

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحي-جيجل

Université Mohammed Seddik Ben Yahya -Jijel-

*Faculté des Sciences de la Nature et
de la Vie*

*Département de Biologie Moléculaire
et Cellulaire*



كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم : البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de fin d'études

*En vue de l'obtention du Diplôme : Master Académique en Biologie
Option : Sciences Pharmacologiques*

Thème

***Cancer de la prostate : état de la recherche
expérimentale sur les flavonoïdes***

Membres du Jury :

- Présidente: Dr. Brihoum Hadjer*
- Examinatrice: Dr. LARICHE Nesrine*
- Encadreur: Dr. BENGUEDOUAR Lamia*

Présenté par :

LABIED Imen
LEBSIRE Nesrine
TELIA Amal

Année Universitaire 2019-2020

Nombre d'ordre

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Remerciement

Avant tout nous remercions « Allah » le tout puissant.

Nous remercions en particulier Dr BENGUEDOUAR.L . pour ses qualités d'encadrement, à la fois scientifiques et humaines. Pour la patience dont elle a su faire preuve. Elle s'est beaucoup investie dans ces travaux et a été à l'origine de nombreuses idées.

Nos vifs remerciements vont au Dr. BRIHOUM. H qui nous a honorés en acceptant de présider le jury.

Nous tenons également à remercier Dr. LARICHE .N. d'avoir bien voulu examiner notre travail. .

Nous remercions également Mme KAMEL .H. pour son aide accompagnement, participation et sens de serviabilité.

Merci beaucoup à tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de ce projet et qui ont laissé un impact positif sur nous à travers leurs aides

Dédicace

*A mes très chers parents pour leur éducation et leur amour, qui
m'ont toujours Souhaité la réussite
que DIEU les protège et leur accorde une longue et heureuse vie
pleine de santé et de bonheur car ce travail représente le fruit de
leur soutien, leur sacrifices et leur encouragements durant toutes
mes années d'étude.*

Abd alazziz et Fatíha

A mes chers frères : Adél et Mohammed et Taíha

A mes chères sœurs : Mouna et Ranya.

À mes très chères trinômes Amal et Imen et toute ses familles.

À tous mes oncles et mes tantes sans omettre leurs familles

*Surtout ma chère tante Fatíma que j'adore beaucoup et qui m'a
vraiment encouragé pendant toute ma vie car je pourrai jamais oublier
son soutien et ses conseils qui m'ont beaucoup aidé à arriver à ce que je le
suis aujourd'hui.*

Nesrine

Dédicace

À mes parents pour ces longues années de soutien inconditionnel.

Ils m'ont offert la possibilité de réaliser mon rêve.

Ils ont toujours fait preuve de la plus grande des patiences et de la plus grande des compréhensions.

Il me sera impossible de rendre tout ce qui m'a été offert. Rien n'aurait été possible sans eux, cette réussite est donc un peu la mienne, mais surtout beaucoup la leur.

Aucun remerciement ne serait être suffisant

Mon cher papa Bachir

Mes chères mères Yamina et Zahra

À mon cher frère Zine Adine

À mes chères sœurs : Naïma, Dahbia, Lamia et Razika

Sans oublier ses familles chacun par son nom

Ma chère grand-mère Fatima

À mes très chères trinômes Nesrine et Imen et toute ses familles.

À mon cher fiancé Mohammed pour sa présence, sa compréhension, sa patience et son accompagnement durant ce parcours.

Amal



Dédicace

A mes très chers parents pour leur éducation et leur amour, qui m'ont toujours Souhaité la réussite; que DIEU les protège et leur accorde une longue et heureuse vie pleine de santé et de bonheur car ce travail représente le fruit de leur soutien, leur sacrifices et leur encouragements durant toutes mes années d'étude.

Mahmoud et Saïda

A mes chers frères : Akram et yakoub.

A ma chère sœur : selsabíl.

À ma très chère amie Amal et Nesrine qui m'accompagne durant la réalisation de ce mémoire.

À tous mes oncles et mes tantes sans omettre leurs familles.

A mes amis Farída, souad, amína, sana, soumía et halíma .

Enfin, je dédie ce mémoire à ceux qui m'aiment et surtout ceux que j'aime .

Imen

Sommaire

Liste des figures et tableaux

Liste des abréviations

Introduction.....1

Chapitre I : Physiologie de la prostate et les pathologies associées

I.1. Physiologie de la prostate

I.1.1. Anatomie2

I.1.1.1. Anatomie descriptive.....2

I.1.1.2 Anatomie zonale.....3

I.1.2. Fonction et histologie.....4

I.2. Physiopathologie de la prostate

I.2.1. Hypertrophie bénigne de la prostate HBP.....6

I.2.2. Prostatite.....7

I.2.3 Cancer de la prostate

I.2.3.1. Carcinogénèse7

I.2.3.2.Epidémiologie.....8

I.2.3.3.Facteurs de risques.....8

I.2.3.4.Classification histologique des tumeurs prostatiques.....9

I.2.3.5. Diagnostic.....11

I.3.Les mécanismes moléculaires impliqués dans la carcinogénèse prostatique

I.3.1. Rôle des récepteurs aux androgènes (AR) dans le cancer de la prostate12

I.3.2. Dérégulation des voies de signalisation dans le cancer de la prostate.....15

I.3.2.1. La voie PI3K/AKT/mTOR.....15

I.3.2.2.La voie RAS/MAPK.....17

I.3.3.Implication du stress oxydatif dans le cancer de la prostate.....18

I.3.4. Implication de l'apoptose et cycle cellulaire dans le cancer de la prostate.....19

Chapitre II : Le traitement du cancer de la prostate

II.1.Cancer de la prostate localisé	
II.1.1. Prostatectomie.....	21
II.1.2. Radiothérapie.....	21
II.1.3. Cryothérapie.....	22
II.2.Cancer de la prostate non localisé	
II.2.1. Hormonothérapie.....	22
II.2.2.1. Ablation des testicules.....	22
II.2.2.2. Antagonistes de la Luteinizing Hormone Releasing Hormone(LHRH).....	22
II.2.2.3. Anti androgènes.....	22
II.2.2.Chimiothérapie.....	23
II.2.3.Stratégie préventive.....	23

Chapitre III : Les flavonoïdes : rôle et implication dans le cancer

III.1.Définition des flavonoïdes.....	25
III.2.La structure chimique et Classification.....	25
III.3.L'intérêt biologique des flavonoïdes.....	26
III.3.1.Activité antioxydant.....	26
III.3.2. Activité anti -inflammatoire.....	27
III.3.3. Interaction avec les systèmes enzymatiques.....	27
III.3.4. Activité anticancéreuse des flavonoïdes	27

Chapitre IV: Effet de la quercétine sur la progression tumorale prostatique

IV.1. Définition de la quercétine.....	29
IV.2. L'étude de l'effet du quercétine sur la progression tumorale prostatique	30
IV.2.1. La croissance et la progression tumorale prostatique	30
IV.2.2. Effet sur la prolifération cellulaire	31
IV.2.2.1.Analyse de l'effet pro-apoptotique.....	34
IV.2.2.2. Effet sur la progression de cycle cellulaire.....	36
IV.2.3. Effet sur la signalisation de AR.....	37
IV.2.4. Effet sur l'invasion cellulaire.....	38
IV.2.5. Effet sur l'angiogenèse.....	39
Discussion.....	42

Conclusion et perspectives	44
Références bibliographique	45
Résumé	

Liste des figures et tableaux

Figure1	Morphologie de la prostate	2
Figure 2	Anatomie zonale de la prostate	4
Figure 3	Histologie d'une glande prostatique : les différents types cellulaires constituant la glande prostatique sont représentés avec les marqueurs spécifiques à chaque type cellulaire	4
Figure 4	Modèle de différenciation des cellules prostatiques	6
Figure 5	Stades d'évolution du cancer de la prostate	8
Figure 6	Les stades TNM du cancer de la prostate	10
Figure 7	Représentation des grades histologiques du cancer de la prostate	11
Figure 8	Mécanisme de transduction de signale des AR	13
Figure 9	Les voies de signalisation androgènes –indépendant	15
Figure10	La voie de signalisation phosphatidylinositol-3-kinase (p13k)-Akt /MTOR	16
Figure11	Voie de signalisation RAS /MAPK	17
Figure12	Structure des flavonoïdes (aglycones) et position des principaux substituants	26
Figure 13	La structure chimique de la quercétine	29
Figure 14	Poids des tumeurs de xénogreffe PC-3 traité par la Que a) Photographié des tumeurs b) L'histogramme des poids tumorales	31
Figure 15	Effet de la quercétine sur la viabilité des cellules PC-3 et LNCaP	32
Figure 16	Effet de la quercétine sur la prolifération pour des cellules PC-3 e LNCaP <i>in vitro</i>	32
Figure 17	Microphotographie des coupes histologiques après un marquage par le Ki67 (b) Quantification de marquage par le Ki67	33
Figure 18	(a) Micophotographie des coupes histologiques après un marquage par le Ki67 (b) Rapport du marquage positif par rapport au contrôle	34

Figure 19	Effet pro-apoptotique de la quercétine sur les cellules PC3. (a) Expression des marqueurs apoptotiques mesurés par le western blot (b) Variation de l'activité des caspases -3,-8,-9	35
Figure 20	Effet de quercétine sur l'arrêt du cycle cellulaire de PC-3. (a)Expression des protéines de régulation du cycle cellulaire par western blot (b) La distribution du cycle cellulaire examinés par cytométrie en flux.	36
Figure 21	Expression de AR et la sécrétion des biomarqueurs.(a) Expression de AR dans les cellules mesurée par western blot(b) Expression des gène NKX3, ODC et PSA mesurée par Northern blot	37
Figure 22	a) Microphotographie de la membrane de l'insert du traswell les cellules PC-3 traité ou non par la Que sont colorées au cristal violet. b) Courbe de pourcentage d'invasion* P <0,05 ** P <0,01	38
Figure 23	Effet de la quercétine sur les protéines MMP-2 et 9 dans les lysats cellulaire de cellules PC-3. (a) L'expressions protéiques par immunoblot (b) L'activité protéique par zymographie des gélatinases	39
Figure 24	Microphotographies de formation des tubes capillaires des cellules HUVECs traitées ou non par la Que et VEGF	40
Figure 25	(A)Microphotographies des coupes de xéno greffes excisées et marquées par immunohistochimie aux CD31et CD34 souris traitées par la quercétine (x400) (B) La quantification de marquage positif en pourcentage par rapport au contrôle. * P <0,05 par rapport au contrôle; **P <0,01 indique une différence significative entre le groupe de traitement et le groupe témoin	41
Figure 26	Schéma récapitulatif de l'effet de la quercétine sur la progression tumorale prostatique	43

Tableau 1	Propriétés anticancéreuses <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> de quelques flavonoïdes	28
------------------	--	-----------

Liste des Abréviations

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
Akt	Protein kinase B (PKB)
Apaf-1	Apoptotic Protease Activating Factor 1
AR	Androgen Receptor
ARE	AntioxidantResponseElement
Bax	Protein Bcl-2–Associated X
Bcl-2	B-Cell Lymphoma-2
CaP	Cancer de la Prostate
CD 31 /34	Cluster de Différenciation
CDK	Cyclin – Dependent Kinase
COX	Cyclooxygenase
CuT	Curiethérapie
DHT	DiHydroTestostérone
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EPCA	Early Prostate Cancer Antigen
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase
FlnA	Cytosquelettique Filamin-A
Gn RH	Gonadolibérine Hormone
GR	Glucocorticoïdes Receptor
HBP	Hypertrophie Bénigne de la Prostate
HRPC	Hormone Refractory Prostate Cancer
HSP	Heat Shock Proteins
HUVEC	Humain Umbilical Ven Endotheliale Cells
IL	Interleukine
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MEC	Matrice Extra Cellulaire
MMP	Matrix Metallo-Proteinase
MTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucléotide Phosphate Hydrogen

NFk B	Nuclear Factor kappa B
P53	Tumor Protein 53
PARP	Poly Adenosine Diphosphate Ribose Polymerase
PI3K	Phosphatidyl Inositol 3-Kinase
PKC	Protéine Kinase C
PR	Progesterone Receptor
PSA	Prostate Specific Antigen
PSCA	Prostate Stem Cell Antigen
PSMA	Prostate-Specific Membrane Antigen
PTEN	Phosphatase and Tensin homologue Deleted on chromosome ten
Que	Quercétine
RAS	Rat Sarcoma
ROS	ReactiveOxygenSpecies
RTK	Récepteurs Tyrosine kinase
SDPC	Syndrome de Douleur Pelvienne Chronique
TR	Toucher Rectal
TSC	Tuberous Sclerosis Complex
VEGF	Facteur Vasculaire Endothelial de Croissance

Introduction

Depuis 2002, les publications scientifiques sur le cancer de la prostate regroupant la recherche fondamentale, les études épidémiologiques, cliniques et les essais thérapeutiques ont été extrêmement nombreuses et souvent enrichissantes pour notre pratique quotidienne. Il émerge des principales publications sur le sujet que des avancées se font progressivement dans le domaine de la biologie moléculaire, de l'onco-génétique et de la chimioprévention (alimentaire ou médicamenteuse). Si des attitudes différentes se distinguent dans le domaine de la prévention et du dépistage selon les pays occidentaux considérés, l'incidence du cancer de la prostate continue de croître régulièrement (Soulié et al., 2004).

Le cancer de la prostate est le deuxième type de cancer le plus fréquent après le cancer du poumon et la principale cause de mortalité associée au cancer dans le monde chez les hommes. Une part importante des travaux en biologie du cancer se sont centrés sur l'étude des différentes étapes biochimiques de la transmission des signaux extra et intracellulaires vers le génome afin d'élucider quels processus affectent l'expression des gènes régulateurs de la croissance et de la survie des cellules. Ainsi que les voies RAS/MAPK et PI3K/AKT/mTOR, le P53 impliquées dans le contrôle de processus cellulaires fondamentaux tels que la prolifération, la croissance ou encore la différenciation cellulaire. La progression du cancer est le résultat des altérations de nombreuses molécules et des voies de signalisations.

La dépendance vis-à-vis les hormones sexuelles a été mise à profit pour le traitement de ce type de cancer. Ainsi le cancer de la prostate localisé peut être efficacement traité par chirurgie ou par radiothérapie. Pour la privation androgénique visant à bloquer la signalisation du récepteur des androgènes AR est un traitement initial très efficace. Malheureusement, après peu de temps, le cancer devient indépendant aux androgènes, très agressif et réfractaire aux thérapies hormonales conventionnelles (Devlin et Mudryj, 2009). Il est donc indispensable de chercher de nouvelles molécules qui soient plus efficaces, plus résistantes et à moindre effets indésirables. Les produits naturels représentent une riche source pour la découverte et le développement de médicaments préventifs et anticancéreux. Parmi ces produits on trouve les flavonoïdes qui occupent un grand intérêt dans les recherches grâce à ses effets anti-inflammatoires antioxydants et anti cancéreux.

La quercétine est un flavonoïde issu de produits naturels elle est largement répandue dans l'alimentation comme légumes verts, les oignons, le thé vert et les agrumes (Chen et Zhao., 2013). L'objectif du présent travail de recherche bibliographique s'articule autour de la physiopathologie et les mécanismes moléculaires impliqués dans cancer de la prostate et l'effet de la quercétine en tant que nouvelle thérapie anti cancéreuse via la consultation des travaux de recherche *in vitro* et *in vivo*.

Chapitre I

Physiologie de la prostate et les pathologies associées

I.1. Physiologie de la prostate

I.1.1. Anatomie

I.1.1.1. Anatomie descriptive

La prostate est la glande exocrine la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin. Elle est située au croisement des voies génitales et urinaires. Elle mesure environ 3 cm en longueur et 4 cm en largeur et pour une épaisseur de 2,5 cm, elle pèse 15 à 25 grammes à l'âge adulte lorsqu'elle est saine (figure 01) (Seisen et al., 2012).

La prostate est située dans l'espace sous péritonéal :

- au-dessous de la vessie
- au-dessus du plancher périnéal
- en avant du rectum entre les muscles élévateurs de l'anus.

La prostate est une glande de forme conique, elle comprend une base supérieure en rapport avec le col vésical et un apex inférieur reposant sur le plancher pelvien, en contact étroit avec le muscle releveur de l'anus. Elle présente, une face antérieure, une face postérieure et deux faces latérales. La face postérieure, aplatie, comparable à un « cœur de carte à jouer » est divisée par un sillon médian vertical. Elle est de couleur blanchâtre, ferme au toucher, élastique et régulière (Mc Neal, 1972; Seisen et al., 2012).

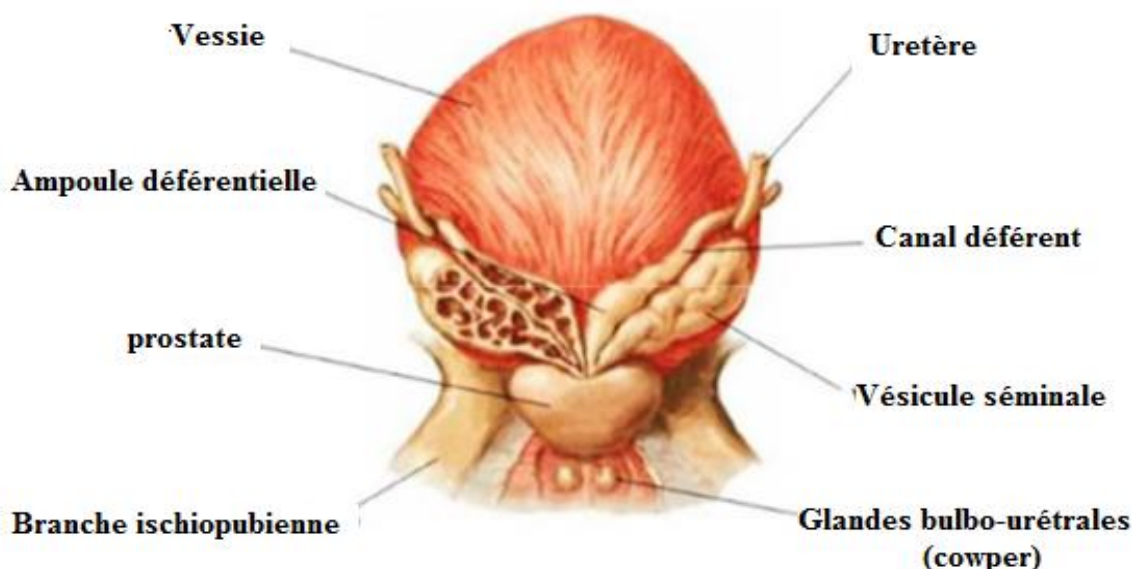


Figure 01 : Morphologie de la prostate (Netter, 2004)

I.1.1.2. Anatomie zonale

Le modèle anatomique actuellement reconnu est celui proposé par Mc Neal et al en 1968 (figure 02) établissant une anatomie zonale de la prostate qui se compose de :

➤ **la zone périphérique**

La partie postérieure de la prostate, accessible au toucher rectal, elle forme la plus grande partie de la prostate. Elle forme un disque de tissu dont les canaux rayonnent latéralement de l'urètre latéral et distal au Colliculus séminal (Mc Neal, 1981). C'est dans cette zone que la majorité des tumeurs survient (environ 70 %).

➤ **La zone de transition**

Constituée de deux lobes regroupant 5 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent à la partie terminale de l'urètre prostatique proximal en amont de l'angle urétral. C'est une partie glandulaire de la prostate, située au milieu de celle-ci entre la zone périphérique et centrale, elle entoure la partie de l'urètre proximal qui traverse la prostate. cette zone donne naissance à 25 % des adénocarcinomes (Seisen et al., 2012).

➤ **La zone centrale**

Elle se situe en arrière de la zone de transition, entoure les canaux éjaculateurs et forme la majeure partie de la base prostatique. Elle constitue 25 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent dans l'urètre prostatique distal à proximité du verumontanum (Seisen et al., 2012). Elle Siège de 5 % des cancers prostatiques (Mc Neal, 1981).

➤ **La zone du stroma fibromusculaire antérieur**

Située en avant de l'urètre prostatique, elle se développe à partir du col vésical en proximal et du sphincter strié en distal, elle est constituée de fibres musculaires lisses et striées mais elle est dépourvue de tissu glandulaire.

le cancer de la prostate recouvrant cette dernière est constituée d'une couche interne musculaire lisse qui contrôle le jet d'urine et l'éjaculation et d'une couche externe de collagène (Seisen et al., 2012).

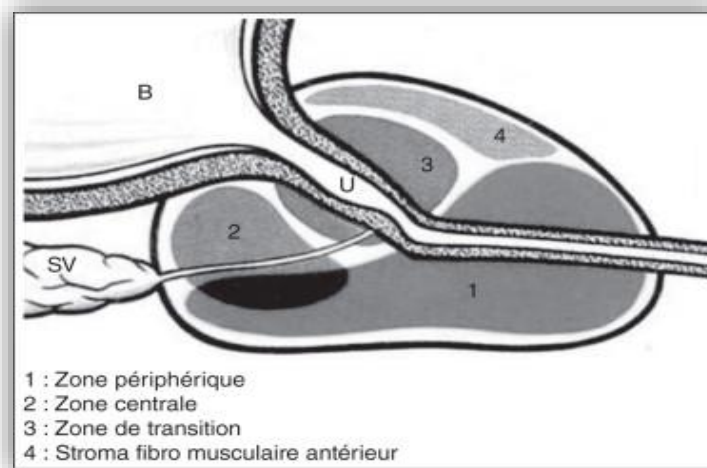


Figure 02 : Anatomie zonale de la prostate (Seisen et al., 2012).

I.1.2. La Fonction et histologie de la prostate

La prostate intervient dans la production du sperme et notamment du liquide prostatique, ce sont les vésicules séminales, situées en arrière de la vessie, au-dessus de la prostate, qui produisent la majeure partie du liquide séminal. Au moment de l'éjaculation, le liquide séminal se mélange avec les spermatozoïdes, qui proviennent des testicules et passent par des canaux déférents. Sur le plan histologique, la prostate est composée de l'épithélium prostatique séparé du stroma prostatique par une membrane basale (figure 03) (Cornu et Cussenot, 2011).

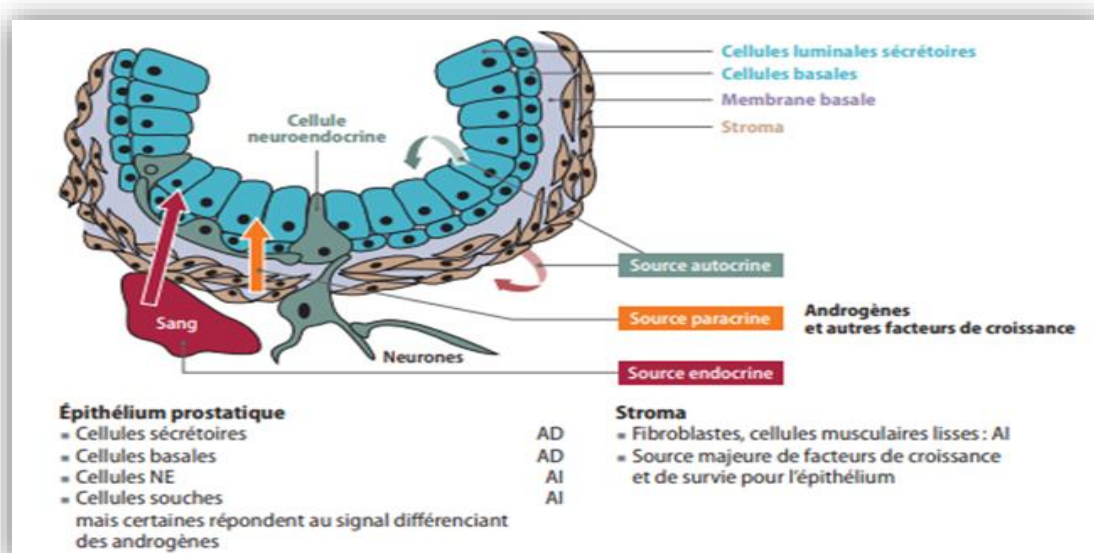


Figure 03: Histologie de la glande prostatique : les différents types cellulaires constituant la glande prostatique sont représentés avec les marqueurs spécifiques à chaque type cellulaire (Zerbib et al., 2011).

a) L'épithélium prostatique

Les glandes prostatiques matures comprennent trois types des cellules principales avec des cellules intermédiaires qui sont une transition entre les cellules épithéliales basales et les cellules sécrétrices (figure 04).

➤ Les cellules épithéliales basales

Les cellules épithéliales basales forment une couche régulière et continue entre la lame basale et les cellules sécrétrices. Elles expriment de nombreuses cytokératines. Elles sont considérées comme étant le compartiment prolifératif de la prostate (Bonkhoff et al., 1994 ; Huss et al., 2004) puisque ces cellules, androgéno-indépendantes, peuvent se différencier en cellules sécrétrices androgéno-dépendantes (Isaacs et Coffey, 1989).

➤ Les cellules épithéliales intermédiaires

Ces cellules constituent une population hétérogène exprimant une combinaison de marqueurs communs aux cellules épithéliales basales et sécrétrices. Elles sont donc un état intermédiaire entre les cellules non différenciées, que sont les cellules basales et les cellules différenciées, à savoir les cellules sécrétrices. Des analyses histochimiques ont permis de caractériser deux types de cellules intermédiaires en fonction des cytokératines celles qui expriment les cytokératines 5, 14 et 18 (van Leenders et al., 2000) et celles qui expriment uniquement les cytokératines 5 et 18 (Verhagen et al., 1988).

➤ Les cellules épithéliales sécrétrices

Ces grandes cellules cylindriques forment une monocouche de cellules androgéno-dépendantes. Ces cellules ne prolifèrent pas. Elles synthétisent et sécrètent les produits constitutifs du plasma séminal tels que le PSA (Prostate Specific Antigen), des phosphatases spécifiques de la prostate ainsi que des polyamines (Murphy et al., 1992). Leur viabilité et leur fonction sécrétoire sont dépendantes des androgènes (Cosset et al., 2008).

➤ Les cellules neuroendocrines

Les cellules neuroendocrines sont peu nombreuses et éparpillées entre la lame basale et la lumière de la glande. Elles sont androgéno-indépendantes (Abrahamsson, 1996) et sont considérées comme étant non prolifératives. En effet, ce sont des cellules différenciées n'exprimant ni récepteur aux androgènes (AR), ni Bcl-2. Ces cellules jouent probablement un rôle dans la croissance et la différenciation durant le développement prostatique et seraient impliquées dans la carcinogenèse (Di Sant'Agnes, 1998 ; Sciarra et al., 2003).

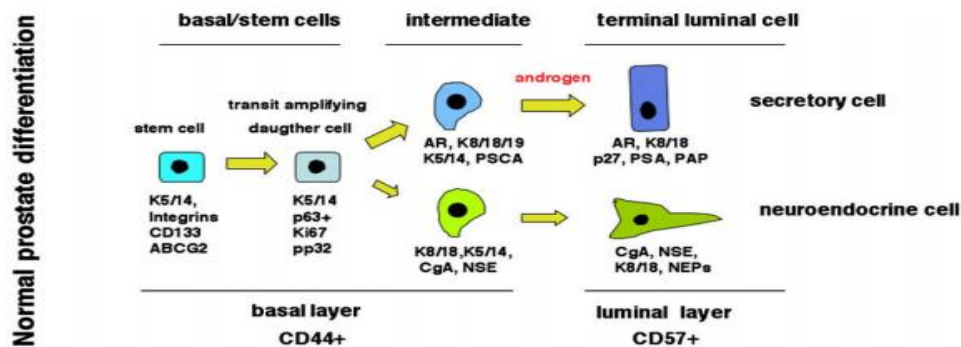


Figure 04 : Modèle de différenciation des cellules prostatiques (Zenzmaier et al., 2008).

b) Le stroma prostatique

Le stroma est constitué d'un enchevêtrement de fibroblastes et de cellules musculaires lisses. Grâce à leur contraction, les cellules musculaires assurent l'évacuation du liquide prostatique. Le stroma comprend également des cellules endothéliales, dendritiques, nerveuses et quelques lymphocytes (Marker et al., 2003). Ces cellules stromales sécrètent des facteurs de croissance, produisent la l'MEC et expriment le récepteur aux androgènes (AR), le récepteur aux œstrogènes, le récepteur adrénergique et la 5- α réductase. Toutes ces cellules, exceptés les fibroblastes, expriment l'AR et donc sont dites androgéno-dépendantes (Prins et al., 1991).

I.2. Physiopathologie de la prostate

Les pathologies de la prostate peuvent schématiquement être classées en deux groupes :

Les pathologies entraînant des modifications anatomiques et physiologiques

- bénigne : l'HBP
- maligne : le cancer de la prostate.

Les pathologies infectieuses de fréquence également importante

- prostatite aiguë.
- prostatite chronique.

I.2.1. Hypertrophie bénigne de la prostate HBP

L'hypertrophie bénigne de la prostate HBP est la plus fréquente des maladies tumorales bénignes affectant l'homme de plus de 60 ans. Sa fréquence augmente progressivement avec l'âge, avant 50 ans son incidence est très faible.

A partir de 50 ans, l'âge qui correspond à la deuxième poussée de croissance prostatique, la fréquence de l'HBP augmente. L'HBP c'est une tumeur bénigne qui ne dégénère pas en cancer, cependant le cancer de la prostate et l'adénome prostatique peuvent coexister chez un même patient. Elle engage rarement le pronostic vital cependant, elle impacte fortement sur la qualité de vie des patients (Vesely et al., 2003 ; Temml et al., 2003).

Anatomiquement, elle se caractérise par une augmentation de la taille de la prostate non due à un cancer, et par l'apparition de changements histologiques au niveau de la glande prostatique avec une hyperplasie de la zone transitionnelle de la prostate (Mc Neal, 1984).

I.2.2. La Prostatite

La prostatite est une inflammation de la glande prostatique chez l'homme généralement d'origine infectieuse, peut être associée à un adénome prostatique ou autres infections urinaires elle se caractérise par 4 types La prostatite bactérienne aiguë, la prostatite bactérienne chronique, syndrome de douleur pelvienne chronique (SDPC) et la prostatite inflammatoire asymptomatique (william et fairm, 1984).

I.2.3. Le cancer de la prostate

I.2.3.1. Carcinogénèse

La majorité des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes (90 % des cas), ils se développent à partir des cellules épithéliales qui constituent le tissu de revêtement de la prostate (Aksoy et al., 2004). La physiopathologie du cancer de la prostate est due essentiellement à l'acquisition d'anomalies dans la structure ou dans la fonction des gènes sous l'influence de nombreux facteurs carcinogène physique (rayonnement, ionisants), chimique (xénobiotiques) ou biologique (virus) . Ces derniers entraînent au niveau de l'ADN des mutations, des délétions ou des méthylations (Lonergan et al., 2011). Le cancer de la prostate 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 (figure 05).

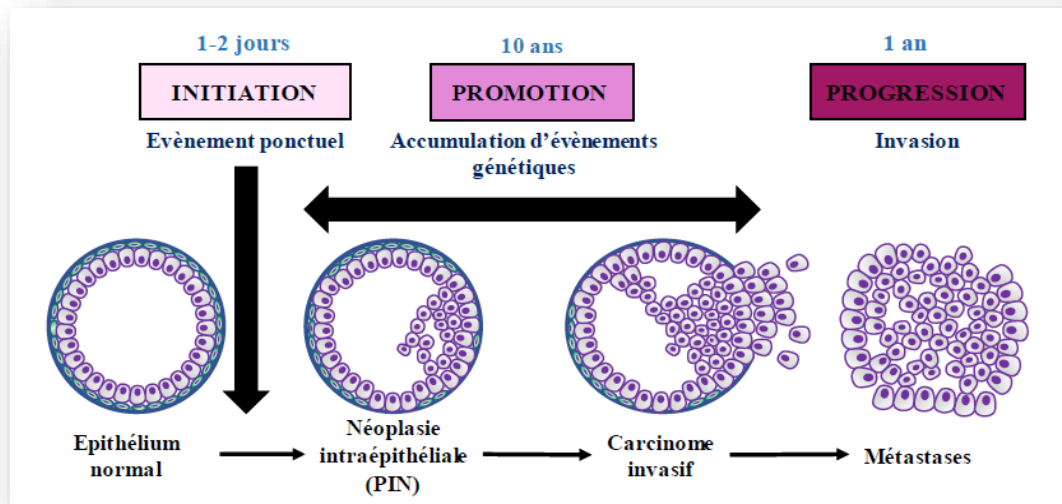


Figure 05 : Stades d'évolution du cancer de la prostate : Après une phase d'initiation marquée par un évènement ponctuel, l'étape de progression entraîne l'apparition de néoplasie intraépithéliale puis d'un carcinome invasif. Cette étape de progression est marquée par la perte de la couche de cellules épithéliales basales puis de la lame basale lors du carcinome invasif. Les cellules pourront alors envahir le stroma puis les circulations sanguines et lymphatiques, et forment des métastases dans d'autres organes (Abate-Shen and Shen, 2000).

I.2.3.2. Epidémiologie

Le cancer de la prostate est la deuxième tumeur maligne la plus 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 les hommes) en 2018 (Prashanth Rawla, 2019).

Selon les dernières données disponibles de l'Organisation Mondiale de la Santé, le cancer de prostate représentait 21 % des causes de mortalité en Algérie et un tiers des décès causés par des maladies non transmissibles dans la tranche d'âge 30–70 ans. Le nombre des cas de cancers notamment pour les cancers urologiques augmente d'année en année comme le confirment bien les données du registre du cancer de Sétif de 1986 à 2008 (Salah et al., 2014).

I.2.3.3. Les 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 la prostate.

- **Age**

Le risque de cancer survenant dans un tissu donné au cours de la vie est corrélé de façon très significative avec le nombre de divisions cellulaires des cellules souches présentes dans ce tissu. En effet, le nombre de répllication des cellules souches augmentent avec l'âge, le risque d'une répllication augmente également. Le cancer de la prostate est exceptionnel avant 45 ans et rare avant 50 ans. L'incidence et la mortalité spécifiques augmentent notablement avec l'âge, de manière beaucoup plus marquée que pour les autres cancers (Tomasetti et al., 2015).

- **Facteurs ethniques et géographiques**

La distribution géographique du cancer dans le monde indique que les taux les plus élevés d'incidence du cancer de la prostate sont aux Etats-Unis, en Europe (Norvège, Finlande, Suède, la France et Belgique), en Australie ainsi que certains pays de l'Afrique sub-saharienne alors que les taux les plus bas sont en Asie (Organisation Mondiale de la Santé, OMS).

- **Facteurs génétiques**

Environ 10% des cancers de la prostate sont attribués à des causes héréditaires avec un mode de transmission autosomique dominant (Carter et al., 1993). En effet, le risque de développer le cancer de la prostate est deux fois plus important lorsqu'il existe deux cas de cancer de la prostate dans la famille (Valeri et al., 1999).

- **Facteurs hormonaux, alimentaires et environnementaux**

Il semblerait que l'alimentation influence l'incidence du cancer de la prostate. Par exemple, le risque de cancer de la prostate dans les populations japonaises ou chinoises vivants aux Etats-Unis est plus important que dans celles du pays d'origine. L'alimentation dans ces pays est riche en soja, poissons, thé vert, qui auraient un rôle protecteur. En outre, la fréquence du cancer de la prostate au Japon a significativement augmenté depuis que ce pays a adopté les coutumes alimentaires des pays occidentaux (Gottschalk et al., 2005).

I.2.3.4. La classification histologique du cancer de la prostate

Parallèlement à ces grades histologiques, il existe une stadification clinico-radiologique du cancer de la prostate. Deux types de classifications permettant de stratifier le cancer de la prostate et d'évaluer leur agressivité afin d'adapter le traitement.

➤ **La classification TNM**

La dernière classification en date a été définie en 2002. Cette classification permet de classer les cancers de la prostate en fonction de leurs extensions (stade T), de la présence ou pas de métastases dans les ganglions avoisinant de la prostate (Stade N) et de la présence ou non de métastases à distance (Stade M) (figure06) (Hoedemaeker et al., 2000).

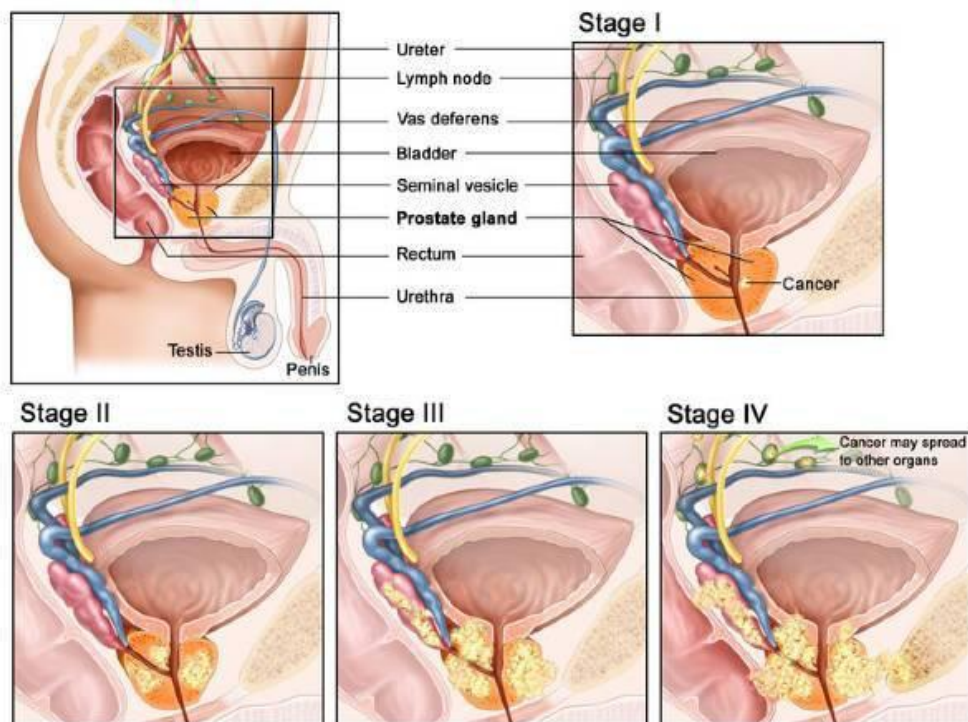


Figure 06 : Les stades TNM du cancer de la prostate (Hoedemaeker et al., 2000).

➤ **La gradation et le score de Gleason**

Ce système proposé en 1966 par D.F. Gleason est une classification histopronostique des cancers de la prostate. Aujourd'hui, il repose sur l'interprétation de la disposition architecturale de la prolifération tumorale observée à faible grossissement (objet×4 et/ou 10), sans tenir compte des aspects cytologiques de la tumeur. Seuls les deux grades architecturaux les plus représentés, allant du grade 1 le plus différencié au grade 5 le moins différencié, étaient pris en compte pour définir le score de Gleason (figure07) (Molinié Vincent, 2008).

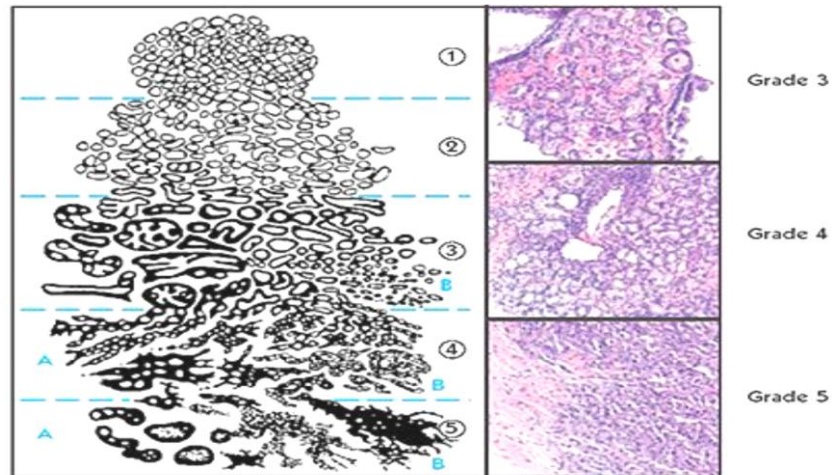


Figure 07 : Représentation des grades histologiques du cancer de la prostate (D'après Salomon, 2014)

Le premier chiffre correspond au contingent majoritaire :

- De 2 à 4: La tumeur est bien différenciée et donc moins agressive.
- De 5 à 7: Tumeur moyennement différenciée, l'agressivité est intermédiaire.
- De 8 à 10: Tumeur peu différenciée, donc agressive (Molinié Vincent, 2008).

I.2.3.5. Diagnostic

Le diagnostic et la décision thérapeutique sont basés sur le dosage du PSA, les données du toucher rectal, les données histologiques obtenues à partir des biopsies de prostate et l'imagerie.

a) l'antigène spécifique de prostate ou PSA (Prostate Specific Antigen)

C'est un marqueur sérique le plus utilisé pour le dépistage et le suivi du cancer de la prostate. Dans des conditions pathologiques telles que l'hypertrophie bénigne ou le cancer de la prostate, une augmentation du taux de PSA dans le 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 (Al Nakouzi Nader., 2011).

b) Le 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. 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 (Potter et al., 2001).

c) Imagerie

Le principale examen d'imagerie utile dans le diagnostic et le bilan d'extension locorégional du cancer de la prostate est l'IRM multiparamétrique (IRMmp) prostatique. Echographie endorectale n'a pas d'utilité dans le diagnostic, elle sert uniquement à guider les Biopsie. Les examens actuellement recommandés dans le bilan d'extension des cancers de la prostate de risque intermédiaire et élevé sont l'IRM mp, la scintigraphie osseuse, le TDM TAP (en cas de forme métastatique) et le PET scan à la choline (dans des cas sélectionnés). Ils permettent d'établir une classification TNM du cancer et de différencier les tumeurs localisées localement, évoluées ou métastatique (Terrier et al., 2017).

d) Biopsie

Les biopsies s'effectuent par voie transrectale ou transpérinéale, sous contrôle échographique endorectale. Lors d'une première série de BP, le nombre et la localisation des prélèvements sont systématisés de 12 à 18 au total, répartis au sein de la zone périphérique de la glande prostatique. L'urologue peut faire des prélèvements supplémentaires ciblés en cas de toucher rectal suspect ou anomalie à l'imagerie (zone suspectes vues à L'IRM mp). Une deuxième série de biopsie sera réalisée dans les 3 à 6 mois en cas de prolifération cellulaire glandulaire atypique, de lésions de prostatique intraépithélial néoplasie multiple (PIN), de toucher rectal suspect, de taux de PSA augmentant ou restant élevé (Terrier et al., 2017).

I.3. Les mécanismes moléculaires impliqués dans la carcinogénèse prostatique

Les mécanismes moléculaires impliqués dans la carcinogénèse prostatique, le développement et la progression du cancer de la prostate sont le résultat d'interactions complexes entre les cellules épithéliales et les fibroblastes / myofibroblastes, dans une série de processus dynamiques susceptibles d'être régulés par des hormones (Leach et Buchanan, 2017).

I.3.1. Rôle des récepteurs aux androgènes (AR) dans le cancer de la prostate

L'AR est un facteur de transcription dépendant du ligand qui contrôle l'expression de gènes spécifiques. Les ligands d'AR appartiennent à une famille d'hormones stéroïdes appelées androgènes et comprennent à la fois la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT) (figure 8) (Edwards et Bartlett, 2005).

Dans la prostate normale, en absence du ligand, le AR est cytoplasmique complexé avec des protéines chaperonnes, comme les HSP90 et 70 qui le maintiennent dans une conformation stable, inactive et de haute affinité pour le ligand (Leach et Buchanan, 2017).

La signalisation AR commence par l'internalisation cellulaire des androgènes circulants tels que la testostérone (T). Les androgènes se lient ensuite directement à l'AR avec une affinité variable, ou dans le cas de T peuvent être d'abord métabolisés en dihydrotestostérone (DHT) plus puissant via l'enzyme 5- α réductase qui se produit dans le cytoplasme. L'activation de l'AR entraîne également une altération de l'interaction avec les chaperons, permettant une translocation vers le noyau via un mouvement le long des microtubules. La nucléation culmine dans l'interaction de l'AR avec la chromatine, et finalement la régulation du profil de transcription cellulaire (Leach et Buchanan, 2017).

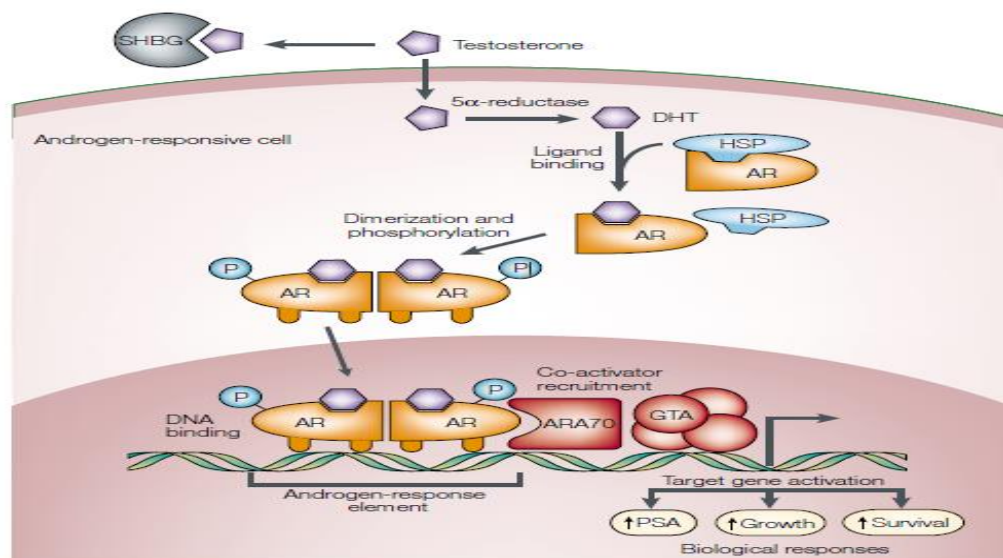


Figure 8 : Mécanisme de transduction de signal des AR (Brian et al., 2001).

Les androgènes, outre leur rôle dans le développement et l'homéostasie de la prostate adulte, tiennent une place prépondérante dans le développement et la croissance du cancer de la prostate.

Les cellules cancéreuses de la prostate, similaire aux cellules prostatiques normales, ont besoin d'androgènes pour se développer et survivre. La croissance du cancer de la prostate dépend du rapport entre le taux de prolifération cellulaire et le taux de mort cellulaire. Dans le cancer de la prostate, le taux de prolifération est supérieur à celui de la mort, entraînant une croissance nette continue. Les androgènes et l'AR sont les principaux régulateurs de ce rapport. Il y a plus de 70 ans Charles Huggins a démontré que la privation d'androgènes par Orchidectomie (ablation des testicules) provoquait une

régression du cancer de la prostate. L'augmentation des taux sériques de l'important biomarqueur PSA suggère que l'activité AR est élevée chez les patients atteints de cancer de la prostate (Tan et al., 2015).

De même, dans les modèles animaux de carcinogenèse prostatique, la présence d'androgènes est requise pour que le cancer puisse se développer (Pollard et al., 1991).

La grande majorité des cellules cancéreuses prostatiques exprime l'AR, le PSA de même que différentes cytokératines caractéristiques des cellules sécrétrices comme la cytokératine 8 et 18. Le cancer résulterait donc de la transformation des cellules sécrétrices. Contrairement aux cellules épithéliales de la prostate normale, la croissance androgéno-dépendante des tumeurs prostatiques ne dépend plus des andromédines secrétées par les cellules stromales mais de l'activation directe du AR des cellules cancéreuses par les androgènes (Gao et al., 2001 ; Litvinov et al., 2003 ; Vander Griend et al., 2009).

Les mécanismes par lesquels les androgènes stimulent la prolifération des cellules cancéreuses prostatiques montrent l'importance du AR dans l'entrée des cellules dans le cycle cellulaire et dans la réplication de l'ADN (Balk et Knudsen., 2008 ; D'Antonio et al., 2009). Contrairement aux cellules sécrétrices de la prostate normale, les cellules cancéreuses prostatiques semblent moins dépendre des androgènes pour leur survie (Heinlein et Chang., 2004).

➤ **Le mécanisme androgène- indépendant**

Parmi de nombreux facteurs de croissance extracellulaires, les cytokines, les récepteurs couplés aux protéines G, les kinases multiples et les isoformes récemment épissées alternativement du AR ont été impliqués dans la fonction indépendante des androgènes du AR. Deux cytokines, à savoir l'interleukine - 6 (IL - 6) et l'interleukine - 8 (IL - 8) ont été impliqués dans la fonction indépendante des androgènes du RA. IL-6 est exprimé dans plusieurs types de cellules et organes, y compris les leucocytes, les ostéoblastes, les cellules Leydig, du rein, du poumon, de la prostate, etc. Ostéoblastes dérivés IL-6 stimule la croissance humaine du cancer de la prostate par l'action d'AR. L'activation de Janus Kinase et du transducteur de signal et activateur des voies de transcription par IL-6 peut également être le résultat d'une inflammation chronique, ouvrant ainsi la voie au développement et à la progression du cancer de la prostate. De plus, IL - 6 est également montré pour moduler le recrutement différentiel du coactivateur AR p300 au complexe d'initiation de la transcription du gène cible AR en inhibant l'acétylation de l'histone acétyltransférase. Fait intéressant, cet effet de l'IL - 6 était indépendant des voies MAPK ou AKT suggérant des actions pléiotropes de l'IL - 6 dans le cancer

de la prostate sensible à la castration et résistant ce mécanisme présente dans la figure 09(Shukla et al., 2016).

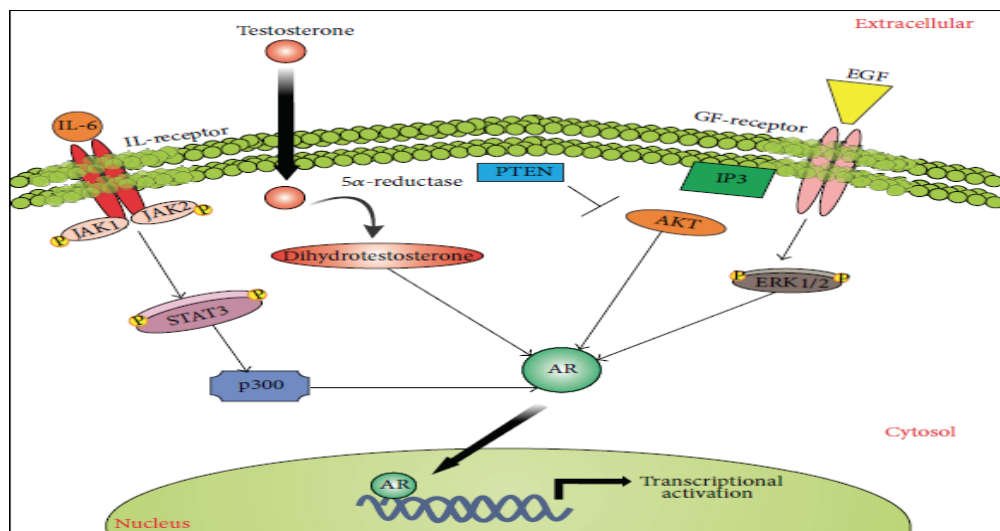


Figure 09: Les voies de signalisation androgènes –indépendant (Da Silva et al., 2013).

I.3.2. Dérégulation des voies de signalisation dans le cancer de la prostate

Une fois que le cancer de la prostate est devenu indépendant aux hormones, ce qui survient souvent après les thérapies d'ablation hormonale, il est difficile de le traiter efficacement. Le cancer de la prostate peut résulter de mutations et de la dérégulation de divers gènes impliqués dans la transduction du signal de régulation (Ex.PI3/AKT, PTEN, Akt, etc.) et du cycle cellulaire (Ex. P53, p21 Cip1, p27 Kip1, Rb, etc.)(Lee et al., 2008).

I.3.2.1. La voie PI3/AKT/mTOR

La voie phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)-AKT mammalian target of rapamycin (mTOR) est une voie de transduction du signal intracellulaire jouant un rôle majeur dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire. Elle peut être activée soit par activation exogène via les récepteurs tyrosine kinase, soit au niveau intracellulaire par mutations ou surexpressions des protéines impliquées dans cette voie (figure10) (Coutte et al., 2012).

La liaison des ligands conduit à des changements conformationnels induisant et stabilisant la dimérisation du récepteur. Cette dimérisation entraîne la transphosphorylation des résidus tyrosine kinase du domaine tyrosine kinase signifiant l'activation du récepteur, puis, en cascade, l'activation des effecteurs d'aval, dont la PI3K (Coutte et al., 2012).

La PI3K phosphoryle à son tour un phospholipide membranaire, le phosphatidylinositol 4, 5-biphosphate (PIP2) qui devient le PIP3. Le PIP3 sert de ligand pour recruter la protéine AKT à la

membrane où elle est phosphorylée et activée par la sérine thréonine kinase phosphatidylinositol 3-dependent kinase 1 (PDK1) (Coutte et al., 2012).

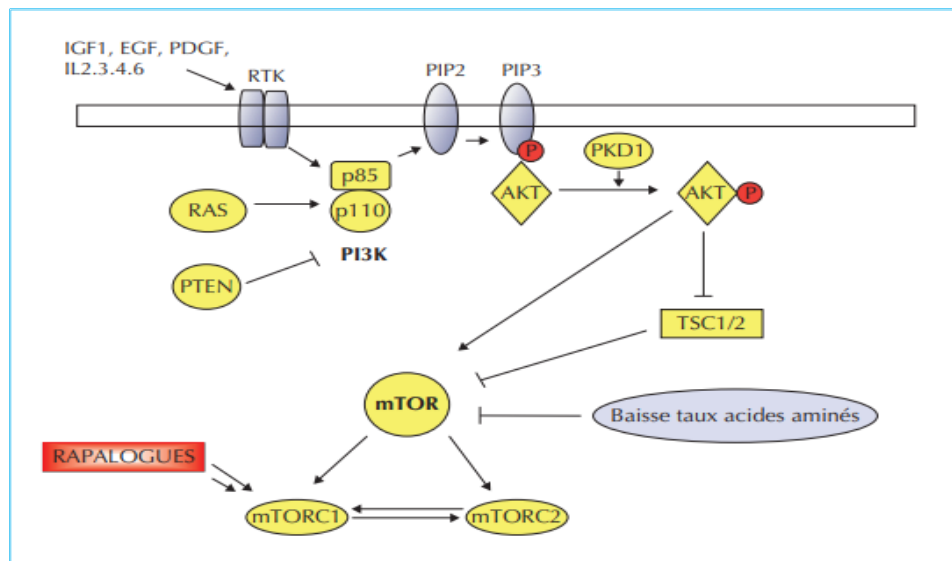


Figure 10 : La voie de signalisation phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)-AKT /mTOR (Coutte et al., 2012).

La voie PI3K/AKT/mTOR est fréquemment activée au cours des processus néoplasiques tel que le cancer de prostate. La dérégulation de cette voie peut résulter d'une activation endogène ou exogène. La mutation ou la surexpression de récepteurs tyrosine kinase peuvent induire une activation endogène de la voie PI3K/AKT/mTOR. Au niveau endogène, de nombreuses anomalies peuvent provoquer l'activation de mTOR, par exemple la perte de la fonction de PTEN, la mutation de PI3K, l'amplification d'AKT ou encore l'inactivation de TSC1 ou TSC2 (Coutte et al., 2012).

Les mutations et la perte de la fonction de PTEN ; gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 10q23 souvent altéré voire absent dans ce cancer. Cette inactivation induit, de façon dose dépendante, une progression du cancer en affectant des cibles clés telles que, en particulier, Akt ou mTOR (Pommery et al., 2005).

La perte de ce régulateur négatif de la voie PI3K provoque en effet une activation constitutive de la protéine Akt d'où la stimulation permanente de la survie et de la croissance cellulaire.

En plus de ce dysfonctionnement impliqué dans la prolifération, la protection vis-à-vis des stimuli pro-apoptotiques et la stimulation de la néoangiogénèse classiquement reportées dans de nombreux types de cancers. , des auteurs ont mis en évidence le rôle d' Akt dans la progression de la tumeur vers le stade d'androgéno-indépendance. Toutes ces conséquences de la dérégulation de la protéine Akt sont à relier au fait que cette sérine-thréonine kinase se situe à la jonction d'un grand nombre de voies

de signalisation, impliquant la stimulation de récepteurs à activité tyrosine kinase, et que l'intégration de ces signaux par Akt régule la phosphorylation de ses très nombreux effecteurs tels que NFkappa B, mTOR (Pommery et al., 2005).

I.3.2.2. La voie RAS/MAPK et le cancer de la prostate

Protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) comprennent une famille de kinases qui ont un rôle majeur dans la croissance tumorale et les métastases. Les MAPK peuvent être divisées en trois sous-familles: les kinases à régulation de signal extracellulaire (ERK), les kinases c-Jun N-terminales (JNK) et les MAPK p38 qui, avec les JNK, composent les voies de la protéine kinase activée par le stress. Toutes les MAPK ont été liées à la régulation du métabolisme intracellulaire, de l'expression des gènes, de la croissance et de la différenciation cellulaire, de l'apoptose et de la réponse au stress. Il existe un grand nombre de preuves indiquant que les altérations de la régulation des MAPK sont extrêmement importantes dans le développement du cancer (Berriguete et al., 2011).

L'activation de la voie MAPK est initiée par les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK).

Les protéines RAS sont des petites GTPase qui forment le lien essentiel entre le RTK et l'activation de la voie MAPK. La protéine RAS agit comme un interrupteur moléculaire : elle est "on" lorsqu'elle est liée au GTP (guanine triphosphate) et "off" quand elle est liée au GDP (guanine diphosphate) (Dumaz et Mourah, 2011).

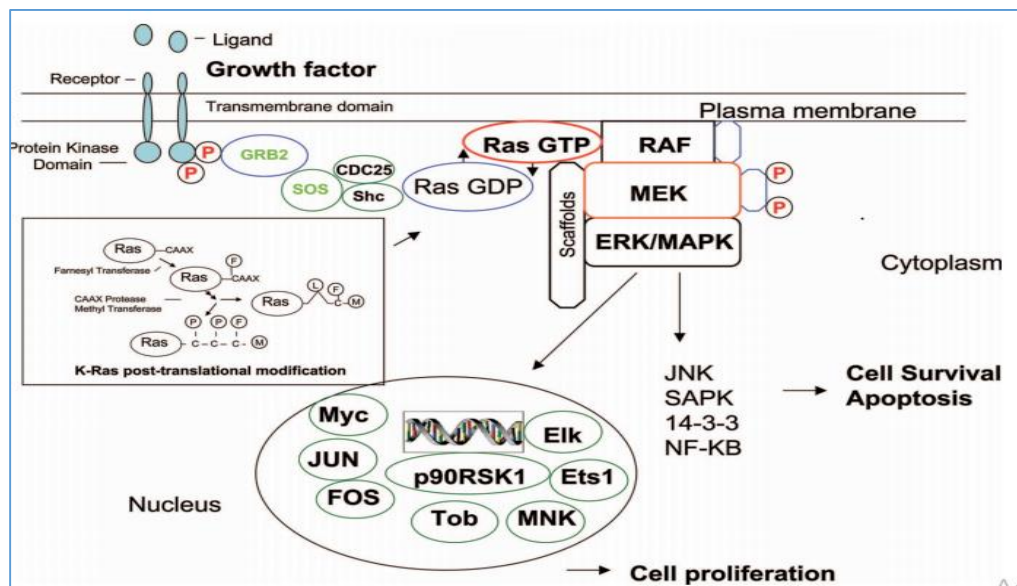


Figure 11 : voie de signalisation RAS /MAPK (Molina et Adjei, 2006).

Dans le cancer de la prostate, la voie RAS/MAPK est suractivée dans 43% des tumeurs primaires et 90% des métastases (Taylor et al., 2010). La voie de signalisation MAPK via ERK est fortement activée dans le cancer de la prostate, particulièrement dans les stades avancés, et est corrélée à un pronostic défavorable (figure 11) (Weber and Gioeli, 2004; Mukherjee et al., 2005). La dérégulation de l'activation de la voie RAS/MAPK dans le cancer de la prostate semble due principalement à une surexpression des facteurs de croissance (Culig et al., 1994). La production d'EGF et d'autres facteurs de croissance par les cellules cancéreuses prostatiques conduirait ainsi à une activation continue de la voie RAS/MAPK (boucle autocrine de l'EGF). Dans la prostate, l'EGF est normalement sécrété par les cellules liminales. Cependant, le récepteur EGFR est situé dans le compartiment épithélial au niveau de la membrane baso-latérale, sous les jonctions serrées, empêchant le récepteur d'être activé par cet EGF (Montano and Djamgoz, 2004).

Une des hypothèses pour l'activation autocrine du récepteur est que lors de la désorganisation du compartiment épithélial qui a lieu pendant la tumorigénèse, les jonctions serrées sont perdues et les cellules malignes peuvent donc s'auto-alimenter en facteurs de croissance. Cette boucle autocrine de régulation va ainsi s'affranchir des régulations paracrines venant du stroma. La dérégulation de la voie RAS/MAPK dans le cancer de la prostate fait également intervenir les régulateurs de la famille sprouty. Leur expression est diminuée dans 40% (Sprouty 1) et 70% (Sprouty 2) des cancers prostatiques. De plus, cette diminution est corrélée à la récurrence après prostatectomie radicale, suggérant un rôle protecteur de ces protéines vis-à-vis de la dissémination métastatique (Fritzsche et al., 2006).

I.3.3. Implication du stress oxydatif dans le cancer de la prostate

Le changement de l'équilibre pro-oxydant-antioxydant vers l'augmentation de la production de ROS dans le tissu prostatique de l'homme peut jouer un rôle majeur dans l'initiation de la carcinogenèse de la prostate. Des études expérimentales montrent que les androgènes, via leurs récepteurs, induisent un stress oxydatif aussi bien dans les cellules normales que dans les cellules prostatiques cancéreuses (paschos et al., 2013).

Cet effet pro-oxydant serait dû à leurs effets métaboliques mais aussi à l'activation des voies de signalisation pro-oxydatives. La production de ROS induite par les récepteurs aux androgènes est liée à l'augmentation des niveaux de Jun D; une protéine appartenant à la famille de facteurs de transcription de la protéine activatrice 1 qui inhibe la prolifération cellulaire et favorise la différenciation cellulaire (Gupta et al., 2012).

Les androgènes modulent également la production des ROS via l'augmentation de l'oxydation mitochondriale des acides gras et l'augmentation de l'activité de la NADPH-oxydase (paschos et

al., 2013). Outre les androgènes, le facteur de transcription érythroïde 2p45 (NF-E2) lié au facteur 2 (Nrf2) intervient dans l'expression des enzymes protectrices clés par le biais de l'élément de réponse antioxydante (ARE) dans le cancer de la prostate. Un autre composant majeur impliqué dans le maintien de l'équilibre redox dans la cellule est le système d'oxydoréduction du glutathion (Kumar et al., 2009).

La modification de la bioénergétique mitochondriale est considérée comme étant l'une des principales sources d'augmentation de la production de ROS, des mitochondries altérées et les mutations de l'ADNmt sous-tendent le développement du cancer de la prostate. Des études menées par de nombreux chercheurs ont montré des changements significatifs dans la sous-unité mitochondriale codée nucléaire IV de la prostate maligne par rapport à la prostate normale (Kumar et al., 2009).

I.3.4. Implication de l'apoptose et cycle cellulaire dans le cancer de la prostate

Lors de dommages à l'ADN par les radiations ou d'autres facteurs, p53 active p21 qui fonctionne dans la réparation de l'ADN. Au stade S du cycle cellulaire, l'ADN endommagé ne peut pas être réparé et p53 régule l'apoptose cellulaire. Il a été bien établi que le p53 est un gène suppresseur de tumeur et que des mutations de p53 se produisent dans 50% des cellules tumorales (Wan et al., 2018).

P53 engage les cellules dans le processus apoptotique via l'induction de certains gènes avec une spécificité avérée. Parmi ces gènes, on cite : killer1dr5, faslapo-1, pig3, puma et bax. (Ahmed Bettaieb, 2009). Les gènes PIG (p53 Inducing Genes) et le gène de la ferredoxin-reductase sont également activés par p53 (Hwang et al., 2001).

La protéine PIG3 entraîne la production de ROS, qui causent des dommages mitochondriaux et la ferredoxin reductase sensibilise les cellules aux radicaux oxygénés ce qui induit l'apoptose (Polyak et al., 1997).

D'autres gènes, dont l'expression est activée par p53, codent pour des protéines qui interagissent avec la mitochondrie, comme p53AIP (Matsuda et al., 2002) ou pour les membres pro-apoptotiques de la famille BCL-2 : BAX, BOK (Yakovlev et al., 2004).

Bcl2 anti-apoptotique est couramment surexprimée dans le carcinome prostatique (Krajewska et al., 1996). Les androgènes favorisent son expression (Berchem et al., 1995) et les patients ayant un rapport Bcl2/Bax élevé ont un risque accru de ne pas répondre à la radiothérapie. L'altération de l'apoptose suite à une surexpression des Bcl2 a été également liée aux métastases et la progression du cancer vers un état androgéno-indépendant (Coffey et al., 2001).

Chapitre II

Traitement de cancer de la prostate

Face à un cancer, les traitements sont choisis au cas par cas. Chaque malade doit être pris en charge par une équipe médicale pluridisciplinaire spécialisée, ayant une grande expérience dans le traitement de ce type particulier de cancer.

Un schéma de traitement ou de surveillance est établi en fonction du stade et du degré d'agressivité de la maladie, de l'âge et de l'état général du patient.

Les traitements visant la guérison définitive du patient sont appelés traitements curatifs. On parle de traitements palliatifs lorsque le but est de stopper ou de ralentir l'évolution de la maladie et/ou de soulager les symptômes.

Les traitements qui peuvent être mis en œuvre pour prendre en charge le cancer de la prostate sont les suivants :

II.1. Traitement de cancer de prostate localisé

II.1.1. Prostatectomie totale

Au cours des dernières décennies, des améliorations significatives ont également été apportées aux techniques chirurgicales et radiologiques utilisées pour traiter le cancer localisé de la prostate. La prostatectomie permet l'ablation totale de la prostate et des vésicules séminales. Elle n'est utilisée que pour les tumeurs encore confinées à la glande prostatique. Elle permet ainsi d'éliminer le cancer de la prostate et d'éviter tout risque de récurrence. De plus, les chirurgiens essaient de préserver les nerfs érecteurs qui passent au contact de la prostate, la préservation de ces nerfs permettant de diminuer le risque d'impuissance post-opératoire. La prostatectomie radicale réduit la mortalité spécifique et globale, les risques de métastases et de progression locale (Walsh, 2005 ; Samuel et al., 2002).

II.1.2. La radiothérapie

La radiothérapie est une méthode de traitement utilisant les rayonnements ionisants. On distingue plusieurs formes de radiothérapie, dont l'efficacité varie selon le type et la localisation de la tumeur deux types de radiothérapie :

La radiothérapie externe : c'est un traitement couplé avec Prostatectomie ou l'hormonothérapie consiste en l'irradiation de la tumeur ou du lit chirurgical à l'aide de rayons à haute énergie, Différentes technologies peuvent être utilisées pour la RT, soit la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

Curiethérapie (CuT) : deux types de traitement sont utilisés, soit à faible débit de dose et à haut débit de dose. La CuT à faible débit de dose est normalement envisagée pour les patients atteints d'une tumeur à faible risque d'évolution, ou à risque intermédiaire d'évolution. Elle consiste en l'insertion d'implants permanents radioactifs dans la tumeur. Soit une source d'iode 125 ou L'irridium-192, est

très souvent employé dans le cas de la CuT à haut débit de dose pour le traitement d'un cancer localisé à risque d'évolution faible, intermédiaire ou élevé (Samuel et al., 2002).

II.1.3. Cryothérapie

La cryothérapie est une stratégie de traitement où un froid extrême est appliqué pour détruire les tissus anormaux ou malades, y compris les tumeurs de la prostate. Dans cette stratégie, le liquide surfondu est pulvérisé sur le tissu malade en utilisant de l'azote liquide comme solution de refroidissement. Pour le traitement du cancer localisé de la prostate à faible risque, la cryothérapie focale est apparue comme une option moins morbide, et évidemment un concept intéressant (Chen et Zhao., 2013).

II.2. Traitement de cancer de prostate localisé

II.2.1. L'hormonothérapie

Le cancer de la prostate est androgéno-dépendant dans 80 % des cas les hormones stimulent la croissance des cellules cancéreuses. La diminution de l'action des androgènes peut être obtenue par plusieurs voies.

II.2.2.1 Ablation des testicules

La castration chirurgicale peut être réalisée par l'exérèse des deux testicules (orchidectomie) ou par l'exérèse de la pulpe testiculaire, laissant en place l'albuginée (pulpectomie). Cette intervention simple supprime de façon immédiate et définitive la source testiculaire des androgènes, soit 95 % de ceux-ci. Après castration chirurgicale, le taux minimal de testostérone est atteint en trois à 12 heures. Aujourd'hui la castration chirurgicale, méthode la plus efficace et la plus économique pour effondrer la testostéronémie, est progressivement abandonnée au profit de l'utilisation des agonistes ou des antagonistes de la LHRH (Samuel et al., 2002).

II.2.2.2. Antagoniste de LH-RH

L'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH), aussi appelée gonadolibérine (GnRH), est produite par une région du cerveau nommée hypothalamus. Cette hormone stimule la sécrétion de lutéinostimuline (LH) par l'hypophyse et la LH à son tour active la production de testostérone par les testicules. Les antagonistes de la LHRH sont des médicaments qui inhibent la production de LH par l'hypophyse. Les testicules cessent à leur tour de produire de la testostérone. La diminution du taux de testostérone survient habituellement plus rapidement avec les antagonistes de la LH-RH qu'avec les analogues (Klotz et al., 2008 ; Frampton et Lyseng., 2009).

II.2.2.3. Anti-androgène

Ce sont des substances capables de bloquer l'action de la testostérone au niveau des organes cibles, en particulier la prostate. Les anti-androgènes sont souvent utilisés en combinaison avec la castration chirurgicale ou la prescription d'analogues de la LH-RH car ils bloquent ainsi la petite part de

sécrétion de testostérone due aux glandes surrénales. Cette combinaison est appelée blocage androgénique complet. On distingue 2 catégories d'anti-androgènes :

- Les anti-androgènes stéroïdiens (AAS)
- Les anti-androgènes non stéroïdiens (AANS) (Belkhaima., 2007).

II.2.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie n'est pas considérée comme le moyen très efficace contre le cancer de la prostate. En fait, avant le milieu des années 90 du siècle dernier, on pensait que la chimiothérapie n'était pas bénéfique pour le cancer de la prostate. Cependant, après cette période, l'utilisation de la chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer de la prostate réfractaire aux hormones a montré des améliorations significatives de la douleur et de la qualité de vie, ainsi qu'une diminution du taux de PSA. Les médicaments chimiothérapeutiques couramment utilisés comme traitements du cancer avancé de la prostate comprennent la mitoxantrone, la doxorubicine, la vinblastine, le paclitaxel, le docétaxel (Chen et Zhao., 2013). Le problème de ce traitement est que la chimiothérapie cible les cellules en prolifération et détruit également les cellules des tissus en renouvellement permanent (la peau, les muqueuses et les cellules sanguines). De plus, la chimiothérapie est moins efficace pour le cancer de la prostate que pour d'autres cancers car les cellules cancéreuses de la prostate prolifèrent moins rapidement que d'autres types de cellules cancéreuses (Gharieb katia, 2017).

II.2.3. Stratégies préventive

Comme de nombreux autres troubles, les interactions entre la susceptibilité génétique individuelle et le style de vie le sol, y compris l'alimentation, sont responsables de la causalité du cancer. La modification du régime alimentaire est un moyen important de prévenir le cancer, car certains facteurs alimentaires peuvent diminuer le risque cancérigène alors que d'autres pourraient l'augmenter. Éviter un taux élevé de lipides et de cholestérol peut aider à contrôler ou prévenir le cancer de la prostate, car les graisses alimentaires et le cholestérol jouent un rôle important dans le développement du cancer de la prostate (Chen et Zhao., 2013).

Jusqu'à présent, les données liant une consommation excessive de cholestérol, les taux de cholestérol circulant et le risque de cancer de la prostate ont été controversées, même si des études suggèrent un impact du cholestérol dans le développement de CaP de haut grade (Lobaccaro et al., 2013). À l'inverse, Platz et al ont souligné qu'un taux «faible» de cholestérol circulant (<200 mg / dL) était associé à une réduction du risque de développer un cancer de la prostate de haut grade (Platz et al., 2009). Enfin, le cholestérol circulant augmente la taille de la tumeur des xénogreffes LNCaP dans un modèle murin, ainsi que la synthèse intra-tumorale des androgènes (Mostaghel et al., 2012).

Le cancer à une résistance au traitement anticancéreux qui devient moins efficace et plus nocif pour cela les chercheurs utilisent les produits naturels (phytothérapie) qui possèdent un effet anticancéreux sur la majorité des types de cancer.

La phytothérapie consiste à utiliser des plantes comme médicaments pour rétablir et conserver l'homéostasie de l'organisme. Plus de 80 % de la population mondiale l'utilisent pour les divers problèmes de santé (Farnsworth et Kass, 1986). Plusieurs études scientifiques ont confirmés les bienfaits des plantes médicinales dans la guérison ou le soulagement de plusieurs maladies y compris le cancer. En effet, un nombre important d'études *in vitro* ont montré que les extraits bruts, aqueux ou hydro-alcooliques, de quelques plantes médicinales exercent un effet cytotoxique sur différentes lignées de cellules cancéreuses prostatiques (Shahnjayla et al., 2012; Zintle et al., 2019).

Chapitre III

*Flavonoïdes : rôle et implication
dans le cancer*

Parmi les nombreux produits végétaux, la superfamille de flavonoïde joue un rôle central par son grand nombre de molécules (plus de 6000) et aussi par le rôle que ces produits occupent dans la physiologie normale des plantes. Ils sont retrouvés dans l'alimentation humaine quotidienne composée de légumes verts, d'oignons, de fruits (Chabot et al., 2010).

III.1. Définition des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des métabolites végétaux secondaires qui appartiennent à la famille des polyphénols, impliqués dans plusieurs processus biologiques (la germination, la protection contre les UV, les insecticides) (Chabot et al, 2010) et sont également capables de moduler l'activité de certaines enzymes et de modifier le comportement de plusieurs systèmes cellulaires, suggérant qu'ils pourraient exercer une multitude d'activités biologiques, notamment des propriétés antioxydantes, vasculoprotectrices, antihépatotoxiques, anti-allergiques, anti-inflammatoires, anti-ulcéreuses et même antitumorales significatives (Ghedira, 2005).

III.2. Structure chimique et classification des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont un groupe de substances de faible poids moléculaire basé sur le noyau 2-phénylchromone. Ils sont biosynthétisés à partir de dérivés d'acides acétiques / phénylalanine au moyen de la voie de l'acide shikimique (Wang et al., 2017).

Les flavonoïdes sont composés de 15 atomes de carbone comprenant 2 cycles de 6 atomes de carbone liés par une chaîne à 3 carbones (cycles A et B). À l'exception des chalcones et des aurones, le pont à 3 atomes de carbone forme généralement un cycle benzo- γ -pyrone (cycle C). Tous les flavonoïdes sont classés en fonction des substituants rencontrés sur les différents cycles et du degré de saturation du cycle C (Chabot et al., 2010).

On distingue trois classes de flavonoïdes: les flavonoïdes (ou 2-phénylbenzopyranes), les isoflavonoïdes (ou 3-phénylbenzopyranes) et les néoflavonoïdes (ou 4-phénylbenzopyranes). Les flavonoïdes sont en outre classés en fonction de la structure de l'hétérocycle C (le cas échéant), dans les groupes suivants: flavones, flavanones, flavanes, flavonols, chalcones et anthocyanidines (figure12) (Chabot et al., 2010).

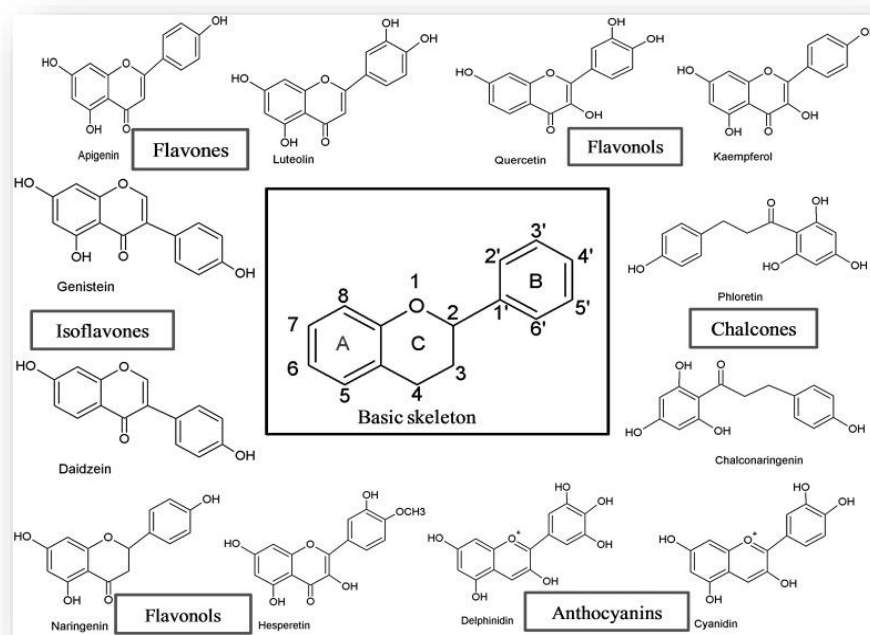


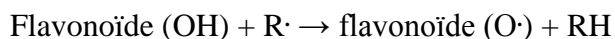
Figure 12. Structure des flavonoïdes (aglycones) et position des principaux substituants (Panche et al., 2016).

III.3. L'intérêt biologique des flavonoïdes

Les flavonoïdes présentent de nombreuses activités biologiques. Certains ont des activités hépatoprotectrices, diurétiques, vasodilatatrices, antibactériennes, chimioprotectrices, anti-inflammatoires, antidiabétiques, inhibitrices de l'aldolase reductase et antiallergiques (Kumar et Pandey, 2013 ; Panche et al., 2016).

III.3.1. Activité antioxydante

Les flavonoïdes sont très connus par leur propriété antioxydante qui est largement étudiée et qui est fréquemment citée comme étant la propriété clé de la prévention et / ou la réduction du stress chronique qui est en lien direct avec plusieurs maladies. En effet les composés peuvent exercer leurs activités antioxydante via plusieurs mécanismes. Ils sont capables de piéger directement les ROS grâce à leurs groupements hydroxyles. Les flavonoïdes sont oxydés par des radicaux, ce qui donne un radical plus stable et moins réactif (Nijveldt et al., 2001).



L'action flavonoïde est médiée aussi par l'inhibition des enzymes impliquées dans la génération de ROS (glutathion S transférase, la NADH oxydase), ou par une augmentation des taux d'enzymes antioxydantes et détoxifiantes (glutathion peroxydase (Izzo et al., 2020).

III.3.2. Activité anti-inflammatoire

In vitro, plusieurs flavonoïdes sont capables de modifier le métabolisme de l'acide arachidonique plaquettaire. C'est ainsi que la myricétine et la quercétine bloquent l'action des cyclo-oxygénase (COX) et lipoxygénase à des concentrations relativement élevées.

La COX est une enzyme endogène qui catalyse la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines et thromboxanes. L'enzyme existe sous deux isoformes, COX-1 et COX-2. La fonction de COX-2 est de synthétiser des prostaglandines pour l'induction de l'inflammation et de la douleur. Les études réalisées *in silico* en utilisant des méthodes sur les modes de liaison des flavonoïdes avec COX-2 ont exploré que certains flavonols et flavones contenant une double liaison 2, 3 peuvent agir comme inhibiteurs préférentiels de COX-2. Ces observations ont été trouvées pour les classes de flavonol, flavone et flavanone ou isoflavone (Panche et al., 2016).

III.3.3. Interaction avec les systèmes enzymatiques

Plusieurs flavonoïdes, dont la quercétine, entraînent une réduction des lésions d'ischémie-reperfusion en interférant avec l'activité inductible de l'oxyde nitrique synthase (Nijveldt et al., 2001). Des études montrent qu'un certain nombre de flavonoïdes ont été rapportés pour leur activité anti-cholinestérase. L'acétylcholinestérase (AChE) est une enzyme clé du système nerveux central et son inhibition conduit à une augmentation des taux d'acétylcholine neurale, qui est l'une des thérapies pour le soulagement symptomatique de la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Par conséquent, l'inhibition des cholinestérases est l'un des objectifs centraux du développement de médicaments pour lutter contre la maladie d'Alzheimer (Panche et al., 2016).

III.3.4. Activité anticancéreuse des flavonoïdes

Plusieurs observations ont suggéré que les flavonoïdes naturels ont des effets inhibiteurs de croissance sur divers types de cellules cancéreuses médiées par différentes cibles moléculaires et agissant par diverses voies métaboliques (Sak, 2014). En plus, l'effet anticancéreux des flavonoïdes observé *in vitro* a été confirmé par plusieurs études épidémiologiques. Ainsi, il a été démontré que la consommation des flavonoïdes diminue le risque et l'incidence de plusieurs types de cancers à savoir le cancer du sein (Bosetti et al., 2005; Fink et al., 2007), le cancer du poumon (Le Marchand et al., 2000), le cancer de la prostate (Knekt et al., 2002), le cancer de l'estomac (Closas et al., 1999) et le cancer du rectum (Arts et al., 2001). Ces études ont montré que les composés polyphénoliques peuvent inhiber les différents stades du cancer (initiation, promotion et progression) en déclenchant la cascade pro-apoptotique par augmentation de l'expression de certains composants apoptotiques (Arts et al., 2001).

Tableau 1: Propriétés anticancéreuses, *in vitro* et *in vivo* de quelques flavonoïdes.

Flavonoïdes	Cibles	Actions	Références
Quercétine, kaempférol, apigénine, lutéoline.	Cellule Jurkat T, MDA-MB-231.	- Mort par apoptose des cellules Jurkat T. - Inhibition de la croissance des cellules MDA-MB-231 xéno greffées dans des souris et inhibition de la croissance des tumeurs.	Chen et Dou, 2008.
Quercétine	Cellules cancéreuses SKBr3, MDA-MB-453, HeLa.	- Activité antiproliférative et arrêt de cycle cellulaire en phase G1.	Jeong et al., 2009.
Quercétine, fisétine, myricétine, lutéoline naringine.	- Cellules cancéreuses HEP2 et CK2.	- Effet cytotoxique	Durgo et al., 2007
Rutine	- Cellules Leucémiques murines WEHI-3.	- Inhibition de la croissance des cellules WEHI-3 à des souris BALB C.	Lin et al., 2009.
Kaempférol, Kaempférol-3-O-Dglucoside, naringénine.	- Cellules cancéreuses MCF-7	- Activité antiproliférative.	Susanti et al., 2007.

Chapitre IV

Effet de la quercétine sur la progression tumorale prostatique

La chimiothérapie est souvent utilisée pour traiter le cancer de la prostate avancé, soit seule, soit en association avec des modalités thérapeutiques. Cependant, les patients développent souvent une résistance qui peut entraîner une mauvaise réponse thérapeutique et une rechute de la maladie. Par conséquent, de nouveaux agents sont nécessaires de toute urgence pour améliorer le résultat thérapeutique du cancer de la prostate avec des effets secondaires minimes. À cet égard, un grand intérêt est porté aux agents naturels tels que les flavonoïdes qui ont été utilisés pour déterminer leurs propriétés anticancéreuses dans différents types de cancer. Les flavonoïdes sont considérés parmi les molécules bioactives les plus importantes et parmi elles la quercétine.

IV.1. Définition de la quercétine

La quercétine est un bioflavonoïde qui possède des propriétés anti-oxydantes présentes dans notre alimentation, y compris les légumes verts, les baies, les oignons, le persil, les légumineuses, le thé vert et les agrumes (Ward et al., 2018) . La structure est montrée dans la figure 13

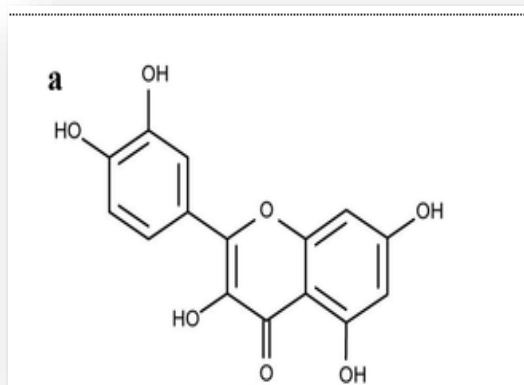


Figure 13: Structure chimique de la quercétine (Pratheeshkumar et al., 2012).

La présente recherche bibliographique est dédiée à la capacité anticancéreuse de la quercétine contre le cancer de la prostate. Plusieurs recherches ont étudié l'effet de la quercétine sur la progression tumorale prostatique et ce sur les cellules PC-3 et LNCaP *in vitro* et *in vivo* [Xing et al., 2001; Vijayababu et al., 2006; Lee et al., 2008; Kumar et al., 2011; Senthilkumar et al., 2011; Liu et al., 2012 ; Pratheeshkumar et al., 2012 ; Yang et al., 2015 ; Kapur et al., 2018; Ward et al., 2018; Lu et al., 2020].

IV.2. L'étude de l'effet de la quercétine sur la progression tumorale prostatique**a) Lignée Cellulaire de cancer de la prostate (PC-3)**

La lignée PC-3 a été obtenue à partir de métastases vertébrales prélevée dans les heures suivant la mort en 1979 d'un patient de 62 ans porteur d'un cancer de la prostate androgéno-indépendant. Ces cellules sont androgéno-indépendantes n'exprimant ni AR ni PSA. Elles sont aneuploïdes, contiennent 60 chromosomes et ont un temps de dédoublement de 33 heures.

Leur croissance autonome est principalement dûe à de hauts niveaux d'expression de TGF α et EGF-R. Elles expriment une p53 aberrante et ont un PTEN muté (Zabaiou, 2017).

b) Lignée Cellulaire de cancer de la prostate (LNCaP)

Les cellules LNCaP ont été isolées à partir de métastases lymphatiques d'adénocarcinome humain. Ce sont des cellules sensibles aux androgènes qui expriment AR et PSA. AR est muté (mutation T877A au niveau de la séquence codante de AR) et répond à plusieurs stéroïdes non androgéniques. Son temps de dédoublement varie entre 60 et 70 h. Les LNCaP se caractérisent aussi par l'inactivation de PTEN et l'expression des cytokératines 8, 18 et 20 ainsi que de la p53 (Zabaiou, 2017).

IV.2.1. La croissance et la progression tumorale prostatique

Selon l'étude menée par Yang et al (2015), les Cellules PC-3 utilisées au nombre de 5×10^5 ont été mises en suspension dans 100 μ l de PBS et ont été inoculés par voie sous-cutanée dans le flanc droit des souris nues mâles BALB / c âgées de 4 à 6 semaines. Lorsque le volume de la tumeur de la xénogreffe a augmenté environs 100 mm³. Ils sont divisés en : groupe témoin véhicule, et trois groupes traités par la quercétine 25, 50 et 75 mg / kg après 4 semaines de traitement les animaux sont sacrifiés et les tumeurs excisées sont pesées et les résultats sont présentés dans la figure 14 (Yang et al., 2015).

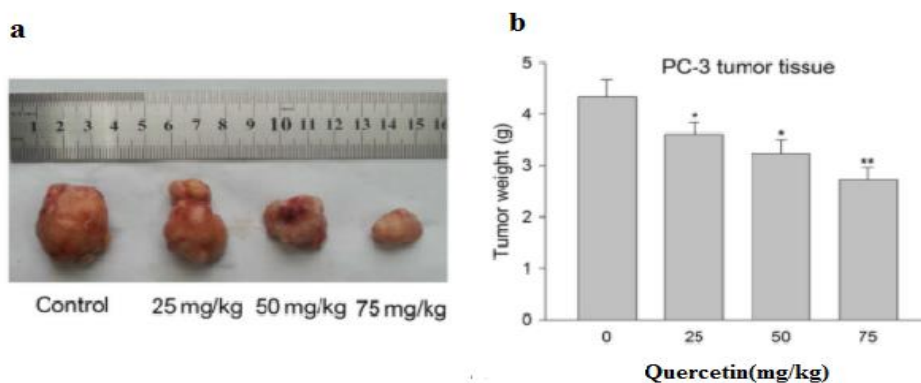


Figure 14 : Poids des tumeurs de xénogreffe PC-3 traité par la Quercétine a) Photographie des tumeurs. b) Histogramme des poids tumoraux (Yang et al., 2015).

Les tumeurs de xénogreffe PC-3 étaient plus petites dans le groupe de traitement par la quercétine 25 mg / kg que le témoin véhicule, et l'inhibition était plus remarquable lorsque la quercétine était appliquée à une dose plus élevée. La quercétine inhibe la croissance tumorale de la xénogreffe PC-3 (Yang et al., 2015).

IV.2.2. Effet sur la prolifération cellulaire

Ward et ses collaborateurs ont confirmé l'effet anti-prolifératif de la quercétine par le test MTT utilisé pour la mesure de l'activité métabolique cellulaire en tant qu'indicateur de la viabilité. Ce test colorimétrique est basé sur la réduction d'un sel de tétrazolium (jaune) en cristaux de formazan (violets). Les cellules ont étéensemencées à une densité de 1×10^4 cellules par 100 μ L dans une plaque à 96 puits. Après une période d'incubation de 24 h à 37 ° C, les cellules ont été traitées avec diverses concentrations de quercétine (5, 10, 20, 40, 80 et 160 μ M) à des périodes de 24, 48 et 72 h les résultats présentés dans la figure 15 :

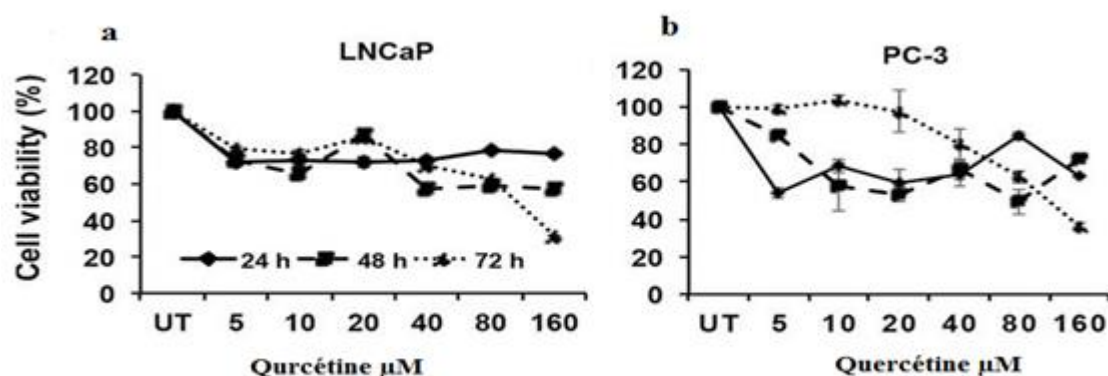


Figure 15 : Effet de la quercétine sur la viabilité des cellules PC-3 et LNCaP (Ward et al., 2018).

Le traitement à la quercétine a significativement diminué la viabilité cellulaire des cellules de cancer de la prostate (LNCaP, et PC-3) de manière dépendante du temps et de la dose (Ward et al., 2018).

L'étude du potentiel cytotoxique de la quercétine sur les lignées prostatiques LNCaP et PC-3 a été étudiée en comparaison avec un agent chimiothérapeutique le docétaxel de la famille des taxanes dont l'action antitumorale provient de l'inhibition de la dépolymérisation des microtubules.

Les cellules PC-3 ou LNCaP soit résistantes ou non aux docétaxel sont traitées par différentes concentrations de quercétine pendant 24 h, par la réalisation de test de CCK-8 dont le principe est de mettre en évidence l'activité de déshydrogénases mitochondriales des cellules vivantes qui transforment les sels de tétrazoliums de couleur bleue en formazan de couleur orange (Lu et al., 2020). Le résultat est montré dans la figure 16 ci-dessous :

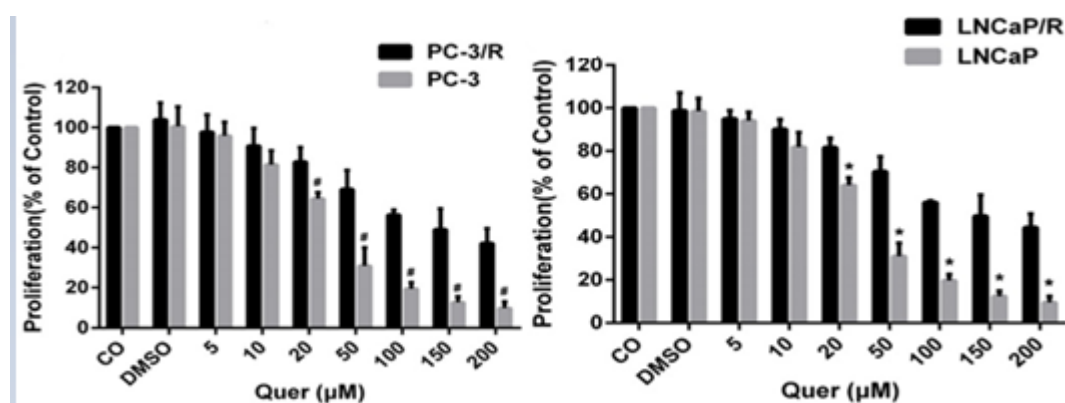


Figure 16 : Effet de la quercétine sur la prolifération cellulaire PC-3 et LNCaP in vitro (normales et résistantes au docétaxel) (Lu et al., 2020).

Les deux types des cellules de cancer de la prostate traités avec diverses concentrations de quercétine ont montré une diminution de la viabilité cellulaire de façon dose dépendante. Cette diminution est plus significative ($p < 0.05$) pour les cellules non résistantes au docetaxel (Lu et al., 2020).

Pour analyser l'effet de la quercétine *in vivo* sur la progression tumorale, Yong et al ont réalisé un modèle animal de xénogreffe de PC-3 et LNCaP chez la souris nues mâles BALB/c, le traitement par la quercétine a été effectué à la dose de 75mg/kg au jour par voie intrapéritonéale pendant 4 semaines. Après le sacrifice, les auteurs ont relevé l'effet anti-prolifératif par la technique d'immunohistochimie mettant en évidence l'expression protéique du marqueur de prolifération ki-67 (Yang et al., 2015). Les résultats sont présentés dans la figure 17 ci-dessous :

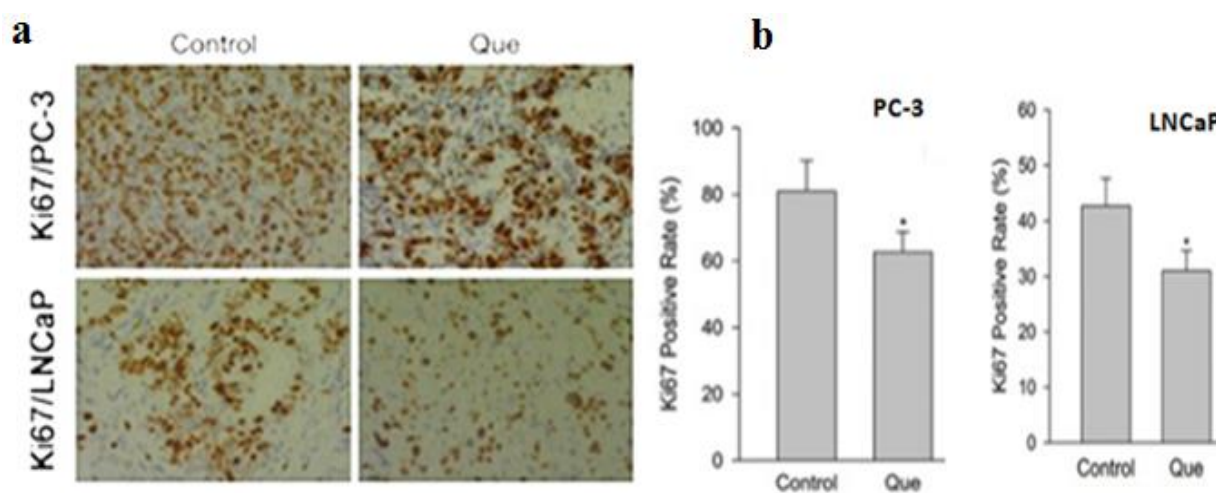


Figure 17 :(a) Microphotographie des coupes histologiques après un marquage par le Ki67.
(b) Quantification de marquage par le Ki67 (Yang et al., 2015).

L'analyse immunohistochimique a montré une diminution du marquage (figure17a) et l'histogramme montre que cette diminution est significative dans les deux lignes cellulaires par rapport au contrôle (figure17b).

Pour la comparaison entre l'effet anti prolifératif d'une chimiothérapie (docetaxel) et la quercétine par la méthode immunohistochimie en utilisant le marqueur des protéines Ki67, Lu et al ont montré qu'il y a une diminution de la viabilité qui est hautement significative après un traitement par la quercétine alors que la cytotoxicité lors du traitement par docetaxel est moindre dans les deux lignes cellulaires résistantes au docetaxel par rapport au contrôle. Les résultats sont présentés dans la figure 18 (Lu et al., 2020).

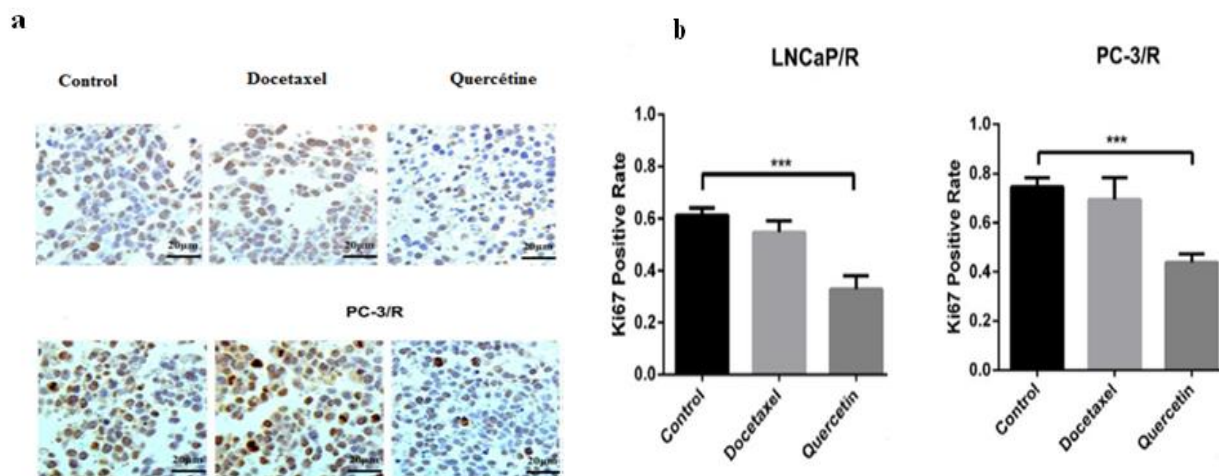


Figure 18: (a) : Microphotographie des coupes histologiques après un marquage par le Ki67.

(b) : Rapport du marquage positif par rapport au contrôle (Lu et al., 2020).

Les résultats ont montré qu'il y a une diminution de la viabilité hautement significative après un traitement par la quercétine alors que la cytotoxicité lors du traitement par docetaxel est moins que celle de la quercétine dans les deux lignes cellulaires résistantes au docetaxel par rapport au contrôle (Lu et al., 2020).

IV.2.2.1. Analyse de l'effet pro-apoptotique

Dans le but d'étudier l'effet pro-apoptotique de la quercétine Liu et al ont met en évidence l'analyse par Western Blot de profil d'expression des différents marqueurs de l'apoptose tel que les caspases pour les pro-caspases, -9, -3, le PARP, de cytochrome C et de Bad à des cellules PC-3 traitées par 150 μ M du quercétine pendant 0,6,12,24, 48h (Figure 19a).

Pour déterminer si les caspases-3, -8 et -9 sont impliquées dans l'apoptose induite par la quercétine, l'activité enzymatique des caspases a été détectée dans les cellules PC3 traitées par 150 μ M de Que pendant 0h, 24h et 48h, en utilisant trois substrats peptidiques fluorogènes pour les caspases-3, -8 et -9, respectivement, après l'activité enzymatique a été quantifié par cytométrie en flux (Figure19b) (Liu et al., 2012).

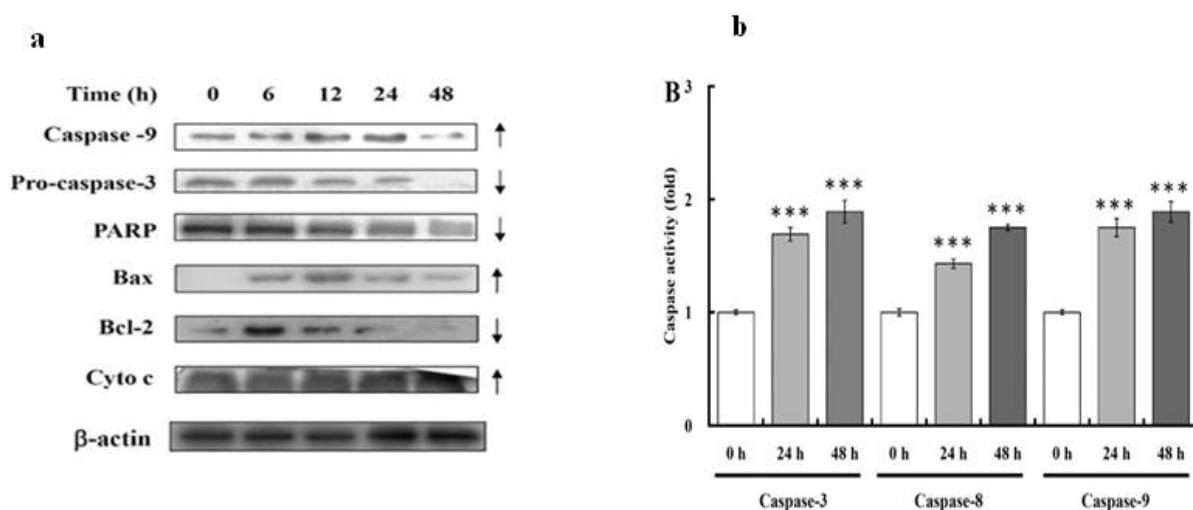


Figure 19: Effet pro-apoptotique de la quercétine sur les cellules PC3. (a) Expression des marqueurs apoptotiques mesurés par le western blot. (b) Variation de l'activité des caspases -3, -8, -9 (Liu et al., 2012).

Après le traitement des cellules PC-3 avec la quercétine, les résultats de western blot ont montré qu'il y a une diminution de l'expression des protéines anti-apoptotique Bcl-2 et de pro-caspase -3 (forme inactive) donc la présence des caspase-3 clivée active qui induit le clivage de PARP et la diminution de leur expression avec une augmentation des protéines pro-apoptotique Bax, caspase -9 et de cytochrome c.

Lee et al ont montré aussi que la quercétine a inhibé la voie PI3K/Akt et a supprimé la phosphorylation de Bad (une protéine pro-apoptotique de la famille des Bcl-2), ce qui bloque l'interaction entre Bcl-xL dans les cellules LNCaP (Lee et al., 2008).

Les résultats de l'activité des caspase -3,-8,-9 (figur19b) ont montré qu'il y a une augmentation hautement significative ($p < 0.001$) par rapport au contrôle dans les trois types des caspases.

Des chercheurs ont étudié la capacité d'induction de l'apoptose par la quercétine. Kapur et ses collaborateurs ont montré qu'après 72 h de traitement avec 40 μM de la quercétine induit une diminution de la viabilité cellulaire et une apoptose. En outre, la quercétine a des effets impressionnants sur l'intégrité mitochondriale et en fonction de la situation d'oxydation des cellules, peut servir d'antioxydant ou de pro-oxydant pour équilibrer la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les cellules de cancer de la prostate. Selon cette étude, la quercétine réprimait le cancer de la prostate en réduisant la survie des cellules, en inhibant les voies anti-apoptotiques et en participant également aux voies de signalisation MAPK, Akt et NF- κ B dans différentes lignées cellulaires de cancer de la prostate avec p53 muté ou non muté (Kapur et al., 2018).

IV.2.2.2. L'effet sur la progression de cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est étroitement régulé par une série de complexes protéiques et de points de contrôle. Les complexes formés par les cyclines et les kinases dépendantes des cyclines (CDK) conduisent la progression du cycle cellulaire à travers quatre phases, à savoir la mitose et la synthèse d'ADN séparées par deux phases de brèche G1 et G2. Dans les tumeurs malignes, les cellules perdent le contrôle de la progression du cycle cellulaire et de la prolifération (Costea et al., 2019).

Pour étudier la capacité de la Que sur l'arrêt du cycle cellulaire, Liu et al ont effectués l'analyse par western blot de profil d'expression des protéines intervenant dans la régulation du cycle des cellules PC-3 traitées par 150 μ M de la Que pendant 0, 6, 12, 24 et 48h (Figure 20a) et dans le but de déterminer la phase de l'arrêt de cycle, la cytométrie en flux a été utilisée pour détecter la distribution des cellules PC-3 selon la phase d'arrêt de cycle cellulaire (figure20b)(Liu et al., 2012).

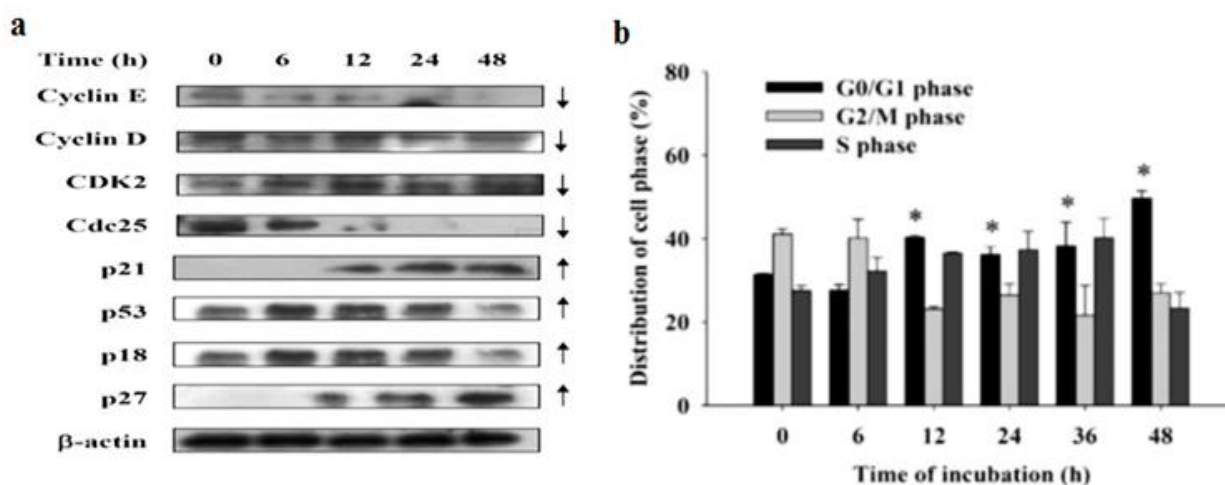


Figure 20: Effet de quercétine sur l'arrêt du cycle cellulaire de PC-3. (a) Expression des protéines de régulation du cycle cellulaire par western blot. (b) La distribution du cycle cellulaire examinés par cytométrie en flux (Liu et al., 2012).

Le traitement avec la quercétine a été associée à une réduction des niveaux d'expression de cycline E, cycline D CDK2 avec une régulation positive de p21, p53, p18 et p27 dans les cellules PC-3 de manière dépendante du temps, l'histogramme représente le pourcentage de la distribution des cellules et montre qu'il y a une accumulation significative ($p < 0.05$) dans la phase de transition G0/G1 contrairement aux autres phases (figure 20b) donc l'arrêt consécutif du cycle cellulaire en phase G0

/ G1. En effet, ce polyphénol induit un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 et surtout au niveau de la phase G0 / G1 après l'inhibition des cyclines D1 et E (Kumar et al., 2011).

IV.2.3. Effet sur la signalisation de AR

L'un des mécanismes sous-jacents dans le cancer de la prostate est l'expression accrue de l'AR dans la cellule tumorale. En particulier, il a été montré que 28% des cancers résistants à la thérapie de privation androgénique présentent une régulation positive de l'AR due à l'amplification de son gène (Fontana et al., 2020).

Pour déterminer si les niveaux de protéines AR sont modifiés avec le traitement à la quercétine par différentes concentrations (0, 10, 50, 100) μM pendant 24h des Westerns blot ont été effectués. La technique de Northern blot est réalisée pour déterminer l'expression de PSA, NKX3.1, ODC (gènes régulés par les androgènes) dans des cellules LNCaP traitées avec 100 μM de la quercétine. les résultats sont présentés dans la figure 21 (Xing et al., 2001).

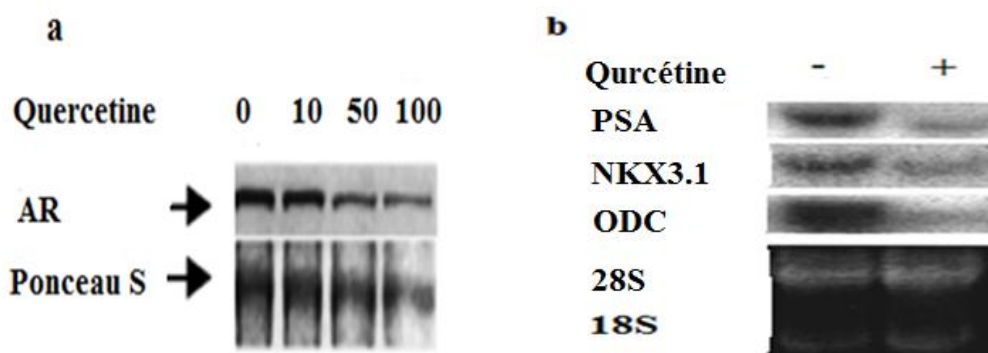


Figure 21 : Expression de AR et la sécrétion des biomarqueurs. (a) Expression de AR dans les cellules mesurée par western blot. (b) Expression des gènes NKX3, ODC et PSA mesurée par Northern blot (Xing et al., 2001).

La figure (21a) montre que les niveaux des protéines AR sont diminués de manière dose-dépendante avec la quercétine. Les résultats de Northern blot ont montré que la quercétine réduisait considérablement les niveaux d'ARNm de PSA, NKX3.1 et ODC (Figure 21b). Ce résultat démontre que la quercétine a un effet général d'inhibition de l'expression génique stimulée par les androgènes.

IV.2.4. Effet sur l'invasion cellulaire

Pour étudier la capacité invasive des cellules PC3 *in vitro*, Yang et al ont mis en évidence le test de transwell. Les cellules (1×10^4) dans un milieu sans sérum avec différentes concentrations de la Que 25, 50, 100 μM ou de DMSO ont été ensemencées dans la chambre supérieure d'une plaque de cluster Transwell à 24 puits en triple. Un milieu de culture cellulaire contenant 10% de FBS a été ajouté dans la chambre inférieure qui a été séparée de la chambre supérieure par une membrane filtrante de taille de pores de 8 μm . Après incubation à 37 ° C à 5% CO_2 pendant 24 h, les cellules de la surface supérieure du filtre ont été jetées, et les cellules ayant migrées sur la surface inférieure ont été fixées dans de l'éthanol et colorées avec du cristal violet. Enfin, les cellules invasives ont été photographiées et les résultats sont montrés dans la figure 22 (Yang et al., 2015).

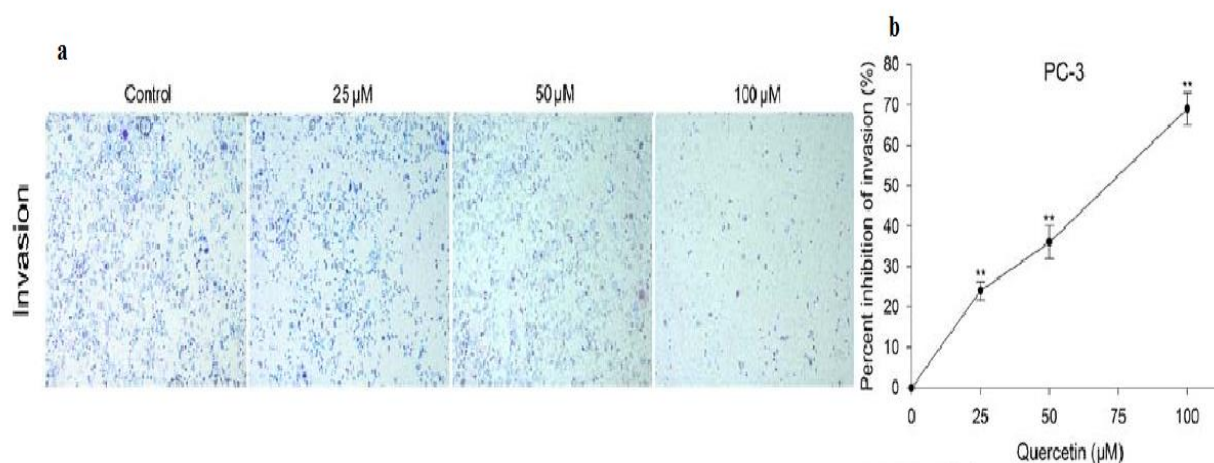


Figure 22 : (a) Microphotographie de la membrane de l'insert du transwell des cellules PC-3 traitées ou non par la Que sont colorées au cristal violet.

(b) Courbe de pourcentage d'invasion* P <0,05 ** P <0,01 (Yang et al., 2015).

La quercétine a inhibé de manière significative l'invasion des cellules PC-3 d'une manière dose-dépendante. (b) Les taux d'inhibition de l'invasion indiquent une différence significative entre le groupe de traitement et le groupe témoin. La quercétine inhibe l'invasion des cellules PC-3 du cancer de la prostate humaine *in vitro* (Yang et al., 2015).

Les métalloprotéinases matricielles (MMP) sont des régulateurs essentiels du microenvironnement cellulaire, grâce à leur contrôle de protéolyse extracellulaire et leur capacité de dégradation de la matrice extracellulaire (Hojilla et al., 2003).

Pour bien comprendre le mécanisme d'inhibition d'invasion de la quercétine une étude *in vitro* a été faite pour quantifier les MMPs dans les cellules PC-3 traitées avec des concentrations de la quercétine 50,100 μM pendant 24 h. Les lysats cellulaires ont été analysés par Western blot. Les transferts ont été incubés avec des anticorps polyclonaux anti-MMP-2 et 9 de lapin puis incubé avec un anticorps secondaire anti-lapin (figure 23 a). l'activité de ces marqueurs a été mesuré par la zymographie (Vijayababu et al., 2006) (figure 23b).

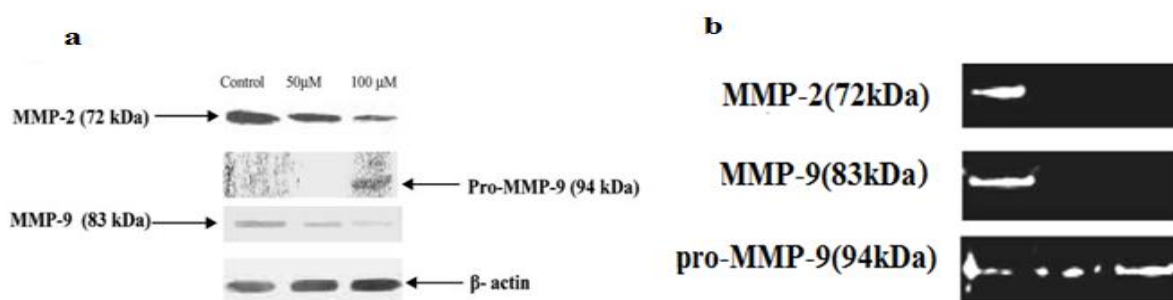


Figure 23 : Effet de la quercétine sur les protéines MMP-2 et 9 dans les lysats cellulaires des cellules PC-3. (a) L'expression protéiques par immunoblot. (b) L'activité protéique par zymographie des gélatinases (Vijayababu et al., 2006).

Les résultats ont montré que le traitement par la quercétine a diminué les expressions de MMP-2 et MMP-9 de manière dose-dépendante, qui entraîne l'altération de la fonction de MMPs par la diminution de l'activité des MMP-2 et 9 observée par la zymographie.

IV.2.5. Effet sur l'angiogénèse

L'angiogénèse est une étape cruciale dans la croissance et la métastase des cancers, car elle permet à la tumeur en croissance de recevoir de l'oxygène et les nutriments. La prévention du cancer à l'aide de produits naturels fait désormais partie intégrante de la lutte contre le cancer. Notre recherche bibliographique dans ce domaine est articulée sur l'étude de l'activité anti-angiogénique de la quercétine à l'aide de modèles, *in vivo* et *in vitro* (Pratheeshkumar et al., 2012).

L'inhibition de néovascularisation tumorale induite par le VEGF est étudiée par le Test de formation de tubes de type capillaire sur des cellules HUVECs. Après le traitement par la Que 20 et 40 μM . Les résultats ont été examinés et photographiés à l'aide d'un microscope inversé (20X) et présentés dans la figure 24(Pratheeshkumar et al., 2012).

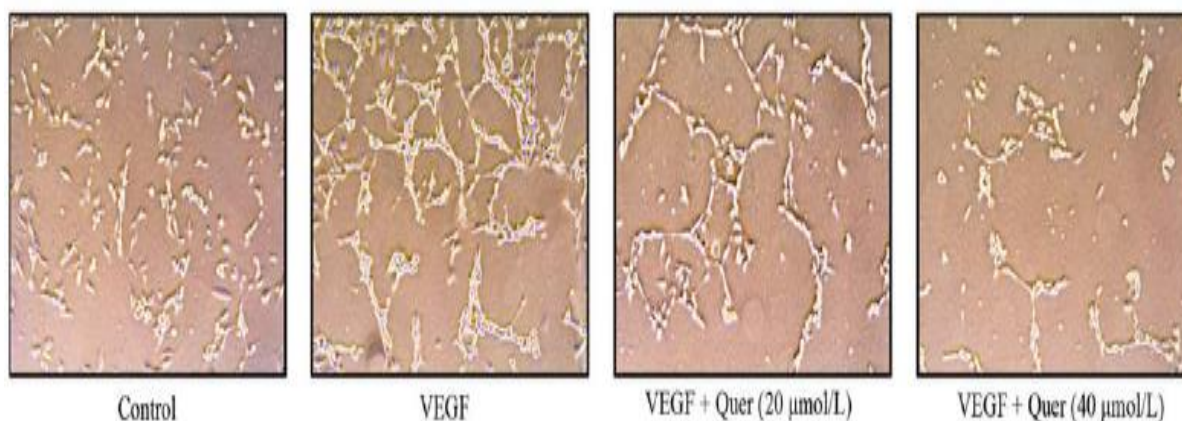


Figure 24: Microphotographies de formation des tubes capillaires des cellules HUVECs traitées ou non par la Que et VEGF (Pratheeshkumar *et al.*, 2012).

L'incubation des HUVEC sur matrigel avec du VEGF a conduit à la formation des structures allongées et tubulaires par rapport au contrôle. Après traitement par la Que, la largeur et la longueur des tubes endothéliaux sont réduites efficacement de manière dose dépendante.

Pour déterminer l'effet de la quercétine sur l'angiogenèse tumorale et la croissance tumorale *in vivo*, l'utilisation d'un modèle de tumeur de la prostate par xénogreffe est réalisé. Les cellules de cancer de la prostate PC-3 ont été injectées (5×10^6) cellules par souris BALB /c mâles nues. Après que les tumeurs ont été développées (environ 100 mm^3), les souris ont été injectées avec 25, 50, 75mg / kg / jour de quercétine tous les jours pendant 6 semaines. Après le sacrifice, en utilisant la technique de l' les coupes ont été incubées avec l'anticorps primaire CD31 et CD34 pendant 24 h à 4°C . Les lames ont ensuite été mises en interaction avec un anticorps secondaire conjugué à la peroxydase de raifort à température ambiante pendant encore 30 minutes. Une réaction à la diaminobenzidine a été utilisée pour visualiser les signaux qui ont été contre-colorés avec de l'hématoxyline. Les vaisseaux positifs pour CD31 et CD34 ont été comptés à partir de trois champs aléatoires de forte puissance dans chaque lame et les résultats sont montrée dans la figure 25 ci-dessous (Yang *et al.*, 2015).

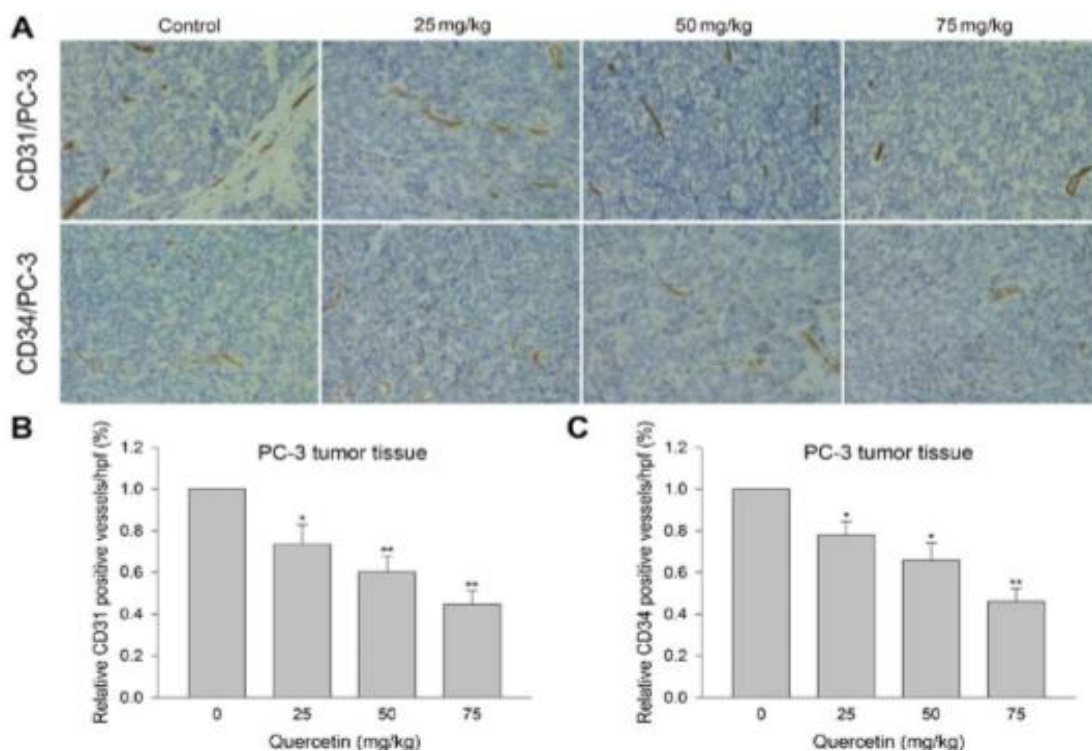


Figure 25 : (A) Microphotographies des coupes des xénogreffes excisées et marquées par immunohistochimie aux CD31 et CD34 souris traitées par la quercétine (x400). (B) La quantification de marquage positif en pourcentage par rapport au contrôle. * $P < 0,05$ par rapport au contrôle; ** $P < 0,01$ indique une différence significative entre le groupe de traitement et le groupe témoin (Yang et al., 2015).

L'immunohistochimie a détecté des vaisseaux positifs pour CD31 et CD34 dans le tissu tumoral de la xénogreffe PC-3, la quercétine diminue la densité des microvaisseaux dans les tissus tumoraux des xénogreffes PC-3. Les vaisseaux positifs relatifs CD31 et CD34 sont présentés comme des moyennes \pm écart-type, et le taux d'expression était de trois champs aléatoires de forte puissance par lame.

Pratheeshkumar et al ont confirmé également que lorsque le volume de tumorigénèse atteint environ 100 mm^3 , un traitement de quercétine avec une dose de 20 mg/Kg/ jour a permis l'inhibition de la progression tumorale après 15 jours. Des analyses par Western blot et d'autres analyses immunohistochimiques ont montré que la régulation négative de l'angiogenèse par la quercétine se fait par l'inhibition de la voie AKT /mTOR/ p70S6K médiée par diminution du VEGFR ou l'inhibition de son récepteur est la cause principale d'inhibition de la formation vasculaire (Pratheeshkumar et al., 2012).

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes dans le monde, représentant près de 15% de tous les cancers masculins (Center et al., 2012). Au cours des dernières années, de nombreuses stratégies thérapeutiques contre le cancer de la prostate ont été développées comme la thérapie par ablation androgénique, la prostatectomie radicale, radiothérapie et la chimiothérapie. Cependant, ces traitements ont souvent échoué dans le stade avancé de cancer de la prostate et est résistant à la castration (Hirst et al., 2012). Ainsi il est vital de développer de nouveaux agents pour le traiter, des données de la littérature ont montré que plusieurs produits naturels peuvent cibler sélectivement de nombreuses molécules et voies de signalisation impliquées dans le développement et la progression tumorale (Zabaiou et al., 2017 ; Trousson et al., 2018 ; Fontana et al., 2020). Les flavonoïdes sont des substances qui donnent de bons résultats contre différents types de cancer à la fois *in vitro* et *in vivo* tels que le cancer du col de l'utérus (Wang et al., 2018), du sein (Bosetti et al., 2005 ; Fink et al., 2007), du côlon (Li et al., 2018) des poumons (Le Marchand et al., 2000) et le cancer de la prostate (Knekt et al., 2002; Trousson et al., 2018). La quercétine est l'un des flavonoïdes naturels qui a suscité un intérêt et une attention de plusieurs études (Yang et al., 2015).

Au cours du présent travail nous avons mené des recherches pour étudier l'effet anticancéreux de la quercétine sur les cellules prostatiques cancéreuses PC-3 et LNCaP *in vitro* et *in vivo*. Liu et al ont montré que la viabilité cellulaire était significativement diminuée en fonction du temps et de la dose. Elle a été attribuée à l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire G0 / G1, par une régulation à la baisse des cyclines D et E, CDK2, cdc25c et une régulation positive de p21, p53, p18 et p27, favorisé l'apoptose par l'augmentation des pro-apoptotiques et diminution des anti-apoptotiques qui induit la réduction de volume tumoral. Pratheeshkumar et al ont conduit des expériences *in vitro* et *ex vivo* pour examiner l'effet de la quercétine sur l'angiogenèse et ont montré que la quercétine inhibait non seulement l'angiogenèse *in vitro* en influençant les processus critiques de prolifération, migration, invasion et formation de tubes des cellules endothéliales.

Lorsque les cellules PC-3 ont été traitées avec la quercétine, la sécrétion de VEGF et la viabilité cellulaire ont été nettement diminuées de manière dose-dépendante. Le traitement des cellules LNCaP avec la quercétine et avons constaté que la protéine AR était réduite de manière dose- dépendante après un certain temps. De plus, les marqueurs tumoraux régulés, PSA et hK2, ont été inhibés et des gènes régulés tels que le PSA, NKX3.1. Ces résultats apprécient que la quercétine diminue non seulement l'expression de AR, mais altère également la fonction de AR et présente un potentiel de

servir de médicament chimiothérapeutique pour le cancer de la prostate. Dans les cellules résistantes au docetaxel, la quercétine a amélioré la réponse des cellules au traitement chimiothérapeutique.

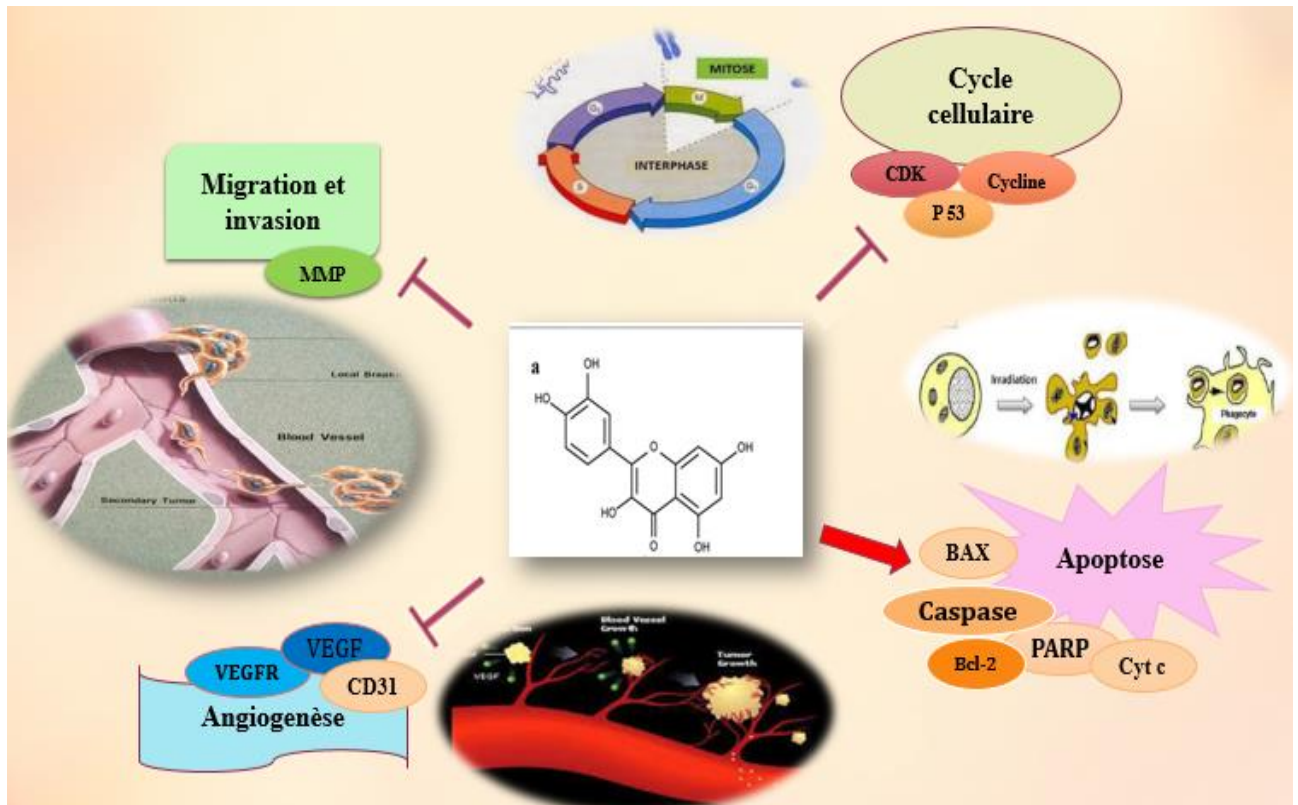


Figure 26 : Schéma récapitulatif de l'effet de la quercétine sur la progression tumorale prostatique.

*Conclusion et
perspectives*

La quercétine, un composé flavonoïdique naturel abondant, présente de grands effets chimiothérapeutiques et chimiopréventifs pour le cancer de la prostate par le biais de plusieurs mécanismes différents. Certaines recherches cliniques ont vérifié que la quercétine réduit clairement le risque de cancer de la prostate et est bien tolérée par les humains même à fortes doses. Cependant, d'autres pistes cliniques concernant l'effet thérapeutique et préventif de la quercétine sur le cancer de la prostate humain sont justifiées et nous fourniront des preuves fiables. Pour améliorer la biodisponibilité et l'absorption et le taux d'utilisation de la quercétine dans le corps humain, une exploration et des recherches supplémentaires sont nécessaires. Le présent travail confirme l'effet anticancéreux de la quercétine dans le cancer de la prostate via l'inhibition de la prolifération cellulaire, l'invasion, l'angiogenèse, l'induction de l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire. Donc la quercétine devrait être utilisée comme un agent thérapeutique contre le cancer de la prostate.

Le défi futur pour l'utilisation de la quercétine dans le domaine de la thérapie anticancéreuse consiste à étudier sa biodisponibilité afin d'ajuster sa posologie comme traitement adjuvant ce qui peut amplifier ses effets bioactifs. Les études des effets anti-prolifératifs, anti-angiogénique et anti-métastatiques de la quercétine permettent de comprendre les mécanismes moléculaires et d'avoir suffisamment de preuves pour soutenir son utilisation clinique, à la fois comme une prévention et un traitement curatif. Cependant une exploration plus poussée est recommandée afin de bien cerner tous les effets de la quercétine à la fois expérimentalement et cliniquement.

Références
Bibliographiques

A

- Abate-Shen C. and Shen M.M., 2000. Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev*, **14**:2410.
- Abrahamsson P.A., 1996. Neuroendocrine differentiation and hormone-refractory prostate cancer Prostate. *Suppl*, **6**: 3–8.
- Aksoy Y, Aksoy H, Bakan E, Atmaca AF, Akcay F., 2004. Serum insulin-like growth factor-I and insülin-like binding protein-3 in localized, metastasized prostate cancer and benign. *Urologia internationalis*, **72(1)** :62-65.
- Al Nakouzi N., 2011. Etablissement d'un nouveau modèle pérclinique de cancer de la prostate et identification de biomarqueurs de résistance au docetaxel. Cancer. Université Paris Sud - Paris XI.
- Aromaa A., 2002. Flavonoïds intake and the risk of chronic diseases. *American Journal of Clinical Nutrition*, **76** : 560-568.
- Arts I.C., Hollman P.C. and Feskens E.J., 2001. Catechin intake might explain the inverse relation between tea consumption and ischemic heart disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **74** :227-232.

B

- Balk S.P. et Knudsen K.E., 2008. AR, the cell cycle, and prostate cancer. *Nucl Recept Signal*, **6** :(1), p 06001
- Belkhaima M., 2007. Profil épidémiologique clinique et thérapeutique du cancer de la prostate au CHU MOHAMED VI Thèse Med, N27.
- Berchem G.J., Bosseler M., Sugars L.Y., Voeller H.J., Zeitlin S. and Gellmann EP., 1995. Androgens induce resistance to Bcl-2-mediated apoptosis in LNCaP prostate cancer cells. *Cancer Res*, **55**: 735–738.
- Berriguete G.R., Fraile B., Galvis L., Paniagua R and Royuela, M., 2011. MAPK and prostate cancer. *Prostate Cancer: From Bench to Bedside* : 283.
- Bonkhoff H., Stein U. and Remberger K., 1994. Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate: simultaneous demonstration of cell-specific epithelial markers. *Hum Patho*, **125**: 42-46.
- Bosetti C., Spertini L., Parpinel M., Gnagnarella P., Lagiou P., Negri E., Franceschi S., Montella M., Peterson J., Dwyer J., Giacosa A. and La Vecchia C., 2005. Flavonoïds and breast cancer risk in Italy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, **14**: 805-808.
- Brian J., Feldman and David Feldman., 2001. The development of Androgen-independent Prostate cancer. *Nature Reviews Cancer*, **1(1)** : 34-45.

C

Carter B.S., Bova G.S., Beaty T.H., Steinberg G.D., Childs B., Isaacs W.B. et al., 1993. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J. Urol*, **150** (3):797-802.

Center M. M., Jemal A., Lortet-Tieulent J., Ward E., Ferlay J., Brawley O. and Bray F., 2012. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *European urology*, **61**(6) :1079-1092.

Chabot Guy. G., Touil Y. S., Pham M.H. et Dauzonne D., 2010. Les flavonoïdes dans la prévention et la thérapie du cancer, chimie, pharmacologie, mécanismes d'action et perspectives de découverte de médicaments contre le cancer.

Chen D. and Dou Q.P., 2008. Tea polyphenols and their roles in cancer prevention and chemotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **9**:1196-1206.

Chen F.Z. and Zhao X.K., 2013. Prostate cancer: current treatment and prevention strategies. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, **15** (4): 279.

Closas G., Gonzalez R., Agudo C.A. and Riboli A.E., 1999. Intake of specific carotenoïds and flavonoïds and the risk of gastric cancer in Spain. *Cancer Causes Control*, **10** :71-75.

Coffey RN., Watson RW. and Fitzpatrick J.M., 2001. Signaling for the caspases: their role in prostate cell apoptosis. *J Urol*, **165**: 5–14.

Cornu J.N. et Cussenot O., 2011. Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique. *EMC-Urologie*, **4**(2) : 1-10.

Cosset J.M., Cussenot O. and Haab F., 2008. Le cancer de la prostate: Prise en charge de la maladie et de ses séquelles. *John Libbey Eurotext*.

Coutte L., Dreyer C., Sablin M.P., Faivre S. et Raymond É., 2012. Rôle de la voie PI3K-AKT-mtor dans le cancer et les thérapeutiques antitumorales. *Bull Cancer*, **99**: 173-80.

Culig Z., Hobisch A., Cronauer M. V., Radmayr C., Trapman J., Hittmair A., Bartsch G. and Klocke H., 1994. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. *Cancer Res*, **54**:5474–8.

D

Da Silva H.B., Amaral E.P., Nolasco E.L., De Victo N.C., Atique R., Jank C.C., Anschau V., Zerbini L. F. and Correa R.G., 2013. Dissecting Major Signaling Pathways throughout. *Prostate cancer*, **2013**.

Damien A. Leach and Grant Buchanan., 2017. Stromal Androgen Receptor in Prostate Cancer Development and Progression. *Cancers*, **9 (1)** : 10.

D'Antonio J.M., Vander Griend D.J. and Isaacs J.T., 2009. DNA licensing as a novel androgen receptor mediated therapeutic target for prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*, **16** : 325-332.

Devlin H.L. and Mudryj M., 2009. Progression of prostate cancer: multiple pathways to androgen independence. *Cancer Lett*, **274(2)**: 177-186.

Di Sant'Agnes P.A., 1998. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: An update. *The Prostate*, **36** : 74–79.

Dumaz N. et Mourah S., 2011. Les voies de signalisation activées dans le mélanome et les principes actuels du génotypage. *La Lett Cancérol*, **2011** :536-712.

Durgo K., Vuković L., Rusak G., Osmak M. and Franekić Čolić J., 2007. Effects of Flavonoïds on Glutathione Level, Lipid Peroxidation and Cytochrome P450 CYP1A1 Expression in Human Laryngeal Carcinoma Cell Lines. *Food Technology & Biotechnology*, **45** : 69-79.

E

Edwards J. and Bartlett J. M. S. 2005 .The androgen receptor and signal transduction pathways in hormone-refractory prostate cancer. Part 1: Modifications to the androgen receptor. *BJU Int Jun*, **95(9)**:1320-6.

F

Farnsworth N.K. and Kass C.J., 1986. An approach utilizing information from traditional medicine to identify tumor inhibiting plants. *Bulletin de l'OMS*, **66** : 159

Fink B.N., Steck S.E., Wolff M.S., Britton J.A., Kabat G.C., Gaudet M.M., Abrahamson P.E., Bell P., Schroeder J.C., Teitelbaum S.L., Neugut A.I. and Gammon M.D., 2007. Dietary flavonoïd intake and breast cancer survival among women on Long Island. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, **16**: 2285-2292.

Fontana F., Raimondi M., Marzagalli M., Di Domizio A. and Limonta P., 2020. Natural Compounds in Prostate Cancer Prevention and Treatment: Mechanisms of Action and Molecular Targets. *Cells*, **9**:460.

Frampton J.E. and Lyseng-Williamson K.A., 2009. *Degarelix. Drugs*, **69** : 1967–1976.

Fritzsche S., Kenzelmann M., Hoffmann M.J., Müller M., Engers R., Gröne H.J., Schulz W.A., 2006. Concomitant down-regulation of SPRY1 and SPRY2 in prostate carcinoma. *Endocr Relat Cancer*, **13**:839–849.

G

Gao J., Arnold J.T. et Isaacs J.T., 2001. Conversion from a paracrine to an autocrine mechanism of androgen stimulated growth during malignant transformation of prostatic epithelial cells. *Cancer Res*, **61** :5038-5044.

Gharieb k., 2017. Exposition précoce aux toxiques et déséquilibres nutritionnels l'inflammation et les lésions précancéreuses de la prostate, *thèse de doctorat*.

Ghedira K., 2005. Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique *Phytothérapie*, **3(4)**: 162-169.

Gottschalk P.G. and Dunn J.R., 2005. The five-parameter logistic: a characterization and comparison with the four-parameter logistic. *Anal. Biochem*, **343(1)**:54-65.

Gupta-Elera G., Garrett AR., Robison RA., O'Neill KL., 2012. The role of oxidative stress in prostate cancer. *Eur J Cancer Prev*, **21(2)**:155-62.

H

Heinlein C.A. et Chang C., 2004. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev*, **25** : 276-308.

Hoedemaeker R.F., Vis A.N. and Van Der Kwast T.H., 2000. Staging prostate cancer. *Microsc. Res. Tech*, **51**: 423-429.

Hirst C. J., Cabrera, C. and Kirby M., 2012. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: a longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer epidemiology*, **36(6)** : e349-e353.

Hojilla C. V., Mohammed F. F. and Khokha R., 2003. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors direct cell fate during cancer development. *Br J Cancer*, **89(10)**:1817-1821.

Huss W.J., Gray D.R., Werdin E.S., Funkhouser W.K. and Smith G.J., 2004. Evidence of pluripotent human prostate stem cells in a human prostate primary xenograft model. *The Prostate*, **60**:77-90.

Hwang P.M., Bunz F., Yu J., Rago C., Chan T.A., Murphy M.P., Kelso G.F., Smith R.A., Kinzler K.W. and Vogelstein B., 2001. Ferredoxin reductase affects p53-dependent, 5-fluorouracil-induced apoptosis in colorectal cancer cells. *Nat Med*, **7(10)**:1111-1117.

I

Isaacs J. T. and Coffey D. S., 1989. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Supp*, **12**: 33-50.

Izzo S., Naponelli V. et Bettuzzi S., 2020. Flavonoids as Epigenetic Modulators for Prostate Cancer Prevention. *Nutrients*, **12**:1010.

K

Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D., Andreou C., Persson B.E., Cantor P., Jensen J.K., Olesen T.K. and Schröder F.H., 2008. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative,

randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*, **102**: 1531–1538.

Knekt P., Kumpulainen J., Jarvinen R., Rissanen H., Heliovaara M., Reunanen A., Hakulinen T. and Aromaa A., 2002. Flavonoids intake and the risk of chronic diseases. *American Journal of Clinical Nutrition*, **76**:560-568.

Krajewska M., Krajewski S., Epstein JI., Shabaik A., Sauvageot J., Song K., Kitada S. and Reed JC., 1996. Immunohistochemical analysis of bcl-2, bax, bcl-xL, and mcl-1 expression on prostate cancers. *Am J Pathol*, **148**: 1567–1576.

Kumar R., Venkatesh S., Kumar M., Tanwar M., Shasmsi M. B., Gupta N. P., ... and Dada R., 2009. Oxidative stress and sperm mitochondrial DNA mutation in idiopathic oligoasthenozoospermic men *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics (IJBB)*,**46(2)**: 172-177.

Kumar R., Verma V., Jain A., Jain R.K., Maikhur I.J.P. and Gupta G., 2011. Synergistic chemoprotective mechanisms of dietary phytoestrogens in a select combination against prostate cancer. *J. Nutr Biochem*, **22**: 723–731.

Kumar Sh. and Pandey A. K., 2013. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids. *The Scientific World Journal*, **2013**:16.

ℒ

Le Marchand L., Murphy S.P., Hankin J.H., Wilkens L.R. and Kolonel L.N., 2000. Intake of flavonoids and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, **9**: 154-160.

Leach D.A. et Buchanan G., 2017. Stromal Androgen Receptor in Prostate Cancer Development and Progression. *Cancers (Basel)*, **9(1)**: 10.

Lee Y.J., An J.Y., Kwon Y.T., Rhee J.G. and Jeong J.H., 2008. Effects of low dose quercetin: cancer cells specific inhibition of cell cycle progression. *Journal of Cellular Biochemistry*, **106**: 73-82.

Lin J.P., Yang J.S., Lu C.C., Chiang J.H., Wu C.L., Lin J.J., Lin H.L., Yang M.D., Liu K.C., Chiu T.H. and Chung J.G., 2009. Rutin inhibits the proliferation of murine leukemia WEHI-3 cells *in vivo* and promotes immune response *in vivo*. *Leukemia Research*, **33**: 823-828.

Litvinov I.V., De Marzo A.M. and Isaacs J.T., 2003. Is the Achilles' heel for prostate cancer therapy a gain of function in androgen receptor signaling? *J Clin Endocrinol Metab*, **88** :2972-2982.

Liu K.Ch., Yen Ch.Y., Wu RS.Ch., Yang J.S., Lu H.F., Lu K.W., Lo Ch., Chen H.Y., Tang N.Y., Wu Ch.Ch., Chung J.G., 2012. The Roles of Endoplasmic Reticulum Stress and Mitochondrial Apoptotic Signaling Pathway in Quercetin-Mediated Cell Death of Human Prostate Cancer PC-3 Cells. *Environ. Toxicol*, **29**: 428–439.

Lobaccaro J.M.A., Hugues D. B., Pommier A. J.C., Dufour J., Trousson A., Cair F., Volle D. H. and Baron S., 2013. LXR prostate cancer and cholesterol: the Good, the Bad and the Ugly. *Am J Cancer Res*, **3(1)**: 58–69.

Lonergan P. and Tindall D., 2011. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *J Carcinog*, **10(20)**:22-41.

Lu X., Yang F., Chen D., Zhao Q., Chen D., Ping H., & Xing N., 2020. Quercetin reverses docetaxel resistance in prostate cancer via androgen receptor and PI3K/Akt signaling pathways. *International Journal of Biological Sciences*, **16(7)**:1121.

M

Marker P.C., Donjacour A.A., Dahiya R. and Cunha G.R., 2003. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. . *Dev. Biol*, **253**: 165–174.

Matsuda K., Yoshida K., Taya Y., Nakamura K., Nakamura Y. and Arakawa H., 2002. P53 AIP1 regulates the mitochondrial apoptotic pathway. *Cancer Res*, **62(10)**: 2883-2889.

McNeal J.E., 1981.The zonal anatomy of the prostate. *The prostate*, **2(1)**: 35–49.

McNeal J.E., 1984. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. *Prog Clin Biol Res*, **145**: 27–53.

McNeal J.E., 1972.The prostate and Prostatic urethra:a morphologic synthesis. *J.Urol*, **107**: 1008-16.

Molina J.R.and Adjei A.A., 2006. The Ras/Raf/MAPK Pathway. *J Thorac Oncol* , **1** : 7–9

Molinié V., 2008.Le score de Gleason en 2008. *Annales de Pathologie*, **28** : 350-353.

Montano X. and Djamgoz M.B., 2004. Epidermal growth factor, neurotrophins and the metastatic cascade in prostate cancer. *FEBS Lett*, **571**:1–8.

Morote J. P. J., Salvador C., Raventós C.X., Catalán R. and Reventós J., 2009. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU international*, **103(3)**:332-335.

Mostaghel E.A., Solomon K.R., Pelton K., Freeman M.R. and Montgomery RB., 2012. Impact of circulating cholesterol levels on growth and intratumoral androgen concentration of prostate tumors. *PLoS One*, **7**:30062.

Mukherjee R., Bartlett J.M.S., Krishna N.S., Underwood M.A. and Edwards J., 2005. Raf-1 expression may influence progression to androgen insensitive prostate cancer. *Prostate*, **64**:101–107.

Murphy B.C., Pienta K.J., and Coffey, D.S., 1992. Effects of extracellular matrix components and dihydrotestosterone on the structure and function of human prostate cancer cells. *The Prostate*, **20** :29–41.

N

Netter F.H.M.D., 2004. Atlas d'Anatomie Humaine.

Nijveldt R.J., van Nood E., van Hoorn D. EC., Boelens P. G., van Norren K. and van Leeuwen P. AM., 2001. Flavonoids. *Clin Nutr*, **74**:418–25.

P

Panche A. N., Diwan A. D. and Chandra S. R., 2016. Flavonoids, an overview. *Journal of nutritional science*, **5**.

Paschos A., Pandya R., Duivenvoorden W.Cm. and Pinthus J.h., 2013. Oxidative stress in prostate cancer: changing research concepts towards a novel paradigm for prevention and therapeutics. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, **16(3)**:217–25.

Platz E.A., Till C., Goodman P.J., Parnes H.L., Figg W.D., Albanes D., Neuhouser M.L., Klein E.A., Thompson I.M. and Kristal A.R., 2009. Men with low serum cholesterol have a lower risk of high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention assessment. *Cancer epidemiologic biomarkers Prev*, **18**: 2807-13.

Pollard M., Luckert P.H. and Sporn M.B., 1991. Prevention of primary prostate cancer in Lobund-Wistar rats by N-(4-hydroxyphenyl) retinamide. *Cancer Res*, **51** :3610-3611.

Polyak K., Xia Y., Zweier J.L., Kinzler K.W. and Vogelstein B., 1997. A model for p53- induced apoptosis. *Nature*, **389(6648)**: 300-305.

Pommery N. et Hénichart J.P., 2005. Implication de la voie PI3K/Akt dans le cancer de la prostate. Nouvelles stratégies pour concevoir des thérapies ciblées. *Ann Pharm Fr*, **63**: 69-75.

Potter SR., Horniger W., Tinzl M., Bartsch G. and Partin A.W., 2001. Age, prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology*, **57(6)**:1100-1104.

Prashanth R., 2019. Épidémiologie du cancer de la prostate. *Monde J Oncol*, **10 (2)**: 63–89.

Pratheeshkumar P., Budhraja A., Son Y. O., Wang X., Zhang Z., Ding S., ... and Chen G., 2012. Quercetin inhibits angiogenesis mediated human prostate tumor growth by targeting VEGFR-2 regulated AKT/mTOR/P70S6K signaling pathways. *PloS one*, **7(10)**: 47516.

Prins G.S., Birch L. and Greene G.L., 1991. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinology*, **129**:3187–3199.

Sak K., 2014. Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types. *Pharmacognosy reviews*, **8(16)**: 122.

S

- Salah R., Harir N., Zeggai S., Sellam F., Merabent N.M., Moullessehoul S., Bedjaoui M., 2014. Cancers urologiques en Algérie : profil histoépidémiologique à propos de 348 cas. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, **7(2)**: 126-131.
- Salomon L., 2014. Le score de Gleason pour les nuls. *Prog. En Urol*, FMC **24**: F13–F15.
- Samuel R. Denmeade. and John T. Isaacs., 2002. A history of prostate cancer treatment. *Nat Rev Cancer*, **2(5)**: 389–396.
- Sciarra A., Mariotti G., Gentile V., Voria G., Pastore A., Monti S. and Di Silverio F., 2003. Neuroendocrine differentiation in human prostate tissue: is it detectable and treatable? *BJU Int*, **91** : 438–445.
- Seisen T., Rouprêt M., Faix A. et Droupy S., 2012. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. *Prog En Urol*, **1**:S2-6.
- Senthilkumar K., Elumalai P., Arunkumar R., Banuesvi S., Gunadharini N.D., Sharmila G., Selvakumar K. and Arunakaran J., 2011. Quercetin regulates insulin like growth factor signaling and induces intrinsic and extrinsic pathway mediated apoptosis in androgen independent prostate cancer cells (PC-3). *Mol Cell Biochem*, **344**:173–184.
- Shahnjayla K., Connors G. C. and Kumar N.B. 2012. New Insights Into the Mechanisms of Green Tea Catechins in the Chemoprevention of Prostate. *Cancer.Nutr Cancer*, **64(1)**: 4–2.
- Shukla G. C., Plaga A. R., Shankar E. and Gupta S., 2016. Androgen receptor-related diseases. *Andrology*, **4(3)**: 366-381.
- Soulié M., Barré Ch., Beuzeboc P., Chautard D., Cornud F., Eschwege P., Fontaine E., Molinié V., Moreau J.L., Péneau M., Ravery V., Rébillard X., Richaud P., Ruffion A., Salomon L., Staerman F., Villers A., 2004. Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*, **14** : 913-955.
- Susanti D., Sirat H.M., Ahmad F., Ali R.M., Aimi N. and Kitajima M., 2007. Antioxidant and cytotoxic flavonoïds from the flowers of *Melastoma malabathricum* L. *Food Chemistry*, **103** : 710-716 .

T

- Tan M. E., Li J., Xu H. E., Melcher K. and Yong E. L., 2015. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacologica Sinica*, **36(1)** : 3-23.

Taylor B.S., Schultz N., Hieronymus H., Gopalan A., Xiao Y., Carver B.S., Arora V.K., Kaushik P., Cerami E., Reva B., Antipin Y., Mitsiades N. et al., 2010. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell*, **18**:11–22.

Temml C., Brössner C., Schatzl G., Ponholzer A., Knoepp L. and Madersbacher S., 2003. The Natural History of Lower Urinary Tract Symptoms over five years. *European Urology*, **43**: 374-380.

Terrier M. et al., 2017. Epidémiologie, diagnostic et pronostic du cancer de la prostate. *Médecine Nucléaire*, **41(5)**: 329-334.

Tomasetti C. and Vogelstein B., 2015. Cancer risk: role of environment-response. *Science*, **347(6223)**:729-31.

Trousseau A., Bousset L., Rambur A., Fouache A., Bunay J., Morel L., Lobaccaro J. M. A., ... and De Jousineau C., 2018. New insights in prostate cancer development and tumor therapy: Modulation of nuclear receptors and the specific role of Liver X receptors. *International journal of molecular sciences*, **19(9)**: 2545.

V

Valeri A., Drelon E., Azzouzi R., Delannoy A., Teillac P., Fournier G. et al., 1999. Epidemiology of familial prostatic cancer. *Prog Urol*, **9(4)**:672-679.

Van Leenders G., Dijkman H., Hulsbergen-van de Kaa C., Ruiter D. and Schalken JD., 2000. Emonstration of intermediate cells during human prostate epithelial differentiation in situ and *in vitro* using triple-staining confocal scanning microscopy. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol*, **80** :1251–1258.

Vander Griend D.J., D'Antonio J., Gurel B., Antony L., Demarzo A.M. et Isaacs J.T., 2009. Cellautonomous intracellular androgen receptor signaling drives the growth of human prostate cancer initiating cells. *Prostate*, **70** : 90-99.

Verhagen A.P., Aalders T.W., Ramaekers F.C., Debruyne F.M. and Schalken J.A., 1988. Differential expression of keratins in the basal and luminal compartments of rat prostatic epithelium during degeneration and regeneration. *The Prostate*, **13**: 25–38.

Vesely S., Knutson T., Damber Je Dicuio M. and Dahlstrand C., 2003. Relation ship between age, prostate volume, prostate specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, **37 (4)**:322-328.

Vijayababu M.R., Arunkumar A., Kanagaraj P., Venkataraman P., Krishnamoorthy G. and Arunakaran J., 2006. Quercetin downregulates matrix metalloproteinases 2 and 9 proteins expression. *Molecular and cellular biochemistry*, **287** :109-116.

W

Walsh P.C., 2005. Hedgehog Signalling in Prostate Regeneration, Neoplasia and Metastasis. *J. Urol*, **173**: 1169.

Wan J., Zhang J. and Zhang J., 2018. Expression of p53 and its mechanism in prostate cancer. *Oncology Letters*, **16**: 378-382.

Wang P., Henning S.M., Magyar C.E., Elshimali Y., Heber D. et Jaydutt V.V., 2016. Thé vert et la quercétine sensibilisent les tumeurs prostatiques de xénogreffe PC-3 à la chimiothérapie par docétaxel. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **35 (1)**: 73.

Wang T.y., Li Q. and shun K., 2017. Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. *Journal asiatique des sciences pharmaceutiques*, **13 (1)**: 12-23.

Weber M.J., Gioeli D., 2004. Ras signaling in prostate cancer progression. *J Cell Biochem*, **91**:13–25.

William R. et Fair M.D., 1984. Diagnostic des prostatitis. *Encycl.Med.Chir,Urologie*, **24** : 6-7 .

X

Xing N., Chen Y., Mitchell S. H. and Young C. Y., 2001. Quercetin inhibits the expression and function of the androgen receptor in LNCaP prostate cancer cells. *Carcinogenesis*, **22(3)** : 409-414.

Y

Yakovlev A.G., Di Giovanni S., Wang G., Liu W., Stoica B. and Faden A.I., 2004. BOK and NOXA are essential mediators of p53-dependent apoptosis. *J Biol Chem*, **279(27)**: 28367-28374.

Yang F., Song L., Wang H., Wang J., Xu Zh. and Xing N., 2015. Combination of Quercetin and 2-Methoxyestradiol Enhances Inhibition of Human Prostate Cancer LNCaP and PC-3 Cells Xenograft Tumor Growth. *PloS one*, **10(5)** : e0128277.

Yang F., Jiang X., Song L., Wang H., Mei Z., XUZH. And Xing N., 2015. Quercetin inhibits angiogenesis through thrombospondin-1; Upregulation to antagonize human prostate cancer PC-3 cell growth in vitro and in vivo. *Oncology Reports*, **3 (16025)**: 1602-1610.

Yong J.Lee., Dar H. L., Miroslaw S., 2008. Role of Bax in quercetin-induced apoptosis in human prostate cancer cells. *biochemical pharmacology*, **03**:013.

Z

Zabaiou N., 2017. Etude du stress oxydatif dans l'hypertrophie bénigne de la prostate et mise en évidence de l'effet de la propolis contre le cancer de la prostate in vivo sur un modèle animal de rat Wistar et ex vivo sur les cellules LNCaP du cancer de la prostate hormono-sensibles. Biologie moléculaire. Université Clermont Auvergne, Français.

Zenzmaier C., Untergasser G. and Berger P., 2008. Aging of the prostate epithelial stem/progenitor cell. *Expgerontol*, **43**: 981-985.

Zabaiou N., Fouache A., Trousson A., Baron S., Zellagui A., Lahouel M. and Lobaccaro J.M.A., 2017. Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chemistry and physics of lipids*, **207** : 214-222.

Zerbib M., Beuzeboc P., 2011. De la physiopathologie aux nouvelles approches thérapeutiques hormonales dans les cancers de la prostate résistant à la castration From biological advances to new hormone therapies for castration-resistant prostate cancer *Onco-Urologie*, **2(3)** : 118-122.

Zintle M., Vuyolwethu K. and Blessing A. A., 2019. Curcumin and Its Derivatives as Potential Therapeutic Agents in Prostate, Colon and Breast Cancers. *Molecules*, **24(23)**:4386.

Cancer de la prostate : état de la recherche expérimentale sur les flavonoïdes

Membres du Jury :

-Présidente: **Dr. Brihoum Hadjer**

-Examinatrice: **Dr. LARICHE Nesrine.**

- Encadreur: **Dr. BENGUEDOUAR Lamia**

Présenté par :

LABIED Imen

LEBSIRE Nesrine

TELIA Amal

Résumé

Malgré les progrès récents des moyens de diagnostic et de traitement, le cancer de la prostate (CaP) reste la principale cause de décès par cancer chez les hommes. Les traitements actuels proposés en clinique sont souvent toxiques et ont des effets secondaires graves. Par conséquent, pour traiter le CaP, de nouveaux agents avec moins d'effets secondaires ou ayant un potentiel de réduire les effets de la thérapie conventionnelle sont nécessaires.

La quercétine est un composé flavonoïdique qui provient de la nature et est largement présente dans l'alimentation quotidienne. Des études antérieures ont montré que la quercétine a de nombreux effets tels que anti-inflammatoire, anti-oxydant et anti-cancéreux. Ce travail résume la physiopathologie, les principaux mécanismes intervenant dans le cancer de la prostate et l'effet de la quercétine dans la progression tumorale prostatique. Pour cela, des expériences *in vivo* et *in vitro* sur les cellules PC-3 et LNCaP ont démontré que la quercétine peut exercer des effets anti-tumoraux sur le cancer de prostate en modifiant la progression du cycle cellulaire, en inhibant la prolifération cellulaire, en favorisant l'apoptose et en inhibant l'angiogenèse et la progression des métastases. Suggérant ainsi le point de vue selon lequel la quercétine devrait être correctement considérée comme un agent thérapeutique contre le cancer de la prostate.

Mots clé : cancer de la prostate, quercétine, anticancéreux, flavonoïdes, métastases.

Summary

Despite recent advances in diagnosis and treatment, prostate cancer (PCa) remains the leading cause of cancer death in men. Current treatments offered in clinics are often toxic and have serious side effects. Therefore, to treat PCa, new agents with fewer side effects or with potential to reduce side effects of conventional therapy are needed.

Quercetin is a flavonoid compound that comes from nature and is widely present in the daily diet. Previous studies have shown that quercetin has many effects such as anti-inflammatory, anti-oxidant, and anti-cancer. This work summarizes the physiopathology, the main mechanisms involved in prostate cancer and the effect of quercetin in prostate tumor progression. For this, *in vivo* and *in vitro* of PC-3 and LNCaP cells experiments have shown that quercetin can exert anti-tumor effects on prostate cancer by modifying the progression of the cell cycle, inhibition of cell proliferation, by promoting apoptosis, inhibition Angiogenesis and progression of metastases. Thus suggesting the view that quercetin should be properly regarded as a therapeutic agent against prostate cancer.

Key words : prostate cancer, Quercetin , anti-cancer, flavonoid, metastase.

الملخص

على الرغم من التطورات الحديثة في التشخيص والعلاج، لا يزال سرطان البروستات (CaP) هو السبب الرئيسي للوفاة من بين السرطانات لدى الرجال. غالبًا ما تكون العلاجات الحالية المقدمة في العيادات سامة ولها آثار جانبية خطيرة، لذلك لعلاج سرطان البروستات، يجب اللجوء إلى أدوية جديدة أكثر فعالية وذو آثار جانبية أقل أو يمكن أن تقلل من هذه الآثار.

الكيرسيتين هو مركب فلافونويدي ذو مصدر طبيعي وموجود على نطاق واسع في النظام الغذائي اليومي. أظهرت الدراسات أن الكيرسيتين له تأثيرات عديدة مثل مضادات الالتهاب، مضادات الأكسدة ومضادات السرطان. ويلخص هذا العمل الفيزيولوجيا المرضية والآليات الرئيسية المتدخلة في تطور سرطان البروستات وتأثير الكيرسيتين في تثبيط هذه الآليات. لهذا الغرض، أظهرت التجارب في الجسم الحي وفي المخبر على الخلايا PC-3 و LNCaP أن الكيرسيتين لديه تأثيرات مضادة للورم عن طريق منع التكاثر الخلوي، بالإضافة إلى تعزيز موت الخلايا المبرمج وتثبيط دورة الخلية، تكوين الأوعية الدموية وانتشار الورم. مما يؤكد الرأي القائل بأن الكيرسيتين يجب أن يُنظر إليه على أنه عامل علاجي ضد سرطان البروستات.

الكلمات المفتاحية: سرطان البروستات، الكيرسيتين، ضد السرطان، الفلافونويدات، انتشار الورم.