 824.
- Boissier R. L'antigène spécifique de la prostate ou PSA. *Progrès en Urologie*. 2011. 21 (11) : 798 - 800.
- Cannon-Albright LA. Farnham JM. Bailey M. et al. Identification of specific Y chromosomes associated with increased prostate cancer risk. *The Prostate*. 2014. 74 (9) : 991 - 998.
- Colombela M. Riccib E. Picardb A. et Bourrellyb E. Hyperméthylation et cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. 2010. 20 (6) : 408 - 415.
- Cornu JN. Cancel-Tassin G. Ondet V. et al. Olfactory detection of prostate cancer by dogs sniffing urine : a step forward in early diagnosis. *European Urology*. 2011. 59 (2) : 197 - 201.
- Cornud F. Lecouvet F. et Portalez D. Impact de l'IRM sur la prise en charge d'un cancer de prostate. *Progrès en urologie*. 2010. 20 (1) : 13 - 20.
- Crawford ED. Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology*. 2009. 73 (5) : 4 - 10.
- Cussenot O. et Cancel-Tassin G. Le point sur la prédisposition génétique pour le cancer de la prostate. *Bulletin du Cancer*. 2015. 1 (102) : 53 - 56.
- Cussenot O. et Cancel-Tassin. Genetic susceptibility to prostate cancer. *Médecine/Sciences*. 2004. 20 (5) : 562 - 568.
- Dallagi T. Conception caractérisation et évaluation de nouveaux radiotraceurs pour le diagnostic et le traitement du cancer du sein et de la prostate. Thèse de doctorat à l'Université de Pierre et Marie Curie Paris VI et à l'Université de Tunis El Manar. *Chimie Bioorganométallique*. 2010. pp 250.
- Dana A. et Foulst JM. Place de l'imagerie dans le bilan d'extension et le suivi post-thérapeutique du cancer de la prostate. *Oncologie*. 2010. 12 (3) : 230 - 234.

- Daniel SE. Kurt E. et Hans-Peter S. Prostatite - L'important pour la pratique. Forum Médical Suisse. 2007. 7 (2) : 55 - 62.
- Datta MW. Hernandez AM. Schlicht MJ. et al. Perlecan, a candidate gene for the CAPB locus, regulates prostate cancer cell growth via the Sonic Hedgehog pathway. Urologic Oncology. 2007. 25 (3) : 280.
- Dayon A. Rôle de la sphingosine kinase-1 dans la survie et la progression des cellules tumorales prostatiques LNCaP vers l'androgéno-indépendance. Thèse de doctorat à l'Université de Toulouse III Paul Sabatier. Physiopathologie. 2008. pp 141.
- De Marzo A.M. Platz E.A. Sutcliffe S. et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. Nature Reviews Cancer. 2007. 7 (4) : 256 - 69.
- Ebnöther E. et Hablützel J. Facteurs de risque et prévention, le dépistage du cancer de la prostate. Ed Ligue suisse contre le cancer. 2014. 3 : 9 - 10.
- Egrot C. PSA et dépistage du cancer de la prostate : enjeux, controverses et perspectives. Thèse de doctorat à l'Université Henri Poincaré Nancy I. Faculté de Médecine. 2010. pp 84.
- El Ghazoui A. L'impact des marges chirurgicales positives sur la récurrence et le traitement du cancer localisé de la prostate après prostatectomie radicale (à propos de 276 cas). Thèse de doctorat à l'Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Fes. 2016. pp 142.
- Fant C. Etude comparée de la pathogénie du cancer de la prostate dans les modèles humain et canin. Thèse de doctorat à l'Université CLAUDE Bernard - Lyon I. Médecine - Pharmacie. 2015. pp 182.
- Ferlay J. Soerjomataram I. Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer. 2015. 136 (5) : 359 - 386.
- Fradet V. Les lipides et les cancers urologiques - approches épidémiologiques. Thèse de doctorat à l'Université de Montréal. Sciences Biomédicales. 2011. pp 176.

