

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبي بكر بلقايد - تلمسان -

Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –

**Faculté de Sciences de la Nature et de Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers
(SNV/STU)**

**Laboratoire de Valorisation des Actions de l'Homme pour la Protection de
l'Environnement et Application en Santé Publique**



THESE

Présentée pour l'obtention du grade de **DOCTORAT 3^{ème} Cycle**

En : Sciences biologiques

Spécialité : Génétique moléculaire des populations humaines

Par : MOQADDEM Zakarya

Sujet

Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen, Ouest Algérien, par le Cancer de la prostate. Modélisation et analyse comparative dans le bassin méditerranéen

Soutenue publiquement, le : 19 / 12 / 2022 , devant le jury composé de :

M. BOUCHIKHI Zoheir	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mme. DALACHE Fatiha	Professeur	Université de Mostaganem	Examinatrice
Mme. CHERIF Hamida Saïda	M.C.A	Université de Blida	Examinatrice
Mme. AOUAR Ammaria	Professeur	Université de Tlemcen	Directrice de thèse
M. SIDI-YEKHLEF Adel	Professeur	Université de Tlemcen	Co- Directeur de thèse

Année universitaire 2021-2022

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au « laboratoire valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique » de l'université de Tlemcen, en collaboration avec le laboratoire CancerLab et le service d'Urologie au niveau du Centre Hôpitalo-Universitaire de Tlemcen Tidjani Damerdji.

Mes sincères remerciements vont :

A Madame BENGUEDDA Wacila

Chef de département adjoint, chargée de la post-graduation

Je tiens à vous adresser mes vifs remerciements pour votre temps, votre engagement, votre disponibilité et votre accompagnement tout au long de notre formation. Veuillez agréer, chère Madame, mes sentiments d'estime et de haute considération.

A Monsieur le Professeur BOUCHIKHI Zoheir

Président

Pour ce grand honneur que vous nous faites, en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Veuillez agréer, cher Professeur, nos sentiments d'estime et de haute considération.

A Madame le Professeur DALACH Fatiha

Examinatrice

Vous avez chaleureusement accepté de juger ce travail et nous en sommes très honorés.

Recevez, chère professeur, l'expression de notre profond respect.

A Madame CHERIF Hamida Saïda

Examinatrice

Votre présence parmi les membres du jury nous honore. Nous vous remercions pour l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de juger notre thèse.

Soyez assurée de l'expression de notre profond respect.

A Madame le Professeur AOUAR Ammaria

Directrice de thèse

Cette thèse est le résultat d'un travail rendu possible par votre soutien permanent pendant toutes ces années.

Votre raisonnement scientifique et votre pensée pragmatique sont un exemple mais j'ai pu aussi apprécier toutes vos qualités humaines.

Que ce travail soit le témoignage de mon profond respect et de mon admiration.

A Monsieur le Professeur SIDI-YEKHLEF Adel

Co-directeur de thèse

Votre disponibilité mainte fois sollicitée a toujours été grande, et ce travail n'aurait pu se faire sans votre aide permanente.

Votre ardeur permanente a souvent été une source d'exemple. Recevez ici mes vifs remerciements.

A Monsieur le Docteur KAZI-TANI Nassim

Merci pour votre travail associé à une gentillesse qui ont rendu l'accès et l'utilisation de toutes ces données possible.

A toute l'équipe de formation du doctorat « Génétique moléculaire des populations humaines »

Vous avez éveillé en moi une curiosité concrète dans ce domaine, et ce doctorat a été une opportunité unique d'élargir ma vision sur cette discipline.

A tous les membres du « Laboratoire de valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique » de l'université de Tlemcen

Ce travail n'aurait pu exister sans votre accueil bienveillant dans l'équipe.

A tous les membres du CancerLab

Votre accueil chaleureux a souvent été source de réconfort.

A mon collègue Dr. HAMDAOUI Houari

Avec toute mon amitié.

Dédicaces

A la mémoire de mes parents

A la mémoire de notre collègue KHATER Sarra

A tous ceux qui me sont chers

...

Table des matières

Résumé	2
Liste des figures	5
Liste des tableaux	6
Liste des abréviations	7
Introduction	9
Partie I : Généralités sur le cancer	
1) Définition et Historique:	12
2) Cancérogenèse et développement tumoral	12
2. 1 : Définition	12
2. 2 : Etapes de la cancérogenèse	13
2. 3 : Mécanismes génétique de la cancérogenèse	14
2. 4 : Mécanisme épigénétique de la cancérogenèse	17
2. 5 : Prédisposition génétique au cancer	18
3) Epidémiologie des cancers	19
4) Etiologie des cancers	20
5) Prévention et dépistage	20
6) Traitements	21
Partie II : Généralités sur le cancer de la prostate	
1) Rappels Anato-Physiologiques	25
2) Le cancer de la prostate	26
2. 1 : Définition :	26
2. 2. Aspects génétiques de la carcinogenèse	26
3) Diagnostic	27
4) Classification du cancer de la prostate	29
5) Traitements du cancer de la prostate	32
6) Facteurs de risque du cancer de la prostate	32
7) Dépistage du cancer de la prostate	34
8) Epidémiologie du cancer de la prostate	36
Partie III : Matériels et Méthodes	
1) Population étudiée	39
2) Recueil de l'information sur le cancer de la prostate	39
3) Gestion des données et analyse statistique	39
Partie IV : Résultats et discussion	
1) Age moyen au diagnostic par région	41
2) Gleason par région	42
3) PSA par groupes d'âge	42
4) Gleason par groupes d'âge	43
5) Antécédents familiaux, âge et pronostic	44
Partie V : Conclusion et perspectives	48
References bibliographiques	50
Annexes	56

العنوان: التوصيف الوراثي لسكان غرب الجزائر بسرطان البروستاتا. نماذج التنبؤ والتحليل المقارن في حوض البحر المتوسط

ملخص: الهدف من هذا العمل هو تحديد الجوانب الوبائية والسرييرية لسرطان البروستاتا بين مجموعة من المرضى في المنطقة الشمالية الغربية من الجزائر ، ودراسة العلاقات المحتملة بين هذه البيانات. أجرينا دراسة ذات طابع إستكشافي بأثر رجعي لـ 184 حالة مصابة بسرطان البروستاتا مسجلة بمصلحة جراحة المسالك البولية للمستشفى الجامعي بتلمسان, وذلك باستخدام استبيانات سابقة التأسيس والتي قيمت العمر عند التشخيص ، التاريخ العائلي للسرطان، مستضد البروستاتا النوعي ودرجة غليسون. يوفر هذا العمل أول بيانات مرضية سريرية عن سرطان البروستاتا في هذه المنطقة. الرجال الذين لديهم تاريخ عائلي للإصابة بسرطان البروستاتا أو سرطان الثدي قد يبدأون بفحص سرطان البروستاتا قبل أولئك الذين ليس لديهم تاريخ عائلي. يبدو أن تاريخ العائلي لسرطان البروستاتا يتنبأ بتكهن إيجابي للورم. كما يبدو أن درجة الورم تزيد بزيادة مستوى مستضد البروستاتا النوعي.

الكلمات المفتاحية: توصيف, الوبائيات, وراثية, الاستعداد الوراثي, سرطان, البروستاتا, تلمسان.

**Titre : Caractérisation génétique de la population de l'Ouest Algérien par le Cancer de la prostate.
Modèles de prédiction et analyse comparative dans le bassin méditerranéen**

Résumé : L'objectif de ce travail est d'établir les aspects épidémiologiques et cliniques du cancer de la prostate parmi une cohorte de patients dans la région nord-ouest de l'Algérie, et d'étudier les associations potentielles entre ces données. Nous avons mené une étude rétrospective sur 184 cas de cancer de la prostate confirmés par biopsie, diagnostiqués entre 2011 et 2016 au CHU de Tlemcen, à l'aide de questionnaires préétabli qui évaluaient l'âge au moment du diagnostic, les antécédents familiaux de cancer, l'antigène prostatique spécifique (PSA) et score de Gleason à la biopsie. Ce travail apporte les premières données clinico-pathologiques du cancer de la prostate dans cette région. Les hommes avec des antécédents familiaux positifs de cancer de la prostate ou du sein doivent commencer le dépistage du cancer de la prostate plus tôt que ceux qui n'ont pas les mêmes antécédents familiaux. Des antécédents familiaux positifs de cancer de la prostate au premier degré semblent prédire un pronostic tumoral favorable. Le grade tumoral, évalué par le score de Gleason, semble augmenter avec le niveau de PSA.

Mots clés : Caractérisation. Epidémiologie, Génétique, Predisposition, Cancer, Prostate, Tlemcen.

Title : Genetic characterization of the population of western Algeria by prostate cancer. Prediction models and comparative analysis at the Mediterranean scale

Abstract : The objective of this work is to establish the epidemiological and clinical aspects of prostate cancer among cohort of patients in the North West region of Algeria, and to investigate the potential associations between these data. We conducted a retrospective study of 184 men with biopsy-confirmed prostate cancer diagnosed between 2011 and 2016 at Urology Division of Tlemcen's teaching hospital, using self-administered questionnaires that assessed age at diagnosis, family history of cancer, Prostate-specific antigen (PSA) level on presentation and Gleason score on biopsy. This work brings the first clinico-pathological data of prostate cancer in this region. Men with positive prostate or breast cancer family history might start prostate cancer screen earlier than those without the same family history. Positive first-degree prostate cancer family history appears to predict a favorable tumor prognosis. Gleason score seems to be increased with PSA level.

Keywords: Characterization, Epidemiology, Genetics, predisposition, Cancer, Prostate, Tlemcen.

Liste des figures

Figure 1. Les étapes de la cancérogenèse

Figure 2. Principaux mécanismes d'activation des oncogènes.

Figure 3. Epigénétique et cancer

Figure 4. Anatomie de l'appareil génito-urinaire masculin

Figure 5. Anatomie de l'appareil génito-urinaire masculin

Figure 6. Zone de la prostate

Figure 7. Altérations génétiques impliquées dans la carcinogenèse prostatique.

Figure 8. Schémas des différents grades de Gleason

Figure 9. Localisations chromosomiques des gènes de prédisposition au cancer de la prostate.

Figure 10. Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancers de la prostate

Figure 11. Taux de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate à l'échelle mondiale.

Figure 12. Localisation géographique de la Wilaya de Tlemcen.

Figure 13. Age moyen au diagnostic par région

Figure 14. Gleason par région

Figure 15. PSA par groupes d'âge

Figure 16. Gleason par groupes d'âge

Liste des tableaux

Tableau 1. Stadification multicritères AJCC du cancer de la prostate

Tableau 2. Relation entre antécédent familial et âge moyen au diagnostic

Tableau 3. Relation entre antécédent familial et score de Gleason

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ANOVA : Analyse de la variance

ARN : Acide ribonucléique

ATCD : Antécédent familial

BAC : Le blocage androgénique complet

CaP : Cancer de la prostate

CPRC : Cancers de la prostate résistants à la castration

C.I : Intervalle de confiance

HLA : Complexe majeur d'histocompatibilité

PSA : Antigène prostatique spécifique

P value : Probabilité d'erreur

Introduction

Le cancer n'est pas une maladie unique mais un ensemble de plus de cents pathologies différentes qui peuvent apparaître dans tout tissu ou organe. Malgré les extraordinaires avancées de la biologie depuis plus de cinquante ans, grâce notamment à l'apport de la biologie moléculaire, et les sommes gigantesques englouties chaque année pour les comprendre, la complexité de ces pathologies fait que la communauté scientifique et médicale reste sur un constat d'échec.

Un nouveau cas de cancer est diagnostiqué toutes les deux secondes, et toutes les quatre secondes quelqu'un perd la vie suite à cette maladie. Les données les plus récentes sur la mortalité et l'incidence font état de 19,3 millions de nouveaux cas, de 10 millions de morts et de 50,5 millions de personnes vivant avec le cancer en 2020. **(GLOBOCAN 2020)**

En effet, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans son rapport '**World cancer report**' la fréquence du cancer est élevée dans les sociétés riches, en raison principalement d'une forte incidence de tumeurs associées au tabagisme et au mode de vie occidental (tumeurs du poumon, du côlon-rectum, du sein et de la prostate).

La distribution régionale du cancer et ses conséquences, documentées par le réseau mondial de registres du cancer, contribuent à identifier les facteurs déclenchant, ainsi que les facteurs influençant la survie.

En Algérie, l'incidence est estimée à 41250 nouveaux cas en 2014, avec 18710 hommes et 22540 femmes; et des taux standardisés de 118.4 et 136 par 100,000 habitants respectivement. **(Hamdi Cherif M. et al., 2015).**

Le gouvernement Algérien a déclaré, il y a déjà plusieurs années, le cancer comme problème majeur de santé publique. Il a érigé la lutte contre le cancer en priorité nationale et en tant que chantier présidentiel, à un niveau de mobilisation sans précédent.

Les tendances actuelles, relatives au cancer au niveau mondial et les recommandations les plus autorisées font ressortir la nécessité d'élaborer des « plans cancer » pour opposer une stratégie efficace au phénomène de croissance actuelle et continue de ce fléau.

Aujourd'hui, il s'agit pour le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, à travers le « **Plan National Cancer** », d'impulser un nouvel élan porteur d'une vision stratégique renouvelée centrée sur le malade.

Ce plan a, comme principal objectif la réduction de la mortalité des patients par cancer et l'amélioration de la démarche préventive contre les facteurs de risque et de la qualité de vie pendant et après le traitement, dans le cadre de la sauvegarde de la stricte équité dans l'accès aux soins pour tous les Algériens.

Parmi les axes stratégiques de ce plan :

1) la mise en place d'un système d'information sanitaire sur le cancer et la construction d'une base de données sur les cancers liés au mode de vie, à l'environnement, aux facteurs génétiques et aux facteurs de risque professionnels.

2) la promotion de la recherche en biotechnologie et en génétique en créant une plateforme de recherche moléculaire et génétique, et développer la recherche sur les mutations génétiques.

Ce travail a pour objet d'étudier les aspects épidémiologiques, génétiques et anthropologiques du cancer de la prostate au sein de la population de la région de Tlemcen. Ce cancer pose un véritable problème de santé publique car l'étiologie et l'évolution de la maladie sont encore mal comprises.

La première partie de ce travail consiste en une enquête transversale qui vise à situer l'ampleur du problème que le cancer de la prostate constitue et constituera dans les années à venir, dans la région.

Cette étude s'est fixée pour but dans un deuxième temps d'identifier et de caractériser les facteurs de risque ethniques, environnementaux, génétiques et hormonaux, et contribuer à la mise en place d'informations sanitaires sur le cancer de la prostate et à la construction d'une base de données sur les cancers liés au mode de vie, à l'environnement, aux facteurs génétiques et aux facteurs de risque professionnels.

Cette étude s'insère dans un vaste projet en cours, intitulé « Caractérisation anthropo-génétique et sociodémographique de la population de Tlemcen par les paramètres de morbidité », mené par notre équipe de recherche sous la direction de Pr. AOUAR Amaria.

Références bibliographiques

- AFU (Association française d'urologie). Cancer de la prostate non métastatique. John Libbey Eurotext ; 2002; 294 P.
- AJCC (American Joint Committee on Cancer): Cancer staging Handbook. 7th ed Springer Eds 2010; 648 P.
- Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, et al. A use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the agricultural healthStudy Cohort. *Am J Epidemiol* 2003;157(9):800–14.
- Alibhai SM, Krahn MD, Fleshner NE, et al. The association between patient age and prostate cancer stage and grade at diagnosis. *BJU Int.* 2004; 94: 303-6.
- Andrieu N, Clavel F, Auquier A, et al. Association between breast cancer and family malignancies. *Eur J Cancer.* 1991; 27: 244–248.
- Andriole L. et al., Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:125–32. doi: [10.1093/jnci/djr500](https://doi.org/10.1093/jnci/djr500)
- Aouar Metri Ammaria, Sidi-Yakhlef Adel, Biémont Christaian, Saïdi Mohamed, Chaïf Okacha, Ouraghi Sid Ahmed., 2012. A genetic study of nine populations from the region of Tlemcen in Western Algeria: a comparative analysis on the Mediterranean scale. *Anthropological Science* ; 120, 209-216.
- Aronson KJ, Wilson JWL, Hamel M, Diarsvitri W, Fan W, et al. Plasma organochlorine levels and prostate risk. *J Expo Environ Epidemiol* 2010;20(5):434–45.
- Béliveau R. *Can Fam Physician.* 2007 Nov; 53(11): 1905–1911. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000267>
- Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H. Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A population-based case-control study. *Eur J Cancer.* 1999; 35: 272–277.
- CANCEL-TASSIN Géraldine, Alain Latil, Antoine Valéri, Philippe Mangin, Georges Fournier, Philippe Berthon and Olivier Cussenot. PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. *Eur J Hum Genet* 2001, 9: 135-142. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200592>
- Cerhan JR, Parker AS, Putnam SD, et al. Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*1999; 8: 53–60.
- Christopher Thiele. Anatomie et physiopathologie humaines de poche - ed. De Boeck – 2010
 Cosset Jean-Marc, HAAB François, CUSSENOT Olivier. Le cancer de la prostate: Prise en charge de la maladie et de ses séquelles – ed. JOHN LIBBEY EUROTEXT – 2008 – 128 p.
- Cussenot O, et Valeri A. Heterogeneity in genetic susceptibility to prostate cancer. *Eur J Intern Med* 2001;12:11–6. doi:[10.1016/S0953-6205\(00\)00136-9](https://doi.org/10.1016/S0953-6205(00)00136-9)
- Cussenot O, et Fournier G. Rapport du Congrès 2000 de l'Association Française d'Urologie : Génétique et Urologie. *Cancer de la prostate : Prog Urol,* 2000, 10, 863-895. <http://urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2000/PU-2000-00100857/TEXF-PU-2000-00100857.PDF>

Cussenot Olivier. Interprétation clinique d'une élévation du taux des PSA sanguins. Médecine thérapeutique, Volume 8, numéro 1, Janvier 2002: 25-32.

David, A.R., & Zimmerman, M.R. Cancer: an old disease, a new disease or something in between?. *Nat Rev Cancer*. 2010 Oct;10(10):728-33. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2914>

Even K. Développement d'outils innovants pour le diagnostic et la découverte de cibles dans le cancer du sein. Thèse de doctorat en Immunologie, Université Aix-Marseille, Soutenue le 25-05-2012. <http://www.theses.fr/2012AIXM4019>

D'Amico AV, Richard Whittington, Bruce Malkowicz, Delray Schultz, Kenneth Blank, Gregory Broderick, John Tomaszewski, Andrew Renshaw, Irving Kaplan, Clair Beard, Alan Wein. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer – *JAMA*. September 16, 1998, Vol 280, No: 11. doi:10.1001/jama.280.11.969.

DGSS (Direction Générale des Structures de Santé) Algérienne. Manuel de prise en charge du Cancer de la Prostate, Février 2016. Téléchargeable sur <http://www.sante.dz/cancer/Prostate%202702.pdf>

Evrard S, Guillemin F, et Dauplat J. Chirurgie oncologique : concepts et techniques. ed. JOHN LIBBEY EUROTEXT, 2006. 256 pages.

Faure S. L'hormonothérapie anticancéreuse. *Actualités Pharmaceutiques*, Vol 49 - N° 496 P. 49-52 - mai 2010. Doi : ACTPHA-05-2010-49-496-0515-3700-101019-201001662

Flores Elsa R., Kenneth Y. Tsai, Denise Crowley, Shomit Sengupta, Annie Yang, Frank McKeon & Tyler Jacks. p63 and p73 are required for p53-dependent apoptosis in response to DNA damage. *Nature*. 2002 Apr 4;416(6880):560-564. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/416560a>

GCASVS, BOURILLET François. La prévention en question(s), ed. lavoisier, 2009. 229 pages.
Fournier G, Manginb P, Cussenot O. Cancer de la prostate. *Epidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie - Annales d'urologie* 38 (2004) 187–206. doi:10.1016/j.anuro.2004.07.001

Fournier G, Valeria A, Manginb P, Cussenot O. Cancer de la prostate. Diagnostic et bilan d'extension-*Annales d'urologie* 38 (2004) 207–224 doi:10.1016/j.anuro.2004.06.003

Fritschi L, Glass DC, Tabrizi JS, Ambrosini GL. Occupational risk factors for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: a case-control study in Western Australia. *Occup Environ Med* 2007;64:60–5.

Gaucher A.-S. Cancer de la prostate : les marqueurs biologiques - *Médecine Nucléaire* 35 (2011) 373–377 - doi:10.1016/j.mednuc.2011.04.002

GLOBOCAN 2020 Global Cancer Observatory - IARC. Available at <https://gco.iarc.fr/>

Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer*. 1996; 77: 138–143.

Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *The Lancet*, 2003 Mar 8;361(9360):859-64. doi :[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12713-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12713-4)

Grönberg H, Adolfsson J, Aly M, Nordström T, Wiklund P, Brandberg Y, Thompson J, Wiklund F, Lindberg J, Clements M, Egevad L, Eklund M. Prostate cancer screening in men aged 50–69 years

- (*STHLM3*): a prospective population-based diagnostic study. *The Lancet Oncology*, Volume 16, Issue 16, December 2015, Pages 1667–1676. [doi:10.1016/S1470-2045\(15\)00361-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00361-7)
- Hamdi Cherif M, Bidoli E, Birri S, Mahnane A, Zaidi Z, Boukharouba H, Moussaoui H, Kara L, Ayat A, Makhlou K, Bouchaibi I, Atoui, Virdone S and Serraino D. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J Cancer Res Ther* 2015; Vol. 3 (9):100–104; [doi:10.14312/2052-4994.2015-14](https://doi.org/10.14312/2052-4994.2015-14)
- HAS (Haute Autorité de Santé) Française. Rapport d'orientation - Cancer de la prostate – 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/rapport_orientation_-_cancer_de_la_prostate_2012-04-03_16-39-9_898.pdf
- Humphrey P.A. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate - *Modern Pathology* (2004) 17, 292 –306. [doi:10.1038/modpathol.3800054](https://doi.org/10.1038/modpathol.3800054)
- Hanahan D, et Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70. [doi:10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
- Hill Catherine. Prévention et dépistage des cancers. *Bulletin du Cancer*, Volume 100, Issue 6, juin 2013, Pages 547-554. [doi:10.1684/bdc.2013.1770](https://doi.org/10.1684/bdc.2013.1770)
- INSERM. Tests génétiques : questions scientifiques, médicales et sociétales. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2008, XXXV - 351p. (Expertise collective) - URL : <http://hdl.handle.net/10608/107>
- INSERM (Institut national français de la santé et de la recherche médicale). Cancer et environnement. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2008, XVII-889 p. (Expertise collective). <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/102>
- Janin N. Introduction au processus de la cancérogenèse : les cancers sont des maladies génétiques somatiques. *La Revue de Médecine Interne* Volume 15, Issue 12, 1994, Pages 821–829. [doi:10.1016/S0248-8663\(05\)82839-5](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(05)82839-5)
- Jérusalem G, A. Rorive, Ch. Gennigens, B. Sautois, C. Mievis, G. Fillet., Actualités thérapeutiques en oncologie sénologique: place actuelle et perspectives des traitements cibles. *Rev Med Liege* 2007; 62 : Synthèse 2007 : 2-5 Url : http://www.rmlg.ulg.ac.be/RMLGFIX/index.php?page=resume?num_id=1650&langue=FR
- Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*. 2003; 91: 789–794.
- Khoury S, Chatelain C, Murphy G, Denis L., 1991. Le cancer de la prostate en questions : les méthodes diagnostiques. LCI-Pharma ; 90 p.
- Kinzler K, Vogelstein B. Gatekeepers and Caretakers. *Nature* 1997, 386 : 761-763. [doi: http://dx.doi.org/10.1038/386761a0](https://doi.org/10.1038/386761a0)
- Kotsis SV, Spencer SL, Peyser PA, Montie JE, Cooney KA. Early onset prostate cancer: predictors of clinical grade. *J Urol*. 2002; 167: 1659–1663.
- Lamy J-P. Quels biomarqueurs utiliser pour la détection précoce des cancers de la prostate? - *Ann Biol Clin* 2015 ; 73 (supplément 1) : 29-30. [doi: 10.1684/abc.2015.1086](https://doi.org/10.1684/abc.2015.1086)
- Lartigau S. Radiothérapie oncologique. ed. JOHN LIBBEY EUROTTEXT, 2009. 216 pages.

- Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. Family history and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol.* 1996; 144: 1041–1047.
- Lengauer C. et al., Genetic instabilities in human cancers. *Nature.* 1998 Dec 17;396:643-649. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/25292>
- Liss Michael, Haitao Chen, Sij Hemal, Spencer Krane, Christopher J. Kane, Jianfeng Xu, Karim Kader A. Impact of Family History on Prostate Cancer Mortality in White Men Undergoing Prostate Specific Antigen Based Screening. *The Journal of Urology* ; Volume 193, Issue 1, January 2015, Pages 75–79. doi: [10.1016/j.juro.2014.07.085](https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.07.085)
- Mathieu-Nicot F. La nutrition parentérale chez les patients en phase palliative de cancer : de "l'oralité bouche" à "l'oralité cutanée". Thèse de doctorat en Psychologie Clinique et Psychopathologique , Université de Franche-Comté, Soutenue le 8 décembre 2014. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01226881/>
- Michor F, Yoh Iwasa & Martin A. Nowak, *Nat Rev Cancer.* 2004 Mar;4(3):197-205. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc1295>
- Molinié V. *Annales de Pathologie*, Volume 28, Issue 5, October 2008, Pages 350-353 - doi: [10.1016/j.annpat.2008.07.006](https://doi.org/10.1016/j.annpat.2008.07.006)
- Mongiat-Artus P, M. Peyromaure, P. Richaud, J.-P. Droz, M. Rainfray, C. Jeandel, X. Rebillard, J.-L. Moreau, J.-L. Davin, L. Salomon. Recommandations pour la prise en charge du cancer de la prostate chez l'homme âgé : un travail du comité de cancérologie de l'association française d'urologie - Progrès en Urologie - Volume 19, Issue 11, December 2009, Pages 810–817 doi: [10.1016/j.purol.2009.02.008](https://doi.org/10.1016/j.purol.2009.02.008)
- Monier R, et Tubiana M. Cancérogenèse : Accroissement des connaissances et évolution des concepts. *Oncologie* (2008) 10: 319–347. doi : [10.1007/s10269-008-0904-5](https://doi.org/10.1007/s10269-008-0904-5)
- Moyret-Lalle Caroline, Nicole Falette, Gaël Grelier, Alain Puisieux. *Bulletin du Cancer*, Volume 95, issue 10, octobre 2008, Pages 923-930. doi: [10.1684/bdc.2008.0726](https://doi.org/10.1684/bdc.2008.0726)
- Nelson S. Comparative methylation hybridization. 2008, *Nature Education* 1(1):55. URL : <http://www.nature.com/scitable/topicpage/comparative-methylation-hybridization-27920>
- NIH (National Institutes of Health). URL: <http://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html>
- Nwosu Veronica, John Carpten, Jeffrey M Trent and Richard Sheridan. Heterogeneity of genetic alterations in prostate cancer: evidence of the complex nature of the disease. *Hum. Mol. Genet.* (2001) 10 (20): 2313-2318. doi: [10.1093/hmg/10.20.2313](https://doi.org/10.1093/hmg/10.20.2313)
- ONS : Office National des Statistiques. Site : <http://www.ons.dz/>
- OMS. Cancer : Aide-mémoire N°297 Février 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>
- Pamela Ellsworth, John Heaney, Jean-Pierre Camilleri. 100 questions-réponses : Le cancer de la prostate - ed. EDP Sciences - 2009 - 220p.

- Parekh Dipen J, Donna Pauler Ankerst, Dean Troyer, Sudhir Srivastava, Ian M. Thompson. Biomarkers for prostate cancer detection. *J Urol* 2007;178:2252–9. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.055>
- Pettersson A, Robinson D, Garmo H, Holmberg L, Stattin P. Age at diagnosis and prostate cancer treatment and prognosis: a population-based cohort study. *Annals of Oncology*. 2018; 29 : 377–385.
- Pitot HC. The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer* 1993; 72: 962–970. doi: [10.1002/1097-0142\(19930801\)72:3+3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930801)72:3+3.0.CO;2-H)
- Plan national cancer 2015-2019 : nouvelle vision stratégique centrée sur la maladie. October 2014. Available at http://www.sante.dz/plan_national_cancer.pdf
- Ravery V, Dominique S, Hupertan V, Ben Rhouma S, Toublanc M, Boccon-Gibod L. Prostate cancer characteristics in a multiracial community. *Eur Urol*. 2008 Mar;53(3):533-8. doi:[10.1016/j.eururo.2007.04.048](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.04.048)
- Robert J. De la chimiothérapie classique à la chimiothérapie ciblée: les mécanismes de l'oncogénèse aux niveaux cellulaire et moléculaire. *Bulletin du cancer*, Volume 93, supplément 4, Numéro hors-série, Avril 2006; P 5-16. Url : http://www.jle.com/fr/revues/bdc/e-docs/de_la_chimiotherapie_classique_a_la_chimiotherapie_ciblee_les_mecanismes_de_loncogenese_aux_niveaux_cellulaire_et_moleculaire_268534/article.phtml
- Rohrmann S, Roberts WW, Walsh PC, Platz EA. Family history of prostate cancer and obesity in relation to high-grade disease and extraprostatic extension in young men with prostate cancer. *Prostate*. 2003; 55: 140–146.
- Pepe, P., & Pennisi, M. (2015). Gleason score stratification according to age at diagnosis in 1028 men. *Współczesna Onkologia*, 6, 471–473.
- Ploussard G, Renard-Penna R. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*, Volume 23, Supplement 2, November 2013, Pages S69–S101. doi:[10.1016/S1166-7087\(13\)70048-4](https://doi.org/10.1016/S1166-7087(13)70048-4)
- Rodriguez C, Calle EE, Tatham LM, et al. Family history of breast cancer as a predictor for fatal prostate cancer. *Epidemiology*. 1998; 9: 525–529.
- Salomon L, Bastide C, Beuzebec P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, Mongiat-Artus P, Peyromaure M, Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Itoh H, Sasazuki S, et al. Plasma organochlorines and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2010;118(5):659–65.
- Schröder FH, Jonas Hugosson, Monique J. Roobol, Teuvo L.J. Tammela, Stefano Ciatto, Vera Nelen, Maciej Kwiatkowski, Marcos Lujan, Hans Lilja, Marco Zappa, Louis J. Denis, Franz Recker, Antonio Berenguer, Liisa Määtänen, Chris H. Bangma, Gunnar Aus, Arnauld Villers, Xavier Rebillard, Theodorus van der Kwast, Bert G. Blijenberg, Sue M. Moss, Harry J. de Koning, and Anssi Auvinen. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320–8. doi: [10.1056/NEJMoa0810084](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810084)
- Song-Yi Park ,Christopher A Haiman, Iona Cheng, Sungshim Lani Park, Lynne R Wilkens, Laurence N Kolonel, Loïc Le Marchand, Brian E Henderson. Racial/ethnic differences in lifestyle-related factors and prostate cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Causes Control* (2015) 26:1507–1515. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-015-0644-y>

Thiessen EU. Concerning a familial association between breast cancer and both prostatic and uterine malignancies. *Cancer*. 1974; 34: 1102–1107.

Tubiana M. Généralités sur la cancérogénèse. *Comptes Rendus Biologies* Volume 331, Issue 2, February 2008, Pages 114–125. [doi:10.1016/j.crv.2007.03.003](https://doi.org/10.1016/j.crv.2007.03.003)

Valeri Antoine, Georges Fournier, Vincent Morin, Jean-François Morin, Eric Drelon, Philippe Mangin, Pierre Teillac, Philippe Berthon and Olivier Cussenot. Early onset and familial predisposition to prostate cancer significantly enhance the probability for breast cancer in first degree relatives. *Int J Cancer* 2000, 86 : 883-887. [doi: 10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000615\)86:6<883::AID-IJC20>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000615)86:6<883::AID-IJC20>3.0.CO;2-F)

Van Seuning I. Qu'est ce que l'épigénétique ? Stratégies d'étude et application au cancer. *Annales de Pathologie* Volume 29, Issue 5, Supplement 1, November 2009, Pages S28–S30. [doi:10.1016/j.annpat.2009.07.009](https://doi.org/10.1016/j.annpat.2009.07.009)

Whiteland H, Spencer-Harty S, Hywel T, et al. Putative prognostic epithelial-to-mesenchymal transition biomarkers for aggressive prostate cancer. *Experimental and molecular pathology*. 2013; 95: 220-6.

Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, et al. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol*. 1995; 141: 732–740.

World Cancer Report 2014 - IARC Nonserial Publication - Stewart, B. W., Wild, C. P - 630 pages.

Xu Jianfeng, Deborah Meyers, Diha Freije, Sarah Isaacs, Kathy Wiley, Deborah Nusskern, Charles Ewing, Eric Wilkens, Piroska Bujnovszky, G. Steven Bova, Patrick Walsh, William Isaacs, Johanna Schleutker, Mika Matikainen, Teuvo Tammela, Tapio Visakorpi, Olli-P. Kallioniemi, Rebecca Berry, Daniel Schaid, Amy French, Shannon McDonnell, Jennifer Schroeder, Michael Blute, Stephen Thibodeau, Henrik Grönberg, Monika Emanuelsson, Jan-Erik Damber, Anders Bergh, Björn-Anders Jonsson, Jeffrey Smith, Joan Bailey-Wilson, John Carpten, Dietrich Stephan, Elizabeth Gillanders, Isaac Amundson, Tommi Kainu, Diana Freas-Lutz, Agnes Baffoe-Bonnie, Anne Van Aucken, Raman Sood, Francis Collins, Michael Brownstein & Jeffrey Trent. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nature Genetics* 20, 175 - 179 (1998). [doi: http://dx.doi.org/10.1038/2477](http://dx.doi.org/10.1038/2477)

Xu Jianfeng. Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24–25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Am J Hum Genet* 2000, 66 : 945-957. [doi: http://dx.doi.org/10.1086/302807](http://dx.doi.org/10.1086/302807)

Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003; 97: 1894–1903.

Annexes

EPIDEMIOLOGICAL AND GENETICAL PROFILE OF PROSTATE CANCER CASES IN TLEMCCEN, WEST ALGERIA

Zakarya Moqaddem^{1,2}, Ammaria Aouar^{2,3}, Nassim Kazi-Tani⁴, Houari Hamdaoui^{1,2}, Sara Khater^{1,2}, Abdellatif Moussouni³, Adel Sidi-Yekhlef³, Djamel Belkhatir², Nafissa Chabni

- 1: CancerLab Laboratory, University of Tlemcen, Algeria
2: Laboratory of Human Actions' Valorisation for Protection of Environment and Application in Public Health, University of Tlemcen, Algeria
3: Anthropology Laboratory, University of Tlemcen, Algeria
4: Division of Urology, Tlemcen's Teaching Hospital, Algeria

TYPE OF ARTICLE: ORIGINAL**ABSTRACT**

Background: According to WHO, prostate cancer is the second most frequent cancer in men. Prostate cancer is a complex, multifactorial disease with genetic and environmental factors involved in its etiology. The age, family history and the ethno-racial background are the strongest risk factors for prostate cancer.

Objective: To study the epidemiological, genetical and clinical aspects of prostate cancer in Tlemcen's population.

Methods: We made a cross-sectional study on 184 patients with prostate cancer received at the Urology Division of Tlemcen's teaching hospital, from 2011 to 2016, resident in Tlemcen's city. The collected information included the age at diagnosis, the geographical location, family history of cancer, Prostate-specific antigen (PSA) level and Gleason score on biopsy.

Results: The median age of our patients was 73 years with extremes between 53 and 7 years. The most frequent age group was 70-80 years with 50% of the total sample of 184 cases. Seventy-four percent of patients have a very high PSA level (higher than 20 ng/ml). Thirty-two percent of the cases have a highly aggressive cancer, and 66% with moderately aggressive cancer. The examination of family history shows that 37% of patients had family history of cancer, 45% of whom are prostate cancer. The inherited form of prostate cancer is noticed in 4.9% of cases.

Conclusion: This study raises a number of questions, considering the high number of family history noticed in this study, and suggests the existence of genetic determinants, and the interactions gene-environment influencing the genesis of this cancer. An earlier diagnosis is essential, according to these data, especially for men at a "high risk" of this cancer, which will constitute an essential tool for more effective anti-cancer strategy.

KEYWORDS: Epidemiology, Genetics, Predisposition, Family history, Cancer, Prostate, Tlemcen

1. INTRODUCTION

Since many years, the geneticists study the genetic variations between individuals and populations with an aim of understanding their differences and their significances. The West Algerian Zone and particularly the area of Tlemcen, have the particularity of being itself constituted by several subpopulations which have remained very preserved and insulated because of their geographical situation (mountains, cliffs, steppes, etc.) and by their Tribal structures (1). This population has the advantage of being confronted with practices of consanguinities for many generations and the impact of such practices is not always well understood from a practical point of view, even if it is theoretically. Under such conditions, the assessment of morbidity and particularly that of prostate cancer, whose age, ethnic origin and family history are major risk factors (2-4), proves very useful in order to take appropriate actions. According to WHO, prostate cancer is the second most frequent cancer in men, with 1.1 million cases diagnosed in 2012, accounting for 15% of the cancers diagnosed in men, with almost 70% of the cases (759,000) occurring in more developed regions. Prostate cancer incidence varies more than 25-fold worldwide (5). In Algeria, cancer registries place prostate cancer at 4th rank (6), its Standardized incidence rate is estimated at 10.8 per 100,000, with an average age at diagnosis of 71 years (7). The work aim is the study the epidemiological, genetical and clinical aspects of prostate cancer in Tlemcen's population (West Algeria). This study consists of an analysis of

Correspondence:

Zakarya Moqaddem, University of Tlemcen, Algeria. Email: Zakarya Moqaddem, University of Tlemcen, Algeria. Email: moqaddem.zakarya@gmail.com, Tel: +213.554761726

Received: January 12, 2018, Accepted: February 02, 2019, Published: June 2019

the distribution of the various demographic and clinical data related to this morbidity, as well as that of genealogical data; and on the other hand, comparisons with various Mediterranean populations

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Study design and population

Our study area is part of Tlemcen's city, which is located at the north-western end of Algeria. The population of Tlemcen is estimated in 2010 to 977,206 inhabitants (8). We made a cross-sectional study on 184 patients with prostate cancer received at the Urology Division of Tlemcen's teaching hospital, from 2011 to 2016, resident in Tlemcen city; by collecting data from a prostate cancer record, established by the Department of Urology. The collected information included: the age at diagnosis, the geographical location, family history of cancer, PSA level and Gleason score on biopsy. This study was approved by the Tlemcen's University research ethics committee (Conseil d'éthique et de Déontologie de l'Université de Tlemcen. No: CEDUT.TLM.2610.18).

2.2. Data analysis

A descriptive analysis was performed to characterize the subjects. Data were analyzed using Microsoft Excel® 2013 Software and basic statistical measures like mean, median, percentage, etc. were calculated.

3. RESULTS

3.1. Distribution of patients by age groups

Our results show an absence of patients of less than 50 years; the median age of our patients is 73 years with extremes between 53 to 87 years. The age group of 50-60 years is slightly represented with only 6% of the cases, this rate passes to 33% for the age group of 60-70 years. The age group the most affected is that of 70-80 years with 50% of the cases; this rate falls to 13% for the following age group of 80 years and more (Figure 1).

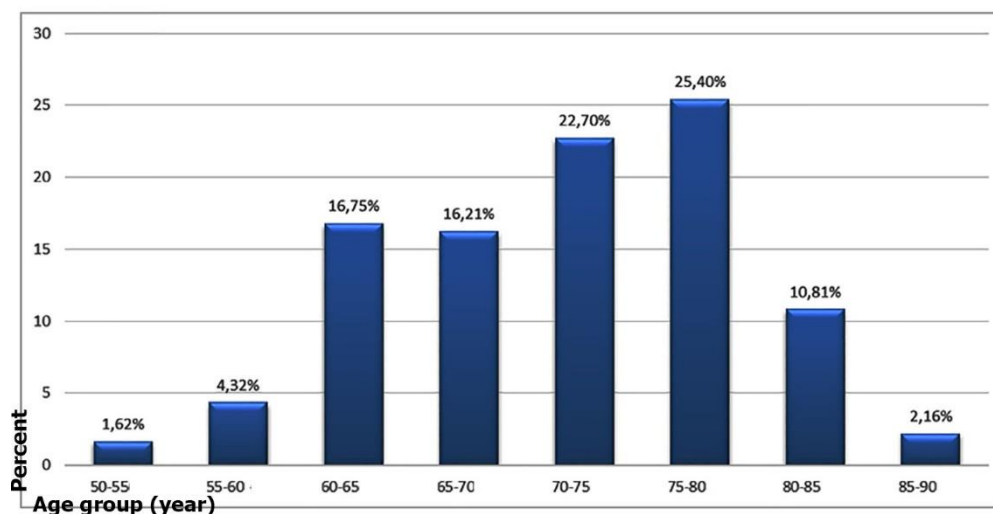


Figure 1. Distribution of patients by age group.

3.2. Distribution of patients by their geographical location

The results obtained show that more than half of the patients (51%) come from Tlemcen's region, followed by Remchi with 9% of the cases; Then those of Maghnia, Hennaya, and Sabred with respectively 8%, 6% and 5%. Bensekran's region and Ouled Mimoun represent each one 4% of the cases, and those of Ghazaouete, Nedroma, Beni Snouss and Sebdou each one 3% of the cases, and finally Honaine's region and Sidi Djilali with each one 1% of the cases (Figure 2).

3.3. Distribution of patients according to their PSA level

Our results show that the majority of the cases (74%) have a very high PSA level (> 20 ng/ml). We also note that 17% of our cases have a PSA ranging between 10-20 ng/ml, and 7% between 4-10 ng/ml. We noticed also that 2% of cases have a normal PSA (less than 4 ng/ml).

3.4. Distribution of patients according to their Gleason score

In our study, the score of 5 to 7 (Medium differentiated tumor, whose aggressiveness is intermediate) is predominant with 66% of the cases, 32% of cases have a score of 8 to 10 (a slightly differentiated tumor, therefore aggressive), and only 2% of cases have a score of 2 to 4 (Tumor is well differentiated, less aggressive).



Figure 2. Distribution of patients by localities.

3.5. Distribution of patients according to their family history for cancer

The examination of family history shows that 37% of patients had family history of cancer. Among which, 71% are Hormone-driven cancers (45%: prostate cancer, and 26%: other hormone-driven cancers), and 29% are other cancer types. Among the 184 patients, 16.3% had family history of prostate cancer. In addition, 30% of cases with at least one family history of prostate cancer, which constituted 4.9% of the total, met the criteria of hereditary prostate cancer proposed by Carter, namely three cases of prostate cancer in first-degree relatives (father, son or brother) or second degree (nephews, maternal or paternal uncles).

4. DISCUSSION

The results obtained confirm that prostate cancer is a cancer of the elderly, with 75.12% of cases are aged of 65-85 years. Our results agree with work of EURO CARE III (9, 10), which revealed 76.7% of the cases between 65-85 years. The differences between the areas are probably due to their demographic differences (population's size and their structure of age) as prostate cancer is a cancer of elderly men, or due to the differences related to lifestyle and eating habits.

The percentage of patient with PSA level > 20 ng/ml, remains above that found by other authors, in particular those of Saida's city (43.6%) (11) and that of Oran's city (46%) (12). These data may pose the problem of delayed diagnosis of prostate cancer in Tlemcen. It is also found that 2% of cases have a normal PSA (less than 4 ng/ml), which can be explained by the fact that cancer cells have lost their ability to produce PSA (13). The incidence rate of prostate cancer in the city of Tlemcen is estimated at 4.5 / 100,000. (14), this rate was compared with that of other cities, and it comes out from this comparison that this rate remains higher than that of the town of Oran (1.1%) (15), of Mascara (1.5%) (16), and from Batna (3.6%) (17); on the other hand, it is lower than the national average (7.1) (18), the town of Setif (7.6%) (19) and Algiers (13.57%) (20).

We have also compared the incidence rate of prostate cancer in Tlemcen's city of Tlemcen with other Maghreb countries. This rate remains lower than that of Libya (9.8) (21), Tunisia (11.8) (22), and Morocco Grand Casablanca (13.5) (23). The comparison of the incidence rate of prostate cancer in Tlemcen's city with other countries on the

Mediterranean's northern shore shows that this rate is significantly lower than that of Turkey (34.9) (24), Spain (69.5), Italy (81.7) and France (115) (25).

Among the 184 patients, 16.3% had family history of prostate cancer. This rate is 4 times higher than that of Tunisia (26), which had noted a rate of 4%. The rate of patients who met the criteria of hereditary prostate cancer is consistent with that found by Cussenot (27) who estimated it to be 5% in the case of prostate cancer with «Mendelian transmission». The study of family history shows that in the case of prostate cancers in the same sibling, the relative risk can be multiplied by five (28). Earlier diagnosis seems essential, in view of these data, especially for men with "high risk" of this cancer.

5. CONCLUSIONS

This work brings the first epidemiological and genetic data of the prostate cancer in the West Algerian region, and gives an idea on the peculiarities of this region for this type of cancers. On the basis of the findings of this study, it can be hypothesized that the hereditary prostate cancer is relatively high compared to other Mediterranean populations, given the high number of family histories noted in this study. There is now a need to investigate the existence of genetic determinants and gene-environment interactions influencing the genesis of this cancer by case-control studies. An earlier diagnosis is essential, according to these data, especially for men at a "high risk" of this cancer, which will constitute an essential tool for more effective anti-cancer strategy. This study provides hospital-based epidemiological information, but a community-based wider studies are required to arrive at a more precise and accurate understanding of prostate cancer.

ACKNOWLEDGMENTS:

Authors are thankful to all the members of The Division of Urology at Tlemcen's teaching Hospital.

CONFLICT OF INTEREST:

The authors declare that they have no conflict of interests.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS:

All authors contributed to this project and article equally. All authors read and approved the final manuscript.

REFERENCES:

- 1) Aouar Metri A, Sidi-Yakhlef A, Biémont C, Saïdi M, Chaïf O, Ouraghi SA. A genetic study of nine populations from the region of Tlemcen in Western Algeria: a comparative analysis on the Mediterranean scale. *Anthropological Science* 2012;120:209-216. DOI: 10.1537/ase.120618
- 2) Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *The Lancet* 2003;361:859-864. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12713-4
- 3) Ravery V, Dominique S, Hupertan V, Ben Rhouma S, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Boccon-Gibod L. Prostate cancer characteristics in a multiracial community. *Eur Urol* 2007;53:533-538. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.04.048. PMID: 17467885
- 4) Song-Yi P, Christopher AH, Iona C, Sungshim L-P, Lynne R-W, Laurence N-K, Loïc L-M, Brian E-H. Racial/ethnic differences in lifestyle-related factors and prostate cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Causes Control* 2015;26:1507-1515. DOI: 10.1007/s10552-015-0644-y. PMID: 26243447, PMCID: PMC4567936
- 5) GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon: IARC. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
- 6) DGSS (Direction Générale des Structures de Santé) Algérienne. Manuel de prise en charge du Cancer de la Prostate 2016. Téléchargeable sur. Available from: <http://www.sante.dz/cancer/Prostate%202702.pdf>
- 7) Hamdi Cherif M, Bidoli E, Birri S, Mahnane A, Zaidi Z, Boukharouba H, Moussaoui H, Kara L, Ayat A, Makhoul K, Bouchaïbi I, Atoui, Virdone S and Serraino D. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J Cancer Res Ther* 2015;3:100–104; doi: 10.14312/2052-4994.2015-14
- 8) ONS: Office National des Statistiques. Available from: <http://www.ons.dz/>
- 9) Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993;150:797–802. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)35617-3
- 10) Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, Grosclaude P, Hédelin G, Matsuda T, Møller H, Möller T, Verdecchia A, Capocaccia R, Gatta G, Micheli A, Santaquilani M, Roazzi P, Lisi D;

- EUROCARE Working Group. EUROCARE-3: Survival of cancer patients diagnosed 1990-94-results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 5:v61-118.
- 11) Berroukche A., Bendahmane M., Kandoucia B.A. Performance du dosage de PSA dans le dépistage précoce du cancer de la prostate (étude cas—témoins dans un hôpital de l'Ouest algérien). *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2012; 27:54-60. doi: 10.1016/j.immbio.2012.01.010
 - 12) Benattaa M., Mehdida M., Benhatchib N., Djazoulic M.A, Boualgad K. Résultats de la biopsie prostatique chez les patients algériens avec un PSA élevé et/ou un toucher rectal suspect. *African Journal of Urology* 2012; 18:138–142. doi: 10.1016/j.afju.2012.08.008
 - 13) Khoury S, Chatelain C, Murphy G, Denis L. Le cancer de la prostate en questions : les méthodes diagnostiques. LCI-Pharma ;1991.
 - 14) Registre des cancers de Tlemcen : Service d'Epidémiologie du CHU Tlemcen. Rapport 2006-2010. Available from: https://cancerlab.univ-tlemcen.dz/assets/uploads/Rapport_2006_2010.pdf
 - 15) Mokhtari L, Ammour F. Registre du cancer d'Oran, 15ème rapport 2007. CHU d'Oran.
 - 16) Benarba B, Meddah B, Hamdani H. Cancer incidence in North West Algeria (Mascara) 2000-2010: results from a population-based cancer registry. *EXCLI J* 2014;13:709–723.
 - 17) Bouhidel ML, Bouhidel A, Bendali Amor F, Marref A. Registre du cancer de la Wilaya de Batna de 2000 à 2006. Batna, Algérie: SEMEP. Available from: <http://www.sante.dz/chu-batna/registre-cancer.pdf>
 - 18) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
 - 19) Hamdi Cherif M, Serraino D, Mahnane A, Laouamri S, Zaidi Z, Boukharouba H, Cherka D, Rakeb M, Kara L, Ayat A, Birri S, Virdone S, De Paoli P, et Bidoli P. Time trends of cancer incidence in Setif, Algeria, 1986–2010: an observational study. *BMC Cancer* 2014; 14:637. DOI: 10.1186/1471-2407-14-637. PMID: 25175348, PMCID: PMC4164767
 - 20) Hammouda D, Ait Hamadouche N, Kadri C., 2007. Registre des tumeurs d'Alger. Année 2007. Alger: Institut National de Santé Publique. Available from: http://www.sante.dz/insp/registre_tumeurs_alger2007.pdf
 - 21) El Mistiri M, El Mangush M, El Sahli N. Cancer Incidence and Mortality in Eastern Libya, 2004. Benghazi, Libya: Benghazi Cancer Registry 2004. Available from: <http://cancerlibya.com/>
 - 22) Benabdelah M, Hizem Benayoub W. Registre des cancers Nord Tunisie, données 2000-2004. Institut National de Santé Publique 2006.
 - 23) Benider A, Harif M, Karkouri, Quessar A, Sahraoui S, Sqalli S. Registre des cancers de la région du Grand Casablanca (2005-2006-2007). Registre des Cancers de Casablanca 2012. Available from: http://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRC__28_mai_2012.pdf
 - 24) IARC: International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence in Five Continents Volume X 2014. Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Cancer-Incidence-In-Five-Continents-Volume-X-2014>
 - 25) Bray F., Lortet-Tieulent J., Ferlay J., Forman D., Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 2010;46:3040–3052. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.09.013. PMID: 21047585
 - 26) Khouaja K, wabilben sora, Bouslama A, Anis Youssef, Taher A, Mosbah AT. Une expérience de diagnostic individuelle et précoce de cancer de la prostate dans le centre de la Tunisie. *Progrès en Urologie* 2005;15:255–258. Available from: <http://urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/une-experience-de-diagnostic-individuel-et-precoce-du-cancer-de-la-prostate-dans-le-centre-de-la-t.html>
 - 27) Cussenot O, Cancel-Tassin G. Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. *Med Sci (Paris)* 2004; 20:562-568. DOI: 10.1051/medsci/2004205562. PMID: 15190476
 - 28) Kalish LA, McDougal WS, McKinlay JB. Family history and risk of prostate cancer. *Urology* 2000; 56:803–806. DOI: 10.1016/S0090-4295(00)00780-9



Clinicopathological Characteristics of Prostate Cancer in Tlemcen (Northwestern Algeria)

MOQADDEM Zakarya^{1,2}, AOUAR Amaria^{2,3}, KAZI TANI Nassim⁴, HAMDAOUI Houari^{1,2}, KHATER Sara^{1,2}, MOUSSOUNI Abdellatif³, SIDI-YAKHLEF Adel³, BELKHATIR Djamel², CHABNI Nafissa¹

¹ CancerLab Laboratory, University of Tlemcen, Algeria

² Laboratory of Human Actions' Valorisation for Protection of Environment and Application in Public Health, University of Tlemcen, Algeria.

³ Anthropology Laboratory, University of Tlemcen, Algeria

⁴ Division of Urology, The University Hospital of Tlemcen, Algeria

Type of article: Original

Abstract

Background: Prostate cancer is the main cause of cancer death in men in about 48 countries, including several sub-Saharan African, Caribbean, Central and South American countries. Despite the prevalence of prostate cancer, little is known about its etiology. Limited data exist for North Africa, and Algeria in particular, at the crossroads of Sub-Saharan Africa, the Middle East, southern Europe, and the Mediterranean region.

Objective: This study aimed to determine the relationship between a family history of cancer and age at diagnosis, and to assess the effect of a family history of cancer and prostate-specific antigen (PSA) levels on tumor prognosis.

Methods: This cross-sectional study was conducted on the records of 184 patients with prostate cancer confirmed by biopsy, diagnosed between 2011 and 2016 at the Urology Division of Tlemcen's teaching hospital. The collected data included the age at diagnosis, PSA level on presentation, Gleason score on biopsy, and a family history of cancer. Univariate statistical analyses were performed using ANOVA, independent-samples t-test, and Fisher's exact test in Minitab® 17.

Results: Men who had first-degree female relatives with breast cancer had a younger mean age at diagnosis (67.31 y) than those who did not have the same family history (72.3 y) ($p=0.02$). Positive first-degree family history for prostate cancer was associated with favorable tumor prognosis (Gleason ≤ 6) at the time of diagnosis ($p<0.001$). There was also a significant moderate positive correlation (Pearson correlation = 0.35) between PSA level and Gleason score ($p<0.001$).

Conclusion: Our data suggest an association between positive first-degree family history for breast/prostate cancer and the age of onset. Positive first-degree family history for prostate cancer appears to predict a favorable tumor prognosis. The Gleason score seems to rise with the PSA level. Men with a family history of prostate/breast cancer might start prostate cancer screening earlier than those without the same family history. This study raises several questions that need to be addressed in future research. Prospective cohort studies would help identify and assess ethnic, genetic, hormonal, and environmental risk factors, and investigate the interactions influencing the genesis of this cancer, thereby guiding public health plans for cancer control and intervention strategies (screening, treatment, and survivor care).

Keywords: Prostate Cancer, Epidemiology, Public health, Family history, Screening, Algeria

2. Introduction

According to the recent data, prostate cancer is the second most commonly diagnosed cancer in men with more than 4 million newly diagnosed cases in 2020, and the fifth leading cause of cancer death with around 375,000 deaths

Corresponding author:

MOQADDEM Zakarya. 22, Rue Abi Ayad Abdelkrim Fg Pasteur B.P 119 13000, Tlemcen, Algérie.

Tel: 043.41.11.89, Fax: 043.41.11.91, E-mail: moqaddem.zakarya@gmail.com

Received: July 27, 2021, Accepted: November 08, 2021, Published: December 2021

Ethics approval: Tlemcen Research Ethics Committee (ref: CEDUT/DZ/021/127)

worldwide in 2020 (1). In terms of incidence, the rates of prostate cancer are three times higher in developed countries than countries in transition (37.5 and 11.3 per 100,000, respectively), while the difference in mortality rates is less evident (respectively 8.1 and 5.9 per 100,000) (2). One in 25 men worldwide is likely to receive a prostate cancer diagnosis within his lifetime (3). According to cancer registries, prostate cancer is the fifth most commonly diagnosed cancer and the sixth leading cause of cancer death in men in Algeria, with a standardized incidence rate estimated at 10.8 per 100,000 and an average age at diagnosis of 71 years (4). There is a significant geographic variation in prostate cancer incidence worldwide. Genetic and environmental components are among the key risk factors (5). Ethnicity, age, diet, and family history also appear to be important aspects influencing the genesis and progression of this cancer (6). The current study aimed to determine the relationship between a family history of cancer and the age at diagnosis, and to assess the effect of the family history of cancer and prostate-specific antigen (PSA) levels on tumor prognosis.

3. Material and Methods

The study setting was the Tlemcen region, Northwestern Algeria, with an estimated population of 977,206 in 2010 (7). This cross-sectional study was conducted using the records of 184 patients with prostate cancer confirmed by biopsy, diagnosed between 2011 and 2016 at the Urology Division of Tlemcen’s teaching hospital. The collected data included the age at diagnosis, PSA level on presentation, Gleason score on biopsy, and the family history of cancer. This study has been approved by the University of Tlemcen Research Ethics Committee (ref: CEDUT/DZ/021/127). Univariate statistical analyses were conducted using ANOVA, independent-samples t-test, and Fisher’s exact test in Minitab® 17.

2.2. Results

Men with a first-degree female relative who had breast cancer had a younger mean age at diagnosis (67.31 years; 95% CI: 63.23, 71.38) than those who did not have a similar family history (72.3 years; 95% CI: 71.14, 73.47) (p=0.02) (Table 1). The positive first-degree family history for prostate cancer was associated with a favorable tumor prognosis (Gleason ≤ 6) at the time of diagnosis (Fisher’s exact test p<0.001) (Table 2). An association was observed between low PSA levels and favorable tumor prognosis (Gleason ≤ 6) at the time of diagnosis (Fisher’s exact test p<0.001) (Figure 1). We also found a significant positive correlation (Pearson correlation = 0.35) between the PSA level and Gleason score (p<0.001).

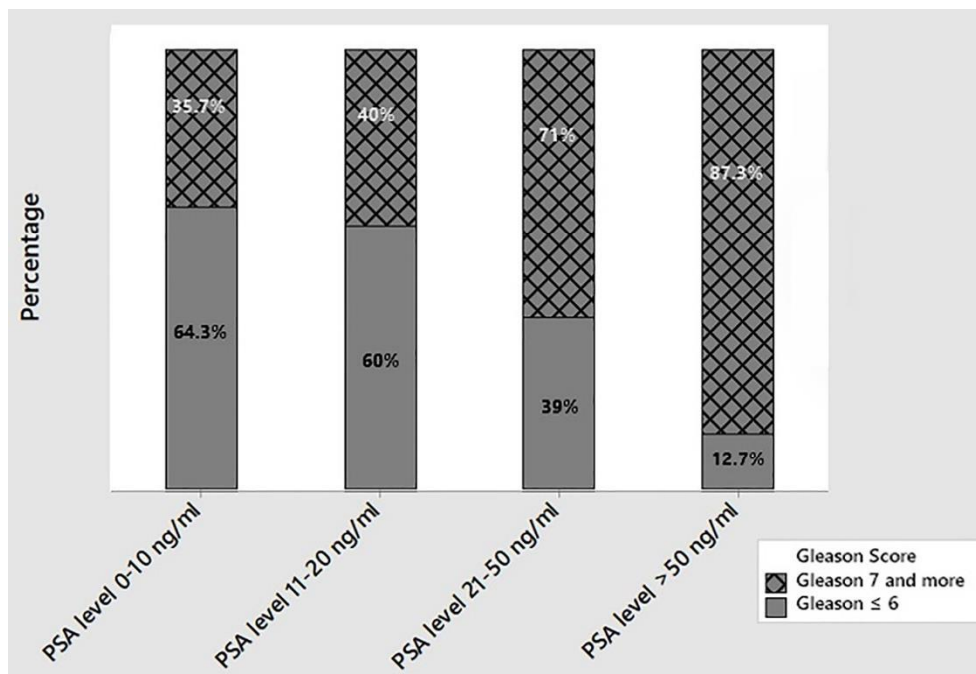


Figure 1. Relation PSA level and Gleason Score

Table 1. Relation between family history and mean age at diagnosis

Family history	Mean age at diagnosis (year)		p-value*
	Positive family history	Negative family history	
CaP among 1 st degree relatives	70.16	72.14	0.2
Father with CaP	66.86	72.13	0.06
Breast cancer among 1 st degree relatives	67.31	72.3	0.02*
Breast/CaP among 1 st degree relatives	69.31	72.46	0.04*
CaP among 1 st or 2 nd degree relatives	71.68	71.96	0.8
Breast/CaP among 1 st or 2 nd degree relatives	71.18	72.14	0.48

* One-way ANOVA

Table 2. Relation between family history and Gleason score

Family history	Gleason \leq 6	Gleason 7 and more
Positive 1 st degree family history of prostate cancer	61.5%	38.5%
Negative 1 st degree family history of prostate cancer	27.9%	72.1%

2.3. Discussion

Our study showed that men who had a first-degree female relative with breast cancer had a younger mean age at diagnosis. Many studies have concluded that these men run a higher risk of prostate cancer (8-10), while others have been unable to demonstrate such a relationship (11, 12). The age of onset of prostate cancer in the affected first-degree relatives seems to be important, too, as a younger age of onset was correlated with an increased risk (11, 13- 15). Considering the known relationship between breast cancer and BRCA1/2 mutations and the obvious risk of prostate cancer for BRCA-carrying men, heritable BRCA gene mutation could explain one of the biological mechanisms involved in the hereditary form of the disease (16-18).

First-degree family history for prostate cancer in our study appears to predict a favorable tumor prognosis. The role played by the family history in prostate cancer prediction is largely recognized, but the role of the family history on prostate cancer prognosis remains controversial. Two large studies, both in the pre-prostate-specific antigen (PSA) era, considered family history as a predictor of fatal prostate cancer (19, 20); nevertheless, studies of the PSA era have failed to confirm such a negative impact of family history on prostate cancer prognosis (21-24). More recent studies demonstrated that men with a positive family history of prostate cancer appear to have better overall survival outcomes (25-27). This could be explained by the fact that men with a positive family history for prostate cancer are increasingly unlikely to manifest aggressive tumors; alternatively, because they are more aware of their own potential risk, they may seek an earlier detection, be diagnosed with earlier-stage cancer and, thus, have favorable tumor prognosis.

In our study, there was a positive correlation between serum PSA values and Gleason scores, which was consistent with other research findings in Asia, Africa, and Europe (28-31). However, other studies have shown no statistically significant correlation between PSA level and tumor grading by Gleason score in prostatic cancer patients with bone metastasis (32).

This study provides the first clinicopathological data on prostate cancer in western Algeria, and provides an overview of the peculiarities of this region for prostate cancer. Still, there were some limitations: 1) A retrospective study design may lead to some inaccuracies; 2) there were insufficient or unavailable data, especially on the age at diagnosis of cancer, among relatives; and 3) the number of cases was relatively smaller as this was a hospital-based study. Larger and more complete studies should be conducted to overcome these weaknesses.

4. Conclusions

Our data suggest a link between positive first-degree family history for breast/prostate cancer and the age of onset. A positive history of prostate cancer in first-degree relatives appears to predict a favorable tumor prognosis. The Gleason score seems to rise with the PSA level. Men with a family history of prostate/breast cancer might start prostate cancer screening earlier than those without the same family history. This study raises questions that need to be addressed in future research. Prospective cohort studies would help identify and assess ethnic, genetic, hormonal, and environmental risk factors, and investigate the interactions influencing the genesis of this cancer, thereby guiding public health plans for cancer control and intervention strategies (screening, treatment, and survivor care).

Acknowledgments:

The authors would like to thank all staff of Urology department of Tlemcen's University Hospital and all those who gave generous help and advice in the elaboration of this work.

Conflict of Interest:

There is no conflict of interest to be declared.

Authors' contributions:

All authors contributed to this project and article equally. All authors read and approved the final manuscript.

References:

- 3.2. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
 - 3.3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660, PMID: 33538338
 - 3.4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L, Torre L.A, Jemal A. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018, 68, 394-424. doi: 10.3322/caac.21492, PMID: 30207593
 - 3.5. Hamdi Cherif M, Bidoli E, Birri S, et al. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J Cancer Res Ther.* 2015; 3: 100-104. doi: 10.14312/2052-4994.2015-14
 - 3.6. Bostwick, David G, Burke H-B, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society.* 2004; 101: 2371-2490. doi: 10.1002/cncr.20408, PMID: 15495199
 - 3.7. GANN, Peter H. Risk factors for prostate cancer. *Reviews in urology.* 2002; 4: S3-S10.
 - 3.8. ONS: Office National des Statistiques. Available from: <http://www.ons.dz/> (accessed 28/01/18)
 - 3.9. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer.* 1996; 77: 138-43. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960101)77:1<138::AID-CNCR23>3.0.CO;2-5
 - 3.10. Cerhan JR, Parker AS, Putnam SD, et al. Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8: 53-60.
 - 3.11. Thiessen EU. Concerning a familial association between breast cancer and both prostatic and uterine malignancies. *Cancer.* 1974; 34: 1102-1107. doi: 10.1002/1097-0142(197410)34:4<1102::AID- CNCR2820340421>3.0.CO;2-5
 - 3.12. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, et al. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol.* 1995; 141: 732-40. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117495, PMID: 7535977
 - 3.13. Rodriguez C, Calle EE, Tatham LM, et al. Family history of breast cancer as a predictor for fatal prostate cancer. *Epidemiology.* 1998; 9: 525-9. doi: 10.1097/00001648-199809000-00009, PMID: 9730031
 - 3.14. Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H. Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A population- based case- control study. *Eur J Cancer.* 1999; 35: 272-7. doi: 10.1016/S0959-8049(98)00358-X
 - 3.15. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer.* 2003; 97: 1894-1903. doi: 10.1002/cncr.11262, PMID: 12673715
 - 3.16. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int.* 2003; 91: 789-94. doi: 10.1046/j.1464-410X.2003.04232.x, PMID: 12780833
 - 3.17. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22: 735-42. doi: 10.1200/JCO.2004.05.055, PMID: 14966099
 - 3.18. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 2115-21. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2871, PMID: 20215531, PMCID: PMC3713614
 - 3.19. Andrieu N, Clavel F, Auquier A, et al. Association between breast cancer and family malignancies. *Eur J Cancer.* 1991; 27: 244-8. doi: 10.1016/0277-5379(91)90506-9
-

- 3.3. Rodriguez C, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Tatham LM, Wingo PA, Thun MJ. Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology* 1997; 8: 653-7. doi: 10.1097/00001648-199711000-00011, PMID: 9345665
- 3.4. Kupelian PA, Kupelian VA, Witte JS, Macklis R, Klein EA. Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1478-80. doi: 10.1200/JCO.1997.15.4.1478, PMID: 9193343
- 3.5. Azzouzi AR, Valeri A, Cormier L, Fournier G, Mangin P, Cussenot O. Familial prostate cancer cases before and after radical prostatectomy do not show any aggressiveness compared with sporadic cases. *Urology* 2003; 61: 1193-7. doi: 10.1016/S0090-4295(03)00033-5
- 3.6. Gronberg H, Damber L, Tavelin B, Damber JE. No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. *Br J Urol* 1998; 82: 564-7. doi: 10.1046/j.1464-410X.1998.00801.x, PMID: 9806189
- 3.7. Hanlon AL, Hanks GE. Patterns of inheritance and outcome in patients treated with external beam radiation for prostate cancer. *Urology* 1998; 52: 735-8. doi: 10.1016/S0090-4295(98)00398-7
- 3.8. Valeri A, Azzouzi R, Drelon E, Delannoy A, Mangin P, Fournier G. Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features. *Prostate* 2000; 45: 66-71. doi: 10.1002/1097-0045(20000915)45:1<66::AID-PROS8>3.0.CO;2-W
- 3.9. Kotsis SV, Spencer SL, Peyser PA, Montie JE, Cooney KA. Early onset prostate cancer: predictors of clinical grade. *J Urol.* 2002; 167: 1659-63. doi: 10.1016/S0022-5347(05)65173-7
- 3.10. Rohrmann S, Roberts WW, Walsh PC, Platz EA. Family history of prostate cancer and obesity in relation to high- grade disease and extraprostatic extension in young men with prostate cancer. *Prostate.* 2003; 55: 140-146. doi: 10.1002/pros.10211, PMID: 12661039
- 3.11. Ang, M., Borg, M., O'Callaghan, M.E. et al. Survival outcomes in men with a positive family history of prostate cancer: a registry based study. *BMC Cancer* 2020; 20: 894. doi: 10.1186/s12885-020-07174-9, PMID: 32948129, PMCID: PMC7499864
- 3.12. Whiteland H, Spencer-Harty S, Hywel T, et al. Putative prognostic epithelial-to-mesenchymal transition biomarkers for aggressive prostate cancer. *Experimental and molecular pathology.* 2013; 95: 220-6. doi: 10.1016/j.yexmp.2013.07.010, PMID: 23933194
- 3.13. Sanjaya, I.Putu Gde, et al. Correlation between Low Gleason Score and Prostate Specific Antigen Levels with Incidence of Bone Metastases in Prostate Cancer Patients: When to Omit Bone Scans?. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2013; 14: 4973-6. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.9.4973, PMID: 24175761
- 3.14. Okolo, C.A., Akinosun, O.M., Shittu, O.B. et al. Correlation of serum PSA and Gleason score in Nigerian men with prostate cancer. *Afr J Urol* 2008; 14: 15-22. doi: 10.1007/BF02994508
- 3.15. Helpap B, Egevad L. Correlation of modified Gleason grading of prostate carcinoma with age, serum prostate specific antigen and tumor extent in needle biopsy specimens. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology.* 2008 Jun;30(3):133-8.
- 3.16. Kanthilatha P, Gauri S.A, Ranjini K, Padmaraj H. Diagnostic correlation between serum PSA, gleason score and bone scan results in prostatic cancer patients with bone metastasis. *British Biomedical Bulletin* 2015; 3: 1-7.

**Situation Anthro-épidémiologique du cancer de la prostate à
Tlemcen et ses circonscriptions**

**Anthropo-Epidemiological situation of prostate cancer in Tlemcen and
its districts**

**¹MOQADDEM Zakarya^{1,2} , AOUAR Ammaria^{2,3}, KAZI TANI
Nassim⁴, CHABNI Nafissa¹, SIDI YEKHLEF Adel³ MOUSSOUNI
Adel³ , HAMD AOUI Houari^{1,2} , KHATER Sarra^{1,2} , BELKHATIR
Djamel² .**

¹ Laboratoire CancerLab, université Abou Bakr Belkaid Tlemcen

² Laboratoire de Valorisation des actions de l'homme pour la protection de
l'environnement et application en santé publique, université Abou Bakr
Belkaid Tlemcen

³ Laboratoire d'Anthropologie, Université de Tlemcen ⁴

Service d'Urologie CHU Tlemcen.

¹ CancerLab Laboratory, University of Tlemcen, Algeria

² Laboratory of human actions' valorisation for protection of environment
and application in public health, University of Tlemcen, Algeria

³ Anthropology Laboratory, University of Tlemcen, Algeria ⁴

Division of Urology, Tlemcen's teaching hospital, Algeria

Reçu le: 10/ 02/2019

Accepté :17/ 02/2019

Résumé:

Ce travail a pour but de décrire la situation Anthro-épidémiologique du cancer de la prostate à Tlemcen et ses circonscriptions. Cette étude soulève un certain nombre de questions qui devront faire l'objet d'études approfondies à l'avenir. L'âge au moment du diagnostic est un facteur

¹Auteur correspondant: MOQADDEM Zakarya, moqaddem.zakarya@gmail.com

déterminant pour le pronostic du cancer de la prostate. Une étude cas-témoins permettra d'identifier et de caractériser des facteurs de risque ethniques, environnementaux, génétiques et hormonaux. Une étude sur une population plus importante dans d'autres régions de l'Algérie permettra de compléter ces données et la réalisation d'une carte de répartition, et rendre ces données plus représentatives du cancer prostatique en Algérie, pour aller plus loin dans les investigations.

Mots clés: Anthropologie ; Epidémiologie ; Cancer de la Prostate ; Santé publique ; Algérie

Abstract:

The aim of this work is to describe the anthropo-epidemiological situation of prostate cancer in Tlemcen and its districts. This study raises a number of questions that will require further study in the future. Age at diagnosis is a determining factor in the prognosis of prostate cancer. A case-control study will identify and characterize ethnic, environmental, genetic and hormonal risk factors. A study on a larger population in other regions of Algeria will make it possible to supplement these data and the realization of a distribution map, and to make these data more representative of prostate cancer in Algeria, to go further in the investigations.

Keywords: Anthropology; Epidemiology; Prostate cancer; Public health; Algeria

1. Introduction:

L'expérience de la maladie est une expérience culturellement construite. En effet, les valeurs dominantes dans une culture, le système symbolique et les rapports sociaux modèlent le vécu de la maladie (**Kleinman, 1988**). Le savoir populaire sur le cancer est structuré en représentations sociales (ou collectives) qui prennent la forme d'images mentales ou de visions globales véhiculées par la population sur la maladie (**Massé, 1995**).

La représentation collective du cancer reste associée à la mort (**Ménoret, 1999**), même si le discours médical et la culture de masse ne véhiculent plus l'image du fléau que le cancer a incarnée jusque dans les années 1970, il reste dans la pensée populaire...

La place du cancer dans les problèmes de santé de la population Algérienne est prépondérante. L'importance du fléau peut-être mesurée par les données de mortalité et de morbidité. Devant la relative stagnation des moyens thérapeutiques disponibles, la prévention devrait prendre une place importante. Les facteurs environnementaux associés aux comportements humains représentent une part d'au moins 80 % dans l'étiologie des cancers. La première tentative pour quantifier l'impact des causes connues de cancer sur la mortalité a été faite par **Higginson et Muir** en **1976** puis par **Doll et Peto** en **1981**, pour la population des États Unis.

Mais cette démarche se révèle inopérante lorsqu'on ne sait pas comment isoler les facteurs suspects et lorsqu'on constate une forte incidence de cancers identiques dans des populations très différentes et ayant des styles de vie très distincts. Ainsi en est-il pour le cancer de la prostate (CaP), dont l'âge, les antécédents familiaux de cancer de la prostate et l'origine ethno- raciale constituent les facteurs les plus fortement associés au risque de développer ce cancer.

Le cancer de la prostate, selon l'OMS, est le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes à l'échelle mondiale. L'étiologie du cancer de la prostate demeure méconnue mais il s'agit vraisemblablement d'une pathologie d'origine multifactorielle (**GLOBOCAN 2012**).

L'épidémiologie du CaP est un bon modèle de l'intrication de facteurs génétiques (congénitaux ou acquis) et environnementaux. En plus de l'âge qui est le facteur de risque principal, plusieurs autres facteurs ethniques, géographiques, génétiques et alimentaires sont actuellement identifiés comme favorisant la carcinogenèse au niveau de la glande prostatique et il n'est pas étrange actuellement de reconnaître différents aspects du cancer de la prostate en fonction des pays et des regroupements ethniques. (**Haas GP, et al. 2008**) (**Brandt A, et al. 2009**)

Cet article s'inscrit dans la continuité des travaux précédents sur le cancer de la prostate à Tlemcen (**MOQADDEM Z, et al. 2018**), et a pour but de décrire la situation anthropo-épidémiologique du cancer de la prostate à Tlemcen et ses circonscriptions.

1. **Matériels et Méthodes**

4. **Population étudiée**

Notre zone d'étude s'intègre dans la Wilaya de Tlemcen, celle-ci se situe à l'extrémité Nord-ouest Algérienne, entre le 34° et 35°40' de latitude Nord et 22°30' de longitude Ouest.

Elle s'étend du littoral (mer Méditerranée) au Nord à la steppe au Sud, sur une superficie globale de 9 100 km² Elle est limitée géographiquement au Nord-Est par la Wilaya de Aïn Temouchent, à l'Est par la Wilaya de Sidi Bel-Abbes, à l'Ouest par le royaume du Maroc et au Sud par la Wilaya de Naâma. Elle comprend 20 Daïras 53 communes dont celle de Tlemcen. (**Figure 1**)

La population totale de la wilaya est de 1 006 119 habitants (fin 2012), soit une densité de 112 habitants par Km². Le taux d'accroissement naturel à Tlemcen est de 2.05%/ An (**ONS**).

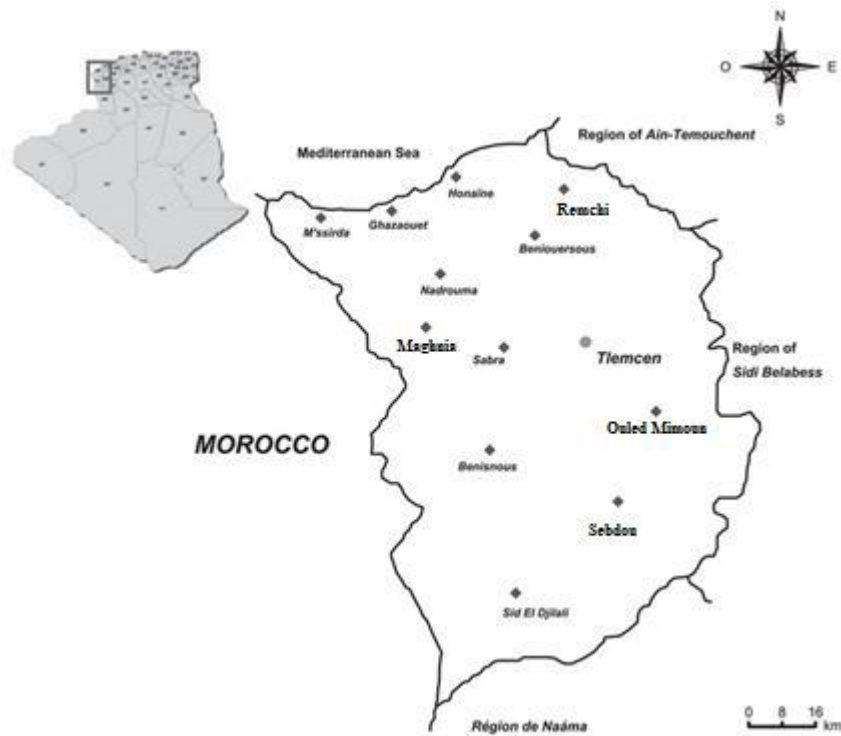


Figure 1. Localisation géographique de la Wilaya de Tlemcen. (Aouar A. et al., 2012)

2.3. Recueil de l'information sur le cancer de la prostate

Notre étude épidémiologique descriptive réalisée sur 184 dossiers de patients atteints d'un cancer de la prostate, a pour but, la description de la situation anthro-épidémiologique du cancer de la prostate à Tlemcen et ses circonscriptions. On commence par une collecte de données à partir du registre des cancers de Tlemcen, des données à partir d'un questionnaire préétablie, et le traitement statistique de ces données par le logiciel de statistiques MINITAB version 17.

Le recrutement des individus est basé sur une fiche de cancer de la prostate (Service d'Urologie du CHU Tlemcen). Les informations recueillies comprenaient : l'âge au diagnostic, la localité, le dosage du PSA (Antigène Spécifique de la Prostate) et le score de Gleason.

L'étude a été approuvée par le *médecin-chef* Dr. KAZI-TANI N. Toutes les précautions visant le respect de l'anonymat et la confidentialité des informations étaient rigoureusement respectées.

2.4. Résultats et discussion

5. Age moyen au diagnostic par région

L'ANOVA distingue deux groupes dont l'âge moyen au diagnostic diffère significativement ($P < 0,05$), les patients de la région de Hennaya sont diagnostiqués à un âge moyen (67,5 ans) plus bas que ceux de la région Tlemcen, Nedroma, Ouled-mimoun et Maghnia (72,3 ; 76,8 ; 75,7 et 73,6 ans respectivement).

Un troisième groupe intermédiaire dont l'âge moyen diagnostic ne diffère ni du premier ni du deuxième groupe, qui regroupe la région de Sebdou, Beni-Senouss, Ghazaouet, Sabra et Remchi (72,8 ; 72,8 ; 72,3 ; 71,1 et 69,8 ans respectivement) (Figure 2).

L'âge relativement jeune des patients de la région de Hennaya peut être dû à une présence plus importante d'antécédents familiaux de cancer de la prostate dans cette région. Ou encore à une haute exposition à un ou des facteurs de risques particuliers tels que les pesticides sachant que cette région est connue pour son caractère agricole particulier, et que le lien entre pesticides et cancer de la prostate a été mis en évidence par plusieurs études. (**Alavanja MC, et al. 2003**) (**Fritschi L, et al. 2007**) (**Aronson KJ, et al. 2010**) (**Sawada N, et al 2010**)

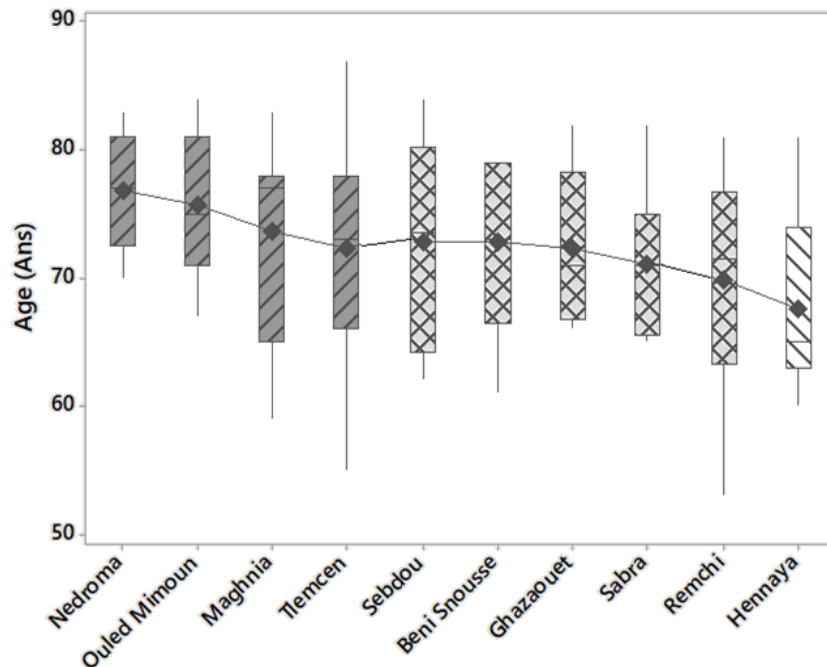


Figure 2. Age moyen au diagnostic par région (Résultats de l'ANOVA)

3.20. Gleason par région

Nos résultats montrent que les régions de Beni-Senouss, Ghazaouet, Sabra et Remchi semblent avoir plus de cas avec un bon pronostic (66,6% ; 60% ; 55,5 % et 55,5 % de Gleason ≤ 6 respectivement), comparativement aux autres régions : Tlemcen, Maghnia, Nedroma, Ouled-mimoun , Sebdo (35,6% ; 28,5% ; 25% ; 20% ; 26,6 % respectivement) et Hennaya qui se distingue avec 0% des cas ayant des tumeurs de bon pronostic. (Figure 3) Ces données peuvent poser la problématique du retard de diagnostic du cancer de la prostate dans certaines régions.

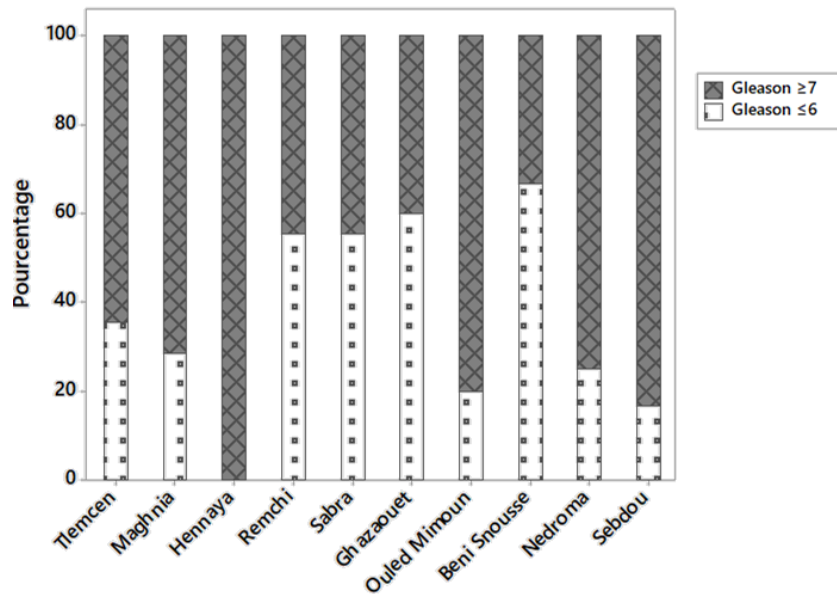
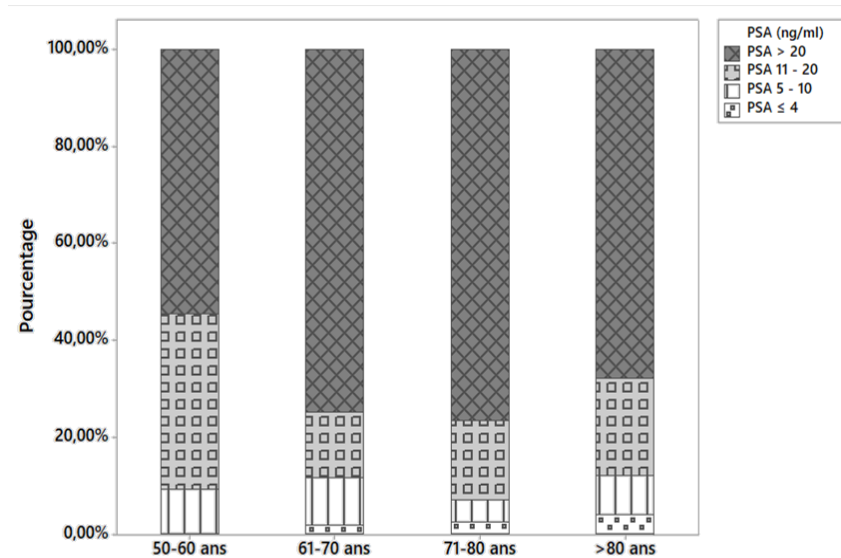


Figure 3. Gleason par région

3.17. PSA par groupes d'âge

Nos résultats montrent que les groupes d'âge 61-70 ans et 71-80 ans, ont majoritairement des niveaux de PSA nettement supérieures à 20 ng/ml. On remarque également une augmentation proportionnelle avec l'âge des pourcentages des patients ayant des valeurs normales de PSA < 4 ng/ml (Figure 4). Le fait d'avoir un cancer de la prostate et un PSA normal peut être expliqué par la perte des cellules cancéreuses de leur capacité à sécréter le PSA (Khoury *et al.*, 1991).



	50-60	61-70	71-80	>80
PSA ≤ 4	0,00%	1,67%	2,33%	4,00%
PSA 5 - 10	9,09%	10,00%	4,65%	8,00%
PSA 11-20	36,36%	13,33%	16,28%	20,00%

Fig
ure 4. PS
 A par gr
 oupes d'
 âge

3.4. Gleason par groupes d'âge

Les patients diagnostiqués avant 60 Ans ou après 80 ans semblent avoir des tumeurs de mauvais pronostics par rapport à ceux du groupe 61-70 ans et 71-80 ans (De plus en plus de tumeurs avec un Gleason >7 et de moins en moins de tumeurs avec un Gleason <6). On remarque clairement cette

différence surtout entre le groupe des 61-70 ans et celui des >80 ans. Une corrélation significative a été rapportée entre un âge >80 et un score de Gleason ≥ 8 par dans une étude sur 1028 cas en Italie (Pepe P, & Pennisi M. 2015)

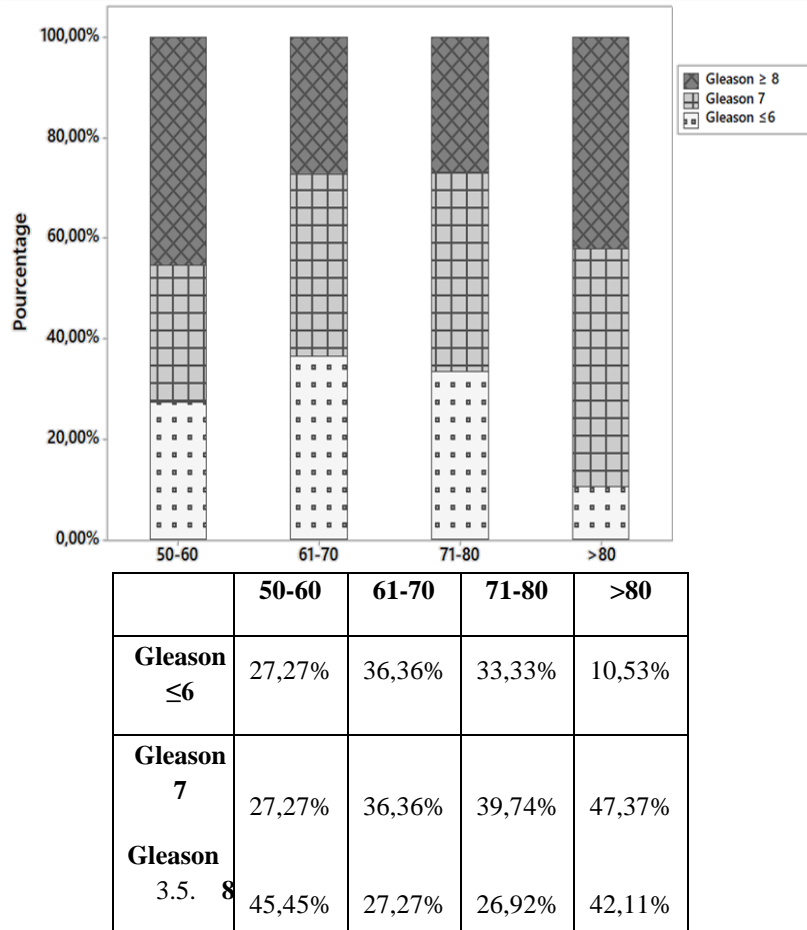


Figure 5. Gleason par groupes d'âge

3.6. Conclusion

Cette étude soulève un certain nombre de questions qui devront faire l'objet d'études approfondies à l'avenir. Une étude cas-témoins permettra d'identifier

et de caractériser des facteurs de risque ethniques, environnementaux, génétiques et hormonaux.

L'âge au moment du diagnostic est un facteur déterminant pour le pronostic du cancer de la prostate.

Une étude sur une population plus importante dans d'autres régions de l'Algérie permettra de compléter ces des données et la réalisation d'une carte de répartition, et rendre ces données plus représentatives du cancer prostatique en Algérie, pour aller plus loin dans les investigations.

Remerciements

Remerciements à l'équipe de médecins, d'infirmières, de préposés et de personnel administratif du service d'urologie - CHU Tlemcen, ainsi qu'à tous les patients.

5. Liste Bibliographique:

6. Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, et al. A use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the agricultural healthStudy Cohort. *Am J Epidemiol* 2003;157(9):800–14.

7. Aouar Metri Ammaria, Sidi-Yakhlef Adel, Biémont Christaian, Saïdi Mohamed, Chaïf Okacha, Ouraghi Sid Ahmed., 2012. A genetic study of nine populations from the region of Tlemcen in Western Algeria: a comparative analysis on the Mediterranean scale. *Anthropological Science* ; 120, 209-216.

8. Aronson KJ, Wilson JW, Hamel M, Diarsvitri W, Fan W, et al. Plasma organochlorine levels and prostate risk. *J Expo Environ Epidemiol* 2010;20(5):434–45.

9. Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age at diagnosis and age at death in familial prostate cancer. *Oncologist* 2009;14:1209–17.

10. Doll R., Peto R., *The Causes of Cancer*, Oxford University Press, Oxford, 1983.
11. Fritschi L, Glass DC, Tabrizi JS, Ambrosini GL. Occupational risk factors for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: a case-control study in Western Australia. *Occup Environ Med* 2007;64:60–5.
- 11) GLOBOCAN 2012 v1.0. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11* [Internet]. Lyon: IARC. Available at <http://globocan.iarc.fr>
- 12) Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang YC, Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15(1):3866–71.
- 13) Higginson J., Muir C.S., Détermination de l'importance des facteurs environnementaux dans le cancer humain : rôle de l'épidémiologie, *Bull. Cancer* 64 (3) (1977) 365–384.
- 14) Khoury S, Chatelain C, Murphy G, Denis L., 1991. *Le cancer de la prostate en questions : les méthodes diagnostiques*. LCI-Pharma ; 90 p.
- 15) Kleinman, A. (1988). *The illness narratives: Suffering, healing, and the human condition*. New York, NY, US: Basic Books.
- 16) MASSÉ R., 1995. *Les contributions de l'anthropologie à la prévention et à la promotion de la santé*. Montréal, Gaëtan Morin éditeur, xxiv + 499 p.
- 17) Ménoret, Marie. *Les temps du cancer*. Paris, cnrs éditions, 1999.
- 18) Moqaddem Z, Aouar A, Kazi N, Chaabni N, Sidi Yekhlief A, Moussouni A., et al. Profil Anthro-épidémio-génétique du cancer de la prostate chez la population de Tlemcen. *Revue d'Anthropologie des religions* 2018 ;20:83- 99.
- 19) ONS : Office National des Statistiques. Site : <http://www.ons.dz/>

- 20) Pepe, P., & Pennisi, M. (2015). Gleason score stratification according to age at diagnosis in 1028 men. *Współczesna Onkologia*, 6, 471–473.
- 21) Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Itoh H, Sasazuki S, et al. Plasma organochlorines and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2010;118(5):659–65.

العنوان: التوصيف الوراثي لسكان غرب الجزائر بسرطان البروستاتا. نماذج التنبؤ والتحليل المقارن في حوض البحر المتوسط

ملخص: الهدف من هذا العمل هو تحديد الجوانب الوبائية والسرييرية لسرطان البروستاتا بين مجموعة من المرضى في المنطقة الشمالية الغربية من الجزائر ، ودراسة العلاقات المحتملة بين هذه البيانات. أجرينا دراسة ذات طابع إستكشافي بأثر رجعي لـ 184 حالة مصابة بسرطان البروستاتا مسجلة بمصلحة جراحة المسالك البولية للمستشفى الجامعي بتلمسان. وذلك باستخدام استبيانات سابقة التأسيس والتي قيمت العمر عند التشخيص ، التاريخ العائلي للسرطان، مستضد البروستاتا النوعي و درجة غليسون. يوفر هذا العمل أول بيانات مرضية سريرية عن سرطان البروستاتا في هذه المنطقة. الرجال الذين لديهم تاريخ عائلي للإصابة بسرطان البروستاتا أو سرطان الثدي قد يبدأون بفحص سرطان البروستاتا قبل أولئك الذين ليس لديهم تاريخ عائلي. يبدو أن تاريخ العائلي لسرطان البروستاتا يتنبأ بتكهن إيجابي للورم. كما يبدو أن درجة الورم تزيد بزيادة مستوى مستضد البروستاتا النوعي.

الكلمات المفتاحية: توصيف الوبائيات، وراثية، الاستعداد الوراثي، سرطان، البروستاتا، تلمسان.

Titre : Caractérisation génétique de la population de l'Ouest Algérien par le Cancer de la prostate. Modèles de prédiction et analyse comparative dans le bassin méditerranéen

Résumé : L'objectif de ce travail est d'établir les aspects épidémiologiques et cliniques du cancer de la prostate parmi une cohorte de patients dans la région nord-ouest de l'Algérie, et d'étudier les associations potentielles entre ces données. Nous avons mené une étude rétrospective sur 184 cas de cancer de la prostate confirmés par biopsie, diagnostiqués entre 2011 et 2016 au CHU de Tlemcen, à l'aide de questionnaires préétabli qui évaluait l'âge au moment du diagnostic, les antécédents familiaux de cancer, l'antigène prostatique spécifique (PSA) et score de Gleason à la biopsie. Ce travail apporte les premières données clinico-pathologiques du cancer de la prostate dans cette région. Les hommes avec des antécédents familiaux positifs de cancer de la prostate ou du sein doivent commencer le dépistage du cancer de la prostate plus tôt que ceux qui n'ont pas les mêmes antécédents familiaux. Des antécédents familiaux positifs de cancer de la prostate au premier degré semblent prédire un pronostic tumoral favorable. Le grade tumoral, évalué par le score de Gleason, semble augmenter avec le niveau de PSA.

Mots clés : Caractérisation. Epidémiologie, Génétique, Prédisposition, Cancer, Prostate, Tlemcen.

Title : Genetic characterization of the population of western Algeria by prostate cancer. Prediction models and comparative analysis at the Mediterranean scale

Abstract : The objective of this work is to establish the epidemiological and clinical aspects of prostate cancer among cohort of patients in the North West region of Algeria, and to investigate the potential associations between these data. We conducted a retrospective study of 184 men with biopsy-confirmed prostate cancer diagnosed between 2011 and 2016 at Urology Division of Tlemcen's teaching hospital, using self-administered questionnaires that assessed age at diagnosis, family history of cancer, Prostate-specific antigen (PSA) level on presentation and Gleason score on biopsy. This work brings the first clinico-pathological data of prostate cancer in this region. Men with positive prostate or breast cancer family history might start prostate cancer screen earlier than those without the same family history. Positive first-degree prostate cancer family history appears to predict a favorable tumor prognosis. Gleason score seems to be increased with PSA level.

Keywords: Characterization, Epidemiology, Genetics, predisposition, Cancer, Prostate, Tlemcen.