

Hyperplasie de la prostate,
prostatite chronique
et cancer de la prostate...
une suite logique ?



Ce pictogramme mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du PHOTOCOPIAGE.

Nous rappelons à nos lecteurs français que le Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droits. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation, en France, du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris) et en Belgique, de Reprobel (rue du Prince Royal 87 B-1050 Bruxelles).



Toute reproduction, adaptation, représentation ou traduction, même partielle, du présent ouvrage, sous la forme de textes imprimés, de microfilms, de photographies, de photocopies ou de tout autre moyen chimique, informatique, électronique ou mécanique ne peut être réalisée sans l'autorisation écrite de l'éditeur.

Tous droits réservés pour tous pays
y compris les états de l'ex-URSS et la Chine.

Traduction du texte allemand du Dr Jacob : Marco Pietteur

© marco pietteur, éditeur
ISBN 978-2-87211-168-8
Dépôt légal 2019/5053/G2
2e édition augmentée : novembre 2020

22, route des Fagnes — B-4190 Ferrières (Belgique)
Tél. : + 32 (0) 4 365 27 29 – Fax : + 32 (0) 4 341 29 21
Courriel : infos@mpedititions.be



Dr Ludwig Manfred JACOB

Hyperplasie de la prostate,
prostatite chronique
et cancer de la prostate...
une suite logique ?

Le lien entre l'hyperplasie de la prostate, la prostatite chronique et le cancer de la prostate

© 2019 Docteur Ludwig Manfred Jacob

Résumé: les maladies de la prostate les plus fréquentes sont la prostatite, l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) et le cancer de la prostate. Le régime alimentaire et le mode de vie occidentaux sont susceptibles de donner lieu à une augmentation de la graisse abdominale et à des taux élevés de cholestérol, d'œstrogènes et de dihydrotestostérone, ainsi qu'à des taux élevés d'insuline et d'IGF-1, hormones qui favorisent le développement de l'HBP et du cancer de la prostate. L'élargissement de la prostate cause un reflux urinaire intra-prostatique qui peut provoquer une prostatite chronique. Ce problème est particulièrement grave dans la zone périphérique de la prostate où le drainage des sécrétions est faible. La substance la plus pro-inflammatoire présente dans l'urine est l'acide urique cristallin qui se forme à un pH

de 5,5. Tel est le niveau d'acidité de l'urine matinale, qui pénètre la vessie pendant la nuit (nycturie), chez les hommes ayant une alimentation moderne typique incluant un grand nombre d'aliments producteurs d'acide. Un pH acide est également propice à l'activité accrue de la 5- α réductase qui catalyse la production de dihydrotestostérone potentiellement cancérigène. La prostatite chronique est un facteur important dans le développement de carcinomes dans la zone périphérique de la prostate, notamment en raison de l'augmentation permanente du stress oxydant/nitrosatif. Ce processus est intensifié par d'autres substances cancérigènes présentes dans l'urine et le rectum. Du point de vue épidémiologique, des études cliniques ont démontré que les maladies liées à l'acidité urinaire telles que la goutte ou la lithiase urinaire sont associées à une forte hausse de risque de cancer de la prostate tandis que les régimes alcalins à base de plantes réduisent considérablement le risque d'apparition du cancer et inhibent la progression des carcinomes existants.

Mots-clés: cancer de la prostate, hyperplasie, HBP, prostatite, reflux, pH, acide urique, équilibre acido-basique, régime, nutrition, 5- α réductase, DHT, perte de cheveux, MMP.

Abstract: the most common prostate diseases are prostatitis, benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa). Western diets and

lifestyles typically lead to an increase in abdominal fat, elevated levels of cholesterol, estrogens and dihydrotestosterone, as well as insulin and IGF1, which promote the development of prostate hyperplasia and cancer. The enlarged prostate favors the development of chronic prostatitis by causing intraprostatic reflux. This has the worst effect in the peripheral area of the prostate, as it has a poor drainage system. The most proinflammatory substance in urine is crystalline uric acid, which forms at pH 5.5. Eating the typical acid-forming diet of today, men's morning urine, which enters the prostate during the night (nycturia), is this acidic. The activity of 5- α reductase is also greatly increased at an acidic pH and more procarcinogenic DHT is formed. Chronic prostatitis promotes the development of prostate carcinoma in the peripheral zone, in particular due to the permanently increased oxidative and nitrosative stress. Classical carcinogens in the urine and rectum intensify this process. From an epidemiological point of view, the typical "acid diseases" gout and kidney stones are associated with a strongly increased risk of prostate cancer, while plant-based, alkaline diets significantly reduce the risk and even inhibit existing carcinomas in clinical studies.

Keywords: prostate cancer, PCa, hyperplasia, BPH, prostatitis, reflux, pH, uric acid, acid-base balance, diet, nutrition, 5- α reductase, DHT, hair loss, MMP.

■ **L’HBP et le cancer de la prostate** sont des maladies chroniques qui débutent relativement tôt dans la vie et progressent lentement, elles passent donc souvent inaperçues pendant longtemps (Alcaraz *et al.*, 2009). Elles ne sont généralement pertinentes qu’à l’âge de 50 ans et plus. Cependant, les modifications de la prostate sont alors déjà répandues, de sorte que le diagnostic d’hyperplasie de la prostate est souvent considéré comme normal.

■ **D’abord le ventre grossit, puis la prostate s’élargit, et enfin des carcinomes apparaissent**

Le régime moderne, en combinaison avec une activité physique insuffisante, entraîne une accumulation de graisse au niveau de l’abdomen et dans le foie ainsi que des troubles métaboliques. De l’extérieur, c’est le tour de taille volumineux qui est le plus visible, mais la graisse s’accumule également dans les glandes : surtout dans les glandes mammaires chez des personnes en surpoids, peu importe leur sexe, mais aussi dans la prostate des hommes suivant un régime alimentaire occidental. Les taux sanguins trop élevés de lipides, cholestérol, sucres, insuline, IGF-1 et acides aminés sont propices à la création d’un bon milieu nutritif et des conditions idéales pour la croissance cellulaire, qu’il s’agisse de bonnes cellules ou de cellules malignes. La libération d’hormones est également stimulée.

Toutes les hormones sexuelles sont formées à partir de cholestérol. Un taux élevé de cholestérol déclenche la production d'œstrogènes, de testostérone et de dihydrotestostérone (DHT), cette dernière étant la forme de testostérone la plus puissante biologiquement. La DHT favorise le développement de l'hyperplasie bénigne de la prostate et est potentiellement cancérigène. La production de DHT est catalysée par l'enzyme 5- α réductase. Pour cette raison, une activité enzymatique élevée de la 5- α réductase augmente le risque de cancer de la prostate. Les œstrogènes favorisent également l'hyperplasie et accroissent les effets cancérigènes de la testostérone.

Dans la prostate, les facteurs décrits ci-dessus provoquent initialement une hyperplasie (HBP), c'est-à-dire une hypertrophie bénigne due à la prolifération cellulaire. L'HBP cause une susceptibilité accrue aux inflammations de la prostate et exacerbe les inflammations existantes. L'état d'inflammation provoque un élargissement supplémentaire de la prostate. Ainsi, un cercle vicieux est créé.

■ À long terme, une inflammation chronique sévère mène presque toujours à un cancer

Les processus inflammatoires résultant d'une prostatite chronique finissent par mener au développement du cancer de la prostate, notamment en raison de l'augmentation permanente du stress oxydant/

nitrosatif. Une miction douloureuse et une défécation difficile y contribuent également en augmentant la pression sur les organes de l'abdomen, ce qui favorise l'entrée des germes et de l'acide urique dans la prostate. Les agents pathogènes pénètrent souvent dans la prostate par les voies urinaires, mais la proximité anatomique du rectum suggère également une invasion de bactéries intestinales, en particulier en cas de lésion des muqueuses (intestin perméable ou «leaky gut»).

L'hyperplasie de la prostate

Dans l'hyperplasie, la prostate peut grossir jusqu'à dix fois sa taille et prendre un volume de plus de 200 ml. Ceci commence dans la zone transitionnelle de la prostate (qui entoure l'urètre) et progresse vers l'extérieur, jusqu'à exercer une pression sur la zone périphérique en direction de la vessie et de l'intestin. En fonction de la direction d'expansion, les symptômes de l'HBP peuvent être différents. La croissance de la prostate cause une contraction de l'urètre, ce qui entraîne une gêne lors de la miction et résulte par exemple en des mictions fréquentes, une nycturie et un jet d'urine faible ou réduit à un ruissellement.

La prolifération bénigne des cellules de la prostate commence à l'âge de trente ans et augmente ensuite de plus en plus. Une hyperplasie de la prostate affecte un homme sur deux âgé de 50 à 60 ans et 90% de ceux âgés de plus de 80 ans (McVary, 2006).

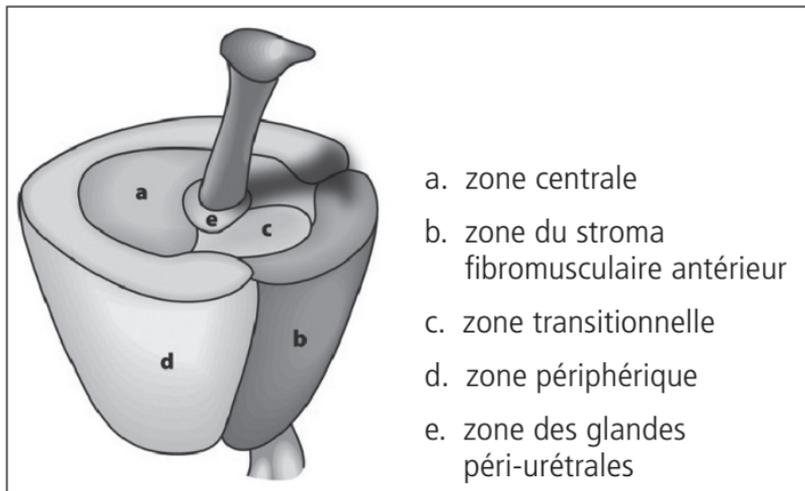


Fig. 1: Zones de la prostate. La prostate est divisée en plusieurs zones : la zone centrale, la zone du stroma fibromusculaire antérieur, la zone transitionnelle, la zone périphérique et la zone des glandes péri-urétrales.

■ L'élargissement de la prostate serait-il un précurseur du cancer ?

L'HBP et le cancer de la prostate présentent des similitudes et existent simultanément dans la plupart des cas. Dans le développement des deux maladies, les androgènes et les œstrogènes ainsi que les processus inflammatoires jouent un rôle important (p.ex. Bostwick *et al.*, 2004).

De nombreux cancers de la prostate sont précédés par l'HBP (Alcaraz *et al.*, 2009). La plupart des tumeurs de la prostate (83%) se développent chez des hommes atteints d'HBP (Bostwick *et al.*, 1992). En particulier,

l'HBP à croissance rapide est associée à un risque accru de cancer de la prostate et à un risque accru de cancer de la prostate agressif et mortel (Alcaraz *et al.*, 2009). Bien que l'HBP ne soit pas le précurseur direct du cancer de la prostate, ses effets pro-oxydants et pro-inflammatoires sur la prostate constituent un facteur de risque pour le développement sournois et généralement lent d'une tumeur.

■ L'hyperplasie ne se transforme pas en cancer, mais facilite son développement

Le cancer de la prostate apparaît le plus fréquemment dans la région périphérique de la prostate (68%). Seulement 24% des cancers de la prostate apparaissent dans la zone transitionnelle où la plupart des HBP se développent (Guess, 2001 ; McNeal *et al.*, 1988). Il n'est pas rare que plusieurs cancers existent simultanément. Ainsi, l'hyperplasie ne se transforme pas en cancer, mais crée des conditions favorables pour sa progression.