- Gaikovitch EA. Genotyping of the polymorphic drug metabolizing enzymes cytochrome P450 2D6 and 1A1, and N-acetyltransferase 2 in a Russian sample. Thèse de doctorat de l'Université Humboldt de Berlin. Pharmacologie. 2003. pp 92.
- Gambier N. Influence des interactions tabac - polymorphismes génétiques CYP1A1 et CYP2A6 sur le risque cardiovasculaire dans la cohorte STANISLAS. Thèse de doctorat de l'Université Henri POINCARÉ - Nancy 1. Biologie Santé Environnement. 2006. pp 103.
- Gao T. Il B. Pan Y. et al. The Association of Retinoic Acid Receptor Beta2(RAR β 2) Methylation Status and Prostate Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis, PLoS One. 2013. 8 (5) : e62950. e63563.
- Garnick M.B. Can prostate cancer be prevented? Annual Report on Prostate Diseases. Ed Harvard Medical School. 2016. pp 124.
- Gauchez AS. Cancer de la prostate : les marqueurs biologiques. Médecine Nucléaire. 2011. 35 (6) : 373 - 377.
- Giusiano-Courcambeck S. Rôle de TP53INP1 dans l'histoire naturelle du cancer prostatique. Thèse de doctorat à l'Université d'Aix-Marseille. Faculté de Médecine de Marseille. Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé. 2012. pp 64.
- Hamdi Cherif M. Bidoli E. Birri S. et al. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. Noble Research Publishers. 2015. 3 (9) : 100 - 104.
- Hamdi Cherif M. Bidoli E. Birri S. et al. Le cancer à Sétif, Algérie, 1986–2010. Journal Africain du Cancer. 2014. 3 (6) : 166 - 173.
- Hao H. Naomoto Y. Bao X. et al. HSP90 and its inhibitors. Oncology Reports. 2010. 23 (6) : 1483 - 1492.
- HAS (Collège de la Haute Autorité de Santé). Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ?. Service d'évaluation économique et santé publique. 2012. pp 78.

- Hayet A. Implication de la clusterine dans la survie des cellules prostatiques lors de l'apoptose. Thèse de doctorat à l'Université de Liège. Faculté de Médecine. Biochimie, Laboratoire d'endocrinologie. 2014. pp 131.
- He XF. Wei W. Liu ZZ. et al. Association between the CYP1A1 T3801C polymorphism and risk of cancer: evidence from 268 case-control studies. *Gene*. 2014. 534(2) : 324 - 344.
- Henrique R. Oliveira AI. Costa VL. et al. Epigenetic regulation of MDR1 gene through post-translational histone modifications in prostate cancer. *BMC Genomics*. 2013. 14 (898) : 2 - 12.
- Hutiev TS. Engbang NJP. Owona MLJ. et al. Épidémiologie du cancer de la prostate en Ossétie du Nord (Russie). *Journal Africain du Cancer*. 2015. 7 (3) : 122 - 126.
- Jagla M. Etude de l'impact de mutations du domaine de liaison à l'ADN sur les fonctions du récepteur des androgènes dans le cancer de la prostate. Thèse de doctorat à l'Université Louis Pasteur Strasbourg I. Sciences du vivant. 2007. pp 175.
- Jarvholm B. et Silverman D. Lung cancer in heavy equipment operators and truck drivers with diesel exhaust exposure in the construction industry. *Occupational and Environmental Medicine*. 2003. 60 (7) : 516 - 520
- Jordan VC. A century of deciphering the control mechanisms of sex steroid action in breast and prostate cancer: the origins of targeted therapy and chemoprevention. *Cancer Research*. 2009. 69 (4) : 1243 - 1254.
- Kido T et Lau YF. The Y-located gonadoblastoma gene TSPY amplifies its own expression through a positive feedback loop in prostate cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014. 446 (1) : 206 - 211.
- Labouret E. Faut-il dépister le cancer de la prostate par le PSA ? Enquête auprès des médecins généralistes de la Haute-Vienne. Thèse de doctorat en Médecine à l'Université de Limoges. Faculté de Médecine. 2011. pp 141.
- Larré S. Azzouzi A. Cancel-Tassin G. et al. Impact de l'obésité sur le PSA lors du dépistage du cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. 2007. 4 (17) : 815 - 818.

- Lattouf JB. et Fred S. Le cancer de la prostate : ce que vous devez savoir. *Le clinicien*. 2007. 22 (2) : 71 - 75.
- Laurent V. Guérard A. Mazerolles C. et al. Periprostatic adipose tissue acts as a driving force for the progression of prostate cancer in obesity. *Nature Communications*. 2016. 7 (10230) : 1 - 15.
- Le Broc D. Impact de l'environnement chimique sur la prise en charge de molécules à visée anticancéreuse : Effet du cadmium sur l'efficacité potentielle de la Phenstatine et de ses métabolites dans le traitement du cancer de la prostate. Thèse de doctorat de l'Université Lille Nord de France. Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. 2011. pp 152.
- Li H. Xiao D. Hu L. et Il T. Association des polymorphismes CYP1A1 avec le risque de cancer de la prostate : une méta-analyse à jour. *Molecular Biology Reports*. 2012. 39 (12) : 10273 - 10284.
- Lilja H. Botchorishvili G. et Matikainen MP. Prostate - specific antigen and prostate cancer : prediction, detection and monitoring. *Nature Reviews Cancer*. 2008. 8 (4) : 268 - 278.
- Mandić S. Horvat V. Marczl S. et al. Association Study of Cytochrome P450 1A1*2A Polymorphism with Prostate Cancer Risk and Aggressiveness in Croats. *Collegium Antropologicum*. 2014. 38 (1) : 141- 146.
- Marieb EN. Le système génital. *Biologie humaine. Principes d'anatomie et de physiologie*. 16. Ed renouveau pédagogique Inc. 2008. 569 - 571.
- Massard C et Fizazi K. Tumeurs de la prostate. *La revue du praticien*. 2010. 60 (1) : 113 - 119.
- Merabet N. Association des polymorphismes génétiques du cytochrome P450 1A1 (CYP 1A1) et risque du cancer du sein. Thèse de magistère à l'Université Hadj Lakhdar Batna. *Biologie animale*. 2012. pp 54.
- Monge A. Conséquences fonctionnelles et structurales de l'association de deux mutations du récepteur des androgènes dans le cancer de la prostate. Thèse de doctorat à l'Université Louis Pasteur Strasbourg I. *Sciences du vivant*. 2008. pp 203.
- Moussard C. Biochimie du cancer. *Biologie moléculaire. Biochimie des communications cellulaires*. Ed de Boeck. 2005. 283 - 294.

- Nadalin V. Kreiger N. Parent ME. et al. Prostate cancer and occupational whole-body vibration exposure. *The Annals of Occupational Hygiene*. 2012. 56 (8) : 968 - 974.
- Ndong JR. Blanchet P. et Multigner L. Pesticides and prostate cancer : epidemiological data, *Bull Cancer*. 2009. 96 (2) : 171 - 180.
- Nowacka-Zawisza M. Forma E. Walczak M. et al. Loss of heterozygosity for chromosomal regions 15q14-21.1, 17q21.31, and 13q12.3-13.1 and its relevance for prostate cancer. *Medical Oncology*. 2015. 32 (11) : 246.
- Orsini N. Bellocco R. Bottai M. et al. A prospective study of lifetime physical activity and prostate cancer incidence and mortality. *British Journal of Cancer*. 2009. 11 (101) : 1932 - 1938.
- Ou C. Zhao Y. Liu JH. et al. Relationship between aldosterone synthase CYP1A1 MspI gene polymorphism and prostate cancer risk. *Technology in Cancer Research&Treatment*. 2016. 10.1177/1533034615625519 : 1 - 6.
- Oudarda S. Barrascouta E. Ayllona J. et al. Les nouveaux marqueurs génétiques et biologiques des cancers de la prostate : intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique. *Francophone des Laboratoires*. 2010. 419 (26) : 25 - 29.
- Peng ML. Sai YY. Chiang CC. et al. CYP1A1 protein activity is associated with allelic variation in pterygium tissues and cells. *Molecular Vision*. 2012. 18 : 1937 - 1943.
- Pignon JC. Mécanismes d'action des androgènes sur l'expression des récepteurs de la famille du récepteur à l'EGF dans les cellules cancéreuses prostatiques : implication dans l'évolution des tumeurs vers l'hormono-indépendance. Thèse de doctorat à l'Université de Liège. Laboratoire d'Oncologie Moléculaire. 2010. pp 102.
- Ploussard G. Biomarqueurs émergents dans le cancer de prostate : à propos de la β -tubuline de classe III et du score urinaire PCA3. Thèse de doctorat à l'Université de PARIS 12. Faculté de Médecine Paris Est - Créteil. 2011. pp 142.
- Ramanakumar AV. Nadon L. et Siemiatycki J. Exposures in painting related occupations and risk of selected cancers : Results from a case-control study in Montreal. *American Journal of Industrial Medicine*. 2008. 6 (51) : 419 - 427.

- Ravel C. McElreavey K. Mandelbaum J. et Siffroi JP. Polymorphismes génétiques et infertilité masculine. *Médecine Thérapeutique / Médecine de la Reproduction*. 2007. 9 (4) : 219 - 229.
- Razouki A. Journée nationale de lutte contre le cancer : le Maroc engagé à améliorer la qualité de vie des patients et à réduire la mortalité due au cancer. *Opinions et Débats*. 2015.
- Riekema M. Shariat SF. Klutha LA. et al. Association of Cigarette Smoking and Smoking Cessation with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer in Patients Treated with Radical Prostatectomy. *European Urology*. 2015. 6 (68) : 949 - 956.
- Rogez B. Le chien comme modèle d'étude pour le diagnostic précoce du cancer de la prostate par biopsies guidées par imagerie bimodale. Thèse de doctorat à l'Université CLAUDE Bernard Lyon I. Médecine - Pharmacie. 2014. pp 137.
- Rota M. Scotti L. Turati F. et al. Alcohol consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *European Journal of Cancer Prevention*. 2012. 21 (4) : 350 -359.
- Salomon L. Le score de Gleason pour les nuls. *Progrès en Urologie*. 2014. 24 (1) : 13 - 15.
- Sandblom G. Varenhorst E. Rosell J. et al. Randomised prostate cancer screening trial : 20 year follow-up. *British Medical Journal*. 2011. 97 (22) : 109 - 110.
- Seguy B. Fonction sexuelle et de reproduction. *Physiologie préparation au diplôme d'état d'infirmière et aux professions paramédicales 3^{ème} édition*. Ed Maloine. 1996. 309 - 381.
- Seisen T. Rouprêt M. Faix A. et al. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. *Progrès en Urologie*. 2012. 1 (22) : 2 - 6.
- Shaik AP. Jamil K et Das P. CYP1A1 Polymorphisms and Risk of Prostate Cancer. *Journal of Urology*. 2009. 6 (2) : 78 - 86.
- Singier S. Patients à haut risque de cancer de la prostate : épidémiologie, facteurs de risque et dépistage. Thèse de docteur à l'Université - Lille 2. Droit et santé - Faculté de Médecine Henri WAREMBOURG. 2014. pp 63.

- Souiden Y. Mahdouani M. Chaieb K. et al. Lack of Association of CYP1A1 Polymorphism with Prostate Cancer Susceptibility of Tunisian Men. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2012. 16 (7) : 661 - 666.
- Stoti N. Cancer de prostate et dépistage « mise au point actuelle et revue de la littérature ». Thèse de doctorat à l'Université CADI Ayyad. Faculté de Médecine et de Pharmacie Marrakech. 2008. pp 172.
- Sun LJ. Sun W. Fonham ETH. et al. Les facteurs de risques professionnels pour le cancer agressif de la prostate de haut dans une étude des Afro-Américains et européens basée sur la population. 2013. *Cancer Prevention Research* 2013. 6 (11) : 63
- Tan RBW. Silberstein JL. et Hellstrom WJG. Testosterone and the Prostate. *Sexual Medicine Reviews*. 2014. 2 (3 - 4) : 112 - 120.
- Théry JC. Even C. De La Motte Rouge T. et Vignot S. Épidémiologie des cancers. *Savoirs et soins infirmiers*. 2016. 10 (15) : 1 - 7.
- Viennois E. Impact d'une invalidation de LXR α sur la physiologie prostatique un dialogue avec la signalisation androgénique. Thèse de doctorat à l'Université BLAISE Pascal. Ecole doctorale des sciences de la vie, santé, agronomie, environnement. Physiologie et génétique moléculaires. 2011. pp 94.
- Vijayalakshmi K. Vettriselvi V. Krishnan M. et al. Cytochrome p 4501A1 gene variants as susceptibility marker for prostate cancer. *Cancer Biomarkers*. 2005. 1 (4 - 5) : 251- 258.
- Warnier M. Rôle du canal calcique de type T, Cav3.2 et de ses protéines partenaires dans la tumorigenèse prostatique. Thèse de doctorat à l'Université Lille 1. Sciences et Technologies. Aspects moléculaires et cellulaires de la Biologie. 2013. pp 228.
- Wessel N. Étude des voies de bioactivation du benzo[a]pyrène et du fluoranthène chez la sole commune (*Solea solea*) : Profil métabolique et génotoxicité. Thèse de doctorat de l'Université de Nantes. Eco-toxicologie marine. 2010. pp 247.
- Wilson JD. The critical Role of androgens in prostate development. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*. 2011. 40 (3) : 577 - 590.

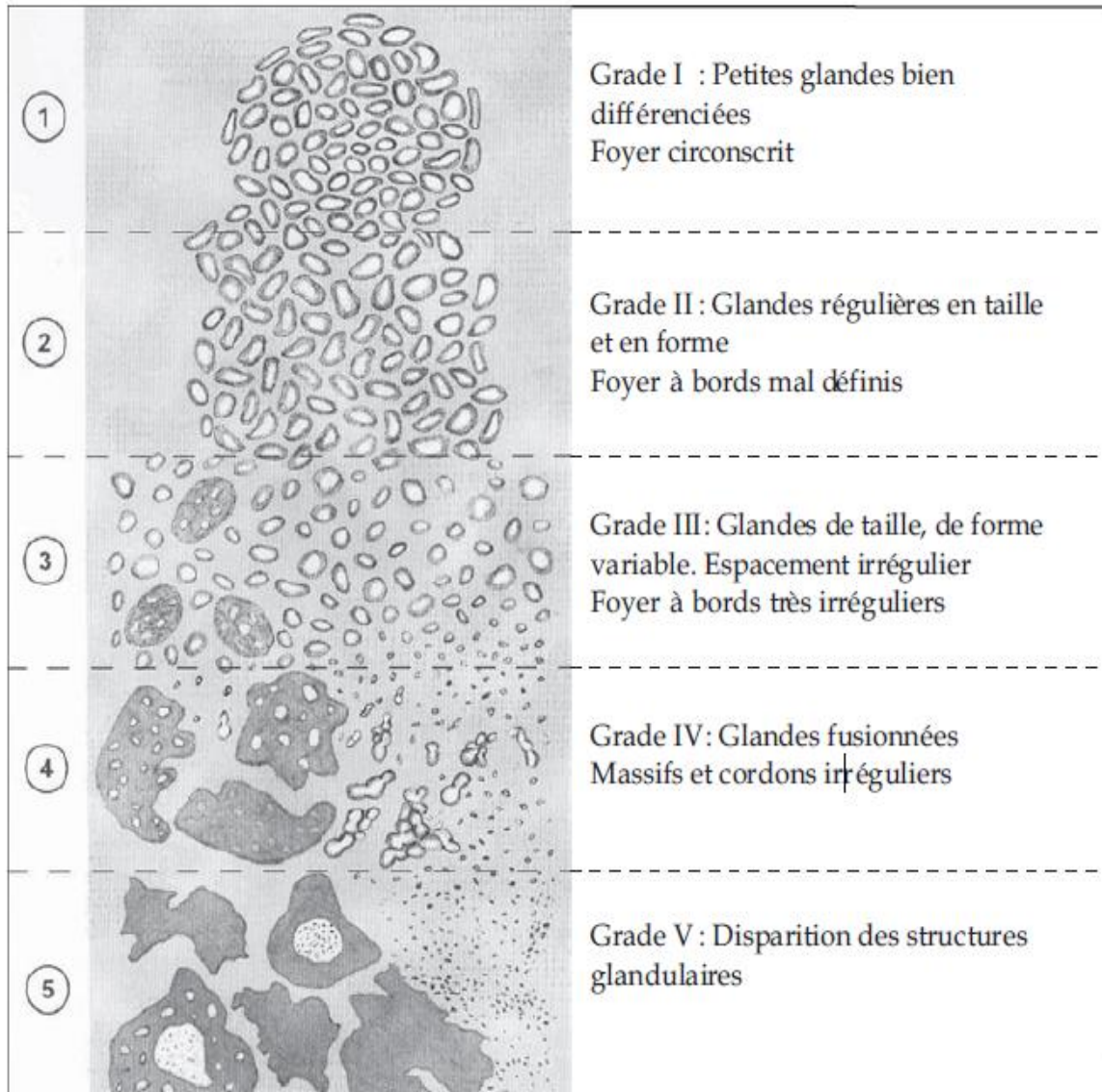
Wilt TJ. et Thompson IM. Clinically localised prostate cancer. *British Medical Journal*. 2006. 333 (7578) : 1102 - 1106.

Wirth N. Bohadana A. Spinosa A. et Martinet Y. Respiratory diseases related to passive smoking. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2009. 26 (6) : 667 - 678.

Wisard M. et Leisinger HJ. La prévention du cancer de la prostate est possible. *Revue médicale suisse*. 2006. 2 (48) : 163- 165.

Young E. Kreiger N. Purdham J. et Sass-Kortsak A, Prostate cancer and driving occupations: could whole body vibration play a role?. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2009. 82 (5) : 551-556.

Annexe 1 : le grade de Gleason (Singier, 2014)



Annexe 2 : la classification TNM 2010 (Ploussard, 2011)

Tumeur primitive

- Tx : renseignements cliniques insuffisants pour classer la tumeur primitive
- T0 : pas de signe de tumeur primitive
- T1 : tumeur indétectable ni cliniquement, ni par imagerie
- T1a : tumeur de découverte fortuite lors d'un examen histologique représentant moins de 5% du tissu réséqué
- T1b : tumeur de découverte fortuite lors d'un examen histologique représentant plus de 5% du tissu réséqué
- T1c : tumeur identifiée par biopsie à l'aiguille, par exemple dans le cas d'une élévation du PSA
- T2 : tumeur limitée à la glande prostatique
- T2a : tumeur envahissant la moitié ou moins d'un lobe
- T2b : tumeur envahissant plus de la moitié d'un lobe mais pas les 2 lobes
- T2c : tumeur envahissant les 2 lobes
- T3 : extension tumorale au-delà de la capsule prostatique
- T3a : extension extra-capsulaire (uni-ou bilatérale) incluant l'envahissement microscopique du col vésical
- T3b : tumeur envahissant la ou les vésicule(s) séminale(s)
- T4 : tumeur fixée ou envahissant des structures adjacentes autres que les vésicules séminales : sphincter externe, rectum, muscles élévateurs et/ou paroi pelvienne

Adénopathies régionales

- Nx : renseignements cliniques insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N0 : pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N1 : atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

Métastases à distance

- M0 : pas de métastases à distance
- M1 : métastases à distance
- M1a : adénopathie(s) non régionale(s)
- M1b : os
- M1c : autre(s) localisation(s)

Annexe 3 : des exemples de polymorphismes pouvant être liés au CaP
(Cussenot et Cancel-Tassin, 2004)

Gène (symbole/locus)	Polymorphisme(s) associé(s)
Récepteur des androgènes (AR)/Xq11-13	Répétition CAG (< 18-23 répétitions) Répétition GGC (< 16 répétitions)
5 α -réductase de type 2 (SRD5A2)/2p23	Répétition TA (18 répétitions) A49T V89L (effet protecteur du génotype Leu/Leu)
CYP3A4 (cytochrome P450)/7q22	CYP3A4-V
17 α -hydroxylase (CYP17)/10q24-25	CYP17-A2
3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (HS D3B2)/1p13	B2-C759G
3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (HS D3B1)/1p13	B1-N367T
Aromatase (CYP19)/15q21	STRP-intron 4 (allèle 171 pb)
Récepteur α des œstrogènes (ESR)/6q25.1	Répétition GGGA- intron 1 (allèle avec un nombre de répétitions différent de 5) C10T (génotype C/C)
Catéchol-O-méthyltransférase (COMT)/22q11.21-q11.23	Génotype G/A
(CYP1A1)/15q22-24	Msp1 (génotype Val/Val) 3801T > C 2455A > G
(CYP1B1)/2p22-21	Leu 432 Val (génotype Val/Val)
(CYP2D6)/22q13	Allèle B <i>low activity</i>
(CYP2E1)/10q24.3-qter	PolymorphismeDral (génotype DD)
Glutathion-S-transférase M1 (GSTM1)/1p13	Génotype -/-
Glutathion-S-transférase P1 (GSTP1)/11q13	Génotype <i>null</i> homozygote
Glutathion-S-transférase M3 (GSTM3)/1p13.3	Génotype B/B
N-acétyl-transférase type 1 (NAT-1) /8p23	NAT1*10 higher activity
N-acétyl-transférase type 2 (NAT-2) /8p23	NAT2 slow acetylator
NADPH quinone oxydoréductase (NQO1) /16q22	Génotype <i>null</i> homozygote
Interleukine 8 (IL8)/4q12-13	IL8-251 (effet protecteur du génotype TT)
Interleukine 10 (IL10)/1q31-32	IL10-1082 (génotype AA)

Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-3 (IGFBP-3)/7p13-12	-202bpA/C promoteur (allèle C) (augmente le risque de développer un cancer plus agressif)
Vascular Endothelial Growth Factor-(VEGF)/6p12	VEGF-1154 (effet protecteur du génotype AA) -460bpC/T-promoteur (génotype TT)
Transforming Growth Factor- β 1(TGF- β 1)/19q13.2	L10P
Endostatine (COL18A1)/21q22.3	D10 4N
Cyclin-Dependent Kinase inhibitor1A(CDKN1A)/6p21.2	20bp 3' C/T (allèle T)
Cyclin-Dependent Kinase inhibitor 1B (CDKN1B)/12p13.1-p12.	V109G (génotype VV)
Vitamine D receptor(VDR)/12q12-14	Fok1 (allèle f) Répétition polyA (> 18 répétitions) Polymorphisme Taq I (allèle T)
Ostéocalcine (BGLAP)/1q25q31	Polymorphisme HindIII (effet protecteur du génotype CC)
Protéine P53 (TP53)/17p13.1	Effet protecteur du génotype Pro/pro au codon 72

Annexe 4 : le descriptif des polymorphismes de CYP1A1 (Merabet, 2012)

Nomenclature	localisation	Point de la mutation	Changement dans la séquence protéique	Changement de la restriction	<i>single nucleotide polymorphism (SNP) identifier</i>
CYP1A1*2 ou CYP1A1*2A : M1	3' région non codante : en aval du site de polyadénylation	Substitution de (T) en (C) : 3801T>C	Aucun	Apparition d'un nouveau site de restriction MspI	rs4646903
CYP1A1*2C : M2	exon 7 codon 462	Substitution de (A) en (G) : 2455A>G	Substitution Isoleucine → valine : Ile462Val (<i>heme binding region</i>)	Disparition d'un site de restriction BsrDI	rs1048943
CYP1A1*3: M3	3' région non codante : en amont du site de polyadénylation.	thymine (T) to cytosine (C) 3205T>C	Aucun	Apparition d'un nouveau site de restriction MspI	---
CYP1A1*4: M4	Exon 7 codon 461	Substitution de (C) en (A) : 2453C>A	substitution threonine → asparagine : Thr461Asn (<i>heme binding region</i>)	Disparition d'un site de restriction BsaI	rs1799814
L'allèle sauvage : CYP1A1*1 ou CYP1A1*1 A.					

Renseignements cliniques

Présence de pathologies associées :

Age de diagnostic du CaP : ans

Tumeur : localisé/ non localisé

 Sans prostatectomie/ après prostatectomie

Opéré le : / /

PSA : ng/ ml le : / /

TR :

Score de Gleason :

Classification TNM :

Scintigraphie :

Prise actuelle de thérapeutique :

Sous chimiothérapie :

Sous hormothérapie :

**Annexe 6 : le formulaire de consentement de participation à un projet de
recherche**

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

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

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

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

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

Signature du patient

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

Tierce personne

Mme/ Mr

Signature

Signature du médecin traitant

Annexe 7 : la méthode d'extraction au NaCl

1. Hémolyse du sang et préparation du culot leucocytaire

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

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

1^{er} lavage :

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

2^{ème} lavage :

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

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

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

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

- transvaser le culot de leucocytes dans un tube Falcon de 15 ml,
- ajouter 3 ml de tampon de lyse (NaCl 400mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, pH 8,2) en dilacérant le culot avec une pastelle stérile,

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

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

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

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

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

3.1 Précipitation de l'ADN

La précipitation est réalisée par de l'éthanol absolu à froid conservé à -80°C et à haute concentration (2.5 le volume de l'échantillon) qui, après une légère agitation, pompe l'eau entourant la molécule d'ADN pour la rendre moins soluble ; sans eau, la molécule d'ADN peut précipiter par formation d'une pelote, visible à l'œil nu sous forme d'une méduse (filaments).

Le précipité est ensuite lavé et redissout dans le tampon TE 10 :1 (2 fois le volume de l'échantillon).

- récupérer la pelote par enroulement sur une pipette Pasteur,
- laver la pelote d'ADN 2 fois dans l'éthanol à 70% pour éliminer les sels,
- récupérer délicatement la pelote dans des tubes Eppendorf qui doivent rester ouverts durant environ 1h pour le séchage de l'ADN (par évaporation de l'éthanol) (Figure 11),
- réhydrater l'ADN dans une solution de TE ou de l'eau bidistillée, puis conserver à -20°C.

3.2 Solubilisation de l'ADN purifié

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

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

Résumé

Dans le contexte où le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme et la deuxième cause de mortalité après le cancer broncho-pulmonaire, l'objectif de notre étude menée sur 52 sujets, 26 patients atteints du cancer de la prostate et 26 témoins, est centré sur la recherche d'éventuelles associations entre le cancer de la prostate et certains facteurs de risque environnementaux et génétiques. L'identification de l'association entre le polymorphisme T3801C du *CYP1A1* et la survenue du cancer de la prostate après une analyse moléculaire a été effectuée pour 8 patients et 14 témoins en utilisant la technique de PCR/RFLP.

L'étude statistique indique d'une part, une fréquence élevée du cancer de la prostate à partir de l'âge de 60 ans avec un âge moyen de $68,64 \pm 8,5$. D'une autre part, la présence d'antécédents familiaux, le tabagisme et l'exposition professionnelle (chauffeur routier, maçon - peintre, agriculteur et enseignant) sont constatés comme étant des facteurs de risque impliqués dans la survenue de cette pathologie, ainsi la forme sporadique est la forme la plus fréquente dans les cancers prostatiques. En outre, la majorité des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes limités à la capsule prostatique ($PSA > 10$ ng/ml ; Score de Gleason $8 \leq SG \leq 10$).

L'analyse statistique des résultats préliminaires du génotypage moléculaire, présentée par l'odds ratio et la *p-value*, indique l'absence d'association entre le polymorphisme T3801C du *CYP1A1* et le cancer de la prostate et ceci que ce soit pour le modèle codominant TC vs TT (OR = 0 et *p-value* = 0,72) ou le modèle dominant CC+TC vs TT (OR = 0 et *p-value* = 0,72).

Ce cadre d'analyse nous a permis de déceler certains facteurs de risque du cancer prostatique. En revanche, il n'existe aucune preuve d'une association significative entre le polymorphisme T3801C du *CYP1A1* et la cancérogénèse prostatique.

Mots clés : cancer de la prostate, polymorphisme, T3801C, CYP1A1, PCR/RFLP, facteurs de risque.

Summary

In the context of prostate cancer is the most common cancer in men and it is the second cause of mortality after broncho-pulmonary cancer, the aim of our study conducted on 52 persons, where 26 patients with prostate cancer and 26 controls is focused on the association between the prostate cancer and some environmental and genetic risk factors. The identification of the association between the polymorphism T3801C of *CYP1A1* and the occurrence of the prostate cancer after molecular analysis which was performed for 8 patients and 14 controls using PCR/RFLP methods.

The statistical study demonstrated an increase in the rate of prostate cancer from the age 60 years old with means age of $68,64 \pm 8,5$. On the other hand, the presence of family history, smoking and occupational exposure (truck driver, builder, painter, farmer and teacher) are recorded as risk factors implicated in this diseases also the sporadic form is the most common form in prostates cancers. Furthermore, the most prostate cancer are adenocarcinoma at the prostatic capsule (PSA >10 ng/ml ; Gleason Score $8 \leq GS \leq 10$).

Statistical analysis of preliminary results of molecular genotyping presented by odds ratio and the *p-value*, indicate the absence of the association between the polymorphism T3801C of *CYP1A1* and the prostate cancer and this would be it for the dominant model TC vs TT (OR = 0 and *p-value* = 0,72) where the dominant model CC+TC vs TT (OR = 0 and *p-value*=0,72).

This analysis framework allowed us to detect some risk factors of prostate cancer. However, there is not any proof of significant association between the polymorphism T3801C of *CYP1A1* and the prostatic carcinogenesis.

Key word: prostate cancer, polymorphism, T3801C, CYP1A1, PCR/RFLP, risk factors.

ملخص

يعتبر سرطان البروستاتا الأكثر شيوعا عند الرجال و هو ثاني حالة سبب الوفاة بعد مرض سرطان الرئة. الهدف من دراستنا التي تمت على 52 شخص من بينهم 26 شخص مصاب بسرطان البروستاتا و 26 شخص سليم أخذ كشاهد.

هذه الدراسة ركزت على الارتباط ما بين سرطان البروستاتا و العوامل المتسببة في حدوث هذا المرض كبعض العوامل البيئية و الوراثة.

إن تحديد الارتباط ما بين تعدد الأشكال T3801C of CYP1A1

و حدوث مرض سرطان البروستاتا بعد التحاليل الجزيئية التي تمت على 8 مرضى و 14 غير مصابين باستخدام تقنية PCR/RFLP.

إن الدراسة الإحصائية أظهرت ارتفاع في معدل سرطان البروستاتا من بداية سن 60 بمعدل عمر الذي يساوي $68,64 \pm 8,5$.

و من جهة أخرى ' فان الحالة العائلية ' التدخين ' التعرض المهني (سائق الشاحنة ' الباني ' الدهان ' الفلاح والمعلم) تعتبر عوامل خطيرة في حدوث هذا المرض كذلك الشكل الفرادي و هو يعتبر الأكثر شيوعا في هذا المرض . علاوة على ذلك فان معظم سرطان البروستاتا فهو ورم غدي لحمي عند محفظة البروستاتا (PSA >10 ng/ml ; Gleason Score $8 \leq GS \leq 10$).

إن التحاليل الإحصائية للنتائج البدائية لتحديد النمط الوراثي الجزيئي ممثلة بنسبة الاحتمالات و قيمة $p = 0,72$

تشير إلى غياب الارتباط ما بين تعدد الأشكال T3801C CYP1A1

و سرطان البروستاتا و هذا مهما يكون ذلك النموذج الغير السائد TC vs TT (OR =

او النموذج السائد CC+TC vs TT (OR = 0 et $p = 0,72$)

هذه التحاليل لقد سمحت لنا بالكشف عن بعض العوامل الخطيرة المتسببة في حدوث مرض سرطان البروستاتا,

و من ناحية أخرى لا يوجد أي دليل على ارتباط معتبر ما بين تعدد الأشكال T3801C du CYP1A1 في حدوث سرطان البروستاتا.

الكلمات المفتاحية : سرطان البروستاتا ' تعدد الأشكال ' العوامل الخطيرة ' T3801C, CYP1A1, PCR/RFLP