

Partie Biologie et physiopathologie humaines

Physiopathologie du cancer de la prostate

La prostate est une glande qui appartient à l'appareil génital masculin. Elle est située sous la vessie, en avant du rectum et entoure l'urètre.

La prostate sécrète le liquide prostatique qui, avec le liquide séminal et les spermatozoïdes, compose le sperme. Elle participe aussi, en se contractant, à l'éjaculation.

1 Symptômes et diagnostic du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est un cancer évoluant lentement, qui n'est pas mortel s'il est détecté à temps. Les principaux signes d'un possible cancer de la prostate sont : une envie fréquente d'uriner, un jet d'urine faible ou lent, des difficultés à vider complètement la vessie, la présence de sang dans les urines ou dans le sperme, des douleurs dans la région lombaire. Par ailleurs le médecin peut détecter une **hypertrophie** de la prostate par toucher rectal. Le diagnostic de certitude du cancer de la prostate repose sur l'examen anatomopathologique de tissus prélevés lors d'une **biopsie**.

Le **document 1A** représente l'appareil uro-génital de l'homme et le **document 1B** l'histologie de la prostate.

1.1 Donner le terme médical correspondant à chacune des deux expressions soulignées et définir les deux termes médicaux figurant en caractères gras.

Identifier le plan de coupe correspondant au **document 1A** et reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 8.

1.2 Identifier la famille à laquelle appartient le tissu A du **document 1B**. Justifier la réponse.

Le **document 2** montre les conséquences d'une hypertrophie de la prostate sur l'appareil urinaire.

1.3 Expliquer les dysfonctionnements urinaires à l'aide du **document 2**.

Le **document 3** présente les différentes étapes de développement d'un cancer de la prostate.

Décrire les étapes du processus tumoral représentées sur le **document 3** et donner un titre aux étapes 2 à 5 en utilisant les termes médicaux appropriés.

1.4 Expliquer, à partir du **document 3**, la présence de sang dans les urines ou le sperme.

Différents examens peuvent être réalisés pour évaluer l'extension du cancer :

- une tomodensitométrie ou une IRM pour vérifier si le cancer s'est étendu au-delà de la prostate et a touché les ganglions lymphatiques ;
- une scintigraphie pour rechercher des métastases osseuses, fréquentes dans le cas du cancer de la prostate.

1.5 Présenter le principe la tomodynamométrie et donner son principal inconvénient.

1.6 Présenter le principe général de la scintigraphie à l'aide du **document 4**.

2 Prédispositions génétiques au cancer de la prostate

Il existe des formes familiales de cancer de la prostate. Elles doivent être suspectées lorsque plusieurs membres d'une même famille sont atteints d'un cancer précoce de la prostate, du sein ou de l'ovaire. Parmi les gènes identifiés, comme étant à l'origine d'une augmentation du risque de développer ce type de cancers, figure le gène *BRCA2*.

Les séquences d'une portion du gène *BRCA2* sain et porteur d'une mutation à l'origine d'une prédisposition au cancer sont présentées ci-dessous.

Séquence de l'allèle <i>BRCA2</i> sain	Brin non transcrit	8281 5'... GTTAGCCAGGATGGTCTTGATCTCCTG ... 3'	8307
	Brin transcrit	3'... CAATCGGTCCTACCAGAACTAGAGGAC ... 5'	
Séquence de l'allèle <i>BRCA2</i> muté	Brin non transcrit	8281 5'... GTTAGCCAGGATGGTTTGATCTCCTG ... 3'	8306
	Brin transcrit	3'... CAATCGGTCCTACCAAACCTAGAGGAC ... 5'	

2.1 Identifier et localiser la mutation du gène *BRCA2*.

2.2 Déterminer, à partir de la portion de l'allèle sain, la séquence de l'ARN messager ainsi que la séquence peptidique correspondante à l'aide du code génétique fourni. Expliquer la démarche.

Le tableau du code génétique

		Deuxième lettre								
		U		C		A		G		
Première lettre	U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
		UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C
		UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop	A
		UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp	G
	C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
		CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
		CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A
		CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G
	A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
		AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C
		AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A
		AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G
	G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
		GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C
		GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A
		GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G

2.3 Déterminer, à partir de la portion de l'allèle muté, la séquence de l'ARN messager ainsi que la séquence peptidique correspondante à l'aide du code génétique.

2.4 Indiquer les conséquences de la mutation sur la protéine synthétisée à partir du gène *BRCA2*.

Lorsque plusieurs membres d'une famille sont touchés par ce type de cancer, une consultation d'oncogénétique peut être proposée. Elle permet d'étudier la répartition de l'allèle au sein de la famille et d'établir un arbre généalogique comme celui figurant dans le **document 5**.

2.5 Montrer que le gène *BRCA2* est porté par un autosome sachant que l'allèle muté est dominant.

2.6 Écrire les génotypes de M. et Mme X. Argumenter la réponse.

2.7 Déterminer la probabilité, pour M. et Mme X., d'avoir un enfant porteur de l'allèle muté. Justifier la réponse à l'aide d'un échiquier de croisement.

3 Traitement du cancer de la prostate et conséquences

Le traitement de référence du cancer de la prostate consiste en une ablation de la prostate qui peut être complétée d'une **radiothérapie**, d'une hormonothérapie ou d'une chimiothérapie selon l'extension et le type du cancer.

3.1 Donner le terme correspondant à l'expression soulignée et définir le terme en caractères gras.

Le cancer de la prostate est un cancer dit hormonosensible, c'est-à-dire que son développement est stimulé par des hormones masculines, en particulier la testostérone. La testostérone est une hormone fabriquée par les testicules dont la production est régulée. Afin de comprendre le mécanisme de cette régulation, une série d'expériences historiques a été réalisée sur des souris. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Expériences	Résultats
1	Ablation de l'hypophyse.	Arrêt du fonctionnement testiculaire.
2	Injection de FSH et de LH à des souris hypophysectomisées.	Production de testostérone et de spermatozoïdes.
3	Injection de LH à des souris hypophysectomisées.	Développement des cellules de Leydig et production de testostérone. Absence de spermatozoïdes.
4	Injection de FSH à des souris hypophysectomisées.	Développement des cellules de Sertoli. Absence de production de testostérone. Faible production de spermatozoïdes.
5	Injection de LH et d'un antagoniste de LH à des souris hypophysectomisées.	Absence de production de testostérone par les testicules.

3.2 Analyser les expériences 1 à 4 pour déduire les rôles des hormones FSH et LH.

3.3 Compléter le schéma bilan du **document 6 (à rendre avec la copie de BPH)**.

L'hormonothérapie est un traitement basé sur l'utilisation d'un antagoniste de LH comme médicament contre le cancer de la prostate.

3.4 Analyser l'expérience 5 du tableau précédent pour en déduire le rôle de l'antagoniste de LH.

3.5 Matérialiser par des croix sur le **document 6** les étapes bloquées par le traitement avec un antagoniste de LH.

L'hormonothérapie peut avoir des conséquences sur la fertilité qui peuvent être mises en évidence sur un spermogramme comme celui du **document 7**.

3.6 Analyser le **document 7** et relever les anomalies causées par l'hormonothérapie en utilisant le vocabulaire médical approprié.

3.7 Expliquer l'origine de cette anomalie à l'aide du **document 6**.

Des recherches sont toujours en cours pour mettre au point de nouveaux traitements. Des études ont montré que la phospholipase D2 (PLD2), est surexprimée dans le cas du cancer de la prostate. Cette enzyme est impliquée dans la prolifération et la mobilité cellulaire. Des chercheurs ont étudié le rôle de la phospholipase D2 sur les cellules cancéreuses en utilisant un inhibiteur de cette enzyme. Ils ont évalué la migration des cellules cancéreuses en présence et en absence d'inhibiteurs de la PLD2.

Les résultats sont présentés dans le **document 8**.

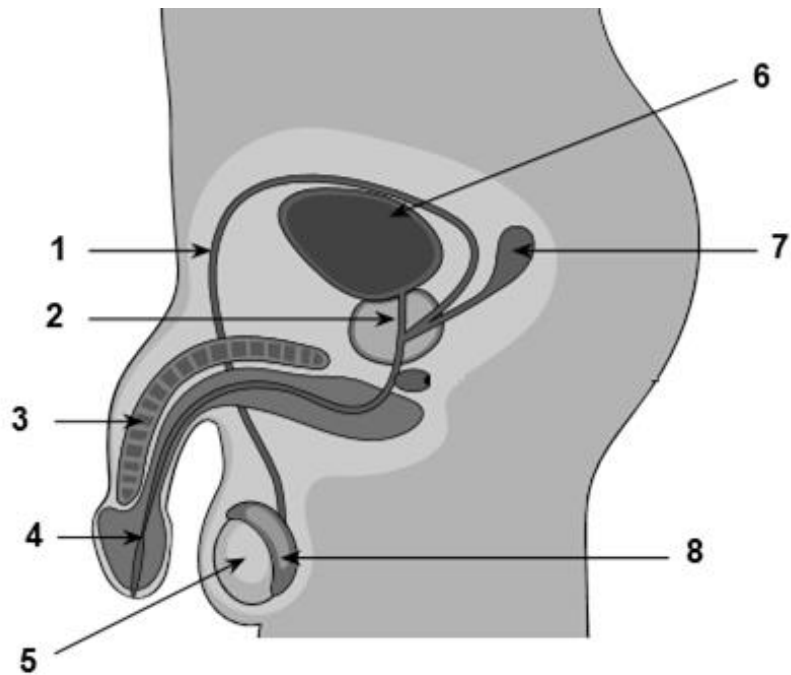
3.8 Analyser les résultats du **document 8** et en déduire l'intérêt de l'inhibition de la PLD2 dans le traitement du cancer de la prostate.

4 Synthèse

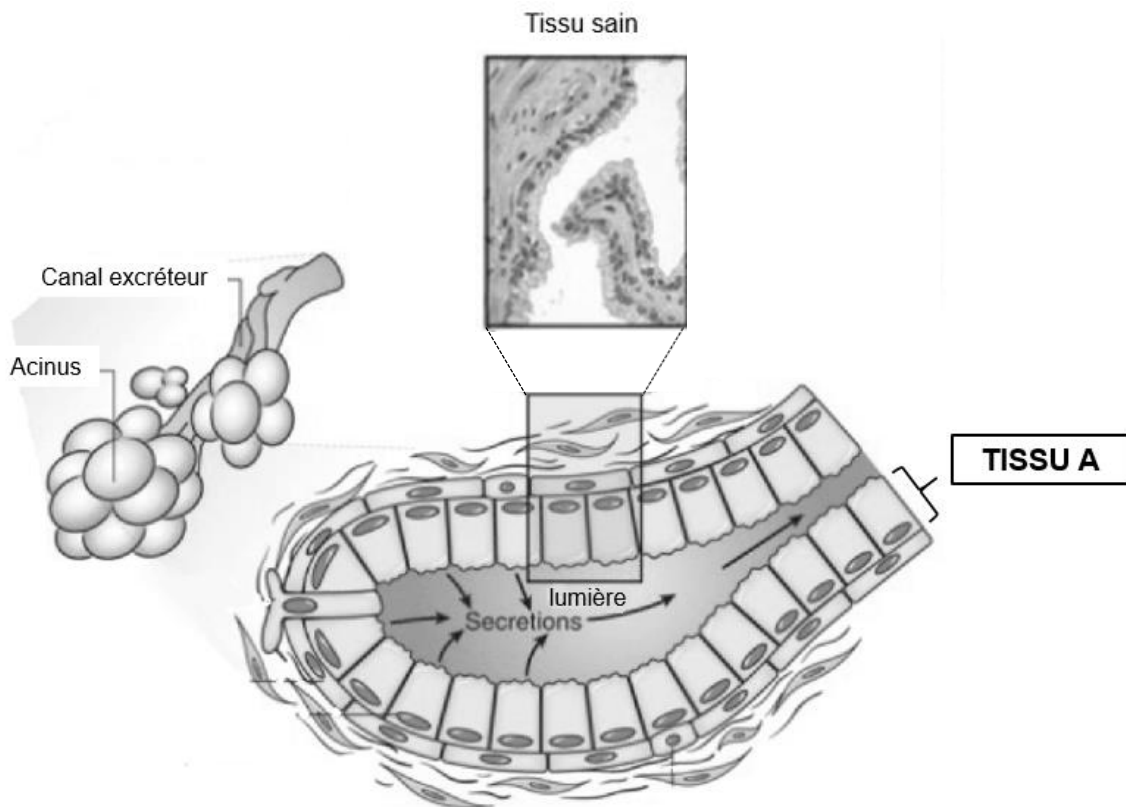
Présenter de manière synthétique (texte court, schéma ou carte mentale) une origine possible, les méthodes de diagnostic, et les traitements possibles du cancer de la prostate.

Document 1 : Localisation et histologie de la prostate

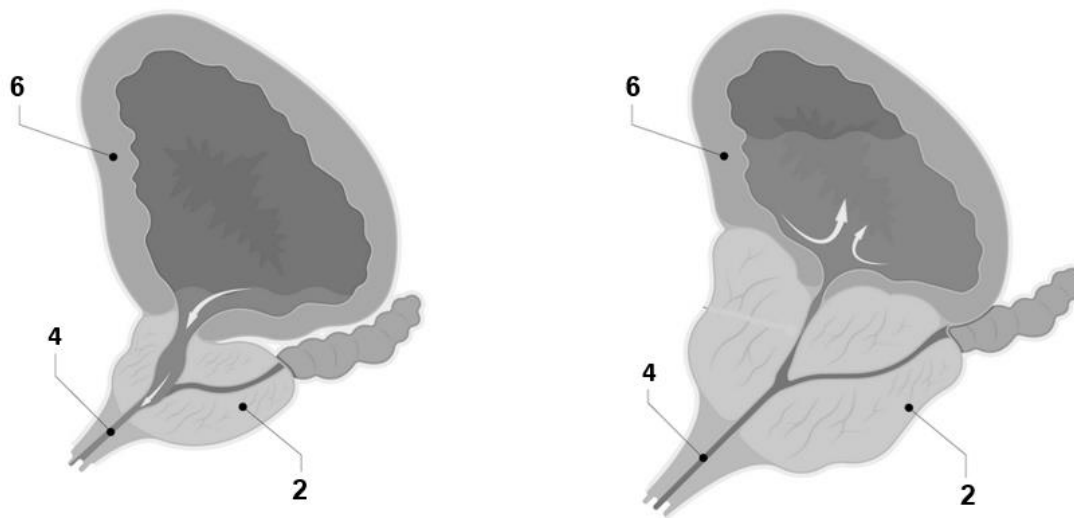
Document 1A : Schéma de l'appareil uro-génital de l'homme



Document 1B : Histologie de la prostate saine

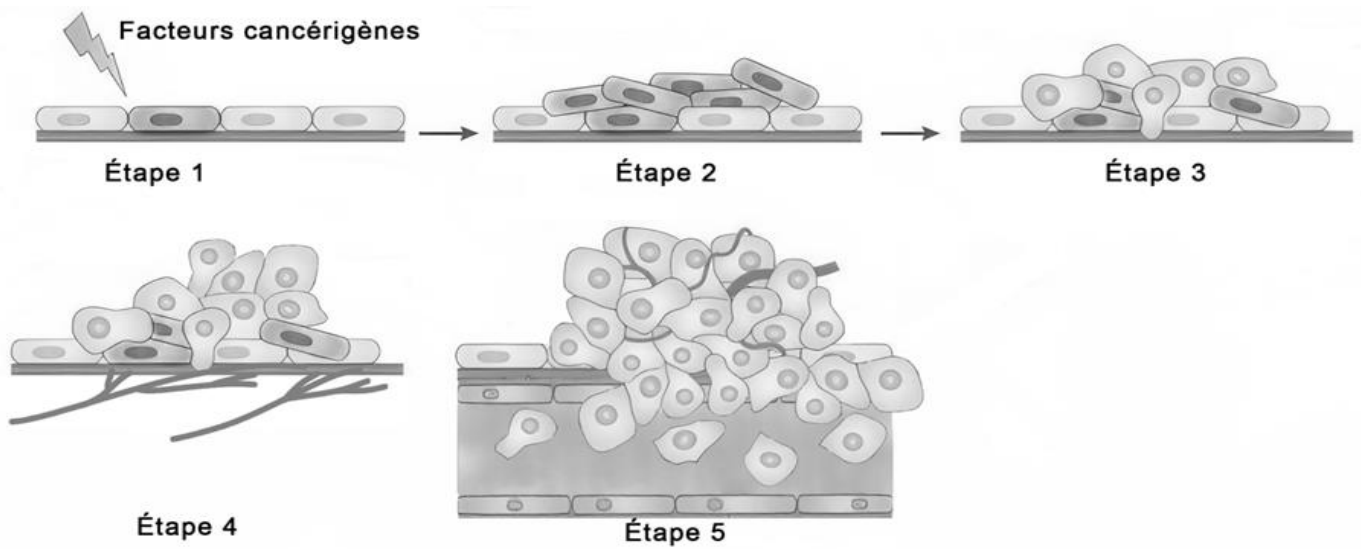


Document 2 : Conséquences d'une hypertrophie de la prostate sur l'appareil urinaire

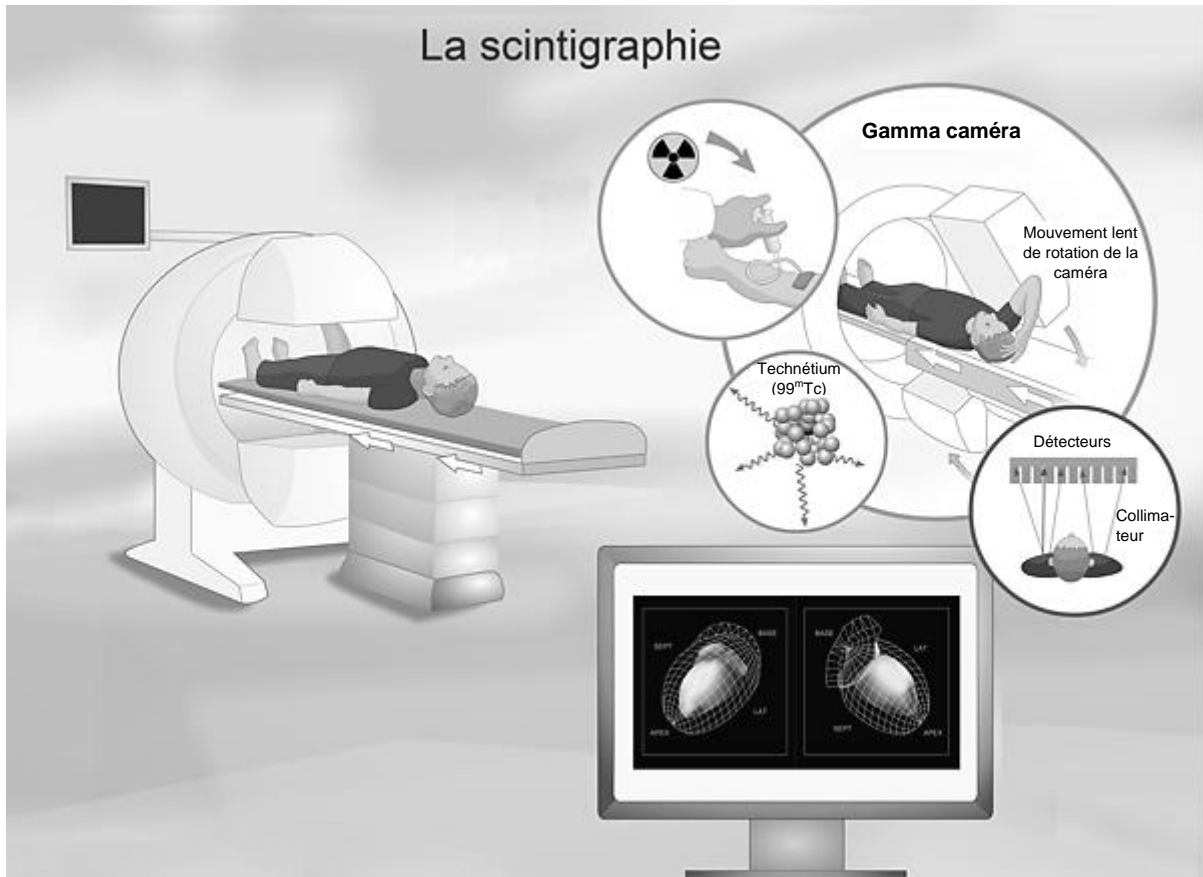


Les annotations utilisées pour repérer les organes correspondent à celles du **document 1**.

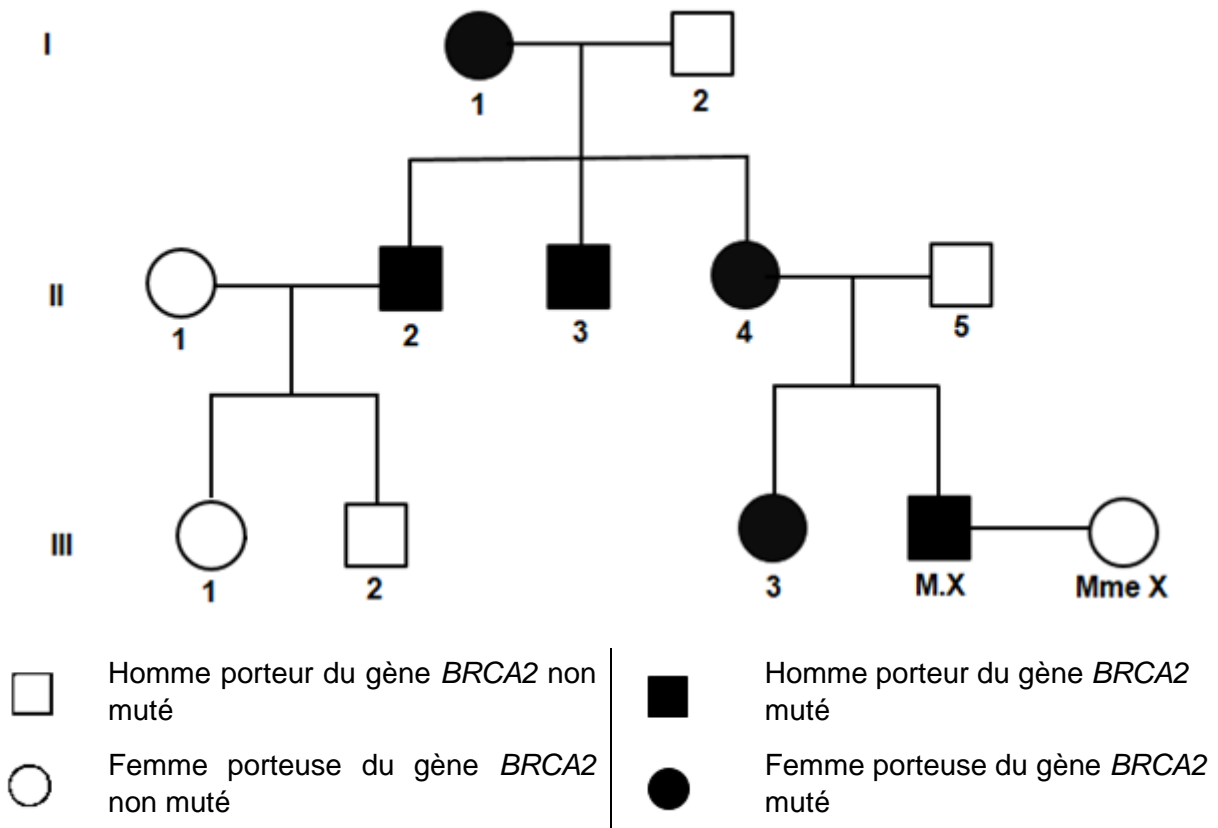
Document 3 : Étapes de la cancérogenèse



Document 4 : La scintigraphie



Document 5 : Arbre généalogique d'une famille porteuse du gène *BRCA2* muté

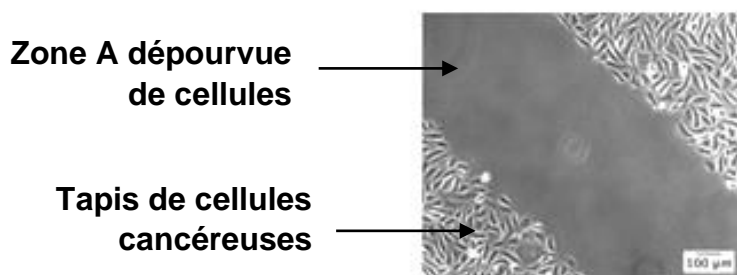


Document 7 : Résultats du spermogramme chez un patient traité par hormonothérapie

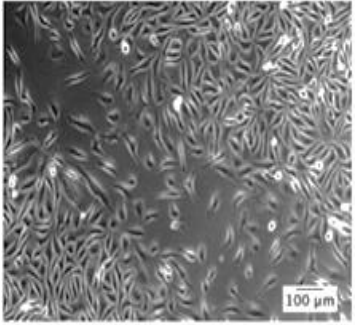
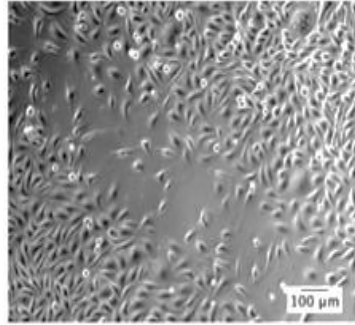
Recherche effectuée	Après traitement par hormonothérapie	Valeurs normales
Volume de l'éjaculat (mL)	2,4	> 2
pH	7,9	7,2 – 8
Numération des spermatozoïdes (spz·mL ⁻¹)	5 millions	> 20 millions
Spermocytogramme (% de formes anormales)	10	< 20
Mobilité à 1 heure (%)	15	> 50

Document 8 : Action de l'inhibiteur de la PLD2 sur la migration des cellules cancéreuses

On cultive des cellules tumorales sur une boîte de Pétri jusqu'à obtenir un tapis de cellules. On crée ensuite, au centre de la boîte, une zone A dépourvue de cellules.



On évalue, après observation microscopique, la proportion de la zone A recouverte de cellules cancéreuses après 24h, en absence ou présence d'un inhibiteur de la PLD2.

	Observation microscopique à t = 24h	Taux de recouvrement de la zone A à t = 24h
Sans inhibiteur de la PLD2		75 %
Avec inhibiteur de la PLD2		55 %

Document 6 : Schéma bilan du contrôle hormonal de l'activité testiculaire