■ Le développement du cancer et de l'HBP en Asie

Sous nos latitudes, nous nous sommes habitués au fait que la majorité des hommes développe une hyperplasie et un cancer de la prostate. Une méta-analyse de 29 études a révélé que 59% des hommes de plus de 79 ans ont un cancer de la prostate à l'autopsie, avec une incidence beaucoup plus élevée

chez les hommes afro-américains et significativement plus faible chez les Asiatiques (Bell *et al.*, 2015).

Il serait intéressant de se pencher sur la situation en Asie. Au Japon et en Chine, avant l'introduction des aliments et du régime occidentaux, presque aucun homme n'est mort du cancer de la prostate (Jacob, 2014). L'alimentation et le mode de vie traditionnels protégeaient les Asiatiques contre les problèmes de prostate: l'élargissement de la prostate et le cancer. Les taux sanguins de cholestérol et d'hormones sexuelles remarquablement faibles chez les Asiatiques sont également à l'origine de ce phénomène.

Ce n'est que depuis l'avènement du mode de vie occidental que l'incidence de l'HBP et du cancer de la prostate en Asie a fortement augmenté (Gu, 2000). Bien que le taux de cancer en Asie soit toujours faible par rapport aux pays de l'Occident, il s'y rapproche lentement. La cuisine asiatique moderne, qui combine le riz avec une grande quantité de viande, de matières grasses, de produits laitiers et de sucre, a des effets anabolisants et provoque un élargissement de la prostate, ce qui est également le cas pour les régimes appliqués dans les pays occidentaux.

Les problèmes de prostate ne sont clairement pas une défaillance naturelle mais une maladie de civilisation.

L'inflammation dans le développement de l'hyperplasie et du cancer de la prostate

Les facteurs et médiateurs inflammatoires jouent un rôle important dans le développement des maladies chroniques de la prostate. Par conséquent, la prostatite chronique contribue largement au développement de l'HBP et du cancer de la prostate et constitue un lien essentiel entre les deux diagnostics.

De plus en plus d'études indiquent qu'il existe un lien étroit entre les processus inflammatoires et l'élargissement de la prostate, sous forme bénigne ou maligne (p.ex. Alcaraz *et al.*, 2009; Elkahwaji, 2012). Des études épidémiologiques montrent un chevauchement entre la prostatite et l'HBP. De plus, dans le cancer de la prostate, une inflammation chronique est régulièrement révélée lors d'une biopsie.

■ Quelle est la cause de la prostatite ?

L'inflammation de la prostate peut avoir différents déclencheurs initiaux, par exemple une infection, un traumatisme chimique ou physique, des facteurs nutritionnels ou des œstrogènes; le plus souvent, c'est une combinaison de plusieurs de ces facteurs qui est la cause de la prostatite. En outre, les mêmes facteurs peuvent conduire à une défaillance du système immunitaire et au développement d'une réaction auto-immune dans la prostate (De Marzo *et al.*, 2007).

L'inflammation devient chronique lorsque les facteurs à son origine persistent et que les mécanismes de régression de l'inflammation échouent. L'inflammation chronique favorise la division cellulaire, la libération de cellules immunitaires, de cytokines et de chimiokines, la formation excessive de radicaux libres et d'enzymes protéolytiques actives qui interagissent avec les lésions tissulaires en cours, la croissance cellulaire incontrôlée et l'instabilité génomique. Ainsi, l'inflammation chronique peut provoquer une tumeur cancéreuse (Albini et Sporn, 2007; De Marzo *et al.*, 2003; Nelson *et al.*, 2004; Palapattu *et al.*, 2005).

Le reflux urinaire intra-prostatique (voir ci-dessous) est particulièrement propice au développement de l'inflammation, car il provoque une irritation chimique. Les composants chimiques de l'urine, tels

que l'acide urique cristallin, peuvent être toxiques et endommager l'épithélium de la prostate (Isaacs, 1983; Kirby *et al.*, 1982). En conséquence, des cytokines pro-inflammatoires sont produites, ce qui augmente l'afflux de cellules inflammatoires. Comme les agents pathogènes, le reflux d'urine peut également augmenter l'intensité de l'inflammation chronique dans la prostate.

■ L'hyperplasie de la prostate provoque un reflux intra-prostatique et une prostatite chronique

L'hyperplasie de la prostate provoque un reflux d'urine dans la prostate, ce qui entraîne une prostatite chronique. Ceci est particulièrement grave dans la zone périphérique de la prostate qui est constituée d'un système de canaux mal drainé. Le drainage des sécrétions est freiné, ce qui rend cette zone très vulnérable au reflux et à la prostatite chronique. Lorsque la prostate s'élargit avec l'âge, les canaux peuvent devenir complètement bloqués (Pontari, 2013).

L'hyperplasie prostatique et la prostatite se renforcent mutuellement. Ainsi, un cercle vicieux est formé. Le reflux urinaire intra-prostatique joue ici un rôle important. Une prostate élargie est presque toujours enflammée car les composants de l'urine qui restent bloqués dedans ont un effet pro-inflammatoire (Nickel, 2008) (voir ci-dessous).

L'inflammation contribue à la formation de calculs prostatiques (Sfanos *et al.*, 2009). Ceux-ci sont souvent constitués de phosphate de calcium qui se forme généralement par précipitation de calcium et d'acide phosphorique sous forme de sel lors d'une inflammation ou d'une acidose locale.

Les calculs prostatiques sont également un signe de reflux intra-prostatique, car ils contiennent des substances qui se produisent que dans l'urine et non dans les sécrétions de la prostate.

Non seulement l'urine, mais aussi des bactéries pénètrent la prostate par reflux et entraînent une inflammation. Les bactéries peuvent survivre dans le biofilm des calculs de la prostate malgré une défense immunitaire et une antibiose adéquates et peuvent causer une infection chronique. Pourtant, l'acide urique cristallin, qui est très agressif, suffit à lui seul à provoquer une prostatite chronique.

La composition de l'urine est un indicateur de la bonne santé ou d'une maladie

La composition de l'urine est un indicateur important de la santé. L'urine se caractérise par une grande acidité ; concentrée, l'urine est particulièrement irritante et pro-inflammatoire, surtout à cause d'une abondance de l'acide urique.

Plus l'urine est acide et concentrée, plus elle irrite la vessie et la prostate. L'irritation de la prostate est alors la plus marquée pendant la nuit lorsque l'urine atteint le pH le plus bas. Par conséquent, les hommes se réveillent souvent et doivent aller aux toilettes, pas à cause d'une vessie pleine mais à cause de l'irritation. Les hommes touchés excrètent souvent très peu d'urine car ils évitent erronément de boire la nuit. Plus l'urine est concentrée et acide, plus elle favorise les processus inflammatoires dans la prostate après un reflux. Il est donc essentiel d'élever la consommation de liquides, de préférence riches en minéraux alcalins

(notamment le citrate de potassium et le citrate de magnésium), afin d'améliorer le rinçage des reins et de la prostate.

Les trois résultats de la présence de l'urine acide dans la prostate :

1. Une activité accrue de la 5- α réductase et, par conséquent, une forte augmentation de la production de la dihydrotestostérone, celle-ci étant la principale cause hormonale de l'hyperplasie et du cancer de la prostate ;
2. La formation de l'acide urique hautement pro-inflammatoire ;
3. La dégranulation et l'inflammation des mastocytes, ce qui les rend beaucoup plus toxiques (voir ci-dessous).

Chez les hommes dans les pays industrialisés, l'urine matinale est d'habitude acide voire très acide, avec un pH inférieur à 5,5. Ceci est dû à une consommation excessive de protéines animales et de sel, deux sources principales d'acides, et à un manque de compensation d'aliments acides par des aliments alcalinisants à base de plantes.

■ L'acide urique cristallin ne provoque pas uniquement la goutte

Dans un milieu alcalin, l'acide urique est largement dissocié et donc soluble. Il ne se dépose pas, mais

est éliminé, il produit alors très peu de dégâts. En revanche, à un pH inférieur à 5,5, l'acide urique est largement présent sous forme non dissociée (protonée), il est alors plus hydrophobe et moins soluble. Dans un environnement acide, l'acide urique cristallin se forme, hautement pro-inflammatoire et provoquant l'inflammation typique de la goutte (Martillo *et al.*, 2014).

L'acide urique cristallin déclenche également une forte dégranulation des mastocytes. Le rôle des mastocytes dans la prostatite chronique est bien documenté. Dans la dégranulation des mastocytes, la valeur du pH est également un facteur important. Le cocktail inflammatoire développe tout son pouvoir uniquement dans un environnement acide (Pejler *et al.*, 2017).

En réponse à des déclencheurs pro-inflammatoires tels que l'acide urique cristallin ou des bactéries, l'organisme augmente la production de neutrophiles et de mastocytes, ce qui exacerbe l'inflammation.

Les mastocytes ont stimulé le cancer dans plusieurs études sur des animaux, probablement en raison de la libération du facteur de nécrose tumorale α (TNF α) et de diverses protéases pouvant jouer un rôle important dans la cancérogenèse (De Marzo *et al.*, 2007).

Il n'est donc pas surprenant que les personnes souffrant de goutte présentent un risque hautement élevé de cancer de la prostate (Chen *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2015). En outre, des études montrent que les personnes atteintes de calculs rénaux présentent un risque considérablement accru de cancers de l'appareil urogénital (p.ex. Chung *et al.*, 2013).

Les calculs d'oxalate et d'acide urique, qui sont le type de calculs rénaux le plus fréquent, ne surviennent que dans l'urine chroniquement acide dont le pH est d'environ 5,5. Leur présence est alors un indicateur clair de l'acidité de l'urine, celle-ci pénétrant la prostate par reflux dans l'hyperplasie.

Les calculs urinaires et rénaux sont un résultat typique des régimes acidifiants et peuvent être prévenus et traités à l'aide de citrates alcalins, en particulier du citrate de potassium.

■ Le reflux urinaire et le traumatisme chimique

L'urine contient de nombreux composés chimiques toxiques pour l'épithélium prostatique. L'acide urique peut être particulièrement nocif. L'acide urique cristallin active l'inflammasome NLRP3 (cryopyrine) qui catalyse la production de cytokines inflammatoires, ce qui peut augmenter l'afflux d'autres cellules inflammatoires. De plus, des produits chimiques nocifs présents dans l'urine, en combinaison avec des agents infectieux, peuvent exacerber l'inflammation

de la prostate lors d'un reflux intra-prostatique (De Marzo *et al.*, 2007).

Des études ont montré que des éjaculations fréquentes réduisent le risque de cancer de la prostate. Cela pourrait être dû au fait que la prostate est « rincée » lors de l'éjaculation, ce qui réduit le temps de contact entre l'épithélium de la prostate et des agents chimiques tels que l'acide urique ou d'autres agents cancérigènes dans l'urine (De Marzo *et al.*, 2007).

Chez des animaux, l'administration de PhIP, un agent cancérigène extrait de viande grillée, mélangé dans la nourriture, a provoqué une inflammation et une atrophie, puis une néoplasie intraépithéliale de la prostate et un cancer intraductal de la prostate. La PhIP peut atteindre la prostate par le reflux sanguin et urinaire, provoquant des lésions de l'ADN et des mutations entraînant un afflux de cellules inflammatoires (De Marzo *et al.*, 2007).

