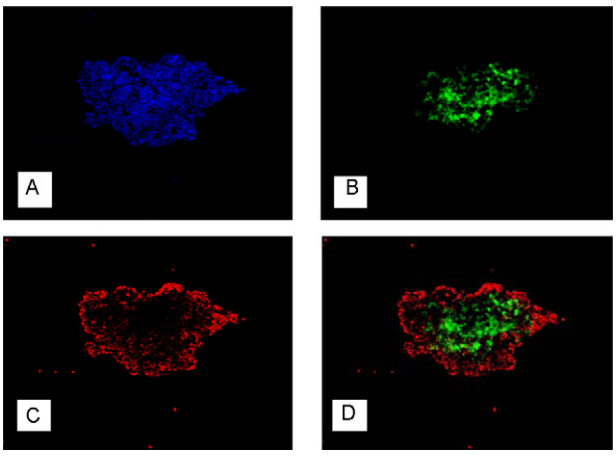


Fig. 1 Coupes de sphéroïde marqué par immuno-histochimie, avec gradient d'hypoxie intrinsèque (vert) et de marquage du récepteur aux androgènes (RA) (rouge). A. Marquage cellulaire par DAPI (ADN). B. Hypoxie prédominante au centre du sphéroïde, en zone moins accessible en O2 et nutriments. C. Marquage différentiel du RA, prédominante en zone périphérique. Disparition du marquage central par translocation nucléaire du RA activé. D. Fusion des images B et C (grossissement 10×).

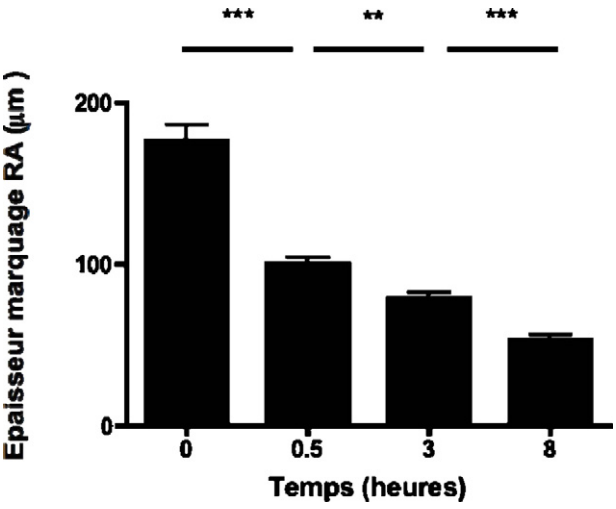
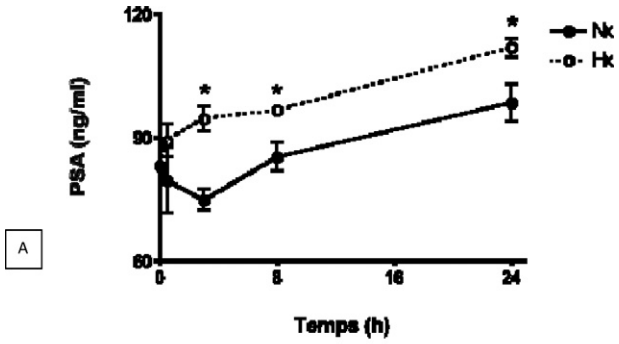


Fig. 2 Profil d'évolution du marquage récepteur aux androgènes (RA) en fonction du temps de mise en hypoxie des sphéroïdes C4—2B à j7. Les sphéroïdes sont placés dans une enceinte à hypoxie pendant 30 min, 3 h, et 8 h et l'épaisseur leur couronne de marquage du RA a été mesurée et comparée (moyenne de 5 expériences indépendantes) (*** $p < 0{,}001$).



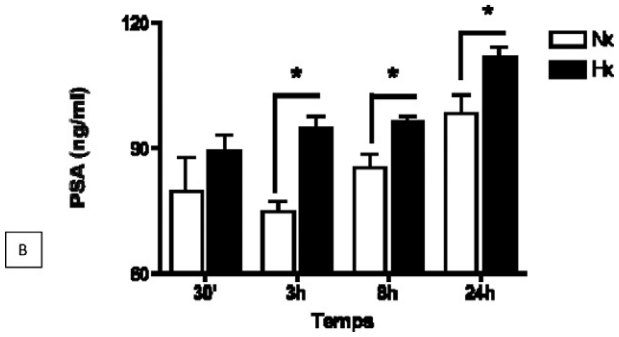


Fig. 3 Sécrétion de PSA par les sphéroïdes placés en normoxie (Nx) et en hypoxie (Hx). Les sphéroïdes sont placés dans une enceinte à hypoxie (0,1 % O2) à j7 de leur croissance, avec un groupe contrôle laissé en normoxie (21 % O2), pendant 30 min, 3 h, 8 h et 24 h. Le surnageant est récupéré et le PSA dosé comparativement (moyenne de 3 expériences indépendantes) (* $p < 0{,}005$). A. Profil de sécrétion du PSA au cours du temps. B. Comparaison des quantités sécrétées à chaque temps.

Déclaration d'intérêts Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2015.08.036

O - 027

Marqueurs de la transition épithélio-mésenchymateuse et marques épigénétiques associées dans le développement et la progression du cancer de la prostate

G. Fromont*, C. Vasseur, R. Guibon, F. Bruyere, O. Haillot
CHRU de Tours, Tours, France
* *Auteur correspondant.*
Adresse e-mail : gaelle.fromont-hankard@univ-tours.fr
(G. Fromont)

Objectifs La migration des cellules tumorales est sous la dépendance du mécanisme de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), régulée par des modifications épigénétiques, et dont le facteur de transcription clé est Zeb1. L'objectif est d'étudier l'évolution de marqueurs de la TEM et des marques épigénétiques associées dans les différentes phases de développement et de progression du cancer prostatique (CaP).
Méthodes Nous avons évalué en immunohistochimie sur tissus microarrays l'expression de Zeb1, de l'histone methyl-transferase EZH2, et des marques épigénétiques H3K27me, H3K27ac,

5-méthylcytosine (5MC). L'analyse a été réalisée sur 3 groupes de tissus : prostate normale ($n = 54$), PIN de haut grade (PINHG) ($n = 81$), et CaP ($n = 59$). Les tissus tumoraux proviennent de prostatectomies réalisées pour cancers pT3 envahissant le tissu adipeux péri-prostatique (TAPP). Dans ce groupe, 2 zones tumorales sont analysées pour chaque patient : l'une en intra-prostatique et l'autre en extra-prostatique (cellules tumorales au contact du TAPP). L'expression des marqueurs a été corrélée au taux de PSA pré-opératoire et au score de Gleason.

Résultats L'expression de EZH2 et H3K27me est augmentée ($p = 0{,}0001$; $p = 0{,}0001$) dans les PINHG par rapport à la prostate normale. On ne retrouve pas, par contre, de modifications de Zeb1 (pratiquement toujours négatif) ni de H3K27ac (toujours positif). Dans les CaP (en localisation intra-prostatique), l'expression de Zeb1, EZH2 et H3K27me est augmentée ($p = 0{,}0001$; $p = 0{,}0001$; $p = 0{,}0001$), comparé aux PINHG. Enfin, les cellules tumorales de localisation extra-prostatique montrent une augmentation d'expression de Zeb1 ($p = 0{,}016$), et une diminution de H3K27ac et 5MC ($p = 0{,}01$ et $p = 0{,}001$) par rapport aux cellules intra-prostatiques. L'expression de Zeb1 et H3K27ac sont négativement corrélées ($p = 0{,}0013$), et on retrouve une corrélation positive entre EZH2 et H3K27me ($p = 0{,}0002$). Parmi les facteurs anatomo-cliniques, seul le PSA est significativement corrélé à l'expression de Zeb1 ($p = 0{,}008$).

Conclusion L'expression d'EZH2 (et de la marque H3K27me) est un évènement précoce, alors que la surexpression de Zeb1 (associée à la perte d'H3K27ac) survient lors du passage de la tumeur au contact du TAPP. De nouvelles études sont nécessaires pour rechercher une relation causale entre les composants du TAPP, les marqueurs de la TEM, et la progression tumorale.

Déclaration d'intérêts Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2015.08.037

O - 028

Critères de modification de la prise en charge chez une cohorte de patients atteints de cancer de la prostate et traités par analogue de la LHRH

T. Lebret[1,*], D. Rossi[2], M. Zerbib[3], J. Moreau[4], A. Ruffion[5], Y. Neuzillet[6], C. Hennequin[7]

[1] *Service d'urologie, hôpital Foch, université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Suresnes, France*

[2] *Service d'urologie, hôpital Nord, université d'Aix-Marseille, Marseille, France*

[3] *Service d'urologie, hôpital Cochin, université Paris-Descartes, Paris, France*

[4] *Centre d'urologie, Nancy, France*

[5] *Service d'urologie, centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre bénite, France*

[6] *Service d'urologie, hôpital Foch,, Suresnes, France*

[7] *Service de radiothérapie, hôpital Saint-Louis, université Paris-Diderot, Paris, France*

* *Auteur correspondant.*

Adresse e-mail : t.lebret@hopital-foch.org (T. Lebret)

Objectifs L'objectif principal de cette étude est de décrire la proportion de patients atteints d'un cancer de la prostate chez lesquels une modification du traitement hormonal (TH) initial (castration) est décidée au cours des 24 mois suivant son instauration.

Méthodes Une étude de cohorte longitudinale a été menée en France de juillet 2011 à janvier 2015. Lors de l'inclusion et des visites de suivi tous les 6 mois, les données démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques ont été recueillies ainsi que toute modification du TH.

Résultats Au total, 891 étaient évaluables à 24 mois. Leur âge moyen était de 74,1 ± 8,7 ans. À l'inclusion, le TH était indiqué pour rechute biologique (21,4 %), en adjuvant à la radiothérapie (31,6 %), pour un stade métastatique (24,2 %) et pour une tumeur localement avancée sans traitement local prévu (21,4 %). Le score de Gleason était > 7, 7 (4 + 3), 7 (3 + 4) et < 7 dans 33,6 %, 23,1 %, 26 % et 17,3 % des cas. À 24 mois, une modification du TH était rapportée chez 43,8 % des patients. Les modifications concernaient des changements de formulation (61,3 %), la durée initialement prévue (10,5 %), le passage en traitement intermittent (10,0 %), l'initiation d'une chimiothérapie (5,6 %), des manipulations hormonales (9,0 %). Parmi les raisons indiquées chez 110 patients, 58,2 % concernaient une progression, 26,3 % la demande du patient, 12,7 % la tolérance et 7,2 % un échec.

Conclusion Cette étude observationnelle nationale renseigne sur la répartition des indications des aLH-RH en France. Lors du suivi de cette importante cohorte, plus de la moitié des patients n'ont pas de modification de ce traitement hormonal. Pour les autres (43,8 %) la principale raison est la progression biologique.

Déclaration d'intérêts Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2015.08.038

O - 029

PAX6 est un modulateur de l'activité transcriptionnelle du récepteur aux androgènes dans le cancer de prostate

S. Lagabrielle[1,*], S. Janssen[1], M. Elchebly[1], F. Bladou[2], A. Spatz[1], L. Van Kempen[1]

[1] *Institue Lady-Davis pour la recherche médicale, Montréal, Canada*

[2] *Hôpital général Juif, Montréal, Canada*

* *Auteur correspondant.*

Objectifs Le récepteur aux androgènes (RA) module l'expression de ses gènes cibles en se liant aux éléments de réponse aux androgènes (ERA). La liaison du RA sur ses ERA pourrait être empêchée par Paired-Box6 (PAX6), un facteur suppresseur de tumeur. Notre objectif est d'étudier l'interaction entre PAX6, le RA et les ERA sur le promoteur du gène du PSA, conduisant à inhiber la transcription du PSA.

Méthodes Nous avons utilisé les techniques de RT-PCR et Western Blot pour évaluer l'expression de PAX6, du RA et du PSA dans les lignées cellulaires LnCaP, DuCaP et PC3. L'expression de PAX6 a été modulée par un Lentivirus et nous avons évalué les effets induits sur la transcription et la traduction de ces gènes. L'interaction de PAX6 et du RA avec les ERA sur le promoteur du PSA a été étudiée par immunoprécipitation de la chromatine.

Résultats Nos résultats préliminaires indiquent qu'une surexpression de PAX6 inhibe l'expression du PSA aux niveaux nucléique et protéique. L'expression du RA n'était pas significativement inhibée suggérant que PAX6 modifie l'interaction du RA avec ses séquences cibles et diminue ainsi l'activation de la transcription du PSA. L'hypothèse que PAX6 inhibe la transcription du PSA de façon directe en se fixant au RA, ou indirectement par compétition sur les sites ERA est en cours d'étude.

Conclusion Ces premières données suggèrent que PAX6 est une nouvelle cible thérapeutique potentielle dans le cancer avancé de la prostate car il pourrait inhiber l'expression du gène du PSA et moduler le volume tumoral en réprimant l'activité du RA.

Déclaration d'intérêts Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2015.08.039