



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Larbi Tébessi -Tebessa-
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biologie Appliquée



MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Etude des facteurs de risque du cancer de la prostate

Présenté par :

ZEMMAL Youcef

ZEROUGUI Zine eddine

Devant le jury :

Pr. TALEB Salima

Pr

Université de Tébessa

Présidente

Pr. MECHAI Abdelbasset

Pr

Université de Tébessa

Examineur

Dr. TOUMI Nassima

MCB

Université de Tébessa

Promotrice

Date de soutenance : 27-05-2021

Note :

Mention :

Remerciement

Nous remercions dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de notre promotrice Dr. Toumi Nassima, nous la remercions pour toute sa patience et sa disponibilité dont elle a fait preuve à notre égard. Ses conseils et remarques constructives nous ont permis d'améliorer grandement la qualité de notre travail et de notre mémoire. Nous tenons à lui exprimer nos remerciements pour l'honneur qu'elle nous fait en participant à ce jury.

Nous sommes conscients de l'honneur que nous a fait Pr. Taleb Salima en étant président du jury et Pr. Mechai Abdelbasset d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidés et soutenus de près ou de loin.

Dédicace

Je dédie ce travail

*A ma maman et mon papa de me les encourager depuis ma naissance et non seulement lors de
la réalisation de ce travail.*

À mon frère Ala et ma sœur Marwa pour leur encouragement

*À mon binôme et frère Zinou pour les agréables moments passés durant la réalisation de ce
travail*

À Abd el-moumene mon ami et frère pour m'encourager et pour son aide considérable

*À tous les amis que j'ai connus à l'université, je suis honoré de votre connaissance ; nous
avons passé des bons moments*

*Mes frères Abd al-Rahman et Hasnaoui Aissa, d'avoir cru en moi et en mes capacités et pour
leur bonne amitié*

*Et je conclus avec quelqu'un qui est dans mon cœur et j'espère qu'il a aimé ce travail, et je lui
dis que tu es dans la mémoire.*

Youssef

Dédicace

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon

bonheur ;

Maman que j'adore.

Mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie, celui qui s'est toujours sacrifié

pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi Mon père.

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour,

A mes chères sœurs Soumaya, Sara et Ines que je vous aime

A toute ma famille,

Je dédie ce travail à la personne qui m'a toujours encouragé, qui était toujours à mes côtés,

Aux personnes qui m'ont accompagné durant mon chemin, mes aimables amis sans exception,

mon oncle Raouf, mes collègue d'étude.

A mon binôme Youcef et la famille Zemmal.

Et à tous ceux qui m'ont apporté de l'aide de près ou de loin.

Yinou

ملخص

سرطان البروستات هو سرطان شائع يصيب البروستاتا، وهي غدة في الجهاز التناسلي الذكري. يتطور السرطان من أنسجة البروستات عندما تتحور الخلايا وتتكاثر دون مراقبة.

سرطان البروستات هو السبب الرئيسي الثاني للوفاة لدى الرجال بعد سرطان الرئة.

أسبابه لا تزال غير معروفة إلى حد كبير. ومع ذلك، هناك اشتباه شديد في تورط العوامل الوراثية والهرمونية والبيئية.

يمثل سرطان البروستاتا 25 بالمئة من جميع الحالات الجديدة لسرطان الذكور. عندما يتم تشخيص السرطان في مرحلة مبكرة، تكون فرص تعافي المريض عالية.

يتكون عملنا من دراسة نظرية، حيث تم الحصول على البيانات من العديد من المقالات والدراسات النظرية التي تتعلق بعوامل الخطر المرتبطة بسرطان البروستات بما في ذلك العمر والعرق والتاريخ العائلي والأمراض المنقولة جنسياً والسمنة والتدخين واستهلاك الكحول وقطع القناة الدافقة وأيضاً النظام الغذائي.

تشير نتائج الدراسات الوبائية الأولية، في الجسم الحي، في المختبر والسريرية إلى أن بعض منتجات التغذية والمكملات الغذائية قد تلعب دوراً في الوقاية من هذا المرض.

لا تزال هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لاستكشاف وإيجاد عوامل الخطر والطرق الوقائية من سرطان البروستات ومن المهم للأطباء تطوير هذه المعلومات للتقليل من مخاطره والوقاية منه.

Abstract

Prostate cancer (CaP) is a common cancer affecting the prostate, a gland in the male reproductive system. Cancer develops from the tissues of the prostate when cells mutate and multiply uncontrollably.

Prostate cancer is the second leading cause of cancer death in men after lung cancer. Its screening could benefit from the contribution of new tools, particularly molecular ones. Its etiology remains largely unknown. However, the involvement of genetic, hormonal and environmental factors is strongly suspected.

Prostate cancer accounts for 25% of all new cases of male cancer. When the diagnosis of cancer is made at an early stage, the chances of recovery of the patient are high.

Our work consists of a literature review study. The data were obtained from several articles and literature reviews that correlate with the risk factors involved in CaP, including age, ethnicity, family history, sexually transmitted diseases, obesity, smoking, alcohol consumption, vasectomy and diet.

The results of preliminary epidemiological, in vivo, in vitro and clinical studies suggest that certain dietetic products and food supplements may play a role in the prevention of CaP.

Further studies are still needed to explore and find the risk factors and preventive methods for the development of CaP.

It is important for clinicians to develop this information in order to reduce the risk of CaP and to prevent it.

Résumé

Le cancer de la prostate (CaP) est un cancer fréquent touchant la prostate, une glande de l'appareil reproducteur de l'homme. Le cancer se développe à partir des tissus de la prostate quand des cellules y mutent et se multiplient de façon incontrôlée.

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de mortalité chez l'homme après le cancer du poumon. Son dépistage pourrait bénéficier de l'apport de nouveaux outils, notamment moléculaire. Son étiologie reste largement méconnue. Cependant, la participation de facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux est fortement suspectée.

Le cancer de la prostate représente 25% de tous les nouveaux cas de cancers masculins. Lorsque le diagnostic de cancer est réalisé à un stade précoce, les chances de guérison du patient sont élevées.

Notre travail consiste en une étude de revue de la littérature. Les données ont été obtenues à partir de plusieurs articles et revues de littérature qui sont en corrélation avec les facteurs de risque impliqués dans le CaP, notamment l'âge, l'origine ethnique, les antécédents familiaux, les maladies sexuellement transmissibles, l'obésité, le tabagisme, la consommation d'alcool, la vasectomie et l'alimentation.

Les résultats des études épidémiologiques, *in vivo*, *in vitro* et cliniques préliminaires suggèrent que certains produits diététiques et des compléments alimentaires peuvent jouer un rôle dans la prévention de CaP.

D'autres études sont encore nécessaires pour explorer et trouver les facteurs de risque et les méthodes préventives de développement de CaP.

Il est important que les cliniciens élaborent ces informations afin de réduire les risques de CaP et de le prévenir.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Anatomie de l'appareil reproducteur chez l'homme	3
Figure 2 :	Zones anatomiques de la prostate	4
Figure 3 :	Organisation de la glande prostatique	5
Figure 4 :	Interactions entre les différents types cellulaires de la prostate	7
Figure 5 :	Origine du cancer	12
Figure 6 :	Représentation des grades histologiques du cancer de la prostate	16
Figure 7 :	Score de Gleason 8 (4 + 4).....	16
Figure 8 :	Score de Gleason 6 (3 + 3).....	17
Figure 9 :	Représentation schématique de la voie de signalisation WNT/APC/ β -caténine.....	24
Figure 10 :	Carte montrant les taux d'incidence estimés normalisés selon l'âge du cancer de la prostate dans le monde en 2018,chez les hommes de tous âges	29
Figure 11 :	Nombre des nouveaux cas des différents cancers dans le monde en 2020	32
Figure 12 :	Nombre des décès dus aux différents cancers dans le monde en 2020.....	32
Figure 13 :	Nombre de nouveaux cas de cancer en 2020, chez les deux sexes en Algérie	33
Figure 14 :	Nombre de nouveaux cas de cancer en 2020, chez les hommes	34
Figure 15 :	Comparaison des incidences standardisées du cancer de la Prostate des principaux registres du réseau Est et Sud Est, 2015	34
Figure 16 :	Comparaison des incidences standardisées du cancer de la prostate du Réseau Est et Sud Est avec les pays du monde	35
Figure 17 :	Évolution de l'incidence des cancers de la prostate dans différents pays d'Europe par tranche d'âge	39
Figure 18 :	Répartition d'incidences du cancer de la prostate par tranche d'âge réseau Est et Sud-Est Algérie, 2014-2016.....	40

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	classification TNM 2016 du CAP.....	17
Tableau 2 :	classification d'Amico du CAP.....	18
Tableau 3 :	Taux d'incidence et taux de mortalité de cancer de prostate dans chaque continent	31
Tableau 4 :	Les cancers les plus fréquents à l'exclusion des cancers cutanés non mélaniques (classés par cas)	35
Tableau 5 :	Données d'incidences du cancer de la prostate, réseau Est et Sud-Est, 2014-2016.....	36
Tableau 6 :	La prévalence à 5 ans, l'incidence et mortalité de cancer de prostate en Algérie 2020.....	36
Tableau 7 :	Nouveaux cas et décès de cancer de prostate en Algérie 2020	37
Tableau 8 :	Nombre des cas de cancer de prostate et taux incidence à Tébessa (2015-2020).....	37
Tableau 9 :	Pourcentage d'hommes qui développent une CaP à des intervalles de 10-, 20- et 30- ans selon leur âge actuel, 2008-2010 aux États-Unis	38
Tableau 10 :	Principaux gènes impliqués dans la formation héréditaire de la prostate familiale	43

LISTE D'ABRÉVIATION

CaP : Cancer de la prostate
NCI : National Cancer Institute
ZT : Zone de transition
ZC : Zone centrale
ZP : Zone périphérique
HBP : Hypertrophies bénigne de la prostate
PSA : Antigène spécifique de la prostate
PAP : Prostatic acid phosphatase
RA : Récepteurs des androgènes
DHT : Dihydrotestostérone
ARE : Androgen Response Element
LH : Hormone lutéinisante
FSH : Hormone folliculo stimulante
EGF : Epidermal Growth Factor
IGF : Insulin-Like Growth Factor
Hk2 : Human kalli krein 2
PSMA : Prostate-specific-membran antigen
OB : Ostéoblastiques
PIN : Néoplasie intra-épithéliale prostatique
PAL : Phosphatases alcalines
CSC : Cellules souches cancéreuses
mCRPC : Metastatic Castration Resistant PCa
CPG : Cytosine-Phosphate-Guanine
ETS : Erythroblast Transformation specific
ERG : ETS-Related Gene
PTEN : phosphatase and tensin homolog
APC : adenomatous polyposis coli
TCF : T-cell factor
HGPIN : High grade PIN

SHH: Sonic hedgehog

COA: Coactivateur

DRE: Digital Rectal Examination

PCaP: Predisposing for Prostate Cancer

PG1: Prostate cancer susceptibility Gene 1

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

MST : Maladies sexuellement transmissibles

VPH : Papillomavirus humain

CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health

PEs : Perturbateurs endocriniens

IMC : Indice de masse corporelle

WCRF: World Research Cancer and Fund

TABLE DE MATIÈRES

Remerciements

Dédicaces

ملخص

Abstract

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste d'abréviation

Introduction 1

Chapitre I : Prostate

1. Prostate 3

1.1. Anatomie et fonction de prostate 3

1.2. Développement de prostate 3

1.3. Anatomie Zonale 4

1.4. Composition tissulaire de prostate 5

1.4.1. Epithélium prostatique 5

1.4.2. Stroma prostatique..... 6

1.5. Rôle physiologique de la testostérone sur la prostate 7

2. Régulation cellulaire de la croissance prostatique..... 8

2.1. Secrétions prostatiques épithéliales 9

2.1.1. Secrétions non protéiques..... 9

2.1.2. Secrétions protéiques..... 9

Chapitre II : Cancer de prostate

1. Généralités sur le cancer 11

2. Cancer de prostate..... 13

2.1. Diagnostic clinique du cancer de prostate 13

2.1.1. Symptômes 13

2.1.2. Toucher rectal	13
2.1.3. Marqueurs prostatiques	14
2.1.4. Biopsies prostatiques.....	15
2.1.5. Anatomopathologie du Cap.....	15
3. Classification	17
3.1. Classification TNM.....	17
3.2. Classification anatomopathologique (pTNM)	18
3.3. Classification D'Amico.....	18

Chapitre III : Etiologie

1. Cancérogenèse prostatique - étiologie	19
1.1. Modèles d'oncogenèse	19
1.1.1. Modèles classiques.....	19
1.1.2. Modèleshiérarchique.....	19
1.2. Mécanismes impliqués dans le développement tumoral	20
1.2.1 Méthylation de GSTP1	20
1.2.2 Gène NKX3.1	21
1.2.3 Gène de fusion TMPRSS2-ETS	21
1.2.4 Gène de la protéine C-MYC	22
1.2.5. Gène PTEN	22
1.2.6. Voie WNT/ β -caténine	23
1.2.7. Voie hedgehog.....	24
1.2.8. Voie androgénique.....	25
1.2.9. Molécule d'adhésion cellulaire	25
1.2.10. Protéine p53	26
1.3. Androgénorésistance.....	26

Chapitre IV : Epidémiologie

1. Introduction	28
2. Epidémiologie	28
2.1.Incidence	28
2.2.Mortalité	30

3. Épidémiologie de cancer de la prostate en Algérie	33
3.1. Classement des cancers	33
3.2. Épidémiologie de cancer de prostate à Tébessa.....	37

Chapitre V : Facteurs de risque

1. Facteurs de risque.....	38
1.1. Age	38
1.2. Ethnicité.....	40
1.3. Antécédents familiaux et prédisposition génétique.....	41
1.4. Facteurs environnementaux	44
1.4.1. Tabagisme	44
1.4.2. Facteurs infectieux-inflammatoires prostatiques	45
1.4.2.1. Maladies sexuellement transmissibles	45
1.4.2.2. Trichomonas vaginalis.....	46
1.4.2.3. Gamma-rétrovirus	46
1.4.3. Exposition aux perturbateurs endocriniens	46
1.4.4. Pesticides.....	47
1.4.5. Herbicides.....	48
1.4.6. Cadmium.....	49
1.4.7. Rayonnement électromagnétique.....	49
1.5. Obésité.....	49
1.6. Consommation d'alcool	50
1.7. Vasectomie.....	51
1.8. Régime.....	51
1.8.1. Graisses animales saturées.....	51
1.8.2. Viande (rouge, fumée et assaisonnée).....	51
1.8.3. Calcium, lait et produits laitiers.....	52

Chapitre VI : Prévention

1. Définition.....	53
2. Prévention du cancer de la prostate.....	53
2.1. Chimio-prévention.....	53

2.1.1. Caroténoïdes.....	53
2.1.2. Acides gras oméga-3	54
2.1.3. Soja.....	54
2.1.4. Thé vert.....	54
2.1.5. Vitamine E.....	55
2.1.6. Sélénium.....	55
2.1.7. Vitamine D.....	56
2.1.8. Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdien.....	56
2.1.9. Inhibiteurs de la 5-alpha-reductase.....	57
Conclusion	58

Introduction

Introduction

Le cancer est une maladie due à une prolifération cellulaire anarchique au sein d'un tissu normal de l'organisme. Au cours de l'évolution de la maladie il y a un risque de développement des métastases dus à des particularités de la première tumeur (1).

La majorité des cancers prostatiques se développeraient à partir de lésions précancéreuses de l'épithélium prostatique. La néoplasie intra-épithéliale prostatique (PIN) a été reconnue comme une lésion précurseur du cancer de prostate (CaP). Il s'agit d'anomalies nucléocytoplasmiques présentes sur une seule assise cellulaire au niveau des glandes et des tubules de la prostate (2).

Le cancer de la prostate est la deuxième tumeur maligne fréquente, après le cancer du poumon, chez les hommes dans le monde. Le taux d'incidence du cancer de la prostate varie selon les régions et les populations. En 2018, 1 276 106 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été enregistrés dans le monde, soit 7,1% de tous les cancers chez l'homme. Le taux normalisé selon l'âge était le plus élevé en Océanie (79,1 pour 100 000 habitants) et en Amérique du Nord (73,7), suivie de l'Europe (62,1). À l'inverse, l'Afrique et l'Asie ont des taux d'incidence inférieurs à ceux des pays développés (26,6 et 11,5, respectivement). Les différences de taux d'incidence étaient de 190 fois entre les populations au taux le plus élevé (France, Guadeloupe, 189,1) et les populations au taux le plus bas (Bhoutan, 1,0) (3) (4).

La raison de ces différences entre les pays n'est pas tout à fait claire. Les variations mondiales de l'incidence du cancer de la prostate pourraient être attribuées au test PSA. Selon des études de recherche récemment menées, environ 20 à 40% des cas de cancer de la prostate aux États-Unis et en Europe pourraient être dus à un sur diagnostic par des tests PSA extensifs (5) (6) (7).

L'évolution de l'incidence du cancer de la prostate ces dix dernières années, ainsi que le retentissement économique qu'elle implique, ont motivé la recherche de facteurs de risque. Les seuls facteurs de risque actuellement identifiés avec certitude sont l'âge, l'origine ethnique et l'existence d'un antécédent familial du même cancer. D'autres facteurs de risque comme l'environnement et l'alimentation ont été suggérés et la combinaison de différents facteurs expliquerait les variations complexes de l'incidence du cancer de prostate (CaP) (8).

Selon Globocan 2020 il existe 58418 cas des différents cancers en Algérie en 2020. Parmi ces cas, 3597 sont atteints de cancer de la prostate ce qui représente 6,2 % des cas totaux et avec

1635 cas de décès qui représente 45.5%. Le cancer de la prostate prend le quatrième rang après le cancer de sein (21,5 %), le cancer pulmonaire (8,2%) et enfin le cancer de colon (6,5%). Il est à noter que l'âge moyen des patients atteints du cancer prostatique en Algérie est de 71 ans (9).

Le but de ce travail est de mettre la lumière sur le cancer de la prostate, les facteurs de risque et les mesures préventives de CaP, ainsi que sur les données épidémiologiques récoltées à travers des différentes régions dans le monde y compris l'Algérie et la Wilaya de Tebessa.

Chapitre I :

La Prostate

La Prostate

Chapitre I :

1. Prostate

1.1. Anatomie et fonction de prostate

La prostate est une glande exocrine qui appartient à l'appareil génital masculin. Située sous la vessie, en arrière du pubis et en avant du rectum, elle entoure l'urètre de sa base (partie supérieure) à son apex (extrémité inférieure). Au niveau de sa base, la prostate est délimitée dans sa partie ventrale par la vessie et dans sa partie dorsale par les canaux déférents et les vésicules séminales (figure 1) (10).

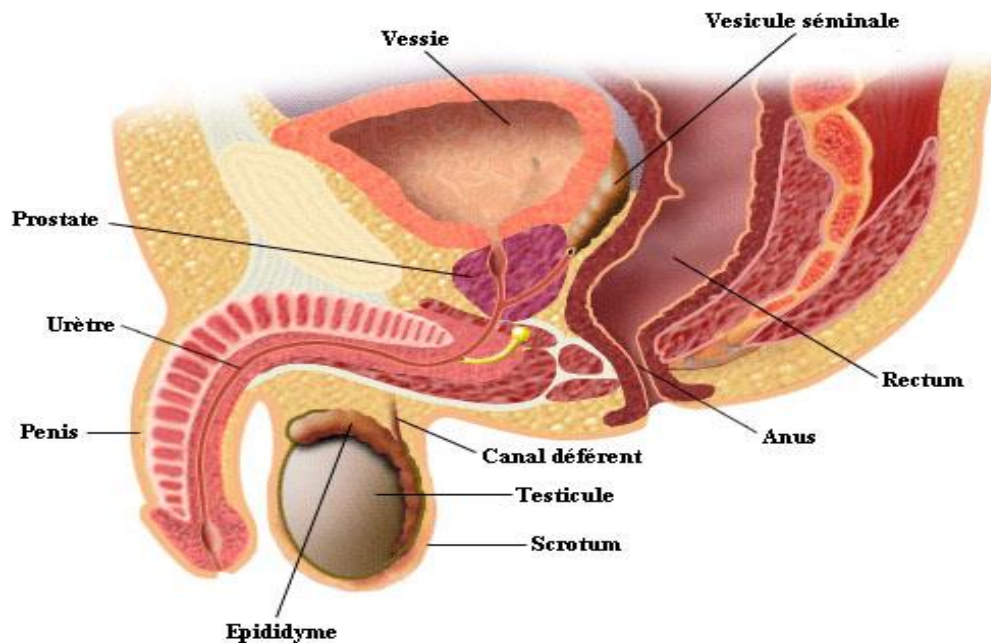


Figure 1 : Anatomie de l'appareil reproducteur chez l'homme ⁽¹⁾

La principale fonction de la prostate est de produire le liquide prostatique, qui représente environ 20% du liquide séminal, les 80% restants étant sécrétés par les vésicules séminales. C'est le liquide séminal, en se mélangeant aux spermatozoïdes issus des testicules, qui formera le sperme. Le liquide prostatique contient de nombreux ions, polyamines et protéines ainsi que des enzymes qui permettent au sperme de rester sous forme liquide en empêchant sa coagulation (11) (12).

1.2. Développement de prostate

La prostate est un organe qui connaît plusieurs phases de croissance au cours de la vie : très peu développée à la naissance, elle se développe brutalement à la puberté sous l'effet de la

testostérone. A l'âge de 20 ans, elle a atteint un poids d'environ 20g qui va rester relativement stable jusqu'à l'âge de 40 ans, après quoi une deuxième phase de croissance va démarrer (12) (13).

1.3. Anatomie zonale

La prostate est entourée d'une couche de fibres de collagènes et de cellules musculaires lisses qu'on appelle capsule prostatique. On distingue 3 zones dans la prostate, chacune avec une composition et une évolution particulière : la zone centrale, la zone de transition et la zone périphérique qui constituent la partie glandulaire et le stroma fibromusculaire antérieur qui est une zone non glandulaire (14). La zone de transition est la région de la base de la prostate directement autour de l'urètre. C'est dans cette zone que se développent la majorité des hypertrophies bénignes de la prostate (HBP) alors que c'est très rarement le cas pour les cancers (seulement 10% des cas) (15). La zone centrale est la région de la base de la prostate qui entoure les canaux éjaculateurs. La zone périphérique est la plus importante, elle représente 80% de la prostate et se situe dans la zone postérieure de la prostate, en contact avec le rectum. C'est dans cette partie que se développent la grande majorité des cancers ainsi que les prostatites (inflammation de la prostate) (14).

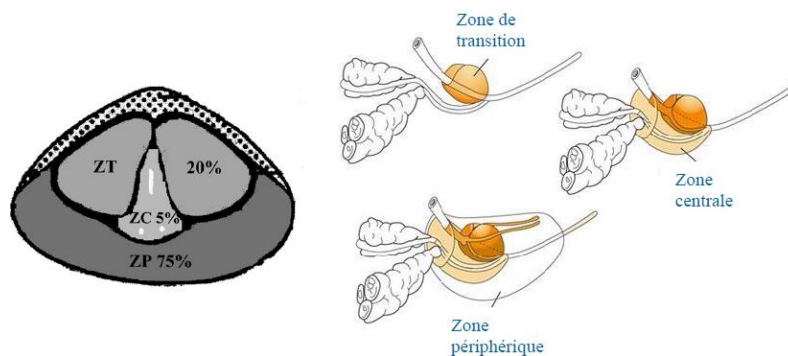


Figure 2 : Zones anatomiques de la prostate.

ZT : zone de transition ; ZC : zone centrale ; ZP : zone périphérique. Les chiffres correspondent à la fréquence d'apparition des cancers de la prostate dans chacune des zones (18)

1.4. Composition tissulaire de prostate

La prostate est composée d'un épithélium glandulaire et d'un stroma fibromusculaire. C'est à partir de l'épithélium que se développe le carcinome prostatique (figure3).

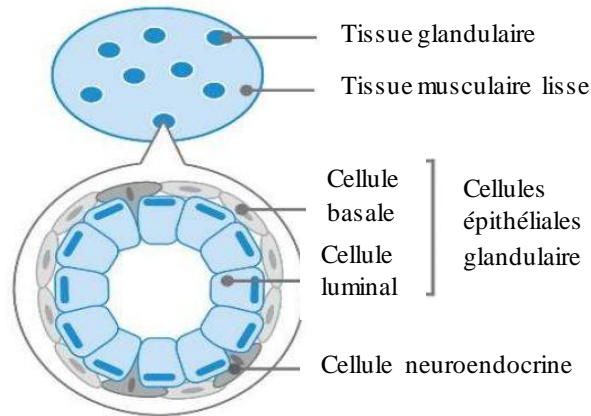


Figure 3 : Organisation de la glande prostatique ⁽¹³⁾

1.4.1. Epithélium prostatique

L'épithélium prostatique est composé de deux couches cellulaires. Tout d'abord la couche basale, qui renferme les cellules souches ainsi que des cellules intermédiaires prolifératrices (differentiating transit amplifying cells), impliquées dans la différenciation. Ces dernières cellules sont donc dans un état intermédiaire entre les cellules non différenciées (cellules souches) et les cellules différenciées de la couche supérieure. La seconde couche présente dans l'épithélium est la couche luminale, arborant les cellules sécrétrices différenciées (16).

Traditionnellement, il était considéré que les deux couches basales et luminales étaient deux types cellulaires distincts. Cependant, nous savons désormais que les cellules impliquées dans le transit de différenciation donnent naissance à une sous-population hétérogène de cellules lorsqu'elles migrent de la couche basale vers la couche luminale (17).

Un troisième type cellulaire est également retrouvé, dispersé dans toute la glande prostatique, constitué par les cellules neuroendocrines (18) (19).

Ces cellules sont indépendantes des androgènes (20) Leur rôle exact n'est actuellement pas complètement compris, mais ces cellules doivent jouer un rôle dans la croissance et la différenciation de la prostate, et sont impliquées dans la carcinogenèse (21).

Les cellules souches, qui ont pour propriété de se diviser de façon infinie, représentent 2 % de la couche basale (22). Elles n'expriment pas les récepteurs androgéniques (RA) mais des récepteurs aux facteurs de croissance. Elles constituent les précurseurs des cellules prolifératives. La population de cellules du compartiment de transition et d'amplification constitue un intermédiaire entre les cellules souches indifférenciées et les cellules neuroendocrines et luminales sécrétrices hautement différenciées (23). Les cellules luminales ne prolifèrent pas, mais elles expriment le récepteur des androgènes et sont responsables de la sécrétion du fluide séminal et de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) (18).

1.4.2. Stroma prostatique

Le stroma est constitué de fibroblastes, de cellules musculaires lisses, de cellules endothéliales, dendritiques, nerveuses et de quelques cellules infiltrées de type lymphocytaire. Les cellules stromales, les cellules musculaires lisses et les macrophages, expriment un RA et sont ainsi androgéno-dépendantes alors que les fibroblastes, n'exprimant pas de RA, sont androgéno-indépendants (24). Le stroma produit de nombreux facteurs de croissance. Certains sont impliqués dans la différenciation prostatique, d'autres dans la prolifération ou dans l'inhibition de la croissance cellulaire (25).

Ces facteurs agissent de façon paracrine sur les cellules épithéliales prostatiques. Les interactions stroma-épithélium sont d'une importance capitale dans la régulation de la croissance et de la réponse hormonale prostatique. De plus, les effets androgéniques observés sur les cellules épithéliales impliqueraient le RA des cellules stromales et non celui des cellules épithéliales (26).

Par ailleurs, alors que le RA des cellules stromales conduit à la sécrétion de facteurs de croissance qui vont agir directement sur les cellules épithéliales pour induire leur différenciation, le RA des cellules épithéliales permet d'activer la production des sécrétions prostatiques qui sont PSA (Prostate Specific Antigen), PAP (Prostatic acid phosphatase). Ainsi, le processus de différenciation implique des interactions complexes entre le stroma et l'épithélium, afin de maintenir un équilibre entre prolifération, différenciation et apoptose. Les cellules stromales sécrètent des facteurs de croissance qui vont agir de façon paracrine sur les cellules épithéliales afin d'induire leur différenciation. Les cellules épithéliales différenciées expriment le RA et sécrètent les enzymes du fluide séminal (PSA, PAP) (18).

La matrice extracellulaire, les facteurs de croissance provenant du stroma, ainsi que les androgènes sont essentiels au bon fonctionnement et à la différenciation de l'épithélium

prostatique. Etant donné l'importance des interactions entre le stroma et l'épithélium prostatique (figure 4), on comprend que des modifications du stroma soient impliquées dans le processus de carcinogenèse prostatique. En effet, le stroma d'une tumeur de la prostate diffère d'un stroma prostatique normal en fonction de l'expression de certains gènes comme SDF-1, une cytokine impliquée dans l'angiogenèse (27).

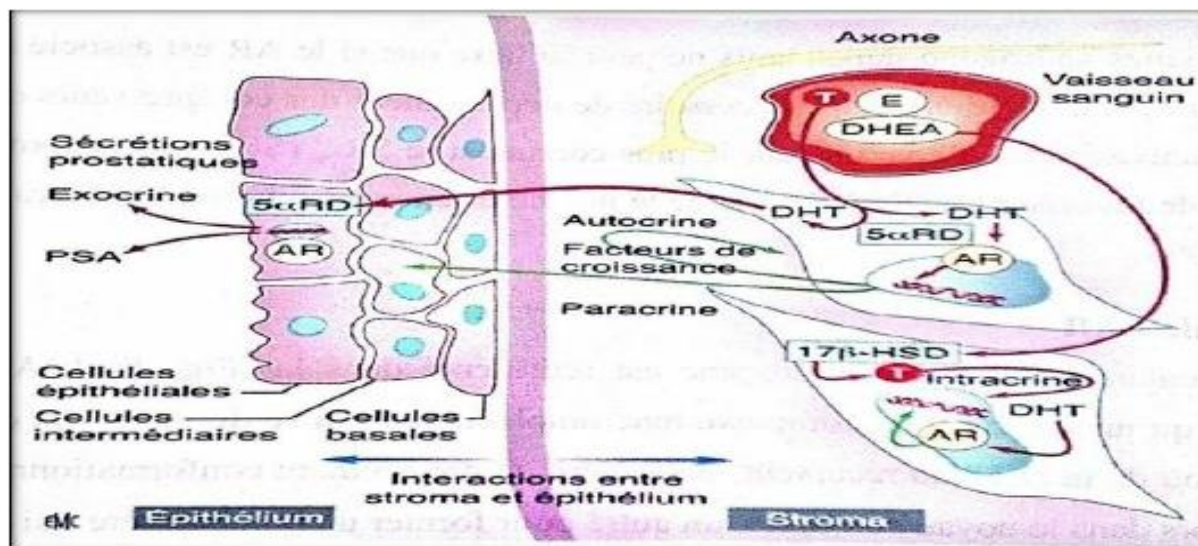


Figure 4 : interactions entre les différents types cellulaires de la prostate (30)

1.5. Rôle physiologique de la testostérone sur la prostate

La testostérone est la principale hormone sexuelle masculine circulante, majoritairement synthétisée par les cellules de Leydig au niveau des testicules. Les androgènes ont un rôle majeur dans la différenciation des canaux de Wolff, de la prostate et des organes génitaux masculins. A l'inverse, dans la prostate, l'androgène majoritaire est la 5α-dihydrotestostérone, métabolisée dans les cellules à partir de la testostérone par une enzyme appelée 5α-réductase. Le récepteur aux androgènes est un récepteur nucléaire qui se lie à la fois à la testostérone et à la DHT (Dihydrotestostérone) mais avec une plus grande affinité pour la DHT (27).

Le complexe androgène-récepteur entre ensuite dans le noyau pour stimuler la transcription de certains gènes en se liant à un ARE (Androgen Response Element). L'importance des androgènes et principalement de la DHT dans la prolifération et le maintien des cellules prostatiques est attestée par la croissance majeure de cet organe au moment de la puberté mais aussi par le fait que des hommes atteints de déficience congénitale en 5-AR ou traités par des inhibiteurs de la 5-AR

(traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate) présentent une régression prostatique et une diminution de la production de PSA (28).

Dans la prostate adulte, les androgènes ont un effet à la fois sur les cellules épithéliales en les maintenant dans un état différencié et relativement quiescent et sur les cellules du stroma. Chez l'homme âgé les taux de testostérone sont plus faibles. Plus que les androgènes, ce serait surtout les modifications du stroma dans cette population âgée (diminution des cellules musculaires lisses, augmentation des myofibroblastes et des cellules inflammatoires) qui favoriseraient la prolifération cellulaire et l'apparition de ces pathologies, en particulier du cancer de la prostate (29).

2. Régulation cellulaire de la croissance prostatique

La régulation cellulaire comprend à la fois l'action hormonale et la communication directe, cellule à cellule et les facteurs de croissance.

Les différents systèmes impliqués dans la croissance prostatique font intervenir les éléments suivants (30) :

- Des facteurs endocrines qui sont des signaux sécrétés à distance (testicules, surrénales, hypophyse) arrivant à la prostate par la circulation sanguine (testostérone).
- LH (hormone lutéinisante), FSH (hormone folliculostimulante).
- Des signaux neuroendocrines provenant d'une stimulation neuronale comme l'acétylcholine.
- Des facteurs paracrines ou des facteurs de croissance qui stimulent ou inhibent la croissance et qui agissent à courte distance entre les cellules prostatiques voisines.
- EGF (Epidermal Growth Factor), IGF (Insulin-Like Growth Factor).
- Des facteurs autocrines ou des facteurs de croissance qui sont libérés par la cellule et reviennent sur cette même cellule pour réguler la croissance et la fonction.
- Des facteurs intracrines : à l'inverse des facteurs autocrines, ils ne sont pas libérés par la cellule qui les secrète. Il peut s'agir de produits issus du métabolisme de la testostérone (DHT).

2.1. Secrétions prostatiques épithéliales

Les secrétions prostatiques épithéliales participent à la formation du sperme :

2.1.1. Secrétions non protéiques

- L'acide citrique est un anion présent dans l'éjaculat à un niveau 1000 fois supérieur à celui du plasma. Il est formé par les cellules prostatiques épithéliales.

- Le fructose est par les vésicules séminales, il est une source d'énergie, de motilité pour les spermatozoïdes et influe sur la viscosité du sperme.
- Le rôle des polyamines (spermine, spermidine et putrescine) est peu clair, mais elles semblent impliquées dans les processus de croissance cellulaire prostatiques. Leur oxydation en aldéhydes (qui donne son odeur au sperme) par des enzymes spécifiques est aussi très étudiée.
- La choline et la phosphorylcholine sont présentes dans le sperme et pourraient intervenir dans la capacitation des spermatozoïdes.
- Les prostaglandines sont présentes à un taux élevé dans le sperme et ont été impliquées dans la modulation de l'immunité (via les prostasomes) et la motilité des spermatozoïdes.

2.1.2. Sécrétions protéiques

- PSA : est une glycoprotéine de 33 Kda agissant comme une sérine protéase, présente dans le sperme où elle joue un rôle important de liquéfaction. Il est également présent dans le sang et est le marqueur le plus utilisé pour le dépistage et le suivi du cancer de la prostate. Le PSA est présent dans le sperme à une concentration 10 000 fois supérieure à celle du sang.
- Human kallikrein 2 (Hk2, gène KLK2) : cette kallikréine possède une homologie importante avec le PSA, et est présente à un taux d'environ 1% de celui du PSA dans le sang, le sperme et le tissu prostatique. Sa production est aussi sous dépendance-androgénique. La fonction de la HK2 est mal connue, mais une de ses fonctions semble être de convertir le pro PSA en sa forme active.
- Prostate-specific-membran-antigen (PSMA) : cette molécule a un rôle pour l'instant inconnu est exprimée par les cellules épithéliales, enchâssée dans la membrane cellulaire. Son taux étant plus élevé au sein des tissus prostatiques tumoraux, plusieurs applications cliniques ont été proposées, mais ont pas mené à une large utilisation. Physiologiquement, les taux de PSA libérés dans la circulation sanguine sont minimes mais en cas de pathologie prostatique (inflammation, prolifération bénigne ou maligne) cette quantité augmente.
- PAP : particulièrement abondantes dans le sperme, leur rôle dans la prostate est peu connu (20), est une phosphotyrosyl-protéine phosphatase avec plusieurs substrats phosphomonoester fonctionnant dans une plage de pH optimale de 4,0 à 6,0 ; PAP joue un rôle causal dans les métastases osseuses OB (ostéoblastiques) en augmentant la formation osseuse et la minéralisation. Étant donné que les formes sécrétoires et transmembranaires

de PAP sont fortement exprimées dans la maladie avancée, la PAP peut être une cible thérapeutique viable dans les métastases osseuses OB (31).

Chapitre II :

Cancer de la prostate

prostate

CANCER de la

Chapitre II :

1. Généralités sur le cancer

Le cancer est une maladie due à une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases. Les cellules cancéreuses possèdent des caractéristiques propres. Elles présentent ainsi une capacité de croissance exagérée qui est stimulée de façon non physiologique. Par ailleurs, ces cellules sont insensibles aux inhibiteurs physiologiques de la croissance cellulaire, et elles ont la particularité d'échapper à l'apoptose. De plus, les cellules cancéreuses sont capables de se diviser de façon illimitée, mais aussi d'induire une néo-angiogenèse, processus nécessaire au soutien de la croissance tumorale. Enfin, ces cellules possèdent des capacités d'invasion et de métastases. Tous ces avantages acquis caractérisent une cellule cancéreuse (36).

A l'heure actuelle, plusieurs hypothèses existent quant à l'origine des cellules cancéreuses. L'hypothèse la plus ancienne est que les cellules cancéreuses dérivent toutes d'un même clone, appelée cellule initiatrice du cancer (figure 5 A). Dans ce cas, la transformation de cellules humaines normales en cellules cancéreuses met en jeu plusieurs altérations géniques successives faisant du cancer une pathologie multigénique. Ces altérations se produisent de manières successives, chacune d'entre elles favorisant la suivante (figure 5 B). Ainsi, dans de rares cas, une mutation peut atteindre et modifier la structure d'un gène codant pour un facteur qui règle le contrôle de la multiplication cellulaire (oncogène ou gène suppresseur de tumeur). Dans ce cas, la cellule peut acquérir un avantage sélectif qui lui permettra de donner naissance à un premier clone de cellules anormales (lésion précancéreuse) (36).

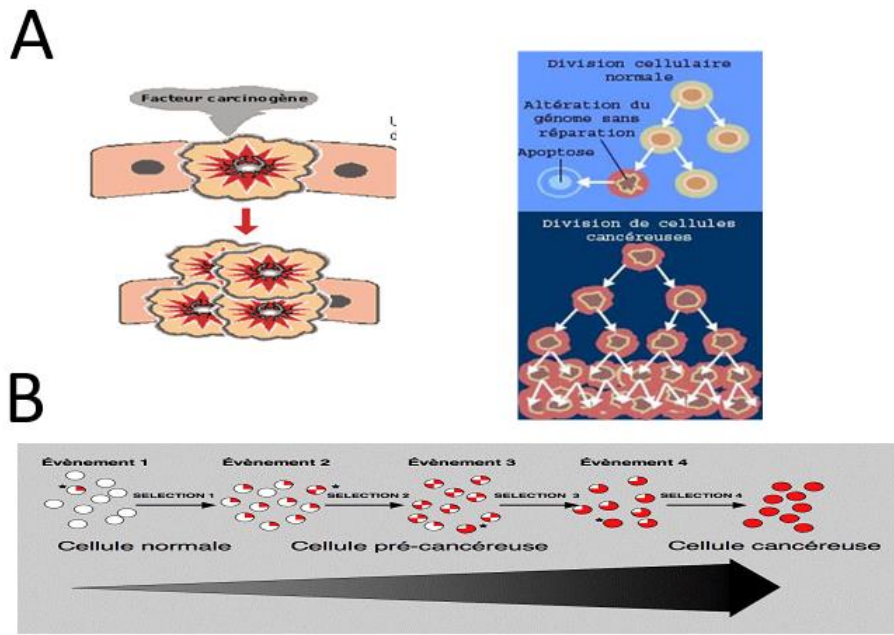


Figure 5 : Origine du cancer ⁽²⁷⁾

- A.** Lorsqu'une cellule subit une altération de son génome et que celle-ci n'est pas réparée, elle donne naissance à un clone.
- B.** Dans le clone formé, l'acquisition d'une autre mutation est favorisée. Plusieurs étapes d'accumulation de mutations conduisent à la naissance de cellules cancéreuses

Dans ces cellules qui ont un avantage sélectif, la probabilité qu'une seconde mutation apparaisse et soit sélectionnée est plus importante. Dans ce cas, une seconde population sera générée, plus anormale que la première et qui va se développer aux dépens de cette dernière. Il y a ainsi, par diverses étapes successives, accumulation de plusieurs mutations, chacune d'entre elles permettant la sélection d'un clone de plus en plus malin pour finir par une cellule hautement cancéreuse. La progression tumorale correspond donc à un processus dynamique qui, à chaque étape, sélectionne une nouvelle cellule ayant subi une ou plusieurs altérations, donnant naissance à une tumeur dans laquelle toutes les cellules ont un pouvoir tumorigène (37).

Actuellement, bien que la théorie des mutations reste valable pour certains cancers, deux autres hypothèses sont avancées pour expliquer l'origine des cancers. Ainsi, le modèle des cellules souches prédit que seules certaines cellules présentes au sein de la tumeur, les cellules souches, ont des capacités tumorigéniques. Dans ce modèle, des mutations initiatrices du cancer ont donc lieu dans quelques cellules souches, capables de soutenir la prolifération de la tumeur (32).

Le dernier modèle avancé pour l'origine des cancers est un défaut de communication entre le stroma et l'épithélium. En effet, comme précisé auparavant, il y a des échanges entre ces deux tissus importants pour un bon développement de la glande prostatique. Si ces échanges sont perturbés, l'épithélium peut donc se développer très vite par augmentation des signaux de prolifération en provenance des cellules stromales, induisant ainsi le développement d'une tumeur (26)

2. Cancer de la prostate

La majorité des cancers prostatiques se développeraient à partir de lésions précancéreuses de l'épithélium prostatique. La néoplasie intra-épithéliale prostatique (PIN) a été reconnue comme une lésion précurseur du cancer de prostate (CaP). Il s'agit d'anomalies nucléo-cytoplasmiques présentes sur une seule assise cellulaire au niveau des glandes et des tubules de la prostate. Trois grades ont été définis, de la dysplasie légère, parfois difficile à différencier de l'épithélium normal, à la dysplasie sévère (Néoplasie Intra-épithéliales Prostatiques de haut grade). Comme cela a été précisé précédemment, la prostate est composée de trois zones anatomiques (2).

2.1. Diagnostic clinique du cancer de prostate

2.1.1. Symptômes

A un stade précoce, le cancer de la prostate est asymptomatique et sa découverte peut être fortuite. Selon le volume tumoral et l'envahissement, il peut causer des douleurs pelviennes, une dysurie, une hématurie ou hémospémie (34).

2.1.2. Toucher rectal

Le toucher rectal permet au clinicien d'examiner la prostate et de palper sa morphologie, sa taille et sa texture à travers la paroi rectale. Une prostate tumorale a une consistance plus dure que la prostate normale et peut être nodulaire. D'autres causes peuvent néanmoins provoquer l'induration prostatique : calculs prostatiques, prostatite, fibrose post-opératoire, ou bien infarctus prostatique. L'absence d'induration au toucher rectal n'exclut pas la présence d'un cancer. Le toucher rectal permet aussi de connaître l'extension locale de la tumeur prostatique. Cependant, le taux de détection est inférieur à celui obtenu par le dosage du PSA seul ou avec les modalités combinées. En revanche, il est complémentaire au dosage du PSA sérique et peut augmenter le taux de détection de cancer de la prostate notamment chez les patients dont le PSA est inférieur à 10ng/ml. Le bilan biologique doit être effectué à distance du toucher rectal pour éviter les faux positifs (34).

2.1.3. Marqueurs prostatiques

Le marqueur biochimique principal utilisé dans le CaP est l'antigène prostatique spécifique. Le PSA a été découvert par Wang en 1979. Depuis les années 1980, le PSA est devenu le marqueur sérique le plus utilisé pour le dépistage, le diagnostic et le suivi du cancer de la prostate. Le PSA (KLK3) est une sérine protéase appartenant à la famille des kallikréines, principalement sécrétée par les cellules épithéliales prostatiques. Cette protéine est présente dans le liquide séminal et a pour rôle de cliver des facteurs contenus dans le sperme pour faciliter sa liquéfaction. Elle joue également un rôle dans la carcinogénèse prostatique (35).

Dans des conditions pathologiques telles que l'hypertrophie bénigne ou le cancer de la prostate, une augmentation du taux de PSA dans de sang est observée. Il existe en effet une corrélation entre le taux sérique de PSA et le volume prostatique. Le taux de PSA est difficile à interpréter, il dépend de plusieurs facteurs : le volume de la prostate, la masse tumorale et le degré de différenciation de la prostate. Un faible taux de PSA peut correspondre à une petite prostate saine mais également à une prostate néoplasique très différenciée. Il est admis toutefois que la valeur normale est comprise entre 0 et 4 ng/ml, un taux de PSA compris entre 4 et 10 ng/ml est douteux, une valeur supérieure à 10 ng/ml doit faire suspecter un cancer, une valeur supérieure à 40 ng/ml doit faire suspecter une maladie extra-capsulaire et une valeur supérieure à 100 ng/ml, un cancer métastatique. Le PSA est également un indicateur de la réponse aux traitements. Une bonne réponse aux traitements est représentée par une chute des PSA. Une augmentation de PSA sous traitement est habituellement un signe de progression et peut-être d'une résistance au traitement. La confirmation histologique est indispensable pour établir un diagnostic de certitude. Egalement les taux des PAP ou des phosphatases alcalines (PAL) ne servent pas au diagnostic mais uniquement au suivi des patients. Les PAL sont un facteur pronostique important dans la maladie métastatique osseuse. Toutefois, les phosphatases alcalines n'augmentent pas toujours en proportion du volume tumoral des métastases osseuses, en particulier quand l'activité ostéoblastique n'est pas prédominante (34).

2.1.4. Biopsies prostatiques

La confirmation du diagnostic ne s'effectue que par biopsies prostatiques, celles-ci permettent de prélever des échantillons de prostate pour qu'ils soient analysés par l'anatomo-pathologiste. Les biopsies doivent être multiples et bilatérales. Elles permettent, notamment, de

préciser le caractère unilatéral ou bilatéral du cancer, le score de Gleason, le pourcentage de cancer sur chaque biopsie et éventuellement de détecter une extension extra-prostatique (34)

Cependant, seulement trois quarts des cancers sont diagnostiqués à la première série de biopsies. Cette faible sensibilité s'explique par le fait que ces biopsies sont faites à l'aveugle. Le cancer n'est généralement pas visible en échographie. Par conséquent, les prélèvements ne peuvent être concentrés dans la zone suspecte. En cas de doute, une deuxième série de biopsies doit être réalisée (34).

2.1.5. Anatomopathologie du CaP

Le CaP se développe dans 70% des cas au niveau de la zone périphérique de la prostate et plus rarement dans la zone de transition ou la zone centrale (38).

En majorité, les cancers de la prostate sont des adénocarcinomes, le plus souvent multifocaux. Le CaP peut envahir les organes de voisinage en commençant par la graisse péri-prostatique puis les vésicules séminales. L'évolution peut être marquée par une dissémination métastatique préférentiellement au niveau ganglionnaire et osseux. L'examen histologique est fondamental pour poser le diagnostic et établir une classification de la tumeur à visée pronostique qui permet d'adapter sa prise en charge ultérieure. L'évaluation anatomopathologique repose sur le score de Gleason (34).

Le score de Gleason fait partie des critères pronostiques histologiques et se base sur le degré de différenciation tumorale (39). Il s'évalue en fonction du degré de différenciation des cellules tumorales et de l'index mitotique (activité proliférative de la tumeur). Le score de Gleason de 2 à 10 s'établit en additionnant le grade des deux contingents tumoraux prédominants et les plus agressifs. Il tient compte de l'hétérogénéité tumorale et permet de distinguer cinq groupes histopronostiques. Le grade G1 est le plus différencié, le grade G5 le moins différencié (Figure 6) (39).

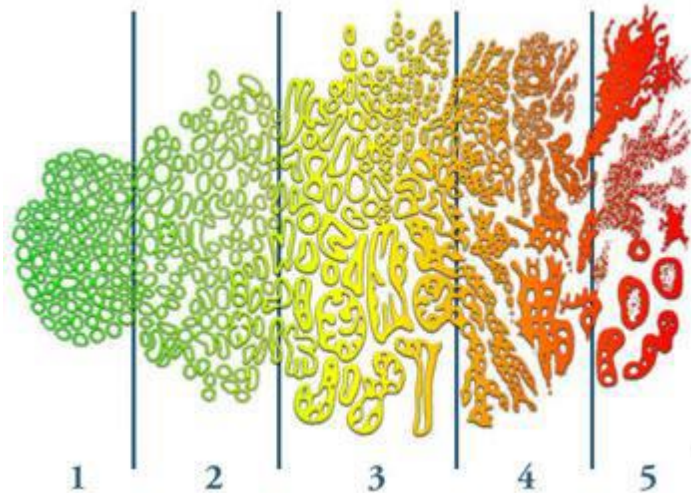


Figure 6 : Représentation des grades histologiques du cancer de la prostate ⁽³⁴⁾

On distingue 3 groupes selon ce score :

- Score de 6 : cancer de la prostate bien différencié et de bon pronostic (figure 7).
- Score de 7 : cancer de la prostate moyennement différencié pouvant se reclasser en 2 formes les 3 + 4 et les 4 + 3 ayant une agressivité différente.
- Score de 8 à 10 : cancer de la prostate peu différencié, de mauvais pronostic (figure 8).

Ce score est nécessaire à la prise en charge thérapeutique car il est en étroite corrélation avec la survie (40).

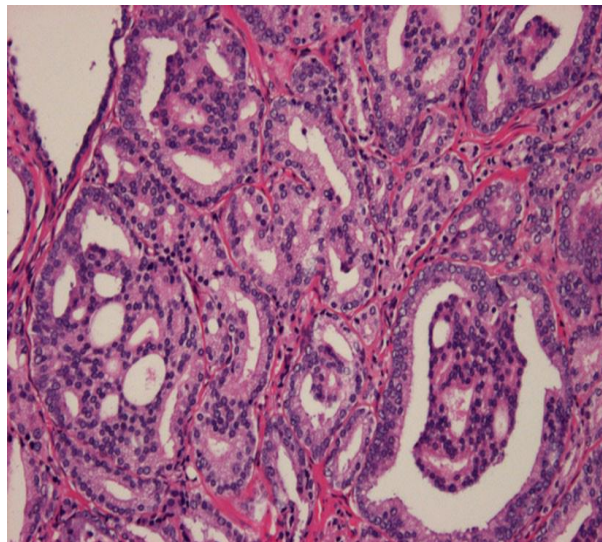


Figure 7 : Score de Gleason 8 (4 + 4) ⁽⁴⁰⁾

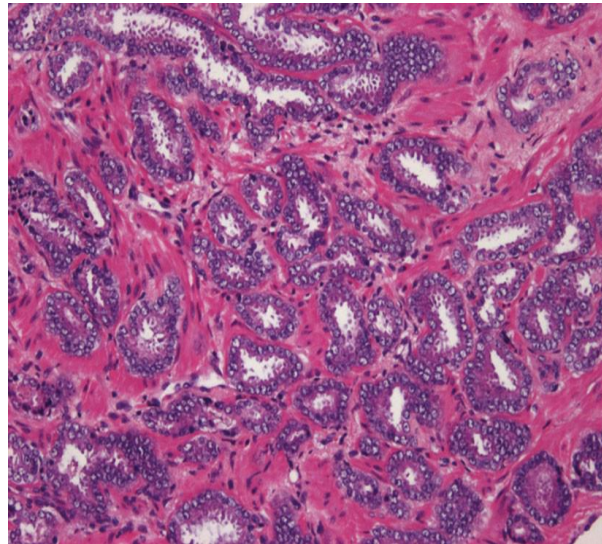


Figure 8 : Score de Gleason 6 (3 + 3) ⁽⁴⁰⁾

3. Classification

3.1. Classification TNM (2016)

Parallèlement à ces grades histologiques, il existe une stadification clinico-radiologique du cancer de la prostate (Classification clinique) figure 9. Cette stadification revêt une importance particulière pour la prise en charge thérapeutique ⁽⁴⁰⁾.

Tableau 1 : classification TNM 2016 du CAP ⁽⁴¹⁾

T	T0 : tumeur primitive non retrouvée
Tumeur primitive	T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie : T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason <7 ou absence de grade 4 ou 5 ; T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason >7 ou présence de grade 4 ou 5 ; T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA T2 : tumeur limitée à la prostate : T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins ; T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes ; T2c : tumeur atteignant les deux lobes T3 : extension au-delà de la prostate : T3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale ; T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)
N	Nx : ganglions régionaux non évalués
Ganglions régionaux	N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale N1 : atteinte ganglionnaire régionale N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)
M	Mx : métastases à distance non évaluées
Métastases à distance	M0 : absence de métastase à distance M1 : métastases à distance : M1a : atteinte des ganglions non régionaux ; M1b : atteinte osseuse M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

3.2. Classification pathologique (pTNM)

pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale.

pT2 : tumeur limitée à la prostate, quelle que soit sa localisation.

- pT3 : tumeur dépassant les limites de la prostate
- pT3a : extension extra prostatique uni ou bilatérale incluant le col vésical
- pT3b : envahissement des vésicules séminales uni ou bilatérale.

pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou la paroi pelvienne).

R : Reliquat tumoral postopératoire ou marges d'exérèse chirurgicales :

- Rx : marges d'exérèse non évaluées ;
- R0 : marges d'exérèse négatives ;
- R1 : atteinte microscopique des marges d'exérèse (focale ou étendue) ;

3.3. Classification D'Amico

Tableau 2 : classification d'Amico du CAP ⁽⁴¹⁾

Faible risque	PSA ≤ 10 ng/mL, et score de Gleason ≤ 6, et stade clinique T1c ou T2a
Risque intermédiaire	PSA entre 10 et 20 ng/mL, ou score de Gleason 7, ou stade clinique T2b
Risque élevé	PSA > 20 ng/mL, ou score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10), ou stade clinique T2c

Chapitre III :
Etiologie

Ετιολογία

Σταβίλες III :

1. Cancérogénèse prostatique - étiologie

Les mécanismes responsables de l'initiation et de la progression du cancer de la prostate sont partiellement connus. Il n'existe pas, pour l'instant, de modèle moléculaire qui permet d'expliquer complètement la cancérogénèse prostatique.

Dans la tumorigénèse prostatique, l'inflammation chronique de la prostate suite à des épisodes de prostatites ou de stress chimique et physique, ainsi que la présence de gènes de prédispositions, jouent un rôle dans l'initiation du CaP. Par ailleurs, d'autres facteurs de la tumorigénèse prostatique comme l'activation d'oncogènes, l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs et de gènes gardiens de l'intégrité du génome jouent aussi un rôle important (42).

1.1. Modèles d'oncogénèse

Dans le cancer, les tumeurs se composent d'une grande hétérogénéité cellulaire (morphologique, proliférative et dans l'expression de marqueurs moléculaires). Deux modèles d'oncogénèse ont été proposés pour expliquer cette diversité (57) :

1.1.1. Modèle classique

Toute cellule issue d'un tissu, même si elle est différenciée, peut, à la suite de l'accumulation de mutations dans des gènes oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur, proliférer de façon indéfinie et former un clone tumoral indépendant. Au fur et à mesure de la progression tumorale, le clone le plus agressif et le plus apte à survivre est sélectionné. Dans ce modèle dit classique, il n'existe pas de hiérarchie entre les différents clones et toutes les cellules peuvent contribuer de manière équivalente à la croissance de la tumeur (57).

1.1.2. Modèle hiérarchique

Les cellules souches représentent environ 1% des cellules prostatiques, elles possèdent un potentiel réplicatif illimité. Capables de donner naissance aux différents types de cellules prostatiques, elles peuvent régénérer l'épithélium sécrétoire après un traitement avec des androgènes chez les animaux castrés (58). Bien que les cellules souches soient décrites comme appartenant au compartiment basal, en 2009 une étude récente montre leur présence dans le compartiment luminaire (59). Suite à la dérégulation des voies de signalisation qui contrôlent leur mitose, les cellules souches donnent naissance à des cellules aberrantes mal différenciées : les cellules souches cancéreuses (CSC). Dans ce modèle, les CSC sont les seules à avoir la capacité de proliférer de façon indéfinie et de donner naissance à toutes les autres cellules tumorales. Ces dernières ont un potentiel de prolifération limité. Parmi les altérations responsables de l'apparition

des CSC, on peut citer la présence de l'œstrogène et les dérégulations des voies hedgehog, β -caténine et c-Myc (57).

Actuellement, la méthode expérimentale permettant de définir la présence de CSC dans une tumeur humaine est la transplantation de ces cellules chez la souris immunodéprimée, généralement au niveau du sinus rénal (grand apport en oxygène et en nutriments). Il est alors impératif que la tumeur résultante possède une morphologie similaire à la tumeur originelle, confirmant ainsi la capacité de se différencier vers les différentes lignées cellulaires. Les CSC sont isolées de nouveau à partir de la xéno greffe et retransplantées en série chez d'autres souris pour valider la capacité d'autorenouveau. Ces deux théories ne sont pas mutuellement exclusives mais il semble que certains types de tumeurs suivent préférentiellement l'un ou l'autre de ces modèles (34).

1.2.Mécanismes impliqués dans le développement tumoral

Dans le CaP, il n'existe pas de mutations d'un gène phare à l'origine du processus de l'oncogenèse. On retrouve plutôt des modifications d'expression de gènes qui peuvent expliquer partiellement le processus néoplasique (42).

1.2.1. Méthylation de GSTP1 numérotation

L'hyperméthylation est un événement précoce de la carcinogénèse. En favorisant une hypercondensation de la chromatine, celle-ci bloque l'accessibilité de la chromatine aux facteurs de transcription et empêche la transcription des gènes cibles. GSTpi ou GSTP1, codant pour la glutathion-S-transférase est le premier gène étudié, dont l'expression est réprimée par hyperméthylation dans le cancer de la prostate (43) (33).

L'hyperméthylation des îlots CPG (régions de densité accrue de séquence di-nucléotidiques Cytosine-phosphate-Guanine) du promoteur GSTP1, est observée dans 90% des adénocarcinomes prostatiques, 70% des néoplasies intra-prostatiques de haut grade et jamais dans l'épithélium normal (44) (45). La glutathion-s-transférase est une protéine impliquée dans le mécanisme de détoxification et dans la protection contre le stress oxydatif. La perte de l'activité de GSTP1 par méthylation augmente le risque de dommages de l'ADN et sensibilise les cellules aux phénomènes de carcinogénèse induits par l'alimentation, les oxydants et par l'inflammation (46) (47). La méthylation de GSTP1 peut être utilisée comme un marqueur de diagnostic du cancer de la prostate (44).

1.2.2. Gène NKX3.1

Les délétions partielles du chromosome 8 sont fréquemment retrouvées dans les cancers de la prostate. La délétion 8p est un évènement précoce de la carcinogénèse prostatique observée au stade PIN (48). Parmi les gènes localisés en 8p, on retrouve le gène NKX3.1, codant pour une protéine homebox impliquée dans la morphogénèse des canaux prostatiques et dans la différenciation et l'acquisition des fonctions sécrétoires par les cellules épithéliales prostatiques. La protéine NKX3.1 est normalement exprimée par l'épithélium prostatique normal, et est absente des PIN et des cellules épithéliales tumorales. Les délétions de la région codant pour ce gène sont observées dans près de 85% des adénocarcinomes prostatiques (49). La diminution de l'expression de NKX3.1 dans les stades précoces de la carcinogénèse prostatique induit la sous-expression de gènes eux-mêmes impliqués dans la carcinogénèse prostatique comme PTEN (50).

1.2.3. Gène de fusion TMPRSS2-ETS

En 2005, le gène de fusion TMPRSS2-ETS a été découvert par l'équipe de Tomlins. Ce gène de fusion place la séquence codante d'un facteur de transcription de la famille ETS (Erythroblast Transformation specific) sous le contrôle du récepteur des androgènes par l'association avec la région promotrice du gène TMPRSS2. Le variant le plus fréquemment retrouvé implique 2 gènes situés sur le chromosome 21 : TMPRSS2 et ERG (ETS-Related Gene). Ce gène de fusion est retrouvé dans environ 70% des adénocarcinomes prostatiques (51). Les gènes de la famille ETS codent pour des facteurs de transcription intervenant dans les voies de signalisation régulant la croissance cellulaire, la différenciation, la réponse au stress et la tumorigénèse (52).

Le gène TMPRSS2 code pour la sérine protéase transmembranaire 2 qui est une protéine multimère à domaine sérine-protéase contrôlée par les androgènes. Elle est fortement exprimée au niveau de la prostate (53) et sa surexpression a été observée dans environ 40% des adénomes prostatiques (54). Le gène TMPRSS2 possède dans ses promoteurs des séquences androgéno dépendantes. Sous l'influence d'une stimulation androgénique, l'activation d'ERG par la fusion TMPRSS2-ERG est responsable de la surexpression des facteurs de transcription ETS (55). Il a été proposé que ceci pourrait conduire à une reprogrammation épigénétique, une signalisation de la voie WNT et une répression des voies de l'apoptose (56).

1.2.4. Gène de la protéine C-MYC

L'oncogène c-Myc est codé par un gène situé au niveau de la zone q24 du chromosome 8(60), région la plus fréquemment altérée dans les cancers, et particulièrement dans le CaP (61). La protéine c-Myc joue un rôle essentiel dans l'homéostasie cellulaire en activant ou réprimant de nombreux gènes. En réponse aux signaux du microenvironnement cellulaire, c-Myc peut réguler un large spectre d'activités biologiques distinctes, telles que le cycle cellulaire, la croissance cellulaire, l'apoptose, l'instabilité génomique, ou encore l'angiogenèse. C-Myc est clairement un oncogène qui participe à la transformation cellulaire et par conséquent au processus de tumorigénèse (63).

Plusieurs mécanismes aboutissant à la dérégulation de c-Myc ont été observés. Ces mécanismes impliquent la translocation, l'amplification du gène ou des modifications du locus du gène. Dans le cancer de la prostate, 8 variantes génétiques du locus 8q24 situé juste à côté du gène c-myc, sont fréquemment retrouvés dans la population et sont associés à un risque élevé de CaP, suggérant une implication de c-Myc dans la cancérogenèse prostatique (62). De plus, il a été montré que l'amplification de c-Myc est corrélée avec la progression tumorale, le grade et un mauvais pronostic du CaP (63) (64). Une autre étude a montré que l'amplification du gène c-Myc est associée à un haut pouvoir métastatique des lésions (61) ; Et l'activation de c-Myc en combinaison avec le PTEN sa perte entraîne l'instabilité génomique et le cancer métastatique de la prostate dans les GEMM (105).

1.2.5. Gène PTEN

PTEN (phosphatase and tensin homolog) est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 10 (q23.31). Il code pour une phosphatase antagoniste de PI3K. L'effet suppresseur et modérateur du cycle cellulaire de PTEN est lié à la régulation négative exercée sur la voie de signalisation de la phospho-inositol-3-kinase-AKT (PI3-kinase-AKT). En effet, l'activation de la voie AKT entraîne une rétention cytoplasmique de p27 Kip1 et une augmentation de la prolifération tumorale par inhibition de l'apoptose (65) (66). PTEN intervient également dans le maintien du cytosquelette et la migration cellulaire (67).

L'inactivation de PTEN est fréquente au cours du carcinome prostatique. Elle résulte le plus souvent de délétions (68), moins fréquemment de mutations (69) ou de phénomènes transcriptionnels (70). La perte de PTEN semble corrélée au stade tumoral, et a été observée dans plus de la moitié des formes de CaP métastatiques (66) (71). D'autres travaux montrent que la perte

de PTEN pourrait également être impliquée dans les stades précoces du CaP (62). Combinée à la perte de NKX3.1, la perte d'expression de PTEN est associée à une plus mauvaise évolution des carcinomes prostatiques par rapport à la seule perte de PTEN (83) (73).

1.2.6. Voie WNT/ β -caténine

La voie de signalisation WNT/Wingless joue un rôle important au cours du développement embryonnaire en modulant l'expression de signaux intercellulaires qui contrôlent la croissance, la migration, le déterminisme et la polarisation cellulaires (84). Elle a été particulièrement étudiée au cours du développement chez le nématode, la drosophile et les amphibiens, mais ses constituants sont très conservés chez les vertébrés. Dans les tissus adultes, elle participe au contrôle de la prolifération cellulaire. Une activation anormale de cette voie par mutation de l'un ou l'autre de ses composants joue également un rôle important dans un grand nombre de cancers humains. Cette voie est alors plus couramment appelée voie APC (adenomatous polyposis coli) / β -caténine/ TCF (T-cell factor) (89).

La β -caténine est une protéine de 92 kDa, initialement décrite comme faisant partie intégrante du système d'adhésion intercellulaire. Aujourd'hui, elle est considérée comme une oncoprotéine susceptible d'activer la prolifération et d'inhiber l'apoptose. Il a été montré que ce phénomène est, lié à son intervention dans la voie de WNT qui est activée de façon aberrante dans plusieurs types de cancers (74) (75).

Dans le CaP des mutations de la β -caténine ont été retrouvées avec une faible fréquence. Il a été montré que l'existence de ces mutations est responsable de l'apparition des lésions High grade PIN (HG PIN) chez l'animal (76) (77).

La délocalisation de la β -caténine est corrélée au score de Gleason chez l'homme (78). L'expression de la β -caténine et du ligand Wnt-1, augmente avec le phénotype invasif des tumeurs (79). Les résultats obtenus montrent que l'activation de cette voie de signalisation entraînerait la surexpression de mitogènes tels que c-myc, c-ret, Cox2, cyclin-D1(80). Il existe aussi des interactions entre la voie WNT/ β -caténine et la voie de signalisation du AR ce qui suggère que la voie WNT/ β -caténine pourrait être impliquée dans les mécanismes de résistance à la castration (78).

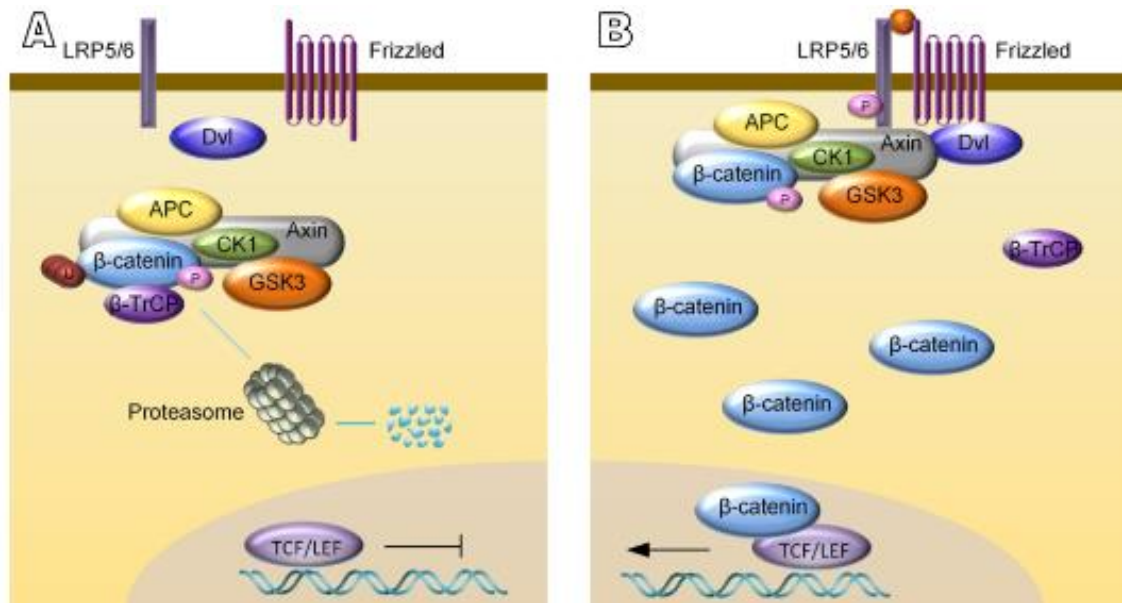


Figure 9 : Représentation schématique de la voie de signalisation WNT/APC/β-caténine ⁽¹¹²⁾

- a- En l'absence de ligand, la β-caténine cytosolique est phosphorylée par le complexe multi protéique axine-APC-GSK3β et rapidement dégradée par le système d'ubiquitination du protéasome
- b- Après activation en présence d'un ligand WNT reconnu par le récepteur Fzd, la phosphorylation de la protéine Dsh et son association à l'Axine empêche la GSK3β de phosphoryler ses substrats parmi lesquels se trouve la β-caténine. Celle-ci, après translocation dans le noyau, forme des hétérodimères avec les facteurs de fixation à l'ADN de la famille TCF/LEF en venant exercer le rôle de coactivateur de la transcription de gènes cibles impliqués dans la prolifération, la survie et le cycle cellulaire.

1.2.7. Voie hedgehog

La voie SHH (sonichedgehog) joue un rôle fondamental au cours du développement embryonnaire. Son implication dans la cancérogenèse a été démontrée ces dernières années. La voie de signalisation SHH est dérégulée dans plusieurs types de cancer. Elle participe à la transformation maligne de différents types cellulaires, soit par mutation de certains de ses composants, soit par son activation aberrante. La surexpression du ligand SHH entraîne, in vitro, une activation du facteur de transcription GLI1 résultant en une surexpression de cycline D1 et c-Myc, participant ainsi au maintien de la croissance cellulaire (81). La surexpression des

composants de la voie de signalisation hedgehog a été montrée dans des formes agressives et métastatiques du carcinome prostatique. Le blocage de la voie hedgehog dans des xénotransplantes de CaP chez la souris aboutit à une régression de la tumeur (82).

1.2.8. Voie androgénique

La signalisation AR joue un rôle central dans le développement et le fonctionnement de la prostate. Des études utilisant des approches conventionnelles et un séquençage de nouvelle génération ont révélé qu'une majorité des cancers primaires et métastatiques de la prostate héberge des altérations génomiques dans la voie de signalisation des androgènes, y compris AR amplification / mutations, gain de AR coactivateur NCOA1 / 2, et la perte de AR corépresseur NCOR1 / 2 (106).

En plus, AR des réarrangements structuraux génomiques étaient présents dans un tiers des tumeurs métastatique castrate-résistant prostate cancer (mCRPC), entraînant une expression aberrante de diverses espèces variantes AR dépourvues du domaine de liaison au ligand et entraînant une activation persistante de la signalisation AR, comme la variante AR 7 (AR-V7), qui apparaît pour conduire la progression de la maladie (107) (108).

Notamment, des mutations récurrentes dans le facteur de collaboration AR FOXA1 ont été documentés dans 3% - 4% des cancers de la prostate localisés non traités et des mCRPC ; FOXA1 réprime la signalisation des androgènes et favorise la croissance tumorale (109) (110) (111) (121) (122)

1.2.9. Molécule d'adhésion cellulaire

Les molécules E-cadhérine et β -caténine assurent l'adhésion intercellulaire. La perte de cette adhésion favorise la migration des cellules tumorales avec l'invasion locale puis leur dissémination par voie hématogène et la progression vers des sites métastatiques. Dans le cancer de la prostate, la perte d'expression de l'E-cadhérine influence la propagation des métastases en provoquant le détachement de la cellule pro-métastatique de la tumeur primitive et en augmentant la mobilité cellulaire (75). La perte d'expression de l'E-cadhérine est corrélée aux tumeurs peu différenciées et à un phénotype invasif. De façon paradoxale, une surexpression d'E-cadhérine a été observée dans les formes métastatiques. Ceci suggère que son expression pourrait être diminuée par des modifications post-traductionnelles comme la phosphorylation au cours des mécanismes de migration, puis être rétablie au niveau du site métastatique (76) (77).

La β -caténine est une molécule d'adhésion cellulaire qui se lie à l'E-cadhérine par son domaine intra-cytoplasmique. L'expression anormale de la β -caténine dans les tumeurs de la prostate est associée à un mauvais pronostic. Elle est aussi connue comme étant une oncoprotéine capable, après un passage intranucléaire, d'activer la prolifération cellulaire et d'inhiber l'apoptose (78).

1.2.10. Protéine p53

La protéine p53 est un suppresseur de tumeur (80) fréquemment muté dans les cancers humains en général, et dans le cancer de la prostate, en particulier. La fréquence des mutations P53 dans le CaP est variable entre les différentes études (3%-42%). Elles sont rares dans les stades primaires et plus fréquentes dans les stades avancés, androgéno indépendants et dans les CaP métastatiques (81). Le rôle physiologique de la P53 est de garantir le maintien de l'intégrité du génome lors de la synthèse d'ADN. L'augmentation de la synthèse de p53 en réponse à un stress cytotoxique entraîne le blocage du cycle cellulaire et provoque l'apoptose (82).

Dans le CaP, les mutations de la séquence codante de p53 entraînent un dysfonctionnement de l'apoptose et favorisent l'accumulation de cellules tumorales ayant des anomalies génétiques susceptibles d'entraîner une prolifération androgéno-indépendante. En revanche, l'accumulation de la protéine P53 au niveau des métastases dans la moelle osseuse n'est pas corrélée avec la reprise tumorale, ni avec la survie (83).

1.3. Androgénorésistance

Le récepteur des androgènes est amplifié d'une façon hétérogène au sein d'une même tumeur dans 20 à 30% des CaP (84). L'amplification du gène codant pour les récepteurs des androgènes suggère que la protéine est surexprimée (85) (86). Cette surexpression n'est pas indispensable, ni suffisante, à l'apparition d'une androgéno-indépendance (87). Ces résultats suggèrent l'existence d'autres mécanismes responsables de l'Androgénorésistance. Plusieurs hypothèses ont déjà été décrites pour expliquer l'Androgénorésistance :

- L'augmentation de la synthèse de testostérone à partir des stéroïdes surrénaliens (98).
- Des mutations au niveau du gène codant pour les récepteurs des androgènes. Ces mutations ont été décrites dans 10 à 50% de CaP androgéno-indépendants et sont dues à la pression de sélection exercée par l'environnement sur les cellules tumorales notamment par la thérapie anti-tumorale (99). Ces mutations peuvent avoir comme conséquence l'élargissement du spectre de la spécificité du récepteur des androgènes vis-à-vis d'autres

stéroïdes endogènes et exogènes comme le cortisol (100), les œstrogènes ou les progestatifs (101). Les mutations peuvent également provoquer l'activation du AR par les molécules anti-androgéniques périphériques ou encore l'activation constitutive du AR indépendamment de la fixation du ligand. L'existence de ces mutations avant la mise en place d'une thérapie anti-androgénique est un facteur de risque de développement d'une tumeur agressive (70).

- La surexpression d'un certain nombre de Co-activateurs des récepteurs des androgènes au niveau de la formation du complexe transcriptionnel rendant ces derniers sensibles à de plus faibles concentrations d'androgènes (102).
- La perturbation des différentes voies accessoires d'activation des récepteurs des androgènes telles que les voies EGF, Her2 et MAP Kinase, IL6, AKT (80).
- L'activation de la voie WNT/ β -Caténine. En effet, la β -Caténine se lie au AR et agit comme un cofacteur, amplifiant la transcription ou élargissant sa sensibilité à des ligands non conventionnels (103).

Il a été montré qu'en absence d'androgènes ou de leurs récepteurs, plusieurs voies de signalisation sont perturbées, comme les altérations des gènes suppresseurs de tumeurs p53 ou Rb par exemple, ainsi qu'une inhibition de l'apoptose impliquant la protéine Bcl2 (104).

Chapitre IV :
Epidémiologie

Επιδημιολογία

Σταβίτης ΙΑ :

1. Introduction

Le cancer de la prostate est la deuxième tumeur maligne fréquente (après le cancer du poumon) chez les hommes dans le monde, comptant 1 276 106 nouveaux cas et causant 358 989 décès (3,8% de tous les décès dus au cancer chez l'homme) en 2018 (3) (4). L'incidence et la mortalité du cancer de la prostate dans le monde sont en corrélation avec l'augmentation de l'âge sachant que l'âge moyen au moment du diagnostic étant de 66 ans (128). Il est à noter que pour les hommes afro-américains, les taux d'incidence sont plus élevés que ceux des hommes blancs, avec 158,3 nouveaux cas diagnostiqués pour 100000 hommes et leur mortalité est environ deux fois plus élevée que celle des hommes blancs (115). Les raisons de cette disparité ont été émises par l'hypothèse de différences dans les domaines social, environnemental et géographique (128).

2. Epidémiologie

Sur la base des estimations de GLOBOCAN 2018, nous avons rapporté les taux d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate dans le monde, et analysé l'incidence et la mortalité, les tendances temporelles et les taux de survie (128).

2.1. Incidence

Le taux d'incidence du cancer de la prostate varie selon les régions et les populations (Figure 10) (4). En 2018, 1 276 106 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été enregistrés dans le monde, soit 7,1% de tous les cancers chez l'homme (3). Les taux d'incidence du cancer de la prostate sont très variables dans le monde. Le taux normalisé selon l'âge était le plus élevé en Océanie (79,1 pour 100 000 habitants) et en Amérique du Nord (73,7), suivie de l'Europe (62,1). À l'inverse, l'Afrique et l'Asie ont des taux d'incidence inférieurs à ceux des pays développés (26,6 et 11,5, respectivement) (4). Les différences de taux d'incidence étaient de 190 fois entre les populations au taux le plus élevé (France, Guadeloupe, 189,1) et les populations au taux le plus bas (Bhoutan, 1,0).

L'incidence du cancer de la prostate augmente avec l'âge (4). Même si seulement 1 homme sur 350 de moins de 50 ans recevra un diagnostic de cancer de la prostate (116), le taux d'incidence augmente jusqu'à 1 homme sur 52 entre 50 et 59 ans. Le taux d'incidence est de près de 60% chez les hommes de plus de 65 ans (117). Le taux d'incidence est de près de 60% chez les hommes de plus de 65 ans (117).

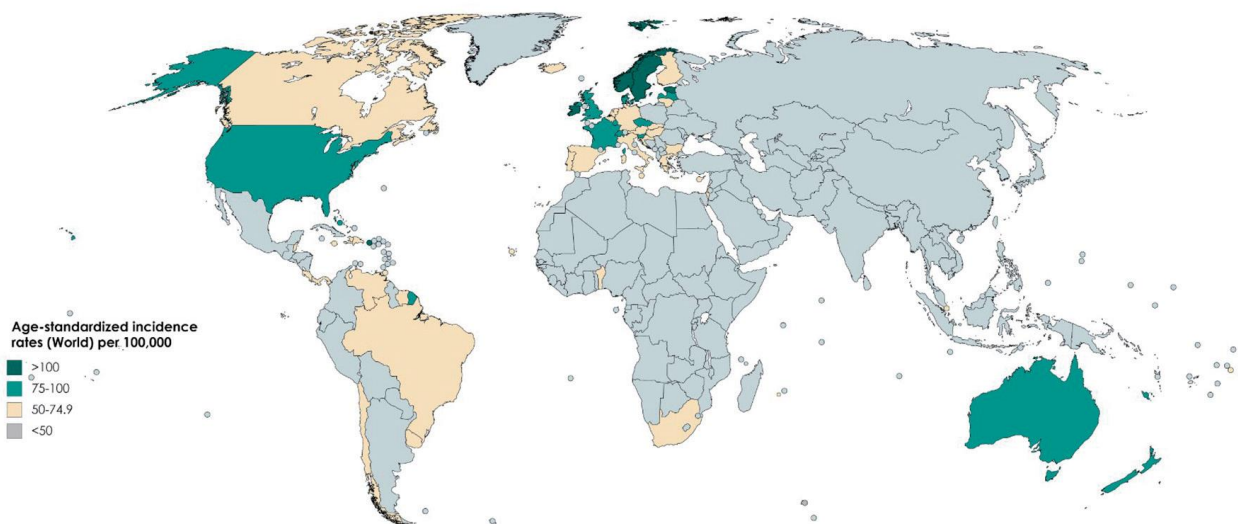
La raison de ces différences entre les pays n'est pas tout à fait claire. Les variations mondiales de l'incidence du cancer de la prostate pourraient être attribuées au test PSA (118). Par exemple, en Europe, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes, représentant 24% de tous les nouveaux cancers en 2018, avec environ 450 000 nouveaux cas de cancer de la prostate estimés en 2018 (119). Alors qu'aux États-Unis, le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus

courant, représentant 9,5% de tous les nouveaux cas de cancer (164 690 nouveaux cas de cancer de la prostate) enregistrés en 2018 (120). Selon des études de recherche récemment menées, environ 20 à 40% des cas de cancer de la prostate aux États-Unis et en Europe pourraient être dus à un sur diagnostic par des tests PSA extensifs (5) (6) (7).

La recherche a montré que les hommes afro-américains ont la plus forte incidence de cancer de la prostate au monde et sont plus susceptibles de développer une maladie plus tôt dans la vie par rapport aux autres groupes raciaux et ethniques (123) (113) (114). Cela se reflète dans les données non seulement pour les hommes afro-américains, mais aussi pour les Caraïbes et les hommes noirs en Europe, ce qui suggère qu'ils possèdent un fond génétique commun plus enclin au développement du cancer (128).

Il convient de noter que Chu et al (124) ont rapporté que les taux d'incidence du cancer de la prostate étaient jusqu'à 40 fois plus élevés chez les hommes afro-américains que chez ceux d'Afrique. Ces différences suggèrent que les facteurs environnementaux jouent également un rôle important dans l'étiologie du cancer de la prostate et que les variations d'incidence peuvent être dues à un sous-diagnostic, à des différences dans les méthodes de dépistage et les disparités dans l'accès aux soins de santé.

Figure 10 : Carte montrant les taux d'incidence estimés normalisés selon l'âge du cancer de la prostate



dans le monde en 2018, chez les hommes de tous âges (128)

2.2. Mortalité

Les taux de mortalité internationaux pour le cancer de la prostate varient considérablement dans le monde (4). En 2018, les taux de mortalité les plus élevés ont été enregistrés en Amérique centrale (10,7 pour 100 000 personnes), suivie par l'Australie et la Nouvelle-Zélande (10,2) et l'Europe occidentale (10,1). Le taux le plus bas a été signalé dans les pays d'Asie (Centre-Sud, 3,3 ; Est, 4,7 et Sud-Est, 5,4) et d'Afrique du Nord (5,8) (4).

Un tiers des décès dus au cancer de la prostate est survenu en Asie (33,0%, 118427 décès), suivie de l'Europe (29,9%, 107 315 décès). Le taux de mortalité du cancer de la prostate augmente avec l'âge et près de 55% de tous les décès surviennent après 65 ans (4).

Le US Preventive Task Force (USPSTF, 2018) a signalé qu'il y a un avantage potentiel à réduire les décès dus au cancer de la prostate chez les hommes âgés de 55 à 69 ans grâce au dépistage du PSA (125). Cependant, pour les hommes de plus de 70 ans pour toutes les races, les données sont moins convaincantes (126).

Les hommes afro-américains ont les taux d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate les plus élevés. Cela suggère non seulement que les hommes afro-américains peuvent posséder des gènes spécifiques plus sensibles aux mutations dans le cancer de la prostate, mais surtout que ces mutations sont associées à un type de cancer plus agressif. Cependant, une étude menée par Oliver en 2007 (127) a rapporté que les hommes afro-américains étaient moins susceptibles d'identifier correctement les premiers symptômes du cancer de la prostate que les hommes du Caucase (128).

Tableau 3 : Taux d'incidence et taux de mortalité de cancer de prostate dans chaque continent

	Pays	Incidence (Par 100000)	Mortalité (Par 100000)	Référence
Amérique	L'Amérique de nord	73.7	7.7	(128)
	Caraïbes	64.2	25.4	
	L'Amérique de sud	60.4	14	
	L'Amérique central	42.4	10.7	
Océanie	Australie	115.2	12.9	(129)
	La nouvelle Zélande	92.2	12.8	
Europe	Nord Européen	85.7	13.5	(128)
	West Européen	75.8	10.1	
	Sud Européen	60.7	7.9	
	Central et l'Est Européen	42.2	13.5	
Afrique	Sud-Africain	64.1	26.8	(128)
	Centre-Africain	35.9	22.7	
	West-Africain	31.9	18.6	
	Est-Africain	23.9	14.8	
	Nord-Africain	13.2	5.8	
Asie	Turkey	40,6	22,8	(129)
	Singapore	33,1	4,5	
	Japan	30,4	5,0	
	South Korea	30,3	4,6	
	Philippines	18,0	11,3	
	Indonesia	14,8	9,8	
	Kuwait	14,5	3,0	
	Bahrain	13,5	6,5	
	Iran	12,6	6,2	
	Malaysia	10,8	4,6	
	Emirates	10,0	5,6	
	Thailand	7,2	3,7	
	Cambodia	5,6	5,0	
	Pakistan	5,3	3,9	
	China	5,3	2,5	
	Myanmar	4,3	3,4	
	India	4,2	2,7	
	Vietnam	3,4	2,5	
	Sri Lanka	3,0	1,6	
Bangladesh	1,7	1,2		
Nepal	1,5	1,2		

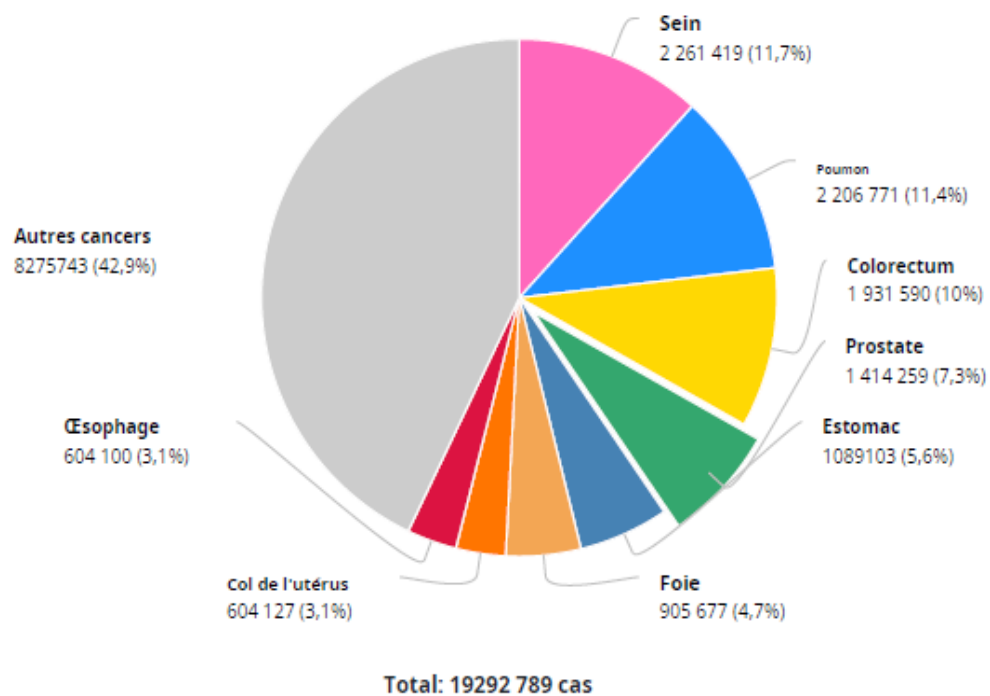


Figure 11 : Nombre des nouveaux cas des différents cancers dans le monde en 2020⁽¹³⁰⁾

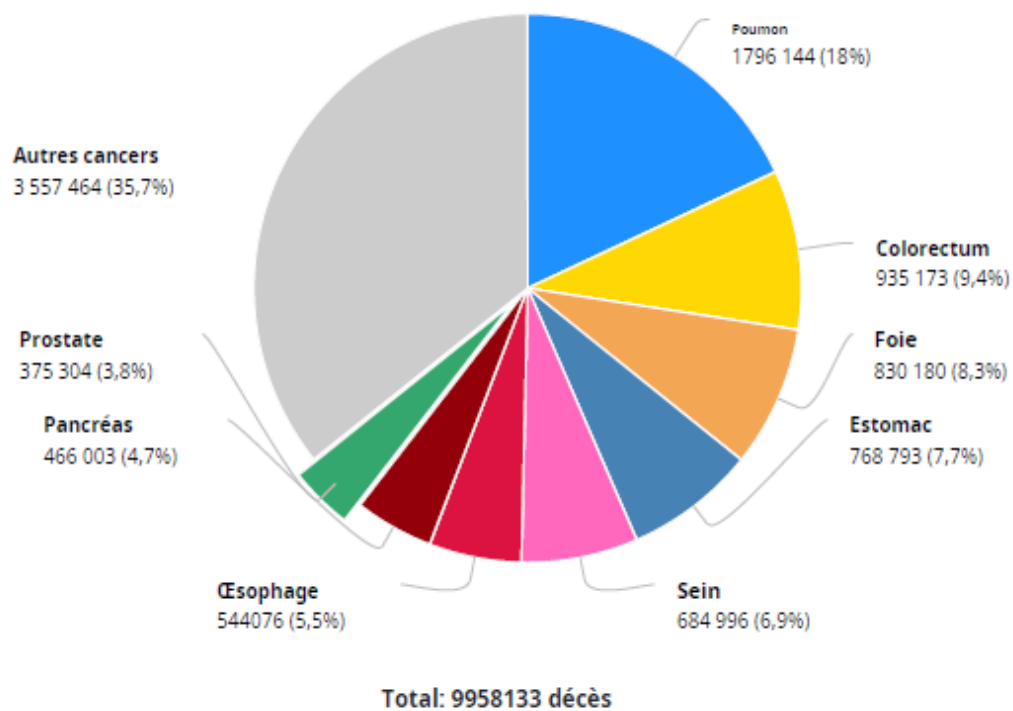


Figure 12 : Nombre des décès dus aux différents cancers dans le monde en 2020⁽¹³⁰⁾

3. Épidémiologie de cancer de la prostate en Algérie

3.1. Classement des cancers

Selon Globocan 2020 il existe 58418 cas des différents cancers en Algérie en 2020. Parmi ces cas, 3597 sont atteints de cancer de la prostate ce qui représente 6,2 % des cas totaux et avec 1635 cas de décès qui représente 45.5%. Le cancer de la prostate prend le quatrième rang après le cancer de sein (21,5 %), le cancer pulmonaire (8,2%) et enfin le cancer de colon (6,5%) (figure 13). Il est à noter que le moyen d'âge des patients atteints du cancer prostatique est de 71 ans (9).

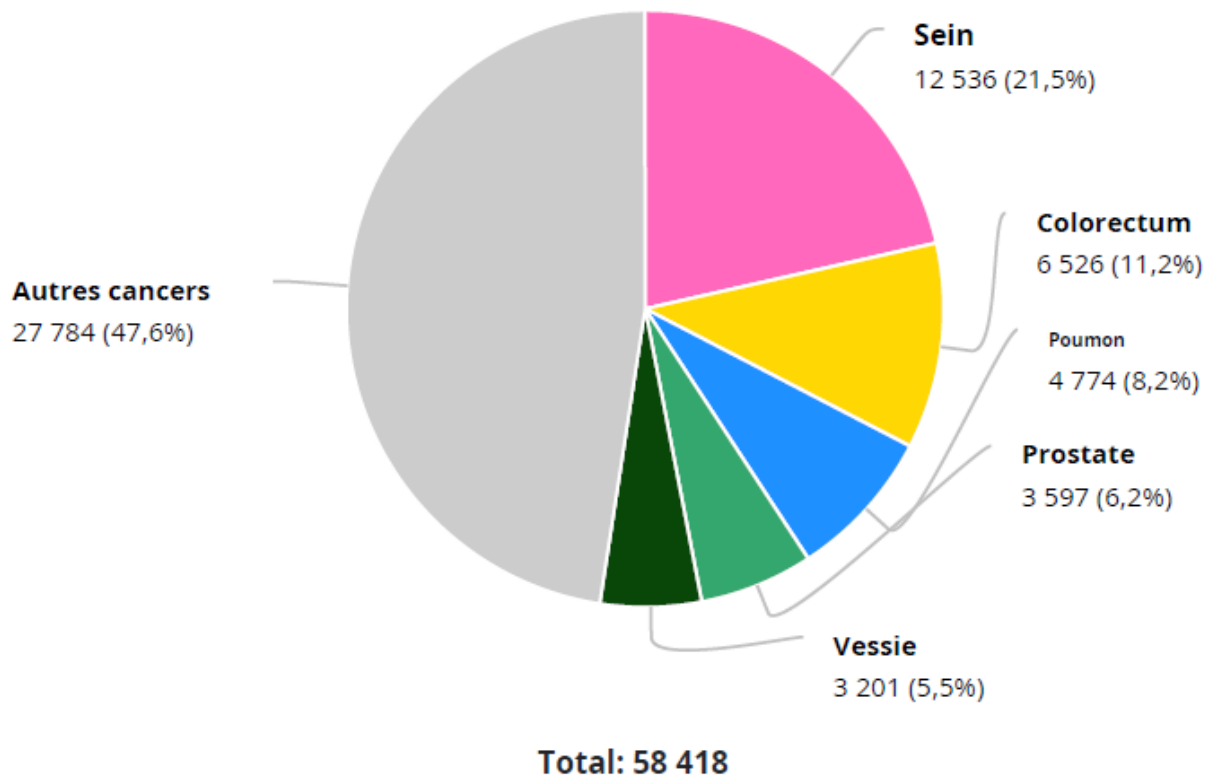


Figure 13 : Nombre de nouveaux cas de cancer en 2020, chez les deux sexes en Algérie ⁽¹³¹⁾

Chez l'homme le cancer de la prostate occupe la deuxième place du classement 13,2% après le cancer pulmonaire 15,2% (figure 14) (131).

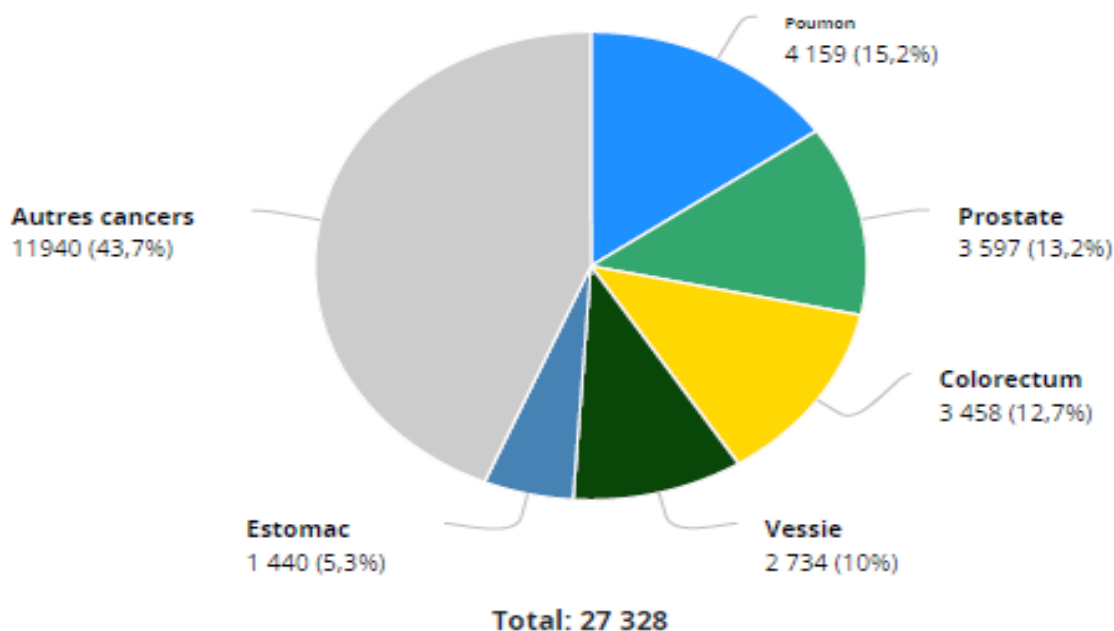


Figure 14 : Nombre de nouveaux cas de cancer en 2020, chez les hommes (131)

À l'aide des principaux registres du réseau Est et Sud Est, une comparaison entre les incidences standardisées du cancer de prostate a été réalisée en notant des taux de quelques wilayas. La valeur la plus basse se trouve à Khenchela (2,2/100000) puis Skikda avec un taux de (2,9/100000) jusqu'à atteindre le taux le plus élevé (28,6/100000) à Annaba (figure 15) (132).

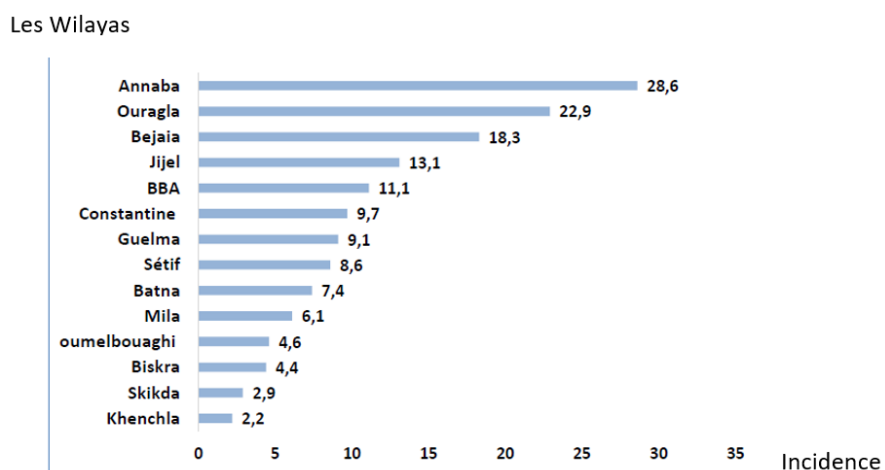


Figure 15 : Comparaison des incidences standardisées du cancer de la Prostate des principaux registres du réseau Est et Sud Est, 2015 (9)

Ainsi les incidences standardisées du cancer de la prostate du Réseau Est et Sud Est avec les pays du monde, d’abord la valeur la plus basse se trouve en Egypt (7,8/100000) puis l’Arabie saoudite avec un taux de (9,5/100000) puis en Tunisie avec un taux de (11,3 /100000)

Ensuite le Réseau Est et Sud-est avec une incidence de (12,9/100000) jusqu’à atteindre le taux le plus élevé (91,9/100000) aux Etats unies (figure 16) (9).

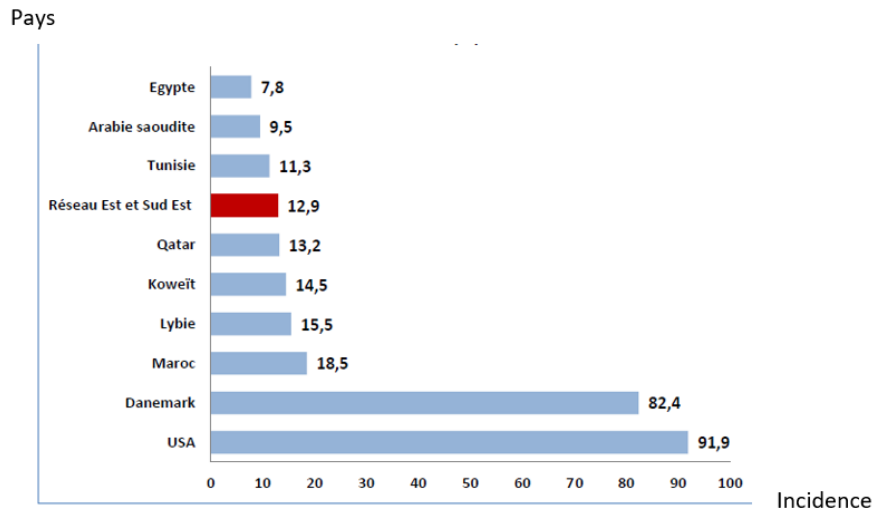


Figure 16 : Comparaison des incidences standardisées du cancer de la prostate du Réseau Est et Sud Est avec les pays du monde (9)

Le tableau 4 montre les types de cancer les plus fréquents entre les deux sexes ; chez l’hommes le cancer de prostate vient donc en deuxième place après le cancer pulmonaire et il le suite le cancer colo-rectum, vessie, estomac (130).

Tableau 4 : Les cancers les plus fréquents à l'exclusion des cancers cutanés non mélaniques (classés par cas) (130)

	Males	Femelles	Les deux sexes
Les cancers les plus fréquents	Poumon	Sein	Sein
	Prostate	Colo-rectum	Colo-rectum
	Colo-rectum	Thyroïde	Poumon
	Vessie	Col d’utérus	Prostate
	Estomac	Ovaire	Vessie

Les données d'incidences du cancer de la prostate, réseau Est et Sud-Est, 2014-2016 représentés dans le Tableau 5 montrent que le taux brut pour 100000 habitants était 6,8 par contre le taux standardisé a atteint 8,7 en 2014 ; Le taux d'incidence continue d'augmenter jusqu'à atteindre le taux brut à 11,5 et un taux standardisé 13,5 en 2016 (9).

Tableau 5 : Données d'incidences du cancer de la prostate, réseau Est et Sud-Est, 2014-2016⁽⁹⁾

	2014	2015	2016
Taux brut /100000 habitants	6.8	10.5	11.5
Taux Standardisé /100 000 (Pop. Réf. Mondiale)	8.7	12.9	13.5

En 2020 l'Algérie présente 3597 cas atteints de Cancer de prostate dont 45% sont décédés (Tableau 6) (130).

Tableau 6 : La prévalence à 5 ans, l'incidence et mortalité de cancer de prostate en Algérie 2020 ⁽¹³⁰⁾

	Incidence	Mortalité	Prévalence à 5 ans
Algérie	3 597 cas	1 635 cas	12 533 cas
	17/100000	6,8/100000	56.57/100000

Le cancer de la prostate est le quatrième type de cancer en 2020 parmi les cancers a été enregistré avec 6,2 % et la sixième cause de décès avec 5% (Tableau 7) (130).

Tableau 7 : Nouveaux cas et décès de cancer de prostate en Algérie 2020 ⁽¹³⁰⁾

	Nouveaux cas			Décès			Prévalence à 5 ans (Nombre)
	Nombre	%	Range	Nombre	%	Range	
Algérie	3 597	6.2	4	1 635	5,0	6	12 533

3.2.Épidémiologie de cancer de la prostate à Tébessa

Selon le registre de cancer du service d'oncologie de Tébessa, il existe 2 200 cas de cancer depuis 2015. Parmi ces cas, 50 sont atteints de cancer de prostate ce qui représente 2,27 % des cas totaux. Avec ce nombre de cas, le cancer de la prostate occupe, chez l'homme, la deuxième place après le cancer pulmonaire. L'âge moyen des patients au moment de diagnostic du cancer de prostate est de 72,8.

Chez l'homme le cancer de la prostate (2015-2020) à Tébessa occupe la deuxième place du classement après le cancer pulmonaire.

Tableau 8 : Nombre des cas de cancer de prostate et Tébessa (2015-2020)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
Nombre de cas	5	7	12	7	10	9	50

Il est à noter que l'âge moyen de diagnostic au cancer de prostate dans la wilaya de Tébessa est de 72,8 ans est élevé, par rapport à l'âge moyen de diagnostic au monde (66 ans).

Des différentes explications sont envisagées :

L'absence de culture de suivi médical chez les adultes, ainsi que le pronostic et le dépistage de la maladie elle-même.

Ainsi que la majorité des cas sont diagnostiqués à des stades avancés de la maladie (adénocarcinomes métastatiques) donc à un âge généralement tardif.

Chapitre V :

Facteurs de risque

risque

Facteurs de

Chapitre V :

1. Facteurs de risque

L'évolution de l'incidence du cancer de la prostate ces dix dernières années, ainsi que le retentissement économique qu'elle implique, ont motivé la recherche de facteurs de risque. Les seuls facteurs de risque actuellement identifiés avec certitude sont l'âge, l'origine ethnique et l'existence d'un antécédent familial du même cancer. D'autres facteurs de risque comme l'environnement et l'alimentation ont été suggérés et la combinaison de différents facteurs expliquerait les variations complexes de l'incidence du cancer de prostate (CaP) (8).

1.1. Âge

Les hommes plus âgés sont plus susceptibles de recevoir un diagnostic de CaP à haut risque et ont une survie globale plus faible. En conséquence, l'âge joue souvent un rôle dans le choix du traitement (134). Ce risque augmente considérablement après 50 ans chez les hommes blancs qui n'ont pas d'antécédents familiaux de la maladie et après 40 ans chez les hommes noirs et les hommes qui ont un parent proche atteint de CaP. **Le tableau 7** montre le pourcentage d'hommes qui auront une CaP au cours de différentes périodes de leur vie. Par conséquent, il est fortement recommandé aux hommes plus âgés de subir un DRE et un dépistage de PSA (135).

Tableau 9 : Pourcentage d'hommes qui développent une CaP à des intervalles de 10-, 20- et 30- ans selon leur âge actuel, 2008-2010 aux États-Unis ⁽¹¹⁶⁾

Age actuel	10 ans	20 ans	30 ans
30	0,01 %	0,35 %	2,54 %
40	0,34 %	2,57 %	8,18 %
50	2,31 %	8,12 %	13,73 %
60	6,41 %	12,59 %	14,92 %
70	7,73 %	10,64 %	/

En Europe l'incidence du nombre de CaP augmente en fonction de l'âge. Le risque augmente nettement à partir de 50 ans (133).

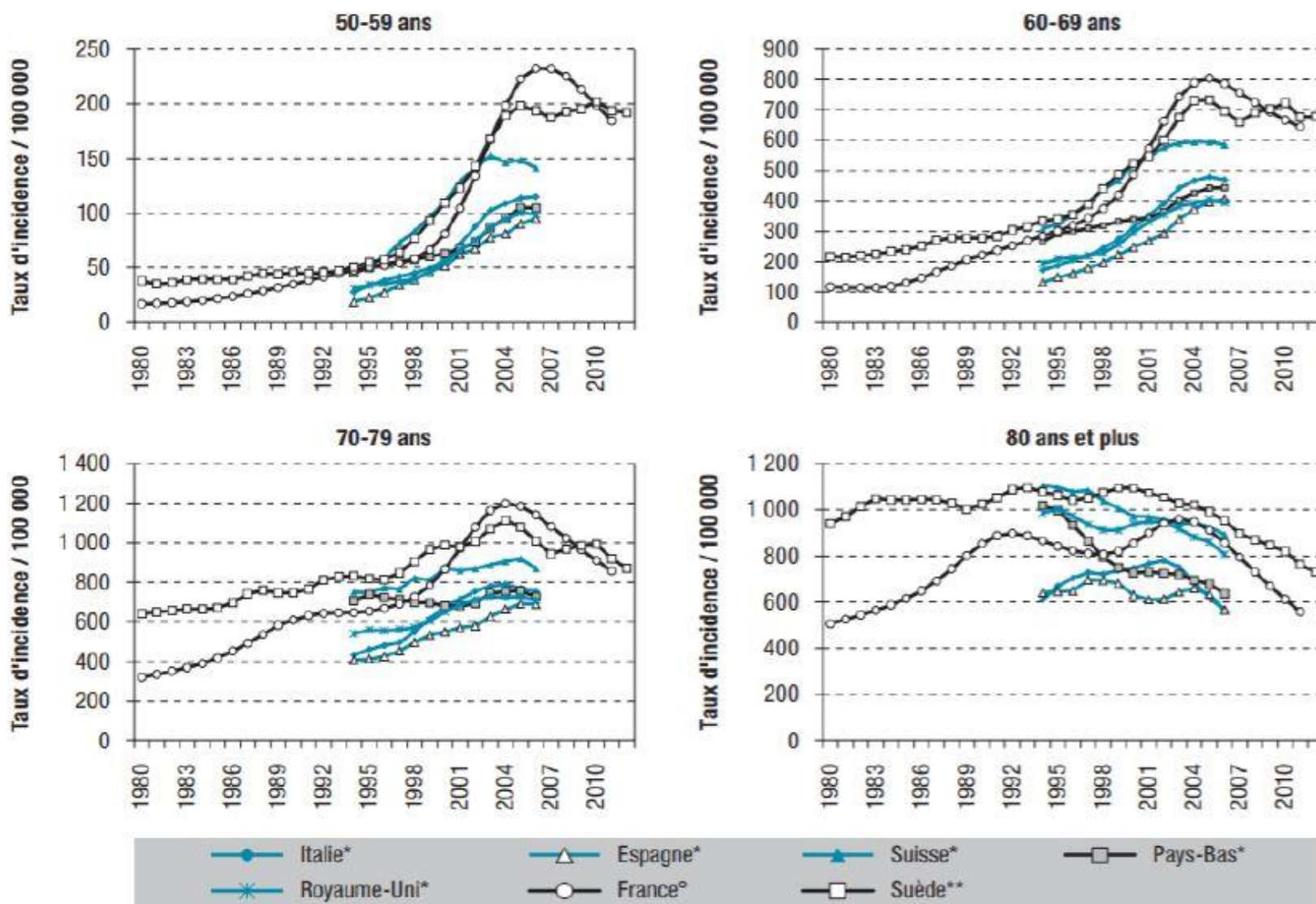


Figure 17 : Évolution de l'incidence des cancers de la prostate dans différents pays d'Europe par tranche d'âge⁽⁸⁾

L'incidences du CaP par tranche d'âge réseau Est et Sud-Est Algérie est représentée dans la figure 18. Le risque augmente aussi à partir de 50 ans.

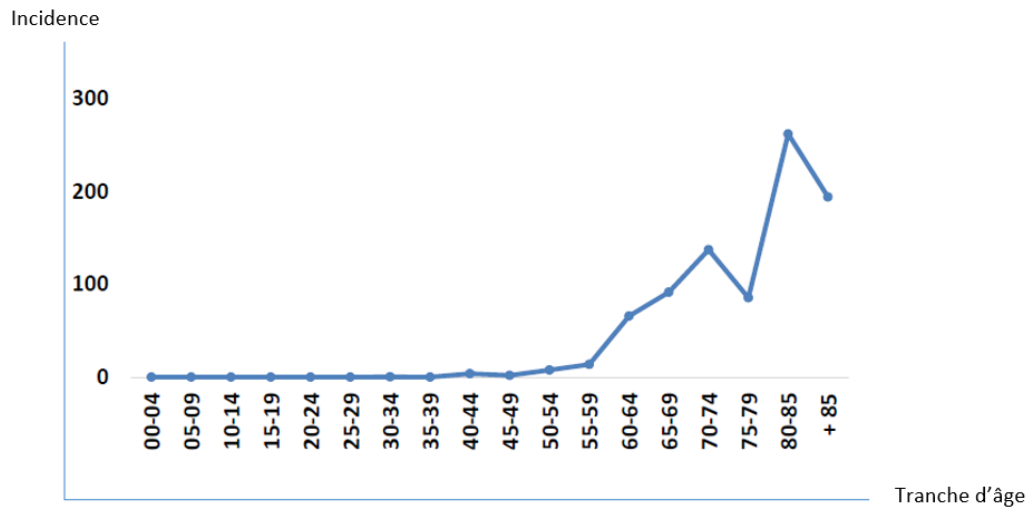


Figure 18 : Répartition d'incidences du cancer de la prostate par tranche d'âge réseau Est et Sud-Est Algérie, 2014-2016⁽⁹⁾

1.2.Ethnicité

Des études récentes suggèrent que l'ethnicité est un facteur de risque essentiel de CaP (136). L'hommes afro-américains, ascendance ouest-africaine des Caraïbes et les hommes d'Amérique du sud ont une incidence et une mortalité plus élevées de CaP que les hommes blancs. L'incidence la plus faible de CaP se trouve généralement chez les Asiatiques, associée non seulement à la susceptibilité génétique, mais aussi à l'alimentation, au mode de vie et aux facteurs environnementaux (137) (138).

Les données du National Cancer Institute (Université de California-San Francisco) ont montré que le CaP des hommes afro-américains (54,2 / 100 000 vs 24,7 / 100 000) est considérablement plus élevé que les autres races ethniques (139). Il a été rapporté que les variantes du chromosome 8q24 sont associées au risque de CaP et sont plus fréquentes chez les hommes afro-américains. Certaines études ont également montré un taux plus élevé de variations dans les gènes de l'apoptose cellulaire tels que BCL2 et les gènes de suppression de tumeurs tels que EphB2 chez les hommes afro-américains (137) (140).

Les preuves de la relation entre la composante génétique et le taux élevé d'incidence et de mortalité des afro-américain sont liées à des études épidémiologique avec des antécédents génétiques similaires (137) (141). L'analyse implique que le CaP en afro-américain est biologiquement et génétiquement plus agressif par rapport à l'américain européen (137).

Kyle et al en 2013 ont constaté que les hommes afro-américains sans CaP avaient des niveaux de PSA significativement plus élevés que les hommes blancs dans tous les groupes d'âge. Vijayakumar et al en 2011 ont également trouvé des niveaux sériques de PSA plus élevés chez les Afro-Américains avec un CaP localisé nouvellement diagnostiqué que chez les Européens américains (141) (142).

En France, on constate une différence entre les départements français : les plus forts taux d'incidence sont observés en Guadeloupe et en Martinique où la population est d'origine noire-africaine (143). L'origine ethnique semble donc jouer un rôle important dans l'apparition du CaP. Un polymorphisme spécifique du gène codant pour la 5 α -réductase de type 2 (SRD5A2 localisé en 2p23) a été mis en évidence dans les populations noires américaines. Cette enzyme transforme la testostérone en DHT, elle est directement impliquée dans la croissance et la différenciation prostatique androgéno-dépendante. Les métabolites de la DHT ont été observés à des taux plus élevés chez les sujets mélanodermes et caucasiens que chez les asiatiques (144).

1.3. Antécédents familiaux et prédisposition génétique

Dans les familles où un ou plusieurs cas de CaP ont été diagnostiqués, les hommes présentent plus de risque d'avoir un CaP. Plusieurs études ont permis de mettre en évidence un lien entre la présence des antécédents familiaux et l'augmentation du risque d'avoir CaP. Dès les années 1950, les travaux cliniques de Morganti avaient relevé l'existence d'une agrégation familiale possible pour le cancer de la prostate. En 1992, Carter et son équipe essaient d'évaluer la part des facteurs génétiques et leur mode d'hérédité dans les formes familiales. Ils concluent, dans 20 % des cas environ (13-26 %), à la survenue d'une forme familiale de CaP, lorsqu'au moins deux cas de cancer de la prostate dans la famille sont recensés (145). Et 80% des cancers de la prostate sont sporadiques : il n'y a pas d'histoire familiale de cancer de la prostate (146).

L'appartenance à une famille où il existe un ou plusieurs cas de cancer de la prostate confère un risque relatif aux apparentés du premier degré (père, fils, frère) variant de 1,6 à 11 selon le nombre atteint, les liens familiaux (1^{er} degré ou non) et l'âge au diagnostic de l'apparenté avec le porteur du cancer (147).

Plus récemment, des études cliniques de cas-témoins (148) et des analyses de ségrégation (149) ont été conduites pour tenter d'évaluer la part des facteurs génétiques et leur mode d'hérédité dans ces formes familiales (147).

Enfin, pour les formes de cancers dites héréditaires, des critères stricts ont été établis : présence de trois cas chez des apparentés de premier degré ou de deux cas diagnostiqués avant 50 ans. La transmission héréditaire peut se faire non seulement sur un mode autosomique dominant (transmission par le père atteint ou la mère) mais aussi sur un mode lié au genre (la transmission se fait alors par les

mères. Toutefois les fils atteints ne transmettront pas la prédisposition à leurs propres fils) (150). Cette transmission liée au genre n'est pas encore très étudiée et est sûrement sous-estimée car la maladie saute régulièrement une génération (151)

En 1998 un locus de prédisposition, nommé PCaP (Predisposing for Prostate Cancer) a été identifié, dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (1q42.2-43), (152) (153). Depuis, plusieurs autres locus pour des gènes de prédisposition aux formes héréditaires de cancer de la prostate ont été identifiés : HPCX (Xq27-28), HPC20 (20q13), HPC2 (17p11), PG1 (Prostate cancer susceptibility Gene 1) (8p22-23). D'autres locus de prédisposition, dans les régions chromosomiques 5q31-33, 7q32 et 19q12-13, seraient associés à des formes familiales particulièrement agressives de la maladie. Ces résultats soulignent l'hétérogénéité génétique de la prédisposition au cancer de la prostate dans sa forme héréditaire (154) double mode de transmission (autosomique dominante et lié au genre) et implication variable des gènes de prédisposition selon l'origine ethno-géographique des familles (145).

Une autre étude de suivi auprès des professionnels de la santé, qui a suivi 3695 patients atteints de CaP de 1986 à 2004 et a révélé qu'il y avait un risque 2,3 fois plus élevé de CaP avec des antécédents familiaux de CaP chez un père et un frère (intervalle de confiance (IC) à 95%) = 1,76–3,12). En outre, cette étude a rapporté un risque de CaP augmenté de 2,16 et 1,95 fois lorsque le père ou le frère a reçu un diagnostic de CaP à <60 et 60 ans, respectivement. Une augmentation du risque d'apparition précoce de CaP à un âge <65 ans était évidente chez les hommes ayant des antécédents familiaux de CaP (OR = 2,25, IC à 95% = 1,95 - 2,60). Trois méta-analyses ont confirmé l'association entre les antécédents familiaux de CaP et le risque de CaP chez les hommes. Il a été proposé qu'il puisse y avoir une composante héréditaire au risque de CaP. Cela a été attribué à des gènes dans 7 locus différents (155) (156).

La recherche de régions chromosomiques qui montrent un partage excessif d'allèles héréditaires dans les familles touchées par le cancer a été utile pour identifier les gènes importants de susceptibilité aux autres cancers. Les progrès de la biogénétique ont permis d'identifier les nombreuses mutations alléliques à faible pénétrance appelées polymorphismes génétiques, qui sont impliquées dans le reste des formes familiales de CaP. Certains auteurs attribuent jusqu'à 40% de tous les CaP à des facteurs génétiques. Le risque le plus élevé est causé par l'implication des facteurs héréditaires mentionnés dans le tableau, qui augmentent la transformation néoplasique des cellules épithéliales de la prostate (157).

Tableau 10 : Principaux gènes impliqués dans la formation héréditaire de la prostate familiale ⁽¹¹⁶⁾

Emplacement chromosomique	Gène	Caractéristiques
1q24-25	HPC1	Hérédité autosomique dominante, associée à des tumeurs cérébrales
1q42-43	PCaP	Hérédité autosomique dominante
Xp11	-	Héréditaire lié au sexe
Xp27-28	HPCX	
17p11	HPC2	
20q13	HPC20	
5q31-33	-	Formes évolutives cliniques très agressives
7q32	-	
19q12-13	-	
1p36	CAPB	Associé au tumeurs de cerveau
10q25	PRCA1	
8p22-23	PG1 / MSR1	
17q24	ELAC2	
16q23		
8q24 (région 1)	-	Association de formes évolutives cliniques très agressives avec les cancers colorectal, du sein, de l'ovaire et de la vessie
8q24 (région 2)	-	
8q24 (région 3)	-	
2p15; 3p12; 6q25 7p21;	-	
10q11; 10q26 11q13; 17q12	-	
17q21; 13q12- 13	BRCA1 ; BRCA2	

1.4.Facteurs environnementaux

1.4.1. Tabagisme

Les expositions actives et passives à la fumée de la combustion du tabac sont considérées comme cancérigènes pour de nombreux cancers humains. Malgré cela, le processus d'établissement de son association causale avec le cancer de la prostate a été lent (158). Le tabac et la fumée de cigarette contiennent plus de 4 000 produits chimiques, dont plus de 60 sont répertoriés comme cancérogènes selon le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (159). Cependant, les constituants de la fumée de cigarette, tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), nécessitent une activation métabolique, une évasion des processus de désintoxication et une liaison ultérieure à l'ADN pour exercer leur action cancérigène. Par conséquent, les polymorphismes fonctionnels des gènes impliqués dans le métabolisme et la désintoxication des HAP peuvent modifier l'effet du tabagisme sur le CaP (160).

Une association avec le tabagisme pourrait également avoir une base hormonale : les fumeurs de sexe masculin présentaient des taux élevés d'androstérone et de testostérone en circulation, ce qui peut augmenter le risque de CaP ou contribuer à la progression du cancer (159) (161) (162).

Une méta-analyse publiée fournit des données convaincantes et une association causale statistiquement significative entre l'exposition à la fumée de tabac et l'augmentation de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate (163).

En analysant 24 études de cohorte épidémiologiques incluant 21 579 patients, il a été constaté que, stratifiés par le nombre de cigarettes fumées, les fumeurs actuels avaient un risque plus élevé compris entre 11% et 22% par rapport à ceux qui n'avaient jamais fumé, et de 9% par rapport aux ex-fumeurs ; ces différences étaient statistiquement significatives.

La mortalité chez les fumeurs actifs a montré des différences statistiquement significatives, avec un risque accru de 14% par rapport à ceux qui n'avaient jamais fumé, qui a augmenté à 24% et 30% pour les plus dépendants. Les auteurs ont fait remarquer que, probablement en raison de leurs données minuscules, les études menées antérieurement sous-estimaient la véritable influence du tabagisme sur l'incidence et la mortalité du cancer de la prostate. Ils ont également recommandé la nécessité de concevoir des études pour examiner les variables de pronostic (stade et grade de la tumeur) et les antécédents médicaux de tabagisme. L'association causale avec le cancer de la prostate est biologiquement plausible car les cancérogènes de la fumée du tabac agissent directement, provoquant des mutations de l'ADN et, indirectement, des altérations du métabolisme hormonal. Certains auteurs ont

trouvé des interactions entre le tabagisme et certains polymorphismes génétiques associés à un risque accru de cancer de la prostate (164).

1.4.2. Facteurs infectieux-inflammatoires prostatiques

Des données épidémiologiques, génétiques, histologiques et de biologie moléculaire substantielles montrent l'influence de l'infection de la prostate et de l'inflammation chronique qui en résulte dans la pathogenèse et la progression du cancer de la prostate (165) (166) (167).

Potentiellement, les agents infectieux peuvent influencer la carcinogenèse par les mécanismes suivants : (a) incorporation d'oncogènes viraux dans le génome du porteur, (b) inhibition des gènes suppresseurs de tumeur, (c) stimulation des signaux prolifératifs, et (d) par suppression du système de surveillance immunitaire. À ce jour, aucun agent infectieux spécifique n'a été associé de manière convaincante comme agent causal de la maladie (166) (167).

1.4.2.1. Maladies sexuellement transmissibles

Plusieurs études épidémiologiques ont examiné la relation entre les maladies sexuellement transmissibles (MST) et le cancer de la prostate. Les MST sont théorisées pour augmenter le risque de cancer de la prostate en provoquant une inflammation de la prostate, qui peut alors conduire à l'initiation de la carcinogenèse (168).

Les études examinant la relation entre les MST telles que la gonorrhée, la chlamydia, la syphilis, le papillomavirus humain (VPH) et l'herpès ont cependant donné des résultats contradictoires. Certaines de ces études ont montré un rapport de cotes (OR) élevé associé avec des antécédents de MST tandis que d'autres n'ont pas montré cette association. Si les MST augmentent le risque de développer un cancer de la prostate chez un homme, les MST seraient un facteur de risque potentiellement modifiable de cancer de la prostate qui pourrait être ciblé au niveau de la santé publique (169) (170).

Une méta-analyse de 17 études cas-témoins, publiée en 2001, a révélé que les patients atteints d'un cancer de la prostate étaient plus susceptibles d'avoir des antécédents de MST (OR 1,44). Deux faiblesses ont été notées dans cette méta-analyse ; Premièrement, l'analyse n'incluait que 26 des 29 études disponibles sur Medline, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health), Cancerlit ou HeathStar à ce moment-là. Une autre faiblesse de cette étude était le manque d'analyses de sous-groupes, qui pourraient mieux élucider quels organismes spécifiques étaient associés au risque accru. Le papillomavirus humain (VPH) présente un intérêt particulier en raison de son association avec le cancer du col de l'utérus (165) (171).

Le VPH est capable de se répliquer *in vivo* dans la prostate et il est utilisé pour immortaliser les cellules épithéliales de la prostate *in vitro*. Ainsi, une méta-analyse des études épidémiologiques disponibles dans ce domaine peut fournir une image plus claire de la relation entre le VPH et le cancer de la prostate (172).

Plus précisément, il faudra peut-être mettre davantage l'accent sur le dépistage et l'éradication des MST chez les hommes. Des recherches supplémentaires doivent être menées dans ce domaine en se concentrant sur l'utilisation des études de cohorte et la documentation de l'histoire des MST, soit par des preuves sérologiques, soit par un dossier médical. Si les recherches futures continuaient à montrer que les MST augmentent le développement du cancer de la prostate chez l'homme, cela représenterait un facteur de risque modifiable de cancer de la prostate qui pourrait être ciblé au niveau de la santé publique, et le dépistage des MST chez les hommes pourrait être justifié à l'avenir (116).

1.4.2.2. Infection par *Trichomonas vaginalis*

L'infection provoque l'adhérence du protozoaire aux cellules épithéliales en diminuant l'expression de gènes anti-apoptotiques ; il modifie également la production d'interleukine 6 et de protéines de chimio-taxie des monocytes. Une vaste étude cas-témoins a documenté que les personnes séropositives présentaient une augmentation statistiquement significative de 43% des cancers de la prostate (IC à 95% 1,00–2,03) et une augmentation de 76% du grade histologique élevé (IC à 95% 2,97–3,18) (173).

1.4.2.3. Infection par *Gamma rétrovirus*

Dénoté XMRV a récemment été identifié dans des échantillons de prostatectomie radicale. Sa persistance dans les cellules stromales mésenchymateuses adjacentes aux glandes néoplasiques est associée au polymorphisme génétique. Une action étiopathogène possible serait liée aux signes et aux voies de transduction cellulaire entre le stroma et l'épithélium. S'il était finalement classé comme un virus oncogène, l'obtention d'un vaccin spécifique permettrait d'éviter le nombre de cas de cancers de la prostate associés au XMRV (174).

1.4.3. Exposition aux perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens (PEs) sont une classe de substances toxiques présente dans notre environnement quotidien qui interfèrent avec les voies de signalisation endocrinienne. En plus des effets directs chez les adultes, de fortes preuves indiquent que les tissus en développement sont particulièrement sensibles aux PEs, ainsi les expositions aux PEs au début de la vie favoriseraient la survenue de maladies chroniques chez les adultes telles que les maladies cardiovasculaires, syndrome métabolique et cancers hormono-dépendants dont le cancer de la prostate (175).

Dans la population humaine, l'implication des PE dans la carcinogenèse et / ou la susceptibilité est supportée par des études épidémiologiques, des analyses *in vitro* utilisant des lignées cellulaires cancéreuses et des études *in vivo* sur des modèles animaux (175).

1.4.4. Pesticides

Ce sont des composés chimiques utilisés pour lutter contre les ravageurs des animaux. Les difficultés d'interprétation des risques liés au cancer de la prostate résident dans l'existence de centaines de principes actifs différents, ainsi que dans l'exposition directe chronique et multiple à ceux-ci à faibles doses, et notamment une exposition indirecte, par les aliments, l'eau, l'air et les environnements (182).

Les données les plus convaincantes chez l'humain proviennent des études de cohortes. Elles ont associé l'utilisation des pesticides organophosphorés à un risque élevé de cancer de la prostate en Caroline du Nord (176) (177) (178) (179). Ainsi, l'exposition à six pesticides (chlorpyrifos, fonofos, coumaphos, phorate, perméthrine et butylate) sur 45 pesticides agricoles communs a été corrélée avec un cancer de la prostate chez des hommes ayant des antécédents familiaux, ce qui suggère des interactions gènes-environnement (180) (181).

Depuis la fin des années 60, des études écologiques basées sur les décès ont montré des taux de mortalité pour certains cancers, y compris le cancer de la prostate, qui étaient significativement plus élevés dans les zones rurales d'Amérique du Nord, alors que les taux globaux de mortalité par cancer étaient plus faibles dans les zones urbaines (182). Dans la décennie des années 90, trois méta-analyses (183) (184) et (185) ont documentées des risques accrus, 7%, 8% et 12% respectivement, à la fois dans l'incidence et la mortalité du cancer de la prostate dans les zones rurales à forte activité agricole aux États-Unis par rapport à la population générale dans d'autres régions. Cependant, vivre dans une zone rurale n'est pas synonyme d'utilisation de pesticides, car potentiellement, de nombreux facteurs de risque liés au mode de vie, aux expositions à d'autres produits chimiques et aux contaminants biologiques sont impliqués.

Ainsi que trois méta-analyses ont analysé l'utilisation des pesticides en milieu professionnel (186) (187) (188). L'un d'eux était axé sur les utilisateurs de pesticides agricoles et non agricoles, à l'exception des travailleurs des installations de production (189). Dans l'ensemble, ils ont trouvé un risque statistiquement significatif et 13% plus élevé chez les applicateurs de pesticides (RR = 1,13, IC à 95% 1.04-1.22). La deuxième méta-analyse 21 s'est concentré sur les applicateurs de pesticides et a également trouvé un risque statistiquement significatif et 12% plus élevé de cancer de la prostate (RR = 1,12, IC à 95% 1,03– 1.22). La troisième méta-analyse axé sur les travailleurs des installations de production et a

démontré un risque statistiquement significatif et 28% plus élevé de développer la maladie (RR = 1,28, IC à 95% 1.05-1.58) (178).

De plus, après avoir regroupé les pesticides par groupe chimique, ils ont trouvé des augmentations constantes dans tous les groupes, mais sans différences statistiquement significatives. L'Étude sur la santé agricole (190) menée aux États-Unis entre 1993 et 2002, est l'une des plus grandes études prospectives de cohorte (89 658 personnes). Il a signalé un risque de cancer de la prostate 14% plus élevé chez les hommes qui utilisaient des pesticides, ainsi que trois autres associations importantes entre l'utilisation de pesticides et le risque de cancer de la prostate. D'une part, une relation a été trouvée entre l'application de bromure de méthyle, un agent alkylant classé comme un cancérigène professionnel potentiel par l'Institut national pour la sécurité et la santé au travail et le risque de cancer de la prostate, à la fois dans les tumeurs bien différenciées et mal différenciées. De plus, une relation directe a été trouvée avec l'utilisation de pesticides organochlorés, y compris le DDT et l'heptachlore, mais uniquement chez les personnes de plus de 50 ans. Une association statistiquement significative a été trouvée avec l'utilisation de divers pesticides uniquement chez les hommes ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate. Toutes ces données suggèrent que l'exposition à certains pesticides doit interagir avec des facteurs de risque génétiques, et ce pendant plusieurs décennies, afin de favoriser la carcinogénèse de la prostate (154).

1.4.5. Herbicides

Ce sont des composés chimiques actifs qui sont utilisés pour lutter contre les phytovores. L'Agent Orange est un mélange de deux herbicides qui ont été utilisés comme défoliant entre 1962 et 1971 dans la guerre du Vietnam. En 1998, l'Académie nationale des sciences des États-Unis a reconnu une association entre l'exposition aux herbicides et de nombreux cancers humains, mais son association avec le cancer de la prostate a été considérée comme limitée et non concluante (191).

Des études plus récentes suggèrent une association plus cohérente. Dans une revue publiée en 2008, dans laquelle 6214 vétérans de la guerre du Vietnam ont été exposés à l'herbicide et comparés à 6930 vétérans non exposés, les auteurs ont trouvé deux fois plus de cas de cancer de la prostate parmi les vétérans exposés (239 vs 124), avec des âges diagnostiques plus précoces, ainsi qu'un risque accru de présenter un score de Gleason de 8 à 10 (21,8% contre 10,5%) et une plus grande probabilité de maladie métastatique chez les vétérans exposés (13,4% contre 4%) (192).

1.4.6. Cadmium

Au cours des décennies des années 70 et 80 au XXe siècle, certains chercheurs ont fourni des preuves sur le risque accru de cancer de la prostate chez les hommes exposés professionnellement au cadmium (Cd). Par la suite, une revue du Centre international de recherche sur le cancer et une méta-analyse de 29 études épidémiologiques ont documenté une légère augmentation non statistiquement significative de l'incidence du cancer de la prostate associée à l'exposition au Cd (193) (194).

Toxicologiquement, une concentration tissulaire plus élevée de Cd a été trouvée dans le cancer de la prostate par rapport à l'hypertrophie bénigne de la prostate, avec des quantités plus importantes dans les cancers d'un grade histologique plus élevé. L'effet potentiellement cancérigène du Cd peut être modifié par le zinc, car les deux ont des effets antagonistes sur la prostate. Le tissu néoplasique a un rapport zinc / Cd inférieur à celui d'une prostate normale, ce qui suggère que :

- (a) une teneur élevée en zinc dans la prostate peut protéger contre la carcinogenèse.
- (b) le Cd peut agir comme un carcinogène prostatique faible et est renforcé par une carence en zinc.
- (c) l'incapacité de la prostate à maintenir une homéostasie appropriée du zinc peuvent favoriser la carcinogenèse induite par le Cd (195)

1.4.7. Rayonnement électromagnétique

Bien qu'il présente des risques relatifs plus importants que prévu chez les témoins non exposés, l'association entre les rayonnements ionisants et le cancer de la prostate, il n'y a pas eu d'augmentation statistiquement significative (196)

L'exposition aux rayons UV solaires est inversement associée à la fois à l'incidence et à la mortalité du cancer de la prostate. L'explication biologique de ce fait est basée sur la synthèse et les actions physiologiques de la vitamine D (197) (199).

1.5. Obésité

L'obésité est soupçonnée d'être un facteur de risque de CaP agressif en raison de ses associations avec des niveaux circulants modifiés d'hormones stéroïdes métaboliques et sexuelles impliquées dans le développement de la prostate ainsi que l'oncogenèse (199). On a émis l'hypothèse que la relation sous-jacente entre l'adiposité et le développement de la tumeur implique des changements liés à l'adiposité dans le métabolisme et les niveaux d'hormones endogènes. (200)

Une conséquence métabolique spécifique importante de l'obésité, en particulier lorsqu'elle est associée à une inactivité physique, est une réponse tissulaire réduite à l'insuline, en particulier en termes de réduction de l'absorption de glucose. Cette résistance à l'insuline conduit à des taux sanguins d'insuline

chroniquement élevés, qui est une hormone de croissance et donc un facteur de risque biologiquement plausible pour le développement et la progression du cancer (201).

Une explication possible du risque plus faible de diagnostic de CaP chez les hommes obèses est que les cancers peuvent être plus difficiles à détecter (202) (203). Par conséquent, les hommes obèses sont moins susceptibles d'avoir un PSA élevé, moins susceptibles de subir une biopsie et donc moins susceptibles de recevoir un diagnostic de CaP, de plus les hommes obèses ont une taille de prostate plus grande, ce qui rend la détection du cancer à la biopsie plus difficile (203). Étant donné que l'obésité est un facteur potentiel menant à une détection plus faible du CaP, les cliniciens doivent tenir compte de l'indice de masse corporelle (IMC) lors de l'interprétation de la concentration de PSA, de l'inclusion de l'IMC ainsi que d'autres facteurs actuellement inclus (race, dépistage rectal et antécédents familiaux) dans le calculateur de risque CaP afin d'améliorer ses performances (204).

Trois méta-analyses ont rapporté une association positive entre l'obésité et l'incidence du CaP. Les risques relatifs (RR) dans ces études étaient modestes mais cohérents, de 1,01 (intervalle de confiance à 95% [IC], 1,0 à 1,02) pour 1 kg / m² augmentation de l'IMC à 1,05 (IC à 95%, 1,01 à 1,08) et 1,03 (IC à 95%, 1,0–1,07) par 5 kg / m² augmentation de l'IMC (205). Les données de trois enquêtes nationales qui présentent une étude reliant les preuves de 3 grands échantillons représentatifs à l'échelle nationale de la population américaine indiquent que l'obésité est associée à une progression et une mortalité plus élevées de CaP malgré une association avec une incidence plus faible de CaP (204).

1.6. Consommation d'alcool

La consommation d'alcool est l'un des facteurs de risque les plus importants pour les cancers humains, mais aussi potentiellement l'un des plus grands facteurs évitables. La consommation d'alcool est généralement mesurée en boissons par jour, avec une boisson alcoolisée "typique" contenant environ 15 g d'éthanol quel que soit le type de boisson consommée (bière, vin et liqueur, pure ou mixte). La consommation d'alcool, et en particulier une consommation excessive, peut être un facteur de risque possible de cancers, y compris de la prostate (206).

Les preuves suggèrent que l'effet de l'alcool est modulé par des polymorphismes dans les gènes codant pour les enzymes pour le métabolisme de l'éthanol (par exemple les alcool déshydrogénases), le métabolisme des folates et la réparation de l'ADN (207). Dennis et al ont signalé qu'il y avait une relation significative entre un risque plus élevé de CaP et un nombre plus élevé de consommation d'alcool. Il a montré que le RR de risque de CaP est passé de 1,05 pour une boisson alcoolisée par jour à 1,21 pour quatre boissons alcoolisées par jour (208) (209).

1.7. Vasectomie

La vasectomie est la contraception masculine la plus fréquente aux États-Unis, avec environ 500000 procédures effectuées chaque année. Il a été associé dans certaines études à un risque accru de CaP (210). Il n'y a pas de mécanisme biologique prouvé qui pourrait expliquer une association entre la vasectomie et le CaP a été identifié. Dans les études démontrant de petits risques relatifs, les données étaient limitées par des lacunes méthodologiques et des biais potentiels, y compris des biais de détection et de classification erronée (211).

1.8. Régime

1.8.1. Graisses animales saturées

Un apport calorique élevé en graisses animales saturées a souvent été associé à un risque accru de CaP en raison de l'augmentation des niveaux de testostérone (212) (213). Mucci et al., Platz et al et Pauwels et al ont conclu que la consommation de graisse animale par habitant est positivement associée à l'incidence et à la mortalité du CaP. Les études ont révélé une relation entre l'apport en graisses et le CaP avancé avec OR = 1,6-2,9 (214).

Une étude basée sur la population cas-témoins chez des patients ≤ 60 ans a révélé une comparaison statistiquement significative du risque de CaP avec un apport élevé et faible de graisses totales à un risque de CaP avec OR = 2,53 (IC à 95% : 1,72-3,74), graisses saturées avec OR = 2,49 (IC 95% : 1,69-3,66), graisses mono insaturées avec OR = 2,69 (IC à 95% : 1,82-3,96) et graisses polyinsaturées avec OR = 2,34 (IC à 95% : 1,59-3,46) (215).

Les mécanismes biologiques possibles impliqués entre les graisses animales saturées et les risques de CaP sont les suivants : (a) un apport énergétique élevé augmente le métabolisme basal et les facteurs de croissance (l'insuline), la prolifération tumorale, (b) le métabolisme lipidique génère des radicaux libres, des leucotriènes, des prostaglandines, (c) favorise carcinogénèse de la prostate via les androgènes (216) (217).

1.8.2. Viande (rouge, fumée et assaisonnée)

La viande a été liée à la cancérogenèse, comme cela a été observé dans les corrélations élevées entre la consommation de viande par habitant et l'incidence et la mortalité du cancer (218). L'étude World Research Cancer and Fund (WCRF) a montré que la consommation de <500 g de viande rouge par semaine (OR = 0,77 ; IC à 95% : 0,61, 0,98) était un prédicteur significatif de la diminution du risque d'un CaP hautement agressif. Des études récentes associent directement la consommation élevée de ces variétés de viande au risque de mortalité du CaP. La cuisson à température élevée (125-300 ° C) provoque la formation d'hétérocycliques mutagènes les amines (213) (214) (218).

Rohman et al (219). Ont montré que les hommes consommant ≥ 5 portions / semaine de viande transformée avaient un risque plus élevé de CaP par rapport aux hommes qui mangent ≤ 1 portion / semaine. Une consommation similaire et élevée de viandes rouges augmentait le risque de CaP chez les hommes noirs aux États-Unis (220).

1.8.3. Calcium, lait et produits laitiers

Le lait et les produits laitiers contribuent à l'augmentation du taux de graisses animales saturées car ils fournissent une teneur élevée en calcium. Douze publications ont montré que les hommes avec un apport élevé en produits laitiers (RR = 1,11 ; IC à 95% : 1,00-1,22) et en calcium (RR = 1,39 ; IC à 95% : 1,09-1,77) avaient des risques significativement plus élevés de CaP que les hommes avec un apport alimentaire plus faible, ainsi que dans les cas agressifs (RR = 1,33 ; IC à 95% : 1,00-1,78) et (RR = 1,46 ; IC à 95% : 0,65-3,25), respectivement (216) (218).

Les produits laitiers augmentaient considérablement le risque de CaP par rapport à ceux qui en consommaient le plus par rapport au moins ; un risque accru de 63%, 53% et 52%, respectivement (221) (222). Il existe une possibilité biologique pour le rôle du calcium dans la carcinogenèse de la prostate. Il a été démontré que les pools de calcium intracellulaires contrôlent la croissance des cellules CaP et la sensibilité à l'apoptose. Par conséquent, de petites altérations de l'homéostasie du calcium pourraient entraîner une prolifération, une différenciation et une apoptose accrues dans les cellules CaP (223) (224).

Chapitre VI :
Prévention

ΠΡΕΒΕΝΤΙΟΝ

Chapitre VI :

1. Définition

La prévention de la maladie comprend des mesures qui visent non seulement à empêcher l'apparition de la maladie, telle que la lutte contre les facteurs de risque, mais également à en arrêter les progrès et à en réduire les conséquences (225).

Les objectifs de la prévention du cancer sont de réduire l'incidence, la mortalité dues au cancer par l'identification et l'élimination des lésions précancéreuses ou la détection précoce des cancers mini-invasifs (226).

2. Prévention du cancer de la prostate

Divers agents ont été suggérés pour prévenir le cancer de la prostate et de nombreux essais cliniques sont actuellement en cours. Ce chapitre vise à examiner les données expérimentales et épidémiologiques couvrant une période de 1998 à 2007, démontrant l'activité chimiopréventive, l'innocuité et la toxicité de divers éléments nutritionnels et d'autres agents qui peuvent aider à prévenir le cancer de la prostate et / ou ralentir la progression de la maladie (227).

2.1. Chimioprévention

La chimioprévention est définie comme l'utilisation d'agents naturels ou synthétiques qui inversent, inhibent ou préviennent le développement du cancer chez les personnes sans cancer (228). Il est important pour la chimioprévention que la carcinogenèse est un processus au fil du temps impliquant la croissance et la division cellulaires et donc l'inhibition ou le ralentissement de ce processus peut potentiellement empêcher les cancers de devenir cliniquement significatifs (229). Cette approche repose sur le ciblage des personnes en bonne santé à risque de développer le cancer en question et sur l'utilisation d'agents à faible probabilité de provoquer des événements indésirables (228) (229).

2.1.1. Caroténoïdes

Il existe un certain nombre de caroténoïdes ayant une activité antioxydante. Le lycopène est un isomère acyclique rouge-orange hautement insaturé du bêta-carotène présent principalement dans les tomates et les produits dérivés de la tomate et dans d'autres fruits et légumes rouges. Le lycopène possède des propriétés anti oxydantes importantes qui peuvent conférer une certaine activité antinéoplasique. Des études ont montré qu'une augmentation de l'apport en lycopène était associée à une diminution du risque de cancer de la prostate (230) (231). Cependant, une autre étude (232) n'a pas montré de réduction du risque de cancer de la prostate avec une supplémentation en bêta-carotène. Une autre étude intéressante est que l'apport en vitamine A d'origine végétale était associé à une diminution du risque de cancer de la prostate, tandis que l'apport en vitamine A d'origine animale était associé à un risque accru (233).

Une étude intéressante de Giovannucci et al., (234) a montré que manger au moins deux portions par semaine de sauce tomate peut réduire considérablement le risque de développer un cancer de la prostate. La pâte de tomate et d'autres produits transformés à base de tomates sont encore plus efficaces que les tomates fraîches pour prévenir le cancer de la prostate car la transformation de la tomate augmente en fait la biodisponibilité du lycopène pour l'homme. En effet, la transformation convertit une grande partie de la forme trans du lycopène trouvée dans les tomates fraîches en la forme cis qui est très facilement absorbée par l'homme (235).

2.1.2. Acides gras oméga-3

La consommation de poisson gras et d'autres aliments riches en acides gras oméga-3 peut aider à prévenir la propagation du carcinome prostatique. Les acides gras oméga-3 interfèrent avec les fonctions des oméga-6, que les cellules cancéreuses peuvent utiliser comme source d'énergie et les empêchent de se propager au-delà de la prostate (236).

2.1.3. Soja

Le régime alimentaire de nombreux pays asiatiques est particulièrement riche en produits végétaux, y compris le soja (237). On a constaté qu'une consommation plus élevée de lait de soja réduisait le risque de cancer de la prostate de 70% (238). Les hommes d'Asie du Sud-Est consomment jusqu'à 50 fois plus de soja par jour que leurs homologues occidentaux et démontrent une incidence 10 fois plus faible de cancer de la prostate et de mortalité par cancer de la prostate. Plusieurs anti-cancérogènes naturels (tels que les inhibiteurs de protéase, les phytates, les phytostérols, les saponines, les lignanes et les isoflavones) ont été identifiés dans le soja (239) (240). Après des modifications structurelles par des bactéries intestinales, les isoflavones sont converties en composés qui possèdent une -propriétés œstrogéniques. Les phytoestrogènes présents dans les produits à base de soja augmentent la globuline de liaison aux hormones sexuelles sériques via une synthèse hépatique accrue qui diminue ensuite la biodisponibilité de la testostérone. Les isoflavonoïdes peuvent également prévenir le cancer de la prostate en se liant faiblement aux récepteurs des hormones androgènes dans la prostate, interférant ainsi avec la stimulation androgénique des cellules prostatiques (241). La génistéine, une isoflavone, a également reçu beaucoup d'attention en raison de ses effets antiprolifératifs, œstrogéniques et anti-œstrogènes intéressants dans les cellules cancéreuses de la prostate (242) (243).

2.1.4. Thé vert

Des études épidémiologiques ont montré qu'il existe une faible incidence de cancer de la prostate chez les hommes asiatiques indigènes qui boivent de grandes quantités de thé vert, et donc les polyphénols présents dans le thé vert ont été suggérés comme chimioprophylaxie (244). La culture de

cellules cancéreuses de la prostate et les expériences d'expression génique ont démontré que le principal composant polyphénol du thé vert inhibe la croissance cellulaire et perturbe le cycle cellulaire (245).

2.1.5. Vitamine E

Le tocophérol est la forme chimique la plus courante de vitamine E trouvée dans les huiles végétales, les graines, les céréales, les noix et d'autres aliments. C'est un antioxydant puissant et a été suggéré comme agent préventif potentiel pour de nombreux types de cancer, en particulier le cancer du poumon (246). Dans l'alpha-tocophérol, l'étude de prévention du cancer bêta-carotène (247), l'administration d'alpha-tocophérol a été proposée pour réduire le risque de cancer de la prostate en réduisant l'incidence du cancer de la prostate. Et même réduire la mortalité par cancer de la prostate. De nombreux médecins ont pris l'habitude de recommander des doses plus élevées de vitamine E, souvent 400 UI / jour. Cependant, des données récemment publiées indiquent que la dose recommandée doit être <150 UI / jour (248). D'autres études indiquent une relation inverse entre les taux sanguins d'alpha-tocophérol et le risque de développer un cancer de la prostate (249). La vitamine E a été théorisée pour empêcher les tumeurs latentes de se développer en maladies plus invasives (250). La propriété antioxydante de la vitamine E empêche la propagation des dommages causés par les radicaux libres dans les membranes biologiques et les structures cellulaires critiques telles que l'ADN et les protéines. La vitamine E pourrait également protéger en améliorant la fonction immunitaire et en réduisant l'activité de la protéine kinase C, un transducteur de signal cellulaire qui régule la prolifération cellulaire (250).

2.1.6. Sélénium

Le sélénium présent dans de nombreux légumes et céréales cultivés dans un sol riche en sélénium a une activité antioxydante et a d'autres effets directs sur les cellules tumorales (237). Il a été démontré qu'un taux plus élevé de sélénium sérique inhibe la croissance des cellules tumorales de la prostate in vitro (251). L'un des essais randomisés contrôlés par placebo réalisés sur le cancer de la peau a révélé une réduction statistiquement significative de l'incidence du cancer de la prostate de 63% lorsque 200 microgrammes par jour de levure sélénisée étaient administrés. L'effet protecteur du sélénium semble être le plus important chez les hommes présentant de faibles niveaux de base de PSA (<4 ng / ml) et de faibles concentrations plasmatiques de sélénium de base (252).

L'essai de prévention du cancer du sélénium et de la vitamine E (SELECT) a été lancé pour évaluer le rôle de la supplémentation en vitamine E et en sélénium dans la prévention du cancer de la prostate (253). Cet essai de prévention prospectif, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo a impliqué des hommes en bonne santé avec un examen rectal numérique normal et un taux de PSA sérique inférieur à 4 ng / ml. Les sujets ont été randomisés dans l'un des quatre groupes de traitement : vitamine E (400 mg d'α-tocophérol racémique) plus sélénium (200 μgrammes de l-sélénométhionine),

vitamine E plus placebo, sélénium plus placebo ou placebo plus placebo. Une période de suivi minimale de sept ans était prévue. Le recrutement des patients a commencé en août 2001 et s'est clôturé en juin 2004 avec 35 534 participants : les résultats finaux de l'étude ont été confirmés en 2013. Contrairement aux essais sur le sélénium et la vitamine E rapportés jusqu'à présent, dans lesquels le cancer de la prostate était un critère secondaire, le diagnostic clinique de la prostate le cancer est le principal critère d'évaluation de SELECT (227).

2.1.7. Vitamine D

La variation du degré d'exposition au soleil affecte les taux sanguins de vitamine D et de calcium dans la population. Des études ont montré que les hommes ayant des taux plus élevés de calcium sérique ont un risque quatre à cinq fois plus élevé de cancer de la prostate métastatique (254) (255).

Le métabolite actif de la vitamine D, à savoir le calcitriol, inhibe la croissance à la fois des cultures primaires de cellules cancéreuses de la prostate humaine et des lignées cellulaires cancéreuses par un mécanisme qui n'est pas clairement compris. Le calcitriol peut affecter la progression du cycle cellulaire et déclencher également l'apoptose. La dose actuelle recommandée de vitamine D est de 10 µgrammes / jour (256). Étant donné que les surdoses de vitamine D peuvent entraîner une hypercalcémie, des analogues du calcitriol avec des effets secondaires moindres, mais ayant un effet anti-prolifératif plus puissant ont été développés (257).

2.1.8. Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdien

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens agissent pour empêcher la synthèse des prostaglandines endogènes par inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX). L'expression de l'isoenzyme COX-2 est trois à cinq fois plus élevée chez les patients atteints d'un cancer de la prostate que chez ceux atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate et est responsable d'une augmentation de l'angiogenèse, de la tumorigenèse et de la croissance du cancer de la prostate (258) (259).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'aspirine, le sulindac et l'ibuprofène auraient une activité chimiopréventive du cancer de la prostate ; la prise régulière d'AINS réduit en fait le risque de cancer de la prostate (260). Une méta-analyse des résultats combinés de 12 études sur les AINS et le risque de cancer de la prostate a révélé une réduction de 10% du risque associé au traitement par aspirine (261). Bien que le risque associé aux autres AINS soit plus variable. Cependant, avec les preuves récentes concernant l'augmentation du risque cardiovasculaire avec les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, il n'est pas clair si l'administration continue de ces agents peut être justifiée (227).

2.1.9. Inhibiteurs de la 5-alpha-reductase

Il est bien connu que la dihydrotestostérone est le principal androgène responsable de la croissance normale et hyperplasique de la prostate et est 10 fois plus puissante que la testostérone

Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase empêchent la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone. Parmi les deux isoenzymes de la 5-alpha-réductase, le type 2 est présent dans le tissu prostatique normal et hypertrophique, tandis que le type 1 est la forme prédominante dans les cellules cancéreuses de la prostate et est surexprimé dans certains cancers de la prostate. Étant donné que les androgènes sont nécessaires au développement du cancer de la prostate (262) et que les hommes ayant une activité 5-alpha-réductase inférieure ont un taux plus faible de cancer de la prostate, les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase ont été envisagés pour la chimio-prévention du cancer de la prostate. Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase diminuent les taux de dihydrotestostérone dans la prostate et réduisent la stimulation androgénique de la prostate (227).

Des études *in vitro* ont également montré que la croissance de lignées de cancer de la prostate précédemment établies était inhibée par l'inhibition de la 5-alpha-réductase. Parmi les deux types courants d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase disponibles, le finastéride inhibe sélectivement l'isoenzyme 2 de la 5-alpha-réductase, tandis que le dutastéride inhibe les deux isoenzymes (263) (264).

Conclusion

CONCLUSION

Conclusion

Le cancer de prostate est la deuxième tumeur maligne fréquente, après le cancer du poumon, chez les hommes dans le monde. Il est devenu un problème de santé publique du premier plan au cours de ces dernières années.

Le CaP est l'un des premières causes de décès dans le monde chez les hommes dont la prise en charge a évolué considérablement.

De nombreuses études épidémiologiques ont lié le risque du CaP à divers facteurs, à savoir l'âge, l'origine ethnique, les antécédents familiaux, le mode de vie, le régime alimentaire, les expositions environnementales et professionnelles. Les résultats des études épidémiologiques, in vivo, in vitro et cliniques précoces suggèrent que certains produits diététiques et des compléments alimentaires peuvent jouer un rôle dans la prévention du CaP.

D'autres études sont encore nécessaires pour explorer et trouver les facteurs de risque et les méthodes préventives de développement de CaP.

Ces facteurs de risque doivent être reconnus et gérés correctement afin de choisir la bonne option de traitement, de minimiser les effets indésirables et d'améliorer la qualité de vie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Audrey Monge (2008) Consequences Fonctionnelles Et Structurales De L'association De Deux Mutations Du Recepteur Des Androgenes Dans Le Cancer De La Prostate ; 43
2. Vandebos F., Chevallier D., Michiels J.F. (2004). Cancers De La Prostate : Classification Histopathologique. *Oncologie* 6 : 385 – 393.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 68 (6):394- 424.
4. Ferlay JEM, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I, et al (2019). Global cancer observatory:cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
5. Quinn M, Babb P (2002). Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int.* 90(2):162-173.
6. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, Feuer E, et al (2009). Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst.* 101(6):374- 383.
7. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ (2002). Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst.* 94(13):981- 990.
8. Gharieb Katia(2017) .Exposition Précoce aux Toxiques et Déséquilibres Nutritionnels : L'inflammation et les Lésions Précancéreuses de la Prostate .61
9. Mokhtar Hamdi Cherif et al , (2015) ; Réseau EST et SUD-EST des Register du Cancer 2014-2016 ; 29-33
10. Martini, F. H., Tallitsch, R. B. & Nath, J. L. *Human Anatomy.* (Pearson, 2017). P 1
11. Martini, F. H., Tallitsch, R. B. & Nath, J. L. *Human Anatomy.* (Pearson, 2017). P 2
12. Aumüller, G. (1983) Morphologic And Endocrine Aspects Of Prostatic Function 195–214.
13. Hayward, S. W. & Cunha, G. R. (2000). The Prostate: Development and Physiology. *Radiol. Clin. North Am.* 38, 1–14
14. Berry, S. J., Coffey, D. S., Walsh, P. C. & Ewing, L. L. (1984). The Development Of Human Benign Prostatic Hyperplasia With Age. *J. Urol.* 132, 474–479
15. McNeal, J. E (1981). The Zonal Anatomy Of The Prostate. *Prostate* 2, 35–49
16. Lee, C. H., Akin-Olugbade, O. & Kirschenbaum, A (2011). Overview Of Prostate Anatomy, Histology, And Pathology. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 40, 565–575,
17. Audrey Monge (2008). Consequences Fonctionnelles Et Structurales De L'association De Deux Mutations Du Recepteur Des Androgenes Dans Le Cancer De La Prostate ; 38-45
18. Long R.M., Morrissey C., Fitzpatrick J.M., Watson R.W.G. (2005). Prostate Epithelial Cell Differentiation and Its Relevance To The Understanding Of Prostate Cancer Therapies. *Clinical Science.* 108 : 1 - 11.
19. Schalken J.A., Van Leenders G. (2003). Cellular And Molecular Biology Of The Prostate:Stem Cell Biology. *Urology.* 62 (5 Suppl 1) : 11 - 20.
20. Abrahamsson P.A. (1996). Neuroendocrine Differentiation And Hormonerefractory Prostate Cancer. *Prostate. Suppl.* 6: 3 - 8.
21. Di Sant'agnese P.A. (1998). Neuroendocrine Differentiation In Prostatic Carcinoma: An Update. *Prostate Suppl.* 8: 74 - 79.
22. Rizzo S., Attard G., Hudson D.L. (2005). Prostate Epithelial Stem Cells. *Cell. Prolif.* 38 (6) : 363 - 374.
23. Lam J.S., Reiter R.E. (2006). Stem Cells In Prostate And Prostate Cancer Development. *Urol. Oncol.* 24 (2) : 131 - 140.
24. Prins G.S., Birch L., Greene G.L. (1991). Androgen Receptor Localization In Different Cell Types Of The Adult Rat Prostate. *Endocrinology* 129 (6) : 3187 - 3199.
25. Wong Y.C., Wang Y.Z. (2000). Growth Factors And Epithelial-Stromal Interactions In Prostate Cancer Development. *Int. Rev. Cytol.* 199; 65 - 116.

26. Cunha G.R., Cooke P.S., Kurita T. (2004). Role Of Stromal-Epithelial Interactions In Hormonal Responses. *Arch Histol Cytol.* 67 (5) : 417 - 434.
27. Aurelie Toulet. (2018) Dissemination Du Cancer De La Prostate : Un Chemin Pave De Gras. *Cancer. Universite Paul Sabatier - Toulouse Iii.* Français ; 12-13
28. Shii, K., Takahashi, S., Sugimura, Y. & Watanabe, M, (2018) Role Of Stromal Paracrine Signals In Proliferative Diseases Of The Aging Human Prostate. *J Clin Med* 7.
29. Bianchi-Frias, D. Et Al, (2010) The Effects Of Aging On The Molecular And Cellular Composition Of The Prostate Microenvironment. *Plos One* 5.
30. Belabed Zaket, Bouamama Asma ; (2015) ; *Cancer De La Prostate (Etude Epidemiologique)* ; 9 -11
31. Mariana Quiroz-Munoz,1 Sudeh Izadmehr,2,3 Dushyanthy Arumugam,1 Beatrice Wong,1 Alexander Kirschenbaum,4 And Alice C. Levine, (2019) Mechanisms Of Osteoblastic Bone Metastasis In Prostate Cancer: Role Of Prostatic Acid Phosphatase 660-661
32. Maitland N.J., Collins A.T. (2005). A Tumour Stem Cell Hypothesis For The Origins Of Prostate Cancer. *Bju Intern.* 96 ; 1219 - 1223.
33. Nakayama M, Bennett Cj, Hicks JI, Epstein Ji, Platz Ea, Nelson Wg, Et Al (2003). Hyperméthylation Of The Human Glutathione S-Transferase-Pi Gene (Gstp1) Cpg Island Is Present In A Subset Of Proliferative Inflammatory Atrophy Lesions But Not In Normal Or Hyperplastic Epithelium Of The Prostate: A Detailed Study Using Laser-Capture Microdissection. *Am. J. Pathol.* 163 (3):923-933.
34. Nader Al Nakouzi , (2011) Etablissement D'un Nouveau Modele Perclinique De Cancer De La Prostate Et Iden- Tification De Biomarqueurs De Resistance Au Docetaxel. *Cancer. Universite Paris Sud - Paris Xi*, 2011. Français. Nnt : 15-17
35. Bok RA, Small EJ. Bloodborne biomolecular markers in prostate cancer development and progression. *Nat Rev Cancer.* 2002 déc;2(12):918-926.
36. Audrey Monge (2008) Consequences Fonctionnelles Et Structurales De L'association De Deux Mutations Du Recepteur Des Androgenes Dans Le Cancer De La Prostate ; 43
37. Audrey Monge (2008) Consequences Fonctionnelles Et Structurales De L'association De Deux Mutations Du Recepteur Des Androgenes Dans Le Cancer De La Prostate ; 44
38. Mcneal Je, Redwine Ea, Freiha Fs, Stamey Ta. (1988) Zonal Distribution Of Prostatic Adenocarcinoma. Correlation With Histologic Pattern And Direction Of Spread. *Am. J. Surg. Pathol* ;897-906.
39. Gleason Df, Mellinger Gt; (1974), Prediction Of Prognosis For Prostatic Adenocarcinoma By Combined Histological Grading And Clinical Staging. *J. Urol.* :58-64.
40. UMFV - Université Médicale Virtuelle Francophone Item 307 (Item 156) – (2014) *Cancer De La Prostate College Français Des Urologues* :8-10
41. F. Rozet Et al (Update 2018—2020) Recommandations Franc,Aises Du Comité Decancérologie De L'afu — Actualisation 2018—2020 : *Cancer De La Prostate french Ccafu Guidelines* —. *Progré Urologie* ; P 589-590
42. De Marzo Am, Nakai Y, Nelson Wg (2007). Inflammation, Atrophy, And Prostate Carcinogenesis. *Urol. Oncol.* 25(5):398-400.
43. Nakayama M, Bennett Cj, Hicks JI, Epstein Ji, Platz Ea, Nelson Wg, Et Al (2003). Hyperméthylation Of The Human Glutathione S-Transferase-Pi Gene (Gstp1) Cpg Island Is Present In A Subset Of Proliferative Inflammatory Atrophy Lesions But Not In Normal Or Hyperplastic Epithelium Of The Prostate: A Detailed Study Using Laser-Capture Microdissection. *Am. J. Pathol.* 163 (3):923-933.
44. Schulz Wa, Hatina J (2006). Epigenetics Of Prostate Cancer: Beyond Dna Methylation. *J. Cell. Mol. Med.* 10(1):100-125. 221
45. Bastian Pj, Yegnasubramanian S, Palapattu Gs, Rogers Cg, Lin X, De Marzo Am, Et Al (2004). Molecular Biomarker In Prostate Cancer: The Role Of Cpg Island Hypermethylation. *Eur. Urol.* 46(6):698-708.
46. Palapattu Gs, Sutcliffe S, Bastian Pj, Platz Ea, De Marzo Am, Isaacs Wb, Et Al (2005). Prostate Carcinogenesis And Inflammation: Emerging Insights. *Carcinogenesis.* 26(7):1170-1181.
47. De Marzo Am, Deweese Tl, Platz Ea, Meeker Ak, Nakayama M, Epstein Ji, Et Al (2004). Pathological And Molecular Mechanisms Of Prostate Carcinogenesis: Implications For Diagnosis, Detection, Prevention, And Treatment. *J. Cell. Biochem.* 15;91(3):459-477.

48. Bethel Cr, Faith D, Li X, Guan B, Hicks JI, Lan F, Et Al (2006). Decreased Nkx3.1 Protein Expression In Focal Prostatic Atrophy, Prostatic Intraepithelial Neoplasia, And Adenocarcinoma: Association With Gleason Score And Chromosome 8p Deletion. *Cancer Res.* 15;66(22):10683-10690.
49. He Ww, Scivolino Pj, Wing J, Augustus M, Hudson P, MeissnerPs, Et Al (1997). A Novel Human Prostate-Specific, Androgen-Regulated Homeobox Gene (Nkx3.1) That Maps To 8p21, A Region Frequently Deleted In Prostate Cancer. *Genomics.* 1;43(1):69-77.
50. Kim Mj, Cardiff Rd, Desai N, Banach-Petrosky Wa, Parsons R, Shen Mm, Et Al (2002). Cooperativity Of Nkx3.1 And Pten Loss Of Function In A Mouse Model Of Prostate Carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 5;99(5):2884-2889.
51. Tomlins Sa, Rhodes Dr, Perner S, Dhanasekaran Sm, Mehra R, Sun X-W, Et Al (2005). Recurrent Fusion Of Tmprss2 And Ets Transcription Factor Genes In Prostate Cancer. *Science.* 28;310(5748):644-648.
52. Petrovics G, Liu A, Shaheduzzaman S, Furusato B, Furusato B, Sun C, Et Al (2005). Frequent Overexpression Of Ets-Related Gene-1 (Erg1) In Prostate Cancer Transcriptome. *Oncogene.* 26;24(23):3847-3852.
53. Lin B, Ferguson C, White Jt, Wang S, Vessella R, True Ld, Et Al (1999). Prostate-Localized And Androgen-Regulated Expression Of The Membrane-Bound Serine Protease Tmprss2. *Cancer Res.* 1;59(17):4180-4184.
54. Vaarala Mh, Porvari K, Kyllönen A, Lukkarinen O, Vihko P (2001). The Tmprss2 Gene Encoding Transmembrane Serine Protease Is Overexpressed In A Majority Of Prostate Cancer Patients: Detection Of Mutated Tmprss2 Form In A Case Of Aggressive Disease. *Int. J. Cancer.* 1;94(5):705-710.
55. Attard G, Clark J, Ambroisine L, Fisher G, Kovacs G, Flohr P, Et Al (2008). Duplication Of The Fusion Of Tmprss2 To Erg Sequences Identifies Fatal Human Prostate Cancer. *Oncogene.* 10;27(3):253-263.
56. Iljin K, Wolf M, Edgren H, Gupta S, Kilpinen S, Skotheim Ri, Et Al (2006). Tmprss2 Fusions With Oncogenic Ets Factors In Prostate Cancer Involve Unbalanced Genomic Rearrangements And Are Associated With Hdac1 And Epigenetic Reprogramming. *Cancer Res.* 1;66(21):10242-10246.
57. Shackleton M, Quintana E, Fearon ER, Morrison SJ (2009). Heterogeneity in cancer: cancer stem cells versus clonal evolution. *Cell.* 4;138(5):822-829
58. English HF, Santen RJ, Isaacs JT (1987). Response of glandular versus basal rat ventral prostatic epithelial cells to androgen withdrawal and replacement. *Prostate.* 11(3):229-242.
59. Wang X, Kruithof-de Julio M, Economides KD, Walker D, Yu H, Halili MV, et al (2009). A luminal epithelial stem cell that is a cell of origin for prostate cancer. *Nature.* 24;461(7263):495-500.
60. Dalla-Favera R, Bregni M, Erikson J, Patterson D, Gallo RC, Croce CM (1982). Human c-myc 222 onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 79 (24):7824-7827.
61. Andreoiu M, Cheng L (2010). Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications. *Hum. Pathol.* 41(6):781-793
62. Hsing AW, Chu LW, Stanczyk FZ (2008). Androgen and prostate cancer: is the hypothesis dead? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17(10):2525-2530.
63. Ribeiro FR, Henrique R, Martins AT, Jerónimo C, Teixeira MR (2007). Relative copy number gain of MYC in diagnostic needle biopsies is an independent prognostic factor for prostate cancer patients. *Eur. Urol.* 52(1):116-125.
64. Ribeiro FR, Jerónimo C, Henrique R, Fonseca D, Oliveira J, Lothe RA, et al (2006). 8q gain is an independent predictor of poor survival in diagnostic needle biopsies from prostate cancer suspects. *Clin. Cancer Res.* 1; 12(13):3961-3970.
65. Fujita N, Sato S, Katayama K, Tsuruo T (2002). Akt-dependent phosphorylation of p27Kip1 promotes binding to 14-3-3 and cytoplasmic localization. *J. Biol. Chem.* 9; 277(32):28706-28713.
66. McMenamin ME, Soung P, Perera S, Kaplan I, Loda M, Sellers WR (1999). Loss of PTEN expression in paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high Gleason score and advanced stage. *Cancer Res.* 1; 59(17):4291-4296.
67. Goberdhan DCI, Wilson C (2003). PTEN: tumour suppressor, multifunctional growth regulator and more. *Hum. Mol. Genet.* 15;12 Spec No 2:R239-248
68. Gray IC, Phillips SM, Lee SJ, Neoptolemos JP, Weissenbach J, Spurr NK (1995). Loss of the chromosomal region 10q23-25 in prostate cancer. *Cancer Res.* 1;55(21):4800-4803.

69. Dong JT, Li CL, Sipe TW, Frierson HF Jr (2001). Mutations of PTEN/MMAC1 in primary prostate cancers from Chinese patients. *Clin. Cancer Res.* 7(2):304-308
70. Whang YE, Wu X, Suzuki H, Reiter RE, Tran C, Vessella RL, et al (1998). Inactivation of the tumor suppressor PTEN/MMAC1 in advanced human prostate cancer through loss of expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 28;95(9):5246-5250.
71. Dong JT, Sipe TW, Hyytinen ER, Li CL, Heise C, McClintock DE, et al (1998). PTEN/MMAC1 is infrequently mutated in pT2 and pT3 carcinomas of the prostate. *Oncogene.*15; 17(15):1979-1982.
72. Mimeault M, Batra SK (2006). Recent advances on multiple tumorigenic cascades involved in prostatic cancer progression and targeting therapies. *Carcinogenesis.* 27(1):1-22.
73. Abate-Shen C, Banach-Petrosky WA, Sun X, Economides KD, Desai N, Gregg JP, et al (2003). Nkx3.1; Pten mutant mice develop invasive prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Cancer Res.* 15;63(14):3886-3890
74. Polakis P (2000). Wnt signaling and cancer. *Genes Dev.*1;14(15):1837-1851.
75. Verras M, Sun Z (2000). Roles and regulation of Wnt signaling and beta-catenin in prostate cancer. *Cancer Lett.* 8; 237(1):22-32.
76. Chesire DR, Ewing CM, Sauvageot J, Bova GS, Isaacs WB (2000). Detection and analysis of beta-catenin mutations in prostate cancer. *Prostate.* 1;45(4):323-334.
77. Chesire DR, Ewing CM, Gage WR, Isaacs WB (2002). In vitro evidence for complex modes of nuclear beta-catenin signaling during prostate growth and tumorigenesis. *Oncogene.* 18;21(17):2679-2694.
78. Schweizer L, Rizzo CA, Spires TE, Platero JS, Wu Q, Lin T-A, et al (2008). The androgen receptor can signal through Wnt/beta-Catenin in prostate cancer cells as an adaptation 223 mechanism to castration levels of androgens. *BMC Cell Biol.* 9:4.
79. Chen G, Shukeir N, Potti A, Sircar K, Aprikian A, Goltzman D, et al (2004). Up-regulation of Wnt-1 and beta-catenin production in patients with advanced metastatic prostate carcinoma: potential pathogenetic and prognostic implications. *Cancer.*15;101(6):1345-1356.
80. Camparo P, Vieillefond A (2007). [Molecular aspects of prostate cancer: recent data from the literature]. *Bull Cancer.* 94(7 Suppl):F77-88.
81. Sanchez P, Hernández AM, Stecca B, Kahler AJ, DeGueme AM, Barrett A, et al (2004). Inhibition of prostate cancer proliferation by interference with SONIC HEDGEHOG-GLI1 signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 24;101(34):12561-12566
82. Datta S, Datta MW (2006). Sonic Hedgehog signaling in advanced prostate cancer. *Cell. Mol. Life Sci.* 63(4):435-448.
83. Kim MJ, Cardiff RD, Desai N, Banach-Petrosky WA, Parsons R, Shen MM, et al (2002). Cooperativity of Nkx3.1 and Pten loss of function in a mouse model of prostate carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 5;99(5):2884-2889.
84. Bellaïche Y, Perrimon N (1997). La voie de signalisation Wingless chez la drosophile. *Med Sci.* 13: 166-74.
85. Richmond PJ, Karayiannakis AJ, Nagafuchi A, Kaisary AV, Pignatelli M (1997). Aberrant E-cadherin and alpha-catenin expression in prostate cancer: correlation with patient survival. *Cancer Res.* 1;57(15):3189-3193.
86. De Marzo AM, Knudsen B, Chan-Tack K, Epstein JI (1999). E-cadherin expression as a marker of tumor aggressiveness in routinely processed radical prostatectomy specimens. *Urology.*53(4):707-713.
87. Jaggi M, Rao PS, Smith DJ, Wheelock MJ, Johnson KR, Hemstreet GP, et al (2005). E-cadherin phosphorylation by protein kinase D1/protein kinase C{mu} is associated with altered cellular aggregation and motility in prostate cancer. *Cancer Res.* 15;65(2):483-492.
88. Peifer M (1997). Beta-catenin as oncogene: the smoking gun. *Science.* 21;275(5307):1752-1753.
89. Romagnolo B (1997). APC, βcaténine et cancer : les diaboliques. *Med Sci;* 13: 872-3.
90. Levine AJ, Momand J, Finlay CA (1991). The p53 tumour suppressor gene. *Nature.* 6;351(6326):453-456.
91. Dong J-T (2006). Prevalent mutations in prostate cancer. *J. Cell. Biochem.* 15;97(3):433-447.
92. Smith DM, Gao G, Zhang X, Wang G, Dou QP (2000). Regulation of tumor cell apoptotic sensitivity during the cell cycle (Review). *Int. J. Mol. Med.* 6(5):503-507.

93. McDonnell TJ, Navone NM, Troncoso P, Pisters LL, Conti C, von Eschenbach AC, et al (1997). Expression of bcl-2 oncoprotein and p53 protein accumulation in bone marrow metastases of androgen independent prostate cancer. *J. Urol.* 157(2):569-574.
94. Ford OH, Gregory CW, Kim D, Smitherman AB, Mohler JL (2003). Androgen receptor gene amplification and protein expression in recurrent prostate cancer. *J. Urol.* 170(5):1817-1821.
95. Koivisto P (1997). Aneuploidy and rapid cell proliferation in recurrent prostate cancers with androgen receptor gene amplification. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1(1):21-25.
96. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramäki OR, Tammela TL, Vessella RL, Visakorpi T (2001). Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res.* 1; 61(9):3550-3555.
97. Kokontis JM, Hsu S, Chuu C-pin, Dang M, Fukuchi J, Hiipakka RA, et al (2005). Role of androgen receptor in the progression of human prostate tumor cells to androgen 224 independence and insensitivity. *Prostate.* 1; 65(4):287-298.
98. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubin MA, Penning TM, et al (2006). Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res.* 1;66(5):2815-2825.
99. Hara T, Miyazaki J-ichi, Araki H, Yamaoka M, Kanzaki N, Kusaka M, et al (2003). Novel mutations of androgen receptor: a possible mechanism of bicalutamide withdrawal syndrome. *Cancer Res.* 1; 63(1):149-153.
100. Steketee K, Timmerman L, Ziel-van der Made ACJ, Doesburg P, Brinkmann AO, Trapman J (2002). Broadened ligand responsiveness of androgen receptor mutants obtained by random amino acid substitution of H874 and mutation hot spot T877 in prostate cancer. *Int. J. Cancer.* 20; 100(3):309-317.
101. Gaddipati JP, McLeod DG, Heidenberg HB, Sesterhenn IA, Finger MJ, Moul JW, et al (1994). Frequent detection of codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancers. *Cancer Res.* 1;54(11):2861-2864.
102. Culig Z, Bartsch G. Androgen axis in prostate cancer. *J. Cell. Biochem.* 2006 oct 1;99(2):373-381.
103. Masiello D, Chen S-Y, Xu Y, Verhoeven MC, Choi E, Hollenberg AN, et al (2004). Recruitment of beta-catenin by wild-type or mutant androgen receptors correlates with ligand-stimulated growth of prostate cancer cells. *Mol. Endocrinol.* 18(10):2388-2401.
104. Feldman BJ, Feldman D (2001). The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 1(1):34-45.
105. Hubbard GK, Mutton LN, Khalili M, McMullin RP, Hicks JL, Bianchi-Frias D, Horn LA, Kulac I, Moubarek MS, Nelson PS, et al (2016). Combined MYC activation and Pten loss are sufficient to create genomic instability and lethal metastatic prostate cancer. *Cancer Res* 76: 283–292.
106. Guocan Wang, Di Zhao, Denise J, Spring, and Ronald A. DePinho (2018). *Genetics And Biology Of Prostate Cancer* ;1110
107. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, Chen Y, Mohammad TA, Chen Y, Fedor HL, Et Al (2014). ARV7 And Resistance To Enzalutamide And Abiraterone In Prostate Cancer. *N Engl J Med* 371: 1028–1038.
108. Henzler C, Li Y, Yang R, McBride T, Ho Y, Sprenger C, Liu G, Coleman I, Lakely B, Li R, Et Al (2016). Truncation And Constitutive Activation Of The Androgen Receptor By Diverse Genomic Rearrangements In Prostate Cancer. *Nat Commun* 7: 13668.
109. Zhang C, Wang L, Wu D, Chen H, Chen Z, Thomas-Ahner JM, Zynger DL, Eeckhoutte J, Yu J, Luo J, et al (2011). Definition of a FoxA1 Cistrome that is crucial for G1 to S-phase cell-cycle transit in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 71: 6738–6748.
110. Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, Demichelis F, Blattner M, Theurillat JP, White TA, Stojanov P, Van Allen E, Stransky N, et al (2012). Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet* 44: 685–689.
111. Grasso CS, Wu YM, Robinson DR, Cao X, Dhanasekaran SM, Khan AP, Quist MJ, Jing X, Lonigro RJ, Brenner JC, et al (2012). The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature* 487: 239–243.

112. Chenxi Gao^{1,3}, Gutian Xiao^{2,3} and Jing Hu^{1,3} (2014). Regulation of Wnt/ β -catenin signaling by posttranslational modifications. *Cell & Bioscience* 4:13;02
113. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 68 (6):394- 424.
114. Ferlay JEM, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I, et al (2019). Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
115. Panigrahi GK, Prahara PP, Kittaka H, Mridha AR, Black OM, Singh R, Mercer R, et al (2019). Exosome proteomic analyses identify inflammatory phenotype and novel biomarkers in African American prostate cancer patients.
116. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid AR (2016). The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones.* 48(3):228-238.
117. SEER Cancer Statistics Review (2019), 1975-2013 [Internet]. National Cancer Institute, Bethesda, MD. 2016. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. [Internet]. SEER, 2018. Available from: <https://seer.cancer.gov/explorer/application.php>.
118. Quinn M, Babb P (2002). Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int.* 90(2):162-173.
119. Epidemiology of prostate cancer in Europe [Internet]. European Commission, 2015. Available from: <https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/epidemiology-prostatecancer-europe>.
120. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer [Internet]. SEER, 2018. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
121. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, Feuer E, et al (2009). Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst.* 101(6):374- 383.
122. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ (2002). Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst.* 94(13):981- 990.
123. Kheirandish P, Chingwundoh F (2011). Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer.* 105(4):481-485.
124. Chu LW, Ritchey J, Devesa SS, Quraishi SM, Zhang H, Hsing AW (2011). Prostate cancer incidence rates in Africa. *Prostate Cancer.* 2011:947870.
- Force USPST, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al (2018). Screening for prostate cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA.* 319(18):1901-1913.
125. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, Cronin KA, Petkov VI, Hussey SK, Benard V, et al (2018). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer.* 124(13):2801-2814.
126. Oliver JS (2007). Attitudes and beliefs about prostate cancer and screening among rural African American men. *J Cult Divers.* 14(2):74-80.
127. Prashanth R (2019). Epidemiology of prostate cancer. 10(2):63-65
128. Takahiro K and Shin E (2018). Epidemiology of prostate cancer in Asian countries .25, 525
129. Globocan (2020) prostate , The Global Cancer Observatory
130. Globocan (2020) Algeria , The Global Cancer Observatory
131. Mokhtar Hamdi Cherif et al , (2015) ; Réseau EST et SUD-EST des Register du Cancer 2014-2016 ; 29-33
132. Gharieb Katia(2017) .Exposition Précoce aux Toxiques et Déséquilibres Nutritionnels : L'inflammation et les Lésions Précancéreuses de la Prostate .61
133. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds) (2013). SEER cancer statistics review, 1975-2010. National Cancer Institute. Bethesda, MD based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER Web site.
134. Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T, et al (2010). The concentration of prostate specific antigen at age 60 predicts lifetime risk of metastasis and death from PCa. *BMJ.*341:1-8.
- 135.

136. Jayadevappa R, Chhatre S, Johnson JC, Malkowicz SB (2011). Association between ethnicity and prostate cancer outcomes across hospital and surgeon volume groups. *Health Policy*.99:97-106.
137. Wu I, Modlin CS (2012). Disparities in prostate cancer in African-American men: what primary care physicians can do. *Cleveland Clin J Med*.79:313-20.
138. Akaza H, Kanetake H, Tsukamoto T, et al (2011). Efficacy and safety of dutasteride on PCa risk reduction in asian men. *Jpn J Clin Oncol*.41(3):417–23.
139. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR (2010). Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin oncol*.29;235-241.
140. Whitmann EJ, Pomerantz M, Chen Y (2010). Prostate cancer risk allele specific for African descent associates with pathologic stage at prostatectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.19:1-8
141. Powell IJ, Fischer AB (2013). Minireview: the molecular and genomic basis for prostate cancer disparities. *Mol Endocrinol*.27:879-91.
142. Akaza H, Kanetake H, Tsukamoto T, et al (2011). Efficacy and safety of dutasteride on PCa risk reduction in asian men. *Jpn J Clin Oncol*.41(3):417–23.
143. Ravery V, Javerliat I, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Delmas V, Boccon-Gibod L (2000). [Features of prostatic cancer in French individuals of African-Caribbean origin]. *Prog. Urol*.10(2):231-236.
144. Cussenot O, Valeri A, Meria P, Berthon P, Fournier G, Teillac P, et al (1996). [Genetic aspects in cancers of the prostate]. *Pathol. Biol*.44(8):737-743.
145. Gharieb Katia (2017) .Exposition Précoce aux Toxiques et Déséquilibres Nutritionnels : L'inflammation et les Lésions Précancéreuses de la Prostate : 53
146. CANCER DE LA PROSTATE : LES FACTEURS DE RISQUE [Internet] 2017 Institut curie ; Available from:[Cancer de la prostate, les facteurs de risque : âge, antécédents familiaux. ... \(curie.fr\)](#)
147. Carter, B.S., Beaty, T.H., Steinberg, G.D., Childs, B., and Walsh, P.C. (1992). Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 89, 3367–3371.
148. Grönberg, H., Damber, L., and Damber, J.E. (1994). Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J. Urol.* 152, 1484-1487; discussion 1487-1489.
149. Schaid, D.J., McDonnell, S.K., Blute, M.L., and Thibodeau, S.N. (1998). Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 62, 1425–1438.
150. Valeri, A., Briollais, L., Azzouzi, R., Fournier, G., Mangin, P., Berthon, P., Cussenot, O., and Demenais, F. (2003). Segregation Analysis of Prostate Cancer in France: Evidence for Autosomal Dominant Inheritance and Residual Brother-brother Dependence. *Ann. Hum. Genet.* 67, 125–137.
151. Fournier, G., Valeri, A., Mangin, P., and Cussenot, O. (2004). Cancer de la prostate. *Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. Ann. Urol.* 38, 187–206.
152. Berthon, P., Valeri, A., Cohen-Akenine, A., Drelon, E., Paiss, T., Wöhr, G., Latil, A., Millasseau, P., Mellah, I., Cohen, N., et al. (1998). Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am. J. Hum. Genet.* 62, 1416–1424
153. Cancel-Tassin, G., Latil, A., Valéri, A., Mangin, P., Fournier, G., Berthon, P., and Cussenot, O. (2001). PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* 9, 135–142.
154. M.K., Neal, D.E., and Markham, A.F. (2000). Current status of linkage studies in hereditary prostate cancer. *BJU Int.* 86, 659–669.
155. Addo BK, Wang S, Chung W, et al. (2010) Identification of differentially methylated genes in normal prostate tissues from african american and caucasian men. *Clin Cancer*;16: 47-3539.
156. Tortajada JF, Castell JG, Tornero OB, Garcia JAO (2011). Constitutional risk factor in PCa. *Acta Urol Esp.*; 35(5): 8-282.
157. Sridhar G, Masho SW, Adera T, Ramakrishnan V, Roberts JD. (2010) Association between family history of prostate cancers and risk of prostate cancer. *Jmh.*;7:45-54.
158. International Agency for Research on Cancer (IARC) ;(2004), IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks in human. Tobacco smoke and involuntary smoking. Vol. 83. Lyon, Francia .
159. Huncharek M, Haddock S, Reid R, Kupelnick B. (2010) Smoking as a risk factor for prostate cancer :A meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health.* 693–701.

160. Li J, Thompson T, Joseph AD, Master VA (2012). Association between smoking status, and free, total and percent free prostate specific antigen. *J Urol.* 187: 33-1228
161. Nock NL, Liu X, Cicek MS, et al. (2006) Polymorphisms in polycyclic aromatic hydrocarbon metabolism and conjugation genes, interactions with smoking and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ; 61–756.
162. Gutt R, Cox DG, Dostal L, et al. (2010) Statin use and risk of prostate cancer recurrence in men treated with radiation therapy. *J Clin Oncol.*;28:2653-9.
163. Huncharek M, Haddock KS, Kupelnick B. (2010) Le tabagisme comme facteur de risque de cancer de la prostate: une méta-analyse de 24 études de cohorte prospectives. *Suis J Santé publique* ;693–701.
164. J Ferrís-i-Tortajada et al (2016). Non-dietary environmental risk factors in prostate cancer; 3
165. Boyle, P.; Levin B (2008). *World cancer report.* World Health Organization. Lyon: WHO-IARC Publ
166. Platz, EA.; Giovannucci, E(2006). Prostate Cancer. In: Schottenfeld, D.; Fraumeni, JF., Jr, editors. *Cancer epidemiology and prevention.* Oxford: Oxford Univ Press; 1128-1150
167. Wagenlehner FM, Elkahwaji JE, Algaba F, Bjerklund-Johansen T, Naber KG, Hartung R, et al. (2007) The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. *BJU Int* ; 100:733–737.
168. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. (2003) Mechanisms of disease prostate cancer. *N Engl J Med*;349(4): 81- 366
169. Ross RK, Paganini-Hill A, Henderson BE. (1983) The etiology of prostate cancer: what does the epidemiology suggest? *Prostate*;4: 44 -333
170. Wideroff L, Schottenfeld D, Carey TE, et al. (1996) Human papillomavirus DNA in malignant and hyperplastic prostate tissue of black and white males. *Prostate*; 28: 23-117.
171. Stenchever MA, Droegemuller W, Herbst A, et al. (2001) *Comprehensive gynecology*, fourth edition. St Louis: Mosby
172. Taylor ML, Mainous AG, Wells BJ. (2013) Cancer de la prostate et maladies sexuellement transmissibles : une méta-analyse. *FamMed.*; 37: 12-506.
173. Schlager R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR. XMRV (2009) is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.*; 106:16351–16356.
174. Sutcliffe S, Giovannucci E, Alderete JF, Chang TH, Gaydos CA, Zenilman JM, et al. (2006) Plasma antibodies against *Trichomonas vaginalis* and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*; 15:939–945
175. Gharieb Katia (2017) Exposition Précoce Aux Toxiques Et Déséquilibres Nutritionnels : L'inflammation Et Les Lésions Précancéreuses De La Prostate : 58
176. Alavanja, M.C.R., Samanic, C., Dosemeci, M., Lubin, J., Tarone, R., Lynch, C.F., Knott, C., Thomas, K., Hoppin, J.A., Barker, J., et al. (2003). Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am. J. Epidemiol.* 157, 800–814.
177. Meyer, T.E., Coker, A.L., Sanderson, M., and Symanski, E. (2007). A case–control study of farming and prostate cancer in African-American and Caucasian men. *Occup. Environ. Med.* 64, 155–160.
178. Morrison, H., Savitz, D., Semenciw, R., Hulka, B., Mao, Y., Morison, D., and Wigle, D. (1993). Farming and prostate cancer mortality. *Am. J. Epidemiol.* 137, 270–280.
179. Van Maele-Fabry, G., Libotte, V., Willems, J., and Lison, D. (2006). Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes Control CCC* 17, 353–373.
180. Alavanja, M.C.R., Samanic, C., Dosemeci, M., Lubin, J., Tarone, R., Lynch, C.F., Knott, C., Thomas, K., Hoppin, J.A., Barker, J., et al. (2003). Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am. J. Epidemiol.* 157, 800–814.
181. Mahajan, R., Bonner, M.R., Hoppin, J.A., and Alavanja, M.C.R. (2006). Phorate exposure and incidence of cancer in the agricultural health study. *Environ. Health Perspect.* 114, 1205–1209.
182. Platz, EA.; Giovannucci, E. Prostate Cancer. In: Schottenfeld, D.; Fraumeni, JF., Jr, editors. (2006) *Cancer epidemiology and prevention.* Oxford: Oxford Univ Press; 1128-1150.
183. Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF. (1992) Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health.*; 18:209–215.

184. Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA (1997). Meta-analyses of prostate cancer and farming. *Am J Ind Med.*31:580–586.
185. Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, Schuman S, et al. (1998) Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol.*; 8:64–74.
186. Van Maele-Fabry G, Willems JL. (2003) Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occup Environ Med.*; 60:634–642.
187. Van Maele-Fabry G, Willems JL. (2004) Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health.*; 77:559–570.
188. Van Maele-Fabry G, Libotte V, Willems J, Lison D. (2006) Review and metaanalysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes Control.*; 17:353–373.
189. Van Maele-Fabry G, Willems JL. (2003) Exposition professionnelle aux pesticides et cancer de la prostate : une méta-analyse. *Occup Environ Med.* ; 60: 634–642.
180. Alavanja MC, Sandler DP, Lynch CF, Knott C, Lubin JH, Tarone R, et al. (2005) Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand J Work Environ Health.*; 31:39–45.
191. Frumkin H. (2003) Agent orange and cancer: an overview for clinicians. *CA Cancer J Clin.*; 53:245–255.
192. Shah SR, Terris MK. (2008) Editorial comment on: agent orange exposure, vietnam war veterans, and the risk of prostate cancer. *Cancer.*; 113:2382–2384.
193. 183 International Agency for Research on Cancer (IARC). (1992) IARC Scientific Publication No 118. Cadmium in the human environment: toxicity and carcinogenicity. Lyon: IARC Press.
194. Sahmoun AE, Case LD, Jackson SA, Schwartz GG. (2005) Cadmium and prostate cancer: a critical epidemiologic analysis. *Cancer Invest.*; 23:256–263.
195. Chen YC, Pu YS, Wu HC, Tony T, Wu TT, Lai MK, et al (2009) Cadmium burden and the risk and phenotype of prostate cancer. *BMC Cancer.*; 9:429
196. Ionizing radiation, Part 1, X- and γ -radiation and neutrons. Vol. 75. Lyon: IARC Press; 2000. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.
197. Gilbert R, Metcalfe C, Oliver SE, Whiteman DC, Bain C, Ness A, et al. (2009) Life course sun exposure and risk of prostate cancer: population-based nested case–control study and meta-analysis. *Int J Cancer.*; 125:1414–1423.
198. Gupta D, Lammersfeld CA, Trukova K, Lis CG. (2009) Vitamin D and prostate cancer risk: a review of the epidemiological literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*; 12:215–226.
199. McBride RB. (2012) Obesity and aggressive prostate cancer bias and biomarkers. Columbia University.
200. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. (2013) A review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *Cancer J Clin.*;63:87-105.
201. Kaaks R, Stattin P. (2010) Obesity, endogenous hormone metabolism, and prostate cancer risk: a conundrum of “highs” and “lows”. *Cancer Prev Res.*; 3:259-262.
202. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. (2013) Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Euro Urol.*; 63:800–9.
203. Freedland SJ, Wen J, Wuerstle M, Shah A, Lai D, Moalej B, Atala C, Aronson WJ. (2012) Obesity is a significant risk factor for prostate cancer at the time of biopsy. *Urol.*; 72:1102–5.
204. Parekh N, Lin Y, Dipaola RS, Marcella S, Yao GL. (2010) Obesity and PCa detection: insights from three national surveys. *Am J Med.*; 123: 35-829.
205. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. (2013) Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Euro Urol.*;63: 9– 800.
206. Rizos CH, Papassava M, Golias CH, Charalabopoulos K. (2010) Alcohol consumption and prostate cancer a mini review. *Exp Oncol.*;32:66–70.
207. Rohrmann S, Linseisen J, Key TJ, et al. (2008) Alcohol consumption and the risk for prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*; 17: 7-1282.
208. Middleton FK, Chikritzhs T, Stockwell T, Bostrom A, Pascal R. (2009) Alcohol use and prostate cancer: a meta-analysis. *Mol Nutr Food Res.*;53; 55-240

209. Rota M, Scotti L, Turati F, et al. (2011) Alcohol consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of the dose–risk relation. *Euro J Cancer Prevent.*; 10:1-7.
210. 200 Holt SK, Salinas CA, Stanford JL. (2008) Vasectomy and the risk of prostate cancer. *J Urol.*:180:
211. Schwing PJ, Meirik O, Kapp N, Farley. (2009) Prostate cancer and vasectomy: a hospital-based case–control study in China, Nepal and the Republic of Korea. *Contraception.*:79: 8–363
212. Venkateswaran V, Klotz LH. (2010) Diet and prostate cancer: mechanisms of action and implications for chemoprevention. *Nat Rev.*:7: 53-442.
213. 203 Pauwels EK. (2011) The protective effect of the Mediterranean diet: focus on cancer and cardiovascular risk. *Med Princ Pract.*:20: 11-103
214. Lophatananon A, Archer J, Easton D, et al. (2010) Dietary fat and early-onset prostate cancer risk. *Br J Nutr.*:103: 80-1375.
215. 205 Aronson WJ, Barnard RJ, Freedland SJ, et al. (2010) Growth inhibitory effect of low fat diet on Prostate cancer cells: results of a prospective, randomized dietary intervention trial in men with prostate cancer. *J Urol.*; 183: 50-345.
216. Arab L, Su J, Steck SE, et al. (2013) Adherence to world cancer research fund American Institute for Cancer Research Lifestyle Recommendations Reduces Prostate Cancer Aggressiveness Among African and Caucasian Americans. *Nutr Cancer.*:65: 43-633.
217. Schultz C, Meier M, Schmid HP. (2011) Nutrition, dietary supplements and adenocarcinoma of the prostate *Maturitas.*; 70: 42-339.
218. Gibson, TM, Ferrucci LM, Tangrea JA, Schatzkina A. (2010) Epidemiological and clinical studies of nutrition. *Seminars Oncol.*:37:96-282.
219. Aronson WJ, Barnard RJ, Freedland SJ, et al. (2010) Growth inhibitory effect of low fat diet on Prostate cancer cells: results of a prospective, randomized dietary intervention trial in men with prostate cancer. *J Urol.*; 183: 50-345
220. Daley CA, Abbott A, Doyle PS, et al. (2010) A review of fatty acid profiles and antioxidant content in grass-fed and grain-fed beef. *Nutr J*; 9:10.
221. Rohrmann S, Platz EA, Kavanaugh CJ, Thuita L, Hoffman SC, Helzlsouer KJ. (2007) Meat and dairy consumption and subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study. *Cancer Causes Control.*; 18:41-50.
222. Rohrmann S, Platz EA, Kavanaugh CJ, Thuita L, Hoffman SC, Helzlsouer KJ. (2007) Meat and dairy consumption and subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study. *Cancer Causes Control.*; 18:41-50.
223. Hori S, Butter E, McLoughlin J. Prostate cancer and diet: food for thought? *BJU Int*; 107:59-1348.
224. Raimondi S, Mabrouk JB, Shatenstein B, Maisonneuve P, Ghadarian P. Diet and prostate cancer risk specific focus on dairy products and dietary calcium
225. Glossaire de la promotion de la santé Organisation mondiale de la santé Genève (1999) ; 4
226. Alberts D.S., Hess L.M. (2008) Introduction to Cancer Prevention. In: *Fundamentals of Cancer Prevention*. Springer, Berlin, Heidelberg; 1
227. H. Krishna Moorthy and P. Venugopal (2008). Strategies for prostate cancer prevention: Review of the literature; 24(3): 295–302.
228. Brawley OW. (2002) The potential for prostate cancer chemoprevention, *Urol*; 11–7
229. Kelloff GJ, Lieberman R, Steele VE, Boone CW, Lubet RA, Kopelovich L, et al. (1999) Chemoprevention of prostate cancer-concepts and strategies. *Eur Urol*. 342
230. Norrish AE, Jackson RT, Sharpe SJ, Skeaff CM 2000. Prostate cancer and dietary carotenoids. *Am J Epidemiol*. 119–23.
231. Zackheim HS. (1999) Tomatoes, tomato based products, lycopene and prostate cancer -review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer*: 1331.
232. Albanes D, Heinonen OP, Huttunen JK, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, et al. (1995) Effects of alpha tocopherol and beta carotene supplements on cancer incidence in the alpha tocopherol beta carotene cancer prevention study. *Am J Clin Nutr*.
233. Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV. (1999). Dietary fat and prostate cancer-current status. *J Natl Cancer Inst* ;28-414

234. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. (2002). A prospective study of tomato products, lycopene and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* :391–8.
235. Gann PH, Giovannucci EL. (2005) Nutrition and prostate cancer. In: Berman S, editor. *Prostate Cancer Foundation*; 7-21
236. Brown MD, Hart CA, Gazi E, Bagley S, Clarke NW. (2006) Promotion of prostatic metastatic migration towards human bone marrow stroma by omega-6 and its inhibition by omega-3 PUFAs. *Br J Cancer*;53-842
237. Brawley OW, Barnes ST. Potential agents for prostate cancer chemoprevention. *Epidemiol Rev.* 2001:72-168
238. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. (1998) Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States) *Cancer Causes Control*; 7– 553
239. Messina M, Barnes S. (1991). The role of soy products in reducing risk of cancer. *J Natl Cancer Inst*; 6–541
240. Aldercruetz H, Fotsis T, Schweigerer L. (1994) Isoflavonoids and 2-methoxyestradiol: inhibitors of tumor cell growth and angiogenesis. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res*; 4–693.
241. Evans BA, Griffiths K, Morton MS. (1995). Inhibition of 5 alpha reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *J Endocrinol* ;295–302.
242. Denis L, Morton MS, Griffiths K. (1999) Diet and its preventive role in prostate disease. *Eur Urol*; 87–377.
243. Davis JN, Kucuk O, Sarkar FH(1999). Genistein inhibits NF-Kappa B activation in prostate cancer cells. *Nutr Cancer*; 74–167.
244. Klein EA. (2005) Can prostate cancer be prevented? *Nat Clin Pract Urol* ;24–31.
245. Adhami VM, Ahamad N, Mukhtar H. (2003) Molecular targets for green tea in prostate cancer prevention. *J Nutr.*
246. Skhlar G, Oh SK. (2000) Experimental basis for cancer prevention by vitamin E. *Cancer Invest*; 22–214
247. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, et al. (1998) Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene - incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst*; 6–440.
248. Kirby RS, Fitzpatrick JM. How should we advise patients about the chemoprevention of prostate cancer? *BJU Int.* 2005; 6–231.
249. Hsing AW, Comstock GW, Abbey H, Polk BF. (1990) Serologic precursors of cancer: Retinol, carotenoids and tocopherol and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* ; 6– 941
250. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Gann PH, Gaziano JM, Giovannucci EL. (1999) Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 92–887
251. Webber MM, Perez-Ripoll EA, James GT. (1985) Inhibitory effects of selenium on growth of DU-145 human prostate carcinoma cells in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* ;9-603
252. Clark LC, Combs GR, Jr, Turnbull BW. 1996 Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: A randomized controlled trial. *JAMA*:. Nutritional Prevention of Cancer Study Group
253. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, Goodman PJ, Albanes D, Taylor PR, et al (2000). SELECT: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial: rationale and design. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 51–145.
254. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm E, Stampfer M, Colditz G, Eillet W. (1995) Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*
255. Hanchette CL, Schwartz GG. (1992) Geographic patterns of prostate cancer mortality: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer.*
256. Kumar NB, Besterman-Dahan K. (1999) Nutrients in the chemoprevention of prostate cancer: current and future prospects. *Cancer Control*; 6–580.
257. Blutt SE, Weigel NL. (1999) Vitamin D and prostate cancer. *Proc Soc Exp Biol Med.* ;89–98.

258. Gupta S, Srivastava M, Ahmad N, Bostwick DG, Mukhtar H. (2000) Overexpression of cyclooxygenase-2 in human prostate carcinoma. *Prostate*; 8–73
259. Barqawi A, Thompson IM, Crawford ED. (2004) Prostate cancer prevention: An overview of United States Trials. *J Urol*; 5–9.
260. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Doss DB. (2005) Aspirin, ibuprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: A critical review of non-selective COX-2 blockade. *Oncol Rep.* ;83–559.
261. Mahmud S, Franco E, Aprikian A. (2004) Prostate cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*; 9–93.
262. Klein EA, Thompson IM. Update on chemoprevention of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2004;9–143.
263. Bologna M, Muzi P, Biordi L, Festuccia C, Vicentini C. (1992) Anti androgens and 5-alpha-reductase inhibition of the proliferative rate in PC3 and DU145 human prostate cancer cell lines. *Curr Ther Res.* ;799–813.
264. Delos S, Iehle C, Martin PM, Reynaud JP. (1994) Inhibition of the activity of basic 5 alpha reductase (type I) detected in DU 145 cells and expressed in insect cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* ;52–347