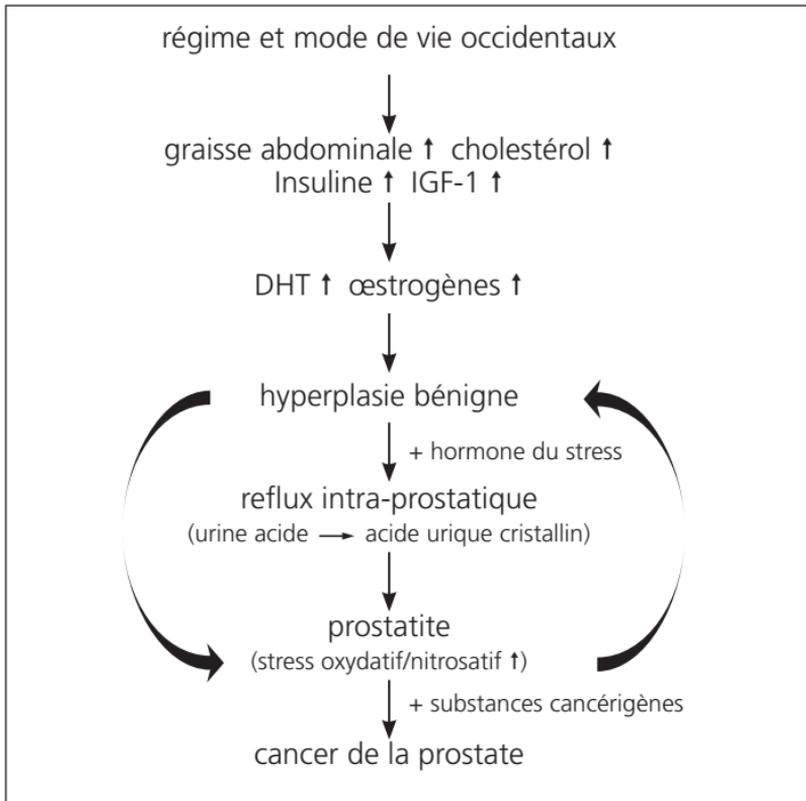


Fig. 2: Le développement du cancer de la prostate. Un régime et un mode de vie occidentaux favorisent le développement du cancer de la prostate : plusieurs étapes.

Le lien entre le cancer de la prostate et la perte de cheveux

L'hormone masculine testostérone est transformée par l'enzyme 5- α réductase en dihydrotestostérone (DHT), la forme biologiquement active de la testostérone et un androgène puissant qui agit par exemple dans la prostate et dans la peau (poils masculins).

La 5- α réductase est extrêmement dépendante du pH. À un pH acide, la production de DHT à partir de la testostérone augmente considérablement. Le pH optimal pour l'activité de la 5- α réductase de type 2 dans la prostate est de 5,5. Tel est le niveau d'acidité de l'urine matinale qui s'accumule pendant la nuit dans la vessie, mais aussi dans la prostate (à cause du reflux).

■ La 5- α réductase dans la prostate

La DHT est un facteur important dans l'élargissement de la prostate et peut avoir un effet cancérigène. Lorsque le pH dans la prostate diminue, par exemple à cause d'un reflux urinaire, la production de DHT, catalysée par la 5- α réductase, est fortement augmentée. La 5- α réductase joue donc un rôle clé dans l'élargissement de la prostate. Le niveau d'activité de la 5- α réductase, lié à la quantité de DHT produite, influence le risque de développer un cancer de la prostate (Eaton *et al.*, 1999 ; Ross *et al.*, 1992). *A contrario*, l'inhibition de cette enzyme réduit la concentration de DHT biologiquement active. Les inhibiteurs de la 5- α réductase sont utilisés à des fins thérapeutiques dans le traitement du cancer de la prostate. De nombreux remèdes naturels contre l'hyperplasie de la prostate, tels que le β -sitostérol, l'épilobe, l'extrait de palmier nain (*Serenoa repens*) ou l'extrait de racine d'ortie, inhibent la 5- α réductase et améliorent la miction. La réduction du reflux intra-prostatique est un effet à long terme particulièrement important.

■ La 5- α réductase favorise la calvitie et le cancer de la prostate chez l'homme

L'hyperacidité augmente l'activité de l'enzyme 5- α réductase et, par conséquent, cause une production accrue de DHT. Ceci affecte également la santé des cheveux. La DHT réduit la taille des follicules pileux,

raccourcit la phase de croissance du cheveu et conduit ainsi à la perte de cheveux.

Le cuir chevelu de l'homme est particulièrement acide, car le tissu conjonctif est peu abondant dans cette partie de la peau. En revanche, sur le menton et le reste du corps, il y a davantage de tissu conjonctif qui amortit le pH. Ceci explique la pousse normale de la barbe et des poils chez les hommes chauves.

L'augmentation de la perte de cheveux chez les hommes est généralement un indicateur de l'hyperacidité. Le lien n'est pas direct : l'hyperacidité cause une activité accrue de la 5- α réductase, la production de DHT augmente, et les niveaux élevés de DHT mènent à une perte de cheveux. La DHT augmente également le risque de cancer de la prostate. En conséquence, la calvitie masculine est associée à un risque considérablement accru de cancer agressif de la prostate qui peut s'avérer mortel, ce qui est confirmé par de nombreuses études majeures (p.ex. méta-analyse de He *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2016; Zhou *et al.*, 2015).

L'hyperacidité favorise la progression du cancer

Le tissu conjonctif est constitué en grande partie de collagène et d'élastine, deux substances hautement résistantes à la protéolyse, mais qui peuvent être dégradées par certaines métalloprotéinases matricielles (MMP) (van Doren, 2015). L'activité des MMPs varie énormément en fonction du pH. Un pH acide est optimal pour le fonctionnement des MMPs les plus importantes (Johnson *et al.*, 2000).

Lorsqu'une tumeur se forme, elle produit de l'acide lactique. Celui-ci acidifie l'environnement immédiat de la tumeur et contribue à une baisse de pH dans le corps. Le pH dans le secteur extracellulaire de la tumeur est donc acide (Kato *et al.*, 2005). Ceci active les MMPs, qui sont également formées par les cellules cancéreuses elles-mêmes. Les MMPs, très actives

dans des environnements acides, décomposent le tissu conjonctif sain (Egeblad et Werb, 2002). Cette dégradation protéolytique de la matrice extracellulaire entraîne l'angiogenèse et l'apparition de métastases. La MMP-9 joue ici un rôle crucial (Kato *et al.*, 2005).

Il a été prouvé que les MMPs favorisent la progression du cancer. Une activité élevée de MMPs est associée à un pronostic du cancer défavorable (Egeblad et Werb, 2002). Il est donc essentiel, chez les patients atteints de cancer, de compenser la forte acidité par des produits alcalinisants, de préférence à base de citrate de potassium. Les produits riches en potassium sont préférables aux produits à base de sodium et de calcium en raison des modifications électrolytiques dans les cellules cancéreuses. Au niveau intracellulaire, les taux de sodium et de calcium sont augmentés dans les cellules cancéreuses alors que les taux de potassium et de magnésium sont réduits. Ce changement entraîne un affaiblissement du potentiel électrochimique de membranes cytoplasmiques, ce qui augmente directement la prolifération. Le mécanisme exact est décrit en détail, discuté et documenté dans le chapitre 6.4. du livre « Prostatakrebs-Kompass » (*Vade-mecum du cancer de la prostate*) (Jacob, 2014).

Comment contrôler le développement de la prostatite et du cancer de la prostate

Jusqu'à présent largement négligée, l'alcalinité de l'urine pourrait jouer un rôle clé dans le traitement de la prostatite chronique en diminuant l'inflammation, en empêchant le développement d'un cancer et en freinant la transformation de tumeurs existantes en cancers plus agressifs. Malheureusement, aucune étude clinique sur ce sujet n'a été réalisée à ce jour, en raison de la durée particulièrement longue qu'une telle étude exigerait.

Cependant, de nombreuses études ont déjà montré que le meilleur moyen de prévenir le cancer de la prostate et d'inhiber la progression d'un cancer existant est de suivre un régime alimentaire sain à base de plantes. « À base de plantes » n'inclut pas les

pâtes ni les sodas : c'est la consommation de légumes qui devrait être augmentée.

En 2000, les habitants de l'île japonaise d'Okinawa avaient l'espérance de vie la plus élevée du monde et la mortalité liée au cancer de la prostate inférieure de 80 à 90% à celle des États-Unis ou de l'Europe (Suzuki *et al.*, 2012). Les habitants de cette île sont en bonne santé jusqu'à un âge avancé : 82% des personnes âgées de 92 ans et 66% de celles âgées de 97 ans sont autonomes et capables de s'occuper d'elles-mêmes en toute indépendance.

Le régime traditionnel des Okinawais est basé sur des plantes et des glucides à faible teneur en calories, avec peu de matières grasses ou de protéines (Willcox *et al.*, 2007 ; Willcox *et al.*, 2008). À la différence de l'alimentation occidentale riche en acides, le régime d'Okinawa a un effet hautement alcalinisant sur le métabolisme et les reins (voir Tab. 1).

Il est établi que le régime alimentaire a une influence considérable sur le développement du cancer de la prostate, et ce phénomène n'est pas limité aux pays d'Asie. Par exemple, l'Adventist Health Study 2, avec plus de 26 000 participants américains, a révélé qu'un régime exclusivement à base de plantes, c'est-à-dire végétalien, est associé à un risque de cancer de la prostate réduit de 35% (Tantamango-Bartley *et al.*, 2016). Il est intéressant à remarquer que le risque était

accru chez les pesco-végétariens (régime végétarien avec du poisson).

Tab. 1: La comparaison de l'apport en minéraux et de l'indice PRAL (charge rénale acide potentielle) à Okinawa, chez les végétaliens dans l'Adventist Health Study 2 et en Allemagne.

	Habitants d'Okinawa (Willcox <i>et al.</i> , 2007)	Végétaliens dans l'Adventist Health Study 2 (Rizzo <i>et al.</i> , 2013)	Habitants d'Allemagne (MRI, 2008; MRI, 2013; Remer et Manz, 2003)
Potassium [mg]	5200	4120	3376
Sodium [mg]	1130	3066	3100
Magnésium [mg]	396	591	397
Calcium [mg]	500	933	1008
PRAL [mEq]	-75	-27	22

Parmi les études sur le lien entre le végétarisme et le cancer de la prostate, notons celle de Dean Ornish, auteur d'un programme alimentaire (régime Ornish) qui a été scientifiquement prouvé d'être fortement financé par des assureurs maladie américains. Ornish a montré que, chez les patients atteints de cancer de la prostate, un régime alimentaire végétal à faible teneur en matières grasses, enrichi en compléments alimentaires et accompagné d'activité physique et de techniques de relaxation, peut désactiver les gènes favorisant le cancer et arrêter la progression de la

maladie pendant au moins deux ans: telle était la durée de l'étude (Frattaroli *et al.*, 2008; Ornish *et al.*, 2008).

Une alimentation équilibrée à base de plantes, en plus d'approvisionner l'organisme en minéraux et composés phytochimiques, a un effet alcalinisant sur l'urine et prévient ainsi la formation d'acide urique cristallin hautement pro-inflammatoire. Cet aspect crucial des régimes à base de plantes a été négligé dans la discussion jusqu'à présent.

Afin d'arrêter ou de ralentir la pathogénèse du cancer et sa progression, il est nécessaire d'empêcher l'élargissement de la prostate et, surtout, l'inflammation. L'efficacité d'une alimentation à base de plantes, dans le traitement contre le cancer de la prostate, relève de ses propriétés alcalinisantes. En plus, les aliments végétaux fournissent des composés phytochimiques anti-inflammatoires tels que polyphénols de grenade, quercétine, catéchines du thé vert, curcumine, glucosinolates de légumes crucifères, polyphénols d'olive, lycopène de tomate, canneberge. Par contre, les produits à base de viande, tels que les burgers ou les saucisses, contiennent des substances cancérigènes et, par conséquent, sont classés comme cancérigènes par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), agence créée par l'OMS.

Afin d'alcaliniser l'urine et d'empêcher ainsi la formation de cristaux d'acide urique, l'organisme a besoin de minéraux alcalinisants, surtout de citrate de potassium et de citrate de magnésium. Pendant la nuit, l'urine acide, qui demeure dans la vessie et pénètre la prostate par reflux intra-prostatique, est concentrée et particulièrement riche en acide urique. Il est alors important de fournir à l'organisme des minéraux alcalinisants au coucher. Ainsi, l'urine matinale atteindra un pH légèrement alcalin (environ 7).

D'autres substances, excrétées par les reins, s'accumulent également dans l'urine pendant la nuit et pénètrent dans la prostate. Ceci peut être utilisé à des fins thérapeutiques.

Outre l'urine alcaline, tous les autres facteurs pertinents pour la prévention du cancer de la prostate sont décrits en détail dans le « Prostatakrebs-Kompass » (Jacob, 2014), comme résumé dans le graphique en page suivante.

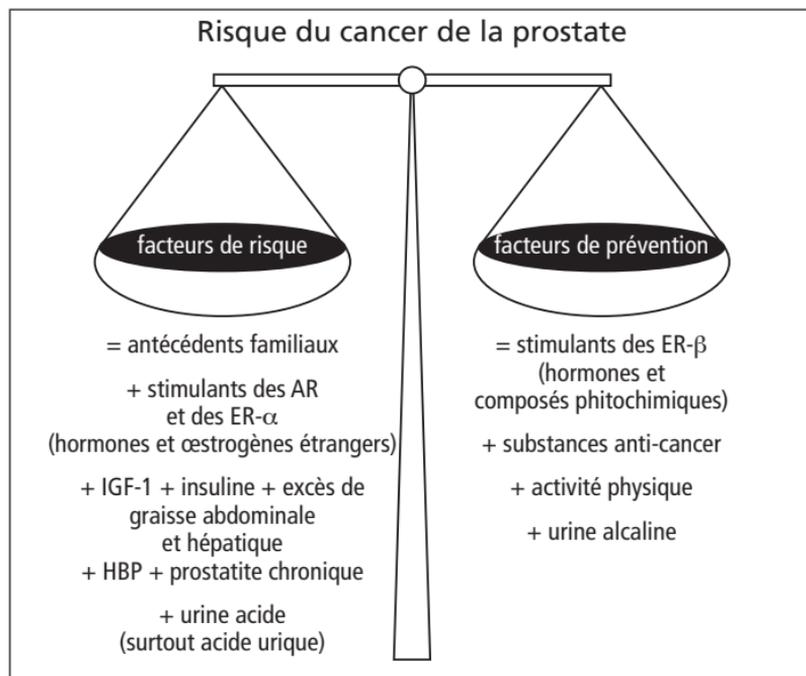


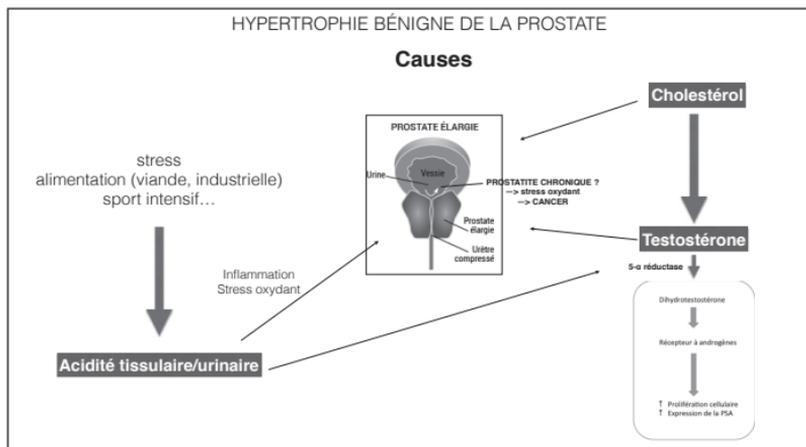
Fig. 3 : Les facteurs cancérogènes et anticancéreux influençant le risque de cancer de la prostate (AR = récepteur des androgènes, ER = récepteur des œstrogènes).

Des composants qui fonctionnent

L'acidité tissulaire, l'inflammation et le cholestérol, qui sert de brique de construction pour la testostérone, puis la DHT sont les principaux facteurs responsables du développement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), de la prostatite chronique qui peut finalement dégénérer en cancer, avec risque de métastases.

Comme expliqué précédemment, il est fortement recommandé d'adopter une alimentation riche en légumes et fruits, dès le plus jeune âge. Il faudra résister aux produits industriels qui pullulent dans les rayons des magasins ainsi qu'à la publicité omniprésente à leur sujet (à la télévision, sur le web, sur les panneaux publicitaires...).

De plus, il existe une panoplie de plantes, de macronutriments, dont les effets bénéfiques pour la prostate sont bien étayés.



Les facteurs de risque pour l'hyperplasie bénigne de la prostate, la prostatite et le cancer : acidité tissulaire, hypercholestérolémie, inflammation et stress oxydant.

■ Formules alcalinisantes et minéraux alcalins

Lors des périodes de stress, lorsque notre emploi du temps ne nous permet plus momentanément de nous alimenter correctement ou lorsque des signes d'acidité tissulaire ou d'inflammation sont présents (ongles cassants, chutes de cheveux, douleurs articulaires...), il sera nécessaire d'accompagner votre quotidien d'une supplémentation qui permettra de diminuer l'acidité tissulaire et l'inflammation de bas grade qui en résulte.

Pour agir sur l'équilibre acido-basique et diminuer l'acidité tissulaire, le Dr Jacob's® a développé une « FORMULE ALCALINISANTE » composée de citrates de magnésium, de potassium, de zinc et de calcium.

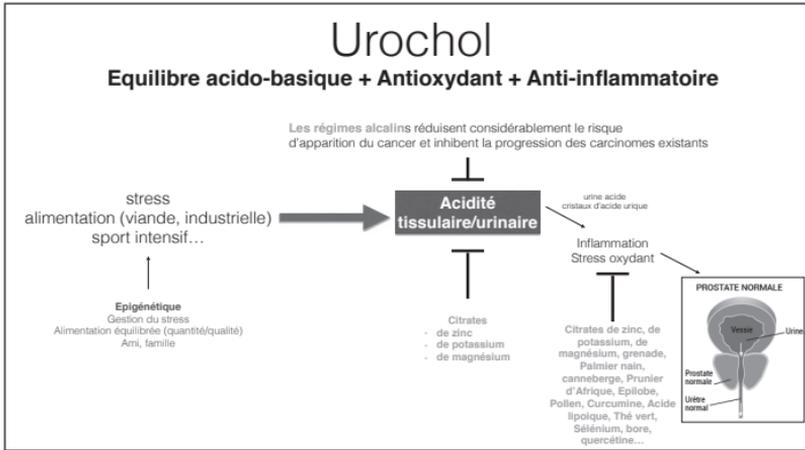
Cette formule alcalinisante est composée de plus de 90 % de citrates qui permettent de diminuer l'acidité qui s'accumule dans les cellules. Elle apporte l'équivalent en minéraux alcalins de 1,5 kg de fruits et légumes ! Il suffit de prendre 1 à 2 mesures par jour, pendant ou juste après les repas ou collations.

Ce type de « Formule Alcalinisante » est idéal pour agir en prévention, alors qu'aucun symptôme n'est encore présent. Elle permettra de diminuer l'acidité de tous les tissus et notamment de l'urine (une urine acide est responsable de la formation d'acide urique néfaste pour les tissus de la vessie et de la prostate). De plus, elle permettra de diminuer la fatigue, maintiendra une bonne musculature et ossature. Elle constitue le complément alimentaire idéal pour tous les sportifs, pour les personnes stressées et qui souhaitent agir en prévention pour la santé de leur prostate.

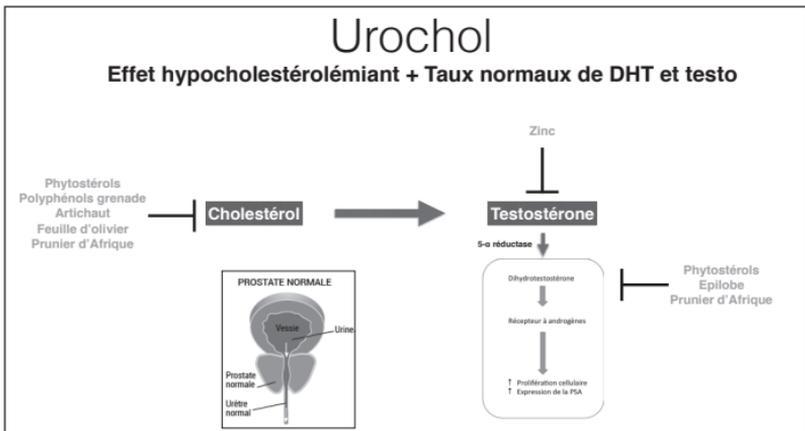
■ Complexe phyto + minéraux alcalins

Pour agir de manière plus complète, en prévention ou en accompagnement de l'HBP, dès la trentaine, le Dr Jacob's® a développé une formule nommée « UROCHOL » qui permet d'agir en prévention, mais aussi de diminuer les symptômes de l'HBP (mictions fréquentes (y compris la nuit), vidange de la vessie incomplète...) et son développement. Elle agit à l'aide de composants naturels et par 3 mécanismes principaux :

1. **Alcalinisation de l'urine:** les citrates de potassium, zinc et magnésium alcalinisent l'urine et empêchent la formation d'acide urique cristallin pro-inflammatoire au niveau des reins et de la prostate.
2. **Inhibition de la DHT et de la 5- α -réductase:** le β -sitostérol (pins), l'épilobe, la racine d'ortie, le palmier nain et le prunier d'Afrique diminuent les plaintes urinaires (diminution du volume urinaire résiduel, amélioration du débit urinaire) *via* l'inhibition de la DHT et/ou de la 5 α -réductase.
3. **Cholestérol normal:** les phytostérols, l'artichaut, les β -sitostérols et les polyphénols de grenade réduisent le cholestérol LDL. De plus, les extraits de grenade et de feuilles d'olivier empêchent son oxydation. Ce qui est positif vu que le cholestérol forme les hormones sexuelles qui favorisent les maladies de la prostate. Les composants de Urochol ont été le sujet de nombreuses études. Par exemple, le **β -sitostérol** améliore significativement le débit urinaire et réduit le volume urinaire résiduel (-28,62ml) dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) (analyse Cochrane par Wilt *et al.*, 1999). Selon l'OMS, la **racine d'Ortie**, le **Prunier d'Afrique** et le **Palmier nain** sont des substances actives traditionnelles bénéfiques pour l'HBP. L'extrait de **Canneberge** améliore les symptômes des voies urinaires inférieures (LUTS) associés à l'HBP (Vidlar *et al.*, 2016). L'association d'Epilobe, Prunier d'Afrique, Palmier nain et Lycopène, entre autres, a



Les régimes alcalins, la supplémentation avec des Formules Alcalinisantes composées de citrates et les anti-inflammatoires permettent de ralentir l'évolution de l'HBP. Urochol regroupe les minéraux alcalins, des anti-inflammatoires et antioxydants et contribue au maintien d'une prostate en santé.



Les végétaux qui permettent de réguler la cholestérolémie sont une approche efficace dans l'HBP.

permis d'améliorer de façon significative l'efficacité des symptômes de l'HBP, en particulier la fréquence des mictions le jour et la nuit (Coulson *et al.*, 2013). Le **β -sitostérol** et l'extrait de Prunier d'Afrique inhibent l'enzyme 5- α réductase (testostérone et DHT) (Cabeza *et al.*, 2003 ; Hartmann *et al.*, 1996 ; Prager *et al.*, 2002). L'oleuropéine (polyphénol de la feuille d'olivier) inhibe l'enzyme aromatasase (testostérone et oestrogène) (Neves *et al.*, 2007).

Urochol constitue l'association unique de plantes et micro-nutriments bénéfiques pour diminuer le volume de la prostate ainsi que les symptômes associés à l'hypertrophie de la prostate !

Parmi tous ces composants bénéfiques pour la prostate, certains mécanismes d'action expliquant leurs bienfaits dans l'HBP ont été mis en évidence :

Palmier nain

Le Palmier nain contient des acides gras et leurs glycérides (oléique, caprilique, myristique), des stérols (β -Sitostérol, campestérol et cycloarténol) et des dérivés sitostérol, mais aussi des acides organiques, flavonoïdes, etc. (Capasso *et al.*, 2003). Il est couramment utilisé pour traiter les symptômes de l'hyperplasie de la prostate. Deux études italiennes menées sur des patients atteints d'HBP ont montré que le palmier nain (320 mg/jour pendant 30 jours) était efficace en termes de réduction du taux de miction et de la taille de la prostate (Mantovani, 2010).

Plusieurs de ses mécanismes d'action peuvent être bénéfiques dans le traitement de l'HBP. Il a un rôle anti-inflammatoire, probablement en intervenant dans l'équilibre entre apoptose et prolifération (Terry S *et al.*, 2013).

En outre, on pense que les stérols et les acides gras inhibent l'enzyme 5- α -réductase qui bloque la conversion de la testostérone en DHT, le stimulateur de croissance majeur de la glande de la prostate.

Prunier d'Afrique

Plusieurs études cliniques comparatives et contrôlées par placebo montrent l'efficacité du Prunier d'Afrique pour les symptômes de l'HBP et les voies urinaires inférieures.

De nombreux mécanismes d'action ont été proposés, dont l'inhibition de la prolifération des fibroblastes prostatiques, l'activité anti-inflammatoire et l'inhibition de la 5- α -réductase (Capasso *et al.*, 2003 ; Buck AC *et al.*, 2004). Le Prunier d'Afrique semble avoir un effet positif non seulement sur la prostate mais aussi sur la vessie en la protégeant des effets destructeurs des radicaux libres (Ester Pagano *et al.*, 2013).

Dans une méta-analyse de 18 essais contre placebo et randomisés portant sur 1 562 hommes, le Prunier d'Afrique a fourni une amélioration des symptômes urologiques et des mesures de débit (nycturie réduite

de 19 %, tandis que le débit urinaire maximal a augmenté de 23 %) (Wilt *et al.*, 2002).

Lycopène

Le lycopène s'accumule dans certains organes, en particulier dans le foie et la prostate (Clinton *et al.*, 1996). L'étude de Biesalski *et al.*, indique que le lycopène à une dose de 15 mg/j pendant 6 mois peut inhiber la progression de la maladie et réduire les symptômes.

On a également constaté que le lycopène inhibe la croissance cellulaire dans les cellules épithéliales prostatiques normales (Obermüller-Jevic *et al.*, 2003) et favorise l'apoptose dans les tissus hyperplasiques de la prostate (Bowen *et al.*, 2002).

Par ailleurs, en plus d'agir sur l'HBP, Urochol et ses extraits de **quercétine**, de **canneberge** et de **pollen** améliorent les symptômes de la prostatite chronique. Un extrait de **pollen** de fleurs a des effets anti-inflammatoires et anti-prolifératifs. Il soulage la douleur et les symptômes de la prostatite chronique avec syndrome de douleur pelvienne, sans effets secondaires significatifs (Cai *et al.*, 2017). La **quercétine** (2 x 500 mg par jour pendant 1 mois) améliore significativement les symptômes de la prostatite chronique avec douleur pelvienne (Shoskes *et al.*, 1999).

D'autre par, les polyphénols de **grenade**, les extraits de **feuilles d'olivier**, l'**épilobe**, la **quercétine**, le **thé vert**, la **curcumine**, le **lycopène**, l'**acide α -lipoïque**, le **bore** et le **sélénium** inhibent l'inflammation, la carcinogenèse et ont un effet antiprolifératif. Urochol est donc un excellent protecteur contre le cancer de la prostate.

L'**iode** réduit le développement et la taille des néoplasies bénignes et cancéreuses, *via* l'activation de l'apoptose et la différenciation (Aceves *et al.*, 2013). Les **extraits d'épilobe**, contenant de l'ellagitannine oenotheine β , réduisent le PSA et inhibent la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate (Stolarczyk *et al.*, 2013). Les **polyphénols de grenade** inhibent le cancer de la prostate et soulagent l'inflammation (Jacob, DZO 2017 ; « Jus de Grenade fermenté » Dr JP Curtay, éditions medicatrix, 2014). Le **bore** réduit le risque de cancer de la prostate (Cui *et al.*, 2004). L'**acide α -lipoïque**, la **coenzyme Q10** (ubiquinone) et le **sélénium** (naturel, issu de la maltodextrine) protègent contre le stress oxydant.

En prévention, il est conseillé de prendre 4 comprimés d'Urochol avec le repas du soir. En cas d'HBP ou de prostatite chronique, il est alors conseillé d'augmenter le dosage et de prendre au quotidien 4 comprimés au repas de midi ainsi qu'au repas du soir, toujours avec un verre d'eau.

	Atténue l'HBP	Anti-inflammatoire	Antioxydant	Anti-œstrogénique	Inhibe la formation de DHT	Réduit le cholestérol
Phytostérols / β -sitostérol	x	x			x	x
Polyphénols de grenade		x	x	x		x
Extrait de palmier nain	x	x				
Extrait de canneberge	x	x				
Extrait de pollen	x	x				
Extrait d'épilobe	x	x	x		x	
Extrait d'artichaut		x	x			x
Quercétine		x	x	x		
Extrait d'ortie	x	x				
Extrait de thé vert		x	x			
Extrait d'algues marines/iode		x	x			
Acide α -lipoïque		x	x			
Phospholipide de curcumine		x	x			
Extrait de feuille d'olivier		x	x	x		x
Prunier d'Afrique	x	x		x	x	x
Coenzymes Q10			x			
Lycopène		x	x			
Citrate de calcium		x				
Citrate de magnésium		x				
Zinc		x	x			
Sélénium		x	x			
Bore		x	x			

En prévention ou accompagnement des cancers de la prostate

Grenade fermentée

La Grenade Fermentée est idéale au quotidien pour prévenir le cancer ou pour ralentir sa progression. Ces propriétés s'expliquent, d'une part, par ses effets anti-inflammatoires : inhibition de NF- κ B et TNF α , protéines responsables des processus inflammatoires et de l'apparition de certains cancers (Khan *et al.*, 2007-a et b, Syed *et al.*, 2006 ; Huang *et al.*, 2005). D'autre part, sa lutte contre les cancers hormono-dépendants, et notamment le cancer de la prostate, s'expliquent par ses effets inhibiteurs des oestrogènes pro-cancérigènes (Kim *et al.*, 2002).

En prévention, ou même, en renforcement des traitements du cancer de la prostate, il diminuerait les effets pro-cancérigènes par 4. En effet, la grenade fermentée est capable d'inhiber la prolifération des cellules tumorales de la prostate de 50 à 90 % (Dr Lansky). Dans un essai clinique réalisé sur 48 patients atteints de tumeur prostatique, le jus de grenade fermenté (2 c. à soupe d'Élixir de Grenade Fermentée ou 4 gélules de GranaProsan) a permis une réduction spectaculaire de 44,6 mois de la progression tumorale. Concrètement, ces messieurs observent minimum une stabilisation de leur PSA, voire sa diminution (le

PSA est le marqueur de l'évolution du cancer, plus il est bas, meilleur est le pronostic) !

Le brevet mis au point par le médecin allemand L. M Jacob a permis de concentrer la quantité de polyphénols, tout en améliorant leur assimilation intestinale, grâce à la technique de fermentation enzymatique par ferments vivants. Plus d'informations sur les études et le procédé particulier de fermentation du Dr L.M. Jacob dans le petit ouvrage « Jus de grenade fermenté » du Dr Curtay.

L'Elixir de Grenade est la forme en liquide de la grenade fermenté, tandis que le GranaProsan regroupe les bienfaits de la grenade fermentée en gélules. Les propriétés de ces 2 produits, que ce soit sous forme liquide ou en gélules, sont identiques. La quantité de polyphénols trouvés dans 2 cuillères à soupe de l'Elixir de Grenade correspond à celle trouvée dans 4 gélules du GranaProsan, soit 720 mg de polyphénols au quotidien.

Les propriétés de la grenade fermentée sont bien plus puissantes qu'un simple jus de grenade.

Il est conseillé de prendre 1 cuillère à soupe (ou 2 gélules) 2 fois par jour, éloigné des protéines animales (poissons, viandes, œufs, lait...) ou entre les repas.

I Bibliographie

Albini A, Sporn MB (2007): The tumour microenvironment as a target for chemoprevention. *Nat. Rev. Cancer*; 7(2): 139-147.

Alcaraz A, Hammerer P, Tubaro A, Schroder FH, Castro R (2009): Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. *Eu. Urol.*; 55(4): 864-873.

Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P (2015): Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int. J. Cancer*; 137(7): 1749-1757.

Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, Waters DJ, Timms B (2004): Human prostate cancer risk factors. *Cancer*; 101(10 Suppl): 2371-2490.

Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, Jones GW, Scardino PT, Murphy GP (1992): The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer*; 70(1 Suppl): 291-301.

Chen CJ, Yen JH, Chang SJ (2014): Gout patients have an increased risk of developing most cancers, especially urological cancers. *Scand. J. Rheumatol.*; 43(5): 385-390.

Chung SD, Liu SP, Lin HC (2013): Association between prostate cancer and urinary calculi: a population-based study. *PLoS One*; 8(2): e57743.

De Marzo AM, Meeker AK, Zha S, Luo J, Nakayama M, Platz EA, Isaacs WB, Nelson WG (2003): Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology*; 62(5 Suppl 1): 55-62.

De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG (2007): Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat. Rev. Cancer*; 7(4): 256-269.

Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ (1999): Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br. J. Cancer*; 80(7): 930-934.

Egeblad M, Werb Z (2002): New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat. Rev. Cancer*; 2(3): 161-174.

Elkhwaji JE (2012): The role of inflammatory mediators in the development of prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Res. Rep. Urol*; 5: 1-10.

Frattaroli J, Weidner G, Dnistrian AM, Kemp C, Daubenmier JJ, Marlin RO, Crutchfield L, Yglesias L, Carroll PR, Ornish D (2008): Clinical events in prostate cancer lifestyle trial: results from two years of follow-up. *Urology*; 72(6): 1319-1323.

Gu F (2000): Epidemiological survey of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer in China. *Chin. Med. J. (Engl)*; 113(4): 299-302.

Guess HA (2001): Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Epidemiol Rev.*; 23(1): 152-158.

He H, Xie B, Xie L (2018): Male pattern baldness and incidence of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*; 97(28): e11379.

Isaacs JT (1983): Prostatic structure and function in relation to the etiology of prostatic cancer. *Prostate*; 4(4): 351-366.

Jacob LM (2014): Der Prostatakrebs-Kompass - Prävention und komplementäre Therapie mit der richtigen Ernährungs- und Lebensweise. 1. Auflage. Nutricamedia, Heidesheim am Rhein.

Johnson LL, Pavlovsky AG, Johnson AR, Janowicz JA, Man CF, Ortwine DF, Purchase CF, 2nd, White AD, Hupe DJ (2000): A rationalization of the acidic pH dependence for stromelysin-1 (Matrix metalloproteinase-3) catalysis and inhibition. *J. Biol. Chem.*; 275(15): 11026-11033.

Kato Y, Lambert CA, Colige AC, Mineur P, Noel A, Frankenne F, Foidart JM, Baba M, Hata R, Miyazaki K, Tsukuda M (2005): Acidic extracellular pH induces matrix metalloproteinase-9 expression in mouse metastatic melanoma cells through the phospholipase D-mitogen-

activated protein kinase signaling. *J. Biol. Chem.*; 280(12): 10938-10944.

Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE (1982): Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. *Br. J. Urol.*; 54(6): 729-731.

Martillo MA, Nazzal L, Crittenden DB (2014): The crystallization of monosodium urate. *Curr. Rheumatol. Rep.*; 16(2): 400.

McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA (1988): Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am. J. Surg. Pathol.*; 12(12): 897-906.

McVary KT (2006): BPH: epidemiology and comorbidities. *Am. J. Manag Care*; 12(5 Suppl): S122-128.

MRI (Max Rubner-Institut) (2008): Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht Teil 2. Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen. https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/Ernaehrung/NVS_ErgebnisberichtTeil2.pdf?__blob=publicationFile (page visitée le 21.02.2018)

MRI (Max Rubner-Institut) (2013): Kochsalzzufuhr der deutschen Bevölkerung. Max Rubner-Institut präsentiert aktuelle Zahlen. Pressemitteilung des Max Rubner-Instituts vom 26.03.2013. http://www.mri.bund.de/no_cache/de/aktuelles/pressemitteilungen/pressemitteilungen-infoseite-neu/Pressemitteilung/kochsalzzufuhr-der-deutschen-bevoelkerung.html (page visitée le 03.09.2013)

Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB (2004): The role of inflammation in the pathogenesis of

prostate cancer. *J. Urol.*; 172(5 Pt 2): S6-11; discussion S11-12.

Nickel JC (2008): Inflammation and benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. North Am.*; 35(1): 109-115; vii.

Ornish D, Magbanua MJ, Weidner G, Weinberg V, Kemp C, Green C, Mattie MD, Marlin R, Simko J, Shinohara K, Haqq CM, Carroll PR (2008): Changes in prostate gene expression in men undergoing an intensive nutrition and lifestyle intervention. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 105(24): 8369-8374.

Palapattu GS, Sutcliffe S, Bastian PJ, Platz EA, De Marzo AM, Isaacs WB, Nelson WG (2005): Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis*; 26(7): 1170-1181.

Pejler G, Hu Frisk JM, Sjostrom D, Paivandy A, Ohrvik H (2017): Acidic pH is essential for maintaining mast cell secretory granule homeostasis. *Cell Death Dis.*; 8(5): e2785.

Pontari MA (2013): Etiology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: psychoimmunoneuroendocrine dysfunction (PINE syndrome) or just a really bad infection? *World J. Urol.*; 31(4): 725-732.

Remer T, Manz F (2003): Paleolithic diet, sweet potato eaters, and potential renal acid load. *Am. J. Clin. Nutr.*; 78(4): 802-803; author reply 803-804.

Rizzo NS, Jaceldo-Siegl K, Sabate J, Fraser GE (2013): Nutrient profiles of vegetarian and nonvegetarian dietary patterns. *J. Acad. Nutr. Diet.*; 113(12): 1610-1619.

Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, Henderson BE (1992): 5- α -reductase activity

and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet*; 339(8798): 887-889.

Sfanos K, Wilson B, De Marzo A, Isaacs W (2009): Acute inflammatory proteins constitute the organic matrix of prostatic corpora amylacea and calculi in men with prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 106(9): 3443-3448.

Suzuki M, Willcox B, Willcox C (2012): The Okinawa Centenarian Study. <http://www.okicent.org/study.html> (page visitée le 25.05.2012)

Tantamango-Bartley Y, Knutsen SF, Knutsen R, Jacobsen BK, Fan J, Beeson WL, Sabate J, Hadley D, Jaceldo-Siegl K, Penniecook J, Herring P, Butler T, Bennett H, Fraser G (2016): Are strict vegetarians protected against prostate cancer? *A. J. Clin. Nutr.*; 103(1): 153-160.

van Doren SR (2015): Matrix metalloproteinase interactions with collagen and elastin. *Matrix Biol.*; 44-46: 224-231.

Wang W, Xu D, Wang B, Yan S, Wang X, Yin Y, Wang X, Sun B, Sun X (2015): Increased Risk of Cancer in relation to Gout: A Review of Three Prospective Cohort Studies with 50,358 Subjects. *Mediators Inflamm.*; 2015: 680853.

Willcox BJ, Willcox DC, Todoriki H, Fujiyoshi A, Yano K, He Q, Curb JD, Suzuki M (2007): Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span. *Ann. NY Acad. Sci.*; 1114: 434-455.

Willcox DC, Willcox BJ, Wang NC, He Q, Rosenbaum M, Suzuki M (2008): Life at the extreme limit: phenotypic characteristics of supercentenarians in Okinawa. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*; 63(11): 1201-1208.

Zhou CK, Levine PH, Cleary SD, Hoffman HJ, Graubard BI, Cook MB (2016): Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am. J. Epidemiol.*; 183(3): 210-217.

Zhou CK, Pfeiffer RM, Cleary SD, Hoffman HJ, Levine PH, Chu LW, Hsing AW, Cook MB (2015): Relationship between male pattern baldness and the risk of aggressive prostate cancer: an analysis of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *J. Clin. Oncol.*; 33(5): 419-425.

Votre taux de PSA est élevé Que faire ?

Publié le 7 janvier 2019

Comment faut-il aborder de manière constructive le test PSA ?

Le cancer de la prostate est de loin le cancer le plus fréquent. Par conséquent, à partir de 45 ans tout homme devrait régulièrement faire examiner sa prostate. Ceci est particulièrement recommandé s'il y a des antécédents familiaux de cancer de la prostate, car cela peut vous sauver la vie. Si ce cancer survient à un jeune âge (avant 60 ans), seules une détection et une élimination rapides peuvent le guérir. Si le cancer n'apparaît qu'à un âge avancé (après 65 ans), il s'agit souvent d'une tumeur moins agressive, c'est-à-dire que l'on meurt avec ce cancer, mais pas à cause de celui-ci.

Le test de PSA est absolument utile et a du sens, mais son utilisation abusive a maintenant conduit à déconseiller aux hommes de se soumettre régulièrement au test PSA de manière

préventive. L'abus provient de biopsies pratiquées de manière beaucoup trop fréquente et mais encore d'interventions chirurgicales totalement inutiles pour un cancer de la prostate qui se révèle relativement bénin (score de Gleason < 7).

Cependant, les hommes de moins de 60 ans qui présentent déjà un taux de PSA de 2 ng/ml ou plus, doivent subir un dépistage intensif. En revanche, les hommes du même âge avec des valeurs inférieures, peuvent être testés moins fréquemment. C'est la conclusion à laquelle est parvenue une équipe de recherche de New York dans le cadre de la grande étude PLCO* sur les cancers qui a évalué les données de 10968 hommes âgés de 55 à 60 ans. (**Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*).

Mais comment aborder de manière constructive le test PSA ?

Etonnamment il n'existe ni lignes directrices ni bons conseils à ce sujet. Tout d'abord, tout homme vit avec la possibilité d'avoir un cancer de la prostate, et généralement, votre urologue prescrira une biopsie qui ne révélera aucun cancer. Après quelques années, d'autres biopsies sont effectuées. Bien sûr, au fil des ans, on finira par trouver ce que l'on cherche, un cancer. En fait, la majorité des hommes des pays occidentaux développent non seulement une hypertrophie bénigne de la prostate, mais également

un carcinome de la prostate. Un examen de 29 études a révélé lors d'une autopsie que 59 % des hommes de plus de 79 ans avaient un cancer de la prostate, l'incidence étant nettement plus élevée chez les hommes d'origine afro-américaine et nettement plus faible chez les Asiatiques (Bell *et al.*, 2015). Par conséquent, l'accent devrait être mis sur la prévention précoce d'un développement du cancer de la prostate plutôt que sur la prescription régulière de biopsies de la prostate.

Mon livre "*Le cancer de la prostate de A à Z*" (à publier chez Editions marco pietteur) décrit précisément le développement progressif du cancer de la prostate par le biais de changements hormonaux (augmentation de la dihydrotestostérone et des œstrogènes). Ce développement est généralement associé à un syndrome métabolique (c'est-à-dire une augmentation de la graisse abdominale et hépatique) et entraînent initialement le développement d'une hypertrophie bénigne de la prostate. La prostatite chronique (inflammation de la prostate) ne se développe souvent que sur la base de l'hypertrophie bénigne, mais continue en même temps à l'alimenter. La prostatite chronique peut se dérouler sans presque aucun symptômes. Il est clair que la plupart de ces substances inflammatoires ne sont pas de nature abactérienne, mais bactérienne, comme le montreront les études suivantes.

Dans tous les cas, l'hypertrophie et l'inflammation de la prostate vont généralement de pair et forment le milieu ou, pour le dire en terme moderne, la « niche » qui offre au cancer des possibilités de développement idéales. La meilleure façon de prévenir le cancer de la prostate est donc de prévenir précisément ces facteurs ; (tout cela est parfaitement décrit dans mon livre, *Le cancer de la prostate de A à Z*). Un article actuel sur les relations de cause à effet peut être consulté en allemand sur : www.drjacobsweg.eu/der-kausale-zusammenhang

Et c'est précisément dans ce cadre que le taux de PSA est d'une grande aide pour la détection précoce. En effet, le PSA n'indique pas uniquement le cancer de la prostate (les cellules cancéreuses de la prostate produisent jusqu'à douze fois plus de PSA que les cellules prostatiques saines), mais plus fréquemment, une valeur élevée sera simplement une hypertrophie bénigne et/ou une prostatite.

Le test PSA

A quoi être attentif avant le test PSA ?

Tout d'abord, ne pas avoir eu d'éjaculation ou de massage de la prostate ainsi que de ne pas faire de vélo les 3 jours qui précèdent un test de PSA.

Résultat du test PSA et quotient PSA normal

Un contrôle annuel est utile pour déterminer la vitesse de la hausse du PSA (PSA-Velocity). C'est la meilleure indication du développement d'un cancer de la prostate. La méthode la plus fiable s'est avérée être le calcul du quotient d'augmentation à partir de trois valeurs mesurées. Pour ce faire, il doit y avoir un minimum de 6 mois et un maximum de 2 ans entre la première et la troisième valeur de PSA.

Le laboratoire MVZ du Dr Limbach propose un pronostic suivant la vitesse de hausse des valeurs PSA (PSA-Velocity):

<https://www.labor-limbach.de/laborrechner/laborrechner/psa-anstiegsgeschwindigkeit-psa-velocity/>

Si le taux de PSA augmente, testez également toujours le quotient de PSA!

La détermination du pourcentage de PSA libre dans le taux de PSA total permet une spécificité nettement améliorée pour différencier l'hypertrophie bénigne de la prostate ou la prostatite et le carcinome de la prostate. Avec un rapport de PSA libre au taux de PSA total de $<0,15$ ou 15 %, l'existence d'un carcinome de la prostate est probable, et plus le rapport de PSA est proche ou même inférieur à 0,1 ou 10 %, plus cette probabilité augmente. Si le taux de PSA est $>0,2$ ou 20 %, il est plus que probable qu'il y ait une autre cause à l'augmentation de PSA. Cependant, un

quotient qui indique un cancer de la prostate indique également une inflammation. Dans ce cas, on ne peut pas les distinguer.

PSA élevé ? Pas de panique, c'est généralement une hyperplasie et/ou une inflammation

S'agit-il d'une hyperplasie de la prostate ?

Qu'est le volume de la prostate ? Un tissu prostatique sain produit environ 0,066 ng/ml de PSA par cm^3 . Ainsi, pour une prostate d'un volume de 40 ml, un taux de PSA de 2,64 serait tout à fait naturel.

Déterminer la densité de PSA

La densité de PSA est le rapport entre la taux de PSA [ng/ml] et le volume de la prostate [ml]. À cette fin, le volume de la prostate doit être déterminé par un examen échographique transrectal. Les carcinomes de la prostate libèrent jusqu'à douze fois plus de PSA que les tissus bénins. Une densité élevée de PSA est donc une indication d'un carcinome. Une densité de PSA $< 0,1$ a tendance à être peu suspecte, les valeurs supérieures à 0,15 sont suspectes de cancer de la prostate. Exemple : une prostate de 40 ml de volume et un taux de PSA de 4 a une densité de PSA de 0,1.

Élévation du taux de PSA due à une prostatite chronique (bactérienne)

Les calculs de la prostate contiennent généralement des bactéries

99 % des prostates enlevées contiennent des calculs prostatiques, ce qui explique pourquoi les calculs prostatiques sont souvent rejetés comme étant cliniquement insignifiants. Les calculs prostatiques sont principalement constitués de phosphate de calcium et peuvent être facilement diagnostiqués à l'aide d'une échographie TRUS (Hyun, 2018). En plus d'urines acides, les infections favorisent la formation de calculs. Avant tout, les pierres empêchent l'utilisation efficace d'antibiotiques car elles offrent un refuge propice aux agents pathogènes. Cela explique pourquoi les maladies chroniques de la prostate sont si résistantes aux traitements.

Lors d'une étude, des bactéries ont été détectées dans 83 % des calculs enlevés, alors que dans le même temps, une infection urinaire n'a été détectée que dans 26 % des mêmes cas. Cela montre également le nombre important d'infections bactériennes, qui est une constante pour la prostatite. Par conséquent, les calculs prostatiques ne sont pas anodins en tant que symptôme de prostatite bactérienne et doivent être détectés et traités précocement (Dessombz *et al.*, 2012). Un foyer d'infection doit être aseptisé, car

sur chaque foyer chronique, un développement du cancer est en stand-by.

Comme ils sont facilement détectables avec TRUS, les calculs prostatiques sont les indicateurs indirects les plus simples de la prostatite bactérienne chronique.

Des recherches récentes le montrent : La prostatite bactérienne est très fréquente

On affirme généralement que 90 % des inflammations de la prostate ne sont pas causées par des bactéries. C'est une affirmation typique de la médecine traditionnelle, que tous les urologues ont appris à « l'école » et répètent partout, **mais cette affirmation est tout simplement fautive et complètement dépassée.**

Pour être plus précis, il faut dire que dans 90 % des cas, aucune cause n'a été trouvée, mais une cause bactérienne ne peut être écartée. Si l'on fait une recherche avec la bonne méthode (par exemple avec une PCR dans le tissu prostatique), on trouve généralement aussi des bactéries.

Les études qui ont utilisé la PCR pour les biopsies de la prostate de patients atteints de prostatite chronique pour détecter génétiquement les agents pathogènes, ont démontré la présence de bactéries chez 77 % à 86 % des patients. Les organismes les plus couramment identifiés dans les études sont de

la famille des *Enterobacteriaceae*, et en particulier les bactéries fécales liées à *Escherichia coli*.

Dans l'une des études, 135 hommes atteints de prostatite chronique n'avaient auparavant montré aucun signe de bactériurie ou d'urétrite lors des tests cliniques traditionnels. Cependant, les biopsies ont révélé des bactéries dans 77 % des cas, allant de pathogènes non cultivables tels que les mycoplasmes à des bactéries inconnues et non identifiables auparavant, qui étaient même résistantes à la tétracycline (Krieger *et al.*, 1996). La même analyse PCR (une PCR 16S rRNA) a montré dans une autre étude une corrélation très élevée entre la prostatite et la présence de bactéries, suggérant qu'elles provoquent des prostatites beaucoup plus fréquemment que celles diagnostiquées (Hochreiter *et al.*, 2000). L'étude a également montré que l'analyse PCR ne détectait pas les bactéries dans les prostates histologiquement saines, ce qui indique que les bactéries ne font pas partie de la flore naturelle de la prostate.

Dans d'autres études, une analyse PCR a été réalisée dans le tissu prostatique de patients atteints d'un cancer de la prostate. Deux études visant à rechercher le marqueur génétique 16S rRNA typique des bactéries ont révélé une détection bactérienne positive dans 85 % et 87 % des biopsies (Sfanos *et al.*, 2008 ; Keay *et al.*, 1999).

Dans une étude particulièrement soignée, des bactéries ont été trouvées dans le tissu prostatique de tous les hommes atteints d'un cancer agressif de la prostate (taux d'atteinte de 100 %). Pas moins de 231 espèces différentes de bactéries ont été identifiées en moyenne dans le tissu prostatique (Yow *et al.*, 2017). Il s'agissait principalement de *Propionibacterium acnes* et de bactéries intestinales typiques (*Enterobacteriaceae*), en particulier *E. coli*, qui est également connu pour être à l'origine de la plupart des infections urogénitales chez les femmes.

Cette dernière étude est particulièrement spectaculaire car la même chercheuse australienne Melissa Yow, lors d'une étude antérieure réalisée en 2014, qui avait utilisé une méthode plus ancienne et non des biopsies fraîches, a détecté des bactéries dans le cancer agressif de la prostate dans seulement 12,2 % des biopsies. L'étude a porté sur d'anciens échantillons de cancer de la prostate qui étaient fixés à la paraffine. Mais la fixation détruit la plus grande partie de l'information génétique. Dans l'étude, seuls 12,2 % (6/49) des cas de cancers agressifs et 7,6 % (5/66) des cas de cancers non agressifs se sont révélés être sexuellement transmissibles (Yow *et al.*, 2014). Elle est donc arrivée à une conclusion complètement différente et erronée : « La faible prévalence d'ADN microbien détectable rend peu probable que l'infection persistante par les micro-organismes

candidats sélectionnés contribue au risque de cancer de la prostate ».

Heureusement, le groupe de recherche ne s'est pas fié à ses propres conclusions et a réussi correctement la deuxième fois. En utilisant des méthodes modernes et des échantillons de tissus frais et directement congelés, le résultat a été : 100 % d'infection bactérienne au lieu de 12,2 %.

La bactérie intestinale *E. coli* comme déclencheur de la prostatite bactérienne chronique

Les agents pathogènes pénètrent souvent dans la prostate par les voies urinaires, mais la proximité anatomique du rectum suggère également une immigration de bactéries intestinales. Les maladies inflammatoires de l'intestin augmentent considérablement le risque de cancer de la prostate, et les germes pathogènes sont susceptibles de jouer un rôle central dans ce domaine également. Ceux-ci pénètrent plus facilement dans la prostate à partir de l'intestin enflammé.

Chez les femmes, les *E. coli* sont responsables de 80 % des infections urinaires. Chez les hommes, la situation n'est pas très différente en ce qui concerne la prostate : *E. coli* est toujours la cause la plus fréquente de prostatite bactérienne aiguë et chronique (Lipsky *et al.*, 2010).

Il est connu et prouvé depuis longtemps que les infections bactériennes chroniques favorisent le développement du cancer. En fait, le plus grand dommage est probablement causé par nos propres cellules immunitaires, qui tentent en vain de s'emparer de l'infection. L'interaction avec d'autres cancérigènes connus (comme le PhIP de la viande grillée) joue également un rôle important.

Les scientifiques Nelson, De Marzo et Sfanos de la célèbre université Johns Hopkins ont prouvé ce lien dans une étude intéressante (Sfanos *et al.*, 2015): une inflammation chronique déclenchée par *E. coli* et une alimentation à base d'aliments grillés et carbonisés ont favorisé le développement et la propagation du cancer dans la prostate, la peau et le tube digestif des rats. Lorsque les scientifiques ont infecté des rats nourris au PhIP dans la prostate avec la bactérie *E. coli*, les animaux ont développé une prostatite aiguë et chronique, bien au-delà de l'étendue normale causée par le seul carcinogène PhIP. Les animaux ont ensuite développé des lésions précancéreuses (néoplasies) beaucoup plus directes dans la prostate (PIN). Si les animaux n'étaient pas morts prématurément, le développement du cancer aurait été encore plus prononcé.

Conclusion : l'infection et les substances cancérigènes provenant de l'alimentation ont créé un cercle vicieux qui a « produit une prostatite chronique et un cancer de la prostate ».

Que signifient ces résultats dans la pratique ?

La détection des bactéries est difficile et le traitement est souvent encore plus difficile. Alors que les infections bactériennes aiguës sont généralement faciles à traiter, c'est le contraire qui se produit pour les infections chroniques. Par conséquent, le problème de la prostatite chronique est généralement simplement ignoré et non traité par la médecine conventionnelle.

Dans les infections chroniques, les *E. coli* s'organisent dans une large mesure en un biofilm, une sorte de biocénose de différents microorganismes intégrés dans une matrice extracellulaire produite par les bactéries elles-mêmes. L'antibiose de la bactérie *E. coli* peut prendre beaucoup de temps et peut même ne pas donner de résultats car *E. coli* est maintenant résistant à de nombreux antibiotiques. La matrice extracellulaire représente également un obstacle à la diffusion, de sorte que la concentration effective d'antibiotiques dans un biofilm est plus faible. Par conséquent, une étude a montré que les bactéries productrices de biofilms augmentent la probabilité de symptômes plus aigus dans les problèmes de la prostate malgré l'administration d'antibiotiques (Bartoletti *et al.*, 2014).

En même temps, les bactéries incorporées dans les biofilms portent beaucoup plus fréquemment des gènes de résistance aux antibiotiques, car la proximité facilite l'échange de matériel génétique

entre les cellules. Les inhibiteurs de la gyrase, dont les en effets secondaires sont importants, ont été le médicament de choix au cours des 25 dernières années; entre-temps, ils sont pour la plupart devenus inefficaces en raison de ces formations de résistance. Une étude récente impliquant des patients souffrant de prostatite chronique a montré que 33 des 44 souches bactériennes trouvées dans la prostate étaient résistantes aux inhibiteurs de la gyrase. Aucune de ces souches bactériennes n'était résistante à la fosfomycine.

Dans cette étude et dans d'autres enquêtes, la fosfomycine s'est avérée être un antibiotique bien toléré et très efficace dans les cas de prostatite chronique car elle s'accumule également bien dans la prostate (Karaiskos *et al.*, 2018 ; Zhanel *et al.*, 2018). La fosfomycine est un antibiotique d'une classe microbienne distincte et est classiquement utilisée pour les infections urinaires chez les femmes.

Dans le cas d'une prostatite chronique, un traitement de 6 semaines est nécessaire. Cependant, des études montrent que ce n'est que pendant la première semaine que 3 g de fosfomycine (sous forme de fosfomycine trométamol) doivent être pris quotidiennement avant d'aller dormir. Ensuite, il convient de prescrire une prise chaque 48 heures car l'antibiotique perdure longtemps dans l'organisme. À partir de la 4^e semaine, il est possible d'administrer

une dose toutes les 72 heures. L'avantage : les jours sans antibiotiques, la flore intestinale peut être reconstituée avec un apport de probiotiques.

Si la fosfomycine ne couvre pas tous les germes, la cefpodoxime (2 x 200 mg) est toujours recommandée comme céphalosporine de 3^e génération. Son action est à très large spectre et les dommages causés à la flore intestinale sont donc nettement plus importants qu'avec la fosfomycine, mais elle n'est pas toxique pour les mitochondries comme de nombreux autres antibiotiques (par exemple le Cotrimoxazole).

Les substances végétales ont également des propriétés antibactériennes et, lorsqu'elles sont utilisées en combinaison, elles combattent aussi efficacement les biofilms. Elles sont particulièrement utiles dans les cas de prostatite chronique, dont la cause ne peut être déterminée, comme en cas d'élévation inexplicquée de PSA. Dans le cas d'une infection bactérienne, l'utilisation combinée des antibiotiques et des substances végétales, appelée thérapie swing – huiles essentielles contre les biofilms, antibiotiques contre les bactéries –, est nécessaire. Les huiles essentielles devraient toujours être prises pendant le repas, car elles sont très concentrées et irritantes pour les muqueuses.

Il convient de souligner l'effet antibactérien et anti-biofilm largement vérifié des huiles essentielles,

en particulier de l'origan (*Carvacrol*), du clou de girofle (*Eugenol*), du thym (*Thymol*), du cumin noir et du gingembre (par exemple Tsukatani *et al.*, 2020). D'autres substances végétales agissant en synergie sont la capucine, le raifort, les graines / pousses de brocoli, le β -sitostérol, le ginkgo, les acides organiques et la canneberge. La canneberge montre des effets convaincants dans des études cliniques sur la prostatite chronique sans cause bactérienne connue. En ce qui concerne le contrôle du biofilm, dans une étude *in vitro*, la canneberge, avec l'acide caprylique et le thymol, est beaucoup plus efficace que prescrite isolément (Kim *et al.*, 2019a).

Certains acides lactiques et bifidobactéries, tels que *Lactobacillus plantarum* (LP01) et *ramnosus* (LR04) ainsi que *Bifidobacterium breve* (BR03), peuvent également inhiber et donc déplacer?? les bactéries *E. coli* au moyen de substances actives spéciales (Abdelhamid *et al.*, 2018 ; Muñoz-Quezada *et al.*, 2013). Le mannose monosaccharide a déjà été testé dans des infections urinaires et combat l'adhésion des biofilms en se liant aux pili (extensions cellulaires) des entérobactéries. L'acétylcystéine peut également soulager la prostatite chronique, et son effet contre les biofilms bactériens sera probablement particulièrement utile (Dinicola *et al.*, 2014).

Le rôle peu étudié de l'organisme unicellulaire *Trichomonas vaginalis*

L'infection par *T. vaginalis* est probablement la maladie sexuellement transmissible la plus courante mais la plus sous-diagnostiquée chez les hommes. Le taux d'infection des partenaires masculins chez les femmes atteintes de vaginite à trichomonas est de 73 % (Hobbs *et al.*, 2006). En outre, plus de 75 % des hommes qui hébergent le protozoaire *T. vaginalis* sont asymptomatiques et ne cherchent donc pas de traitement, ce qui peut entraîner une inflammation chronique et cancérigène (Sena *et al.*, 2007). Dans le traitement antibiotique classique, les trichomonades ne sont pas tuées car ce ne sont pas des bactéries mais des organismes unicellulaires. Cela nécessite des médicaments spéciaux tels que le métronidazole, qui ne sont pratiquement jamais utilisés en cas de suspicion de prostatite bactérienne.

T. vaginalis a été détecté dans le parenchyme de la prostate ainsi que dans la muqueuse de l'urètre et du canal prostatique, mais la détection par culture habituelle échoue presque toujours (Gardner *et al.*, 1986). Dans une étude réalisée en Autriche, l'infection par les trichomonas dans le tissu de la prostate hyperplasiée a été détectée par PCR chez 34 % des hommes. Cependant, la détection par culture n'a fourni de résultats que dans 2,3 % des cas (Mitteregger *et al.*, 2012).

L'infection est un facteur de risques peu connu de prostatite chronique, d'hyperplasie bénigne de la prostate et de cancer de la prostate. Dans une autre étude, 85 % des patients *T. vaginalis*-positifs ont été atteints de maladies de la prostate telles que la prostatite ou l'hyperplasie (Seo *et al.*, 2014). Le taux sérologiquement positif de 139 patients atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate et de 44 patients atteints d'un cancer de la prostate était respectivement de 18,7 % et 22,7 %. Le taux de séropositivité dans le groupe témoin sain était de 1,7 % (Kim *et al.*, 2019b).

Il est intéressant de noter que les canneberges sont également un remède naturel contre les trichomonades. Des études cliniques ont montré qu'ils sont parmi les plus efficaces pour la prostatite chronique et les symptômes des voies urinaires inférieures (LUTS) – soi-disant sans cause bactérienne connue, bien que ce diagnostic soit généralement simplement erroné. Cependant, les canneberges seules peuvent ne pas être suffisantes pour guérir réellement une inflammation bactérienne.

Dans une étude croate, pour 1 070 (74,2 %) des 1 442 patients atteints de prostatite chronique, il s'est avéré que la cause première était une infection (Skerk *et al.*, 2004). Cette étude contraste également fortement avec l'affirmation générale – fausse, je le répète – selon laquelle 90 % des prostatites chroniques ne sont pas d'origine bactérienne. En

effet, les leucocytes des patients de cette étude n'ont pas été relevés dans l'urine ni dans la sécrétion prostatique, même en cas d'infection.

Ainsi, aucun leucocyte n'a été détecté malgré l'infection...

- chez 51 des 151 (33,8 %) patientes atteintes d'une infection à *T. vaginalis* – au total, 10,5 % de toutes les participantes à l'étude avaient une infection à *T. vaginalis* (si pas de détection par PCR, on peut supposer de nombreux faux résultats négatifs).
- chez 362 (67,5 %) des 536 patients ayant une infection à *Chlamydia trachomatis* avérée (détection par PCR) – au total, 37 % de tous les participants à l'étude avaient une infection à *Chlamydia* !

Les *chlamydias* sont des bactéries intracellulaires qui nécessitent des antibiotiques spéciaux et sont les agents pathogènes les plus courants des maladies vénériennes, en dehors des trichomonades. Ils provoquent également des douleurs articulaires et des maladies auto-immunes.

Conclusion: la détection correcte n'est pratiquement possible que par PCR et non par culture, mais les faux résultats négatifs sont également fréquents. Une étude montre que des résultats fiables ne peuvent être obtenus que si l'échantillon est examiné dans les 30 minutes suivant sa collecte et conservé à une température de 37°C pendant le transport (Shafir

& Sorvillo, 2006). Une telle procédure ne se vérifie pratiquement jamais dans la vie pratique.

90% des maladies de la prostate sans bactéries? Dépassé et erroné!

Le fait qu'une simple bactérie (*Helicobacter pylori*) soit la cause la plus courante des ulcères et des cancers de l'estomac n'a pas été reconnu par la médecine pendant une bonne centaine d'années, bien que la microbiologie ait été un domaine de recherche central. Après la découverte de l'*Helicobacter*, Barry Marshall a été combattu avec acharnement pendant près de dix ans encore, jusqu'à ce qu'il reçoive le prix Nobel.

Les germes pathogènes jouent un rôle tout aussi central et jusqu'alors massivement sous-estimé dans le développement de la prostatite chronique et du cancer de la prostate. Cependant, les facteurs du milieu déterminés par la nutrition et les hormones jouent également un rôle central.

Comment doit-on procéder concrètement ?

Avant tout, les fluctuations du taux de PSA et les calculs prostatiques indiquent une prostatite bactérienne, tandis qu'un taux de PSA qui augmente de façon continue indique un cancer.

Les examens PCR des biopsies montrent que les bactéries sont très souvent et de manière centrale impliquées dans le développement de la prostatite et du cancer de la prostate. Malheureusement, les preuves scientifiques n'ont jamais atteint la pratique médicale. Il existe un énorme fossé entre la recherche et la pratique. Tant que l'on affirmera que 90 % des maladies de la prostate ne sont pas causées par des bactéries, malheureusement peu de choses changeront sur le plan thérapeutique. Le consensus urologique est le suivant: la prostatite chronique n'est généralement pas bactérienne et ne peut donc pas être traitée. Souvent, l'urologue n'essaie même pas de détecter la présence de germes ! Par conséquent, la thérapie exige beaucoup de responsabilité personnelle, de persévérance et volonté, même dans la recherche du médecin compétent qui sera enfin un partenaire de qualité.

Les premières étapes pour diagnostiquer la prostatite chronique sont :

1. échographie transrectale: les calculs prostatiques comme preuve indirecte de la présence de bactéries.
2. leucocyte dans les urines? Indication claire d'une infection dans la zone urogénitale – mais généralement la prostatite est présente même sans un taux élevé de leucocytes dans l'urine.

3. la PCR multiplex STI (détection génétique des agents pathogènes urogénitaux) de l'éjaculat après un massage de la prostate et de l'urine – elle aussi souvent faussement négative.

Les cultures bactériennes de l'éjaculat après le massage de la prostate sont utiles car elles montrent quel antibiotique est efficace ou non. Mais presque toujours, ils sont de faux négatifs. Dans la prostatite chronique, les agents pathogènes se trouvent dans des biofilms et ne quittent pas la prostate.

Si des agents pathogènes connus sont découverts, un antibiotique spécifique suit. Mais étant donné que les inhibiteurs populaires de la gyrase (fluoroquinolones) sont très dangereux, il existe désormais une mise en garde officielle contre leur utilisation. C'est pourquoi il convient de préférer d'autres antibiotiques, de préférence en combinaison avec des huiles essentielles pour combattre les bactéries qui se trouvent dans les biofilms.

Donc, si les preuves médicales conventionnelles ne montrent rien, cela ne signifie pas (malheureusement) que - comme le montrent les nombreuses études ci-dessus – qu'une cause ou qu'une implication bactérienne peut être exclue. Dans ce cas, les substances végétales saines ou les inhibiteurs de cancer sont le premier choix. Dans tous les cas, ils

réduisent les dommages cancérigènes causés par l'inflammation.

Si une cause bactérienne est toujours suspectée, les huiles essentielles et une antibiose avec par exemple de la fosfomycine (éventuellement combinée avec du métronidazole) peuvent également constituer une tentative de thérapie. Le taux de PSA indique alors si la thérapie a fonctionné.

En présence d'une prostatite bactérienne aiguë, le taux de PSA devrait chuter rapidement en raison de l'utilisation d'antibiotiques. Une normalisation du taux de PSA peut prendre jusqu'à trois mois.

Des taux de PSA allant jusqu'à 10 ng/ml, présents dans les prostatites chroniques, peuvent également être réduits de manière significative par une thérapie antibiotique. Au moins trois mesures consécutives doivent être utilisées pour l'évaluation: pour des valeurs de PSA de 4 à 6 ng/ml ce sera à des intervalles de deux à trois mois, pour des valeurs plus élevées ce sera à des intervalles mensuels. Si une augmentation rapide est évidente après la deuxième mesure, il est recommandé d'effectuer des mesures de contrôle à intervalles mensuels.

Prostatite chronique causée par des urines acides dans la prostate élargie ?

La prostatite chronique peut également être causée ou aggravée par un reflux urinaire dans la prostate élargie. Divers composants de l'urine peuvent favoriser l'inflammation et le cancer. Surtout les minuscules cristaux d'acide urique, qui ne se forment que dans les urines acides, provoquent de graves inflammations, particulièrement dans la zone périphérique où le cancer de la prostate se développe généralement. Les hommes ont presque toujours une urine matinale acide à fortement acide le matin (beaucoup de protéines animales, trop peu de substances végétales, de légumes, de fruits). Il est fortement recommandé d'alcaliniser l'urine avec une poudre à base de citrate riche en potassium, à prendre avant de dormir.

Conseils pratiques pour les prostatites chroniques :

Les femmes attrapent facilement des cystites, les hommes des inflammations de la prostate. Le fait de se refroidir et la position assise réduit le flux sanguin vers la prostate ce qui favorise l'inflammation et l'infection. Par conséquent :

- Éviter les refroidissements (« rhumes de la prostate ») : s'asseoir froid, pieds froids, etc.
- Appliquer localement de la chaleur sur la prostate (bains, coussins chauffants).
- Éviter la position assise trop fréquente.

Lorsque l'élargissement et l'inflammation de la prostate n'expliquent pas le taux de PSA

Plus la prostatite chronique est ancienne, plus elle augmente le risque de cancer de la prostate. Il est donc malheureusement tout à fait possible qu'en plus de la prostatite chronique, des foyers de cancer soient déjà présents.

Les résultats de la revue Cochrane (Drost *et al.*, 2019) sur une cohorte de 1 000 hommes, montrent que la biopsie de la prostate guidée par IRM périnéale pour un diagnostic correct du cancer de la prostate cliniquement significatif, est très clairement supérieure à la biopsie standard guidée par ultrasons.

L'IRM multiparamétrique seule est également supérieure à la biopsie randomisée classique et bien sûr beaucoup moins invasive.

Si un PI-RADS 4 ou 5 est détecté à l'IRM, une biopsie guidée par l'IRM est conseillée. Les biopsies randomisées perforent effectivement la prostate, mais souvent n'atteignent pas le cancer.

Si l'on soupçonne également une prostatite (ce qui est généralement le cas), il faut faire une biopsie mais se faisant, il faut aussi éviter d'utiliser des substances chimiques qui détruisent l'ADN de manière importante. C'est la seule façon de réaliser

une PCR à large spectre pour déterminer la présence d'agents pathogènes. Normalement, toutes les biopsies sont livrées « fixées » (prélèvements réalisés avec substances chimiques) au pathologiste et sont alors sans valeur pour un examen microbiologique correct.

Si la biopsie révèle un cancer de la prostate, la cytométrie de l'ADN (par exemple à un laboratoire pour l'histologie, la cytologie et le diagnostic moléculaire dans un autre laboratoire bien équipé) permet de mieux évaluer son agressivité et donc de choisir la bonne thérapie.

Des substances végétales pour une prostate saine

Les problèmes de prostate se manifestent généralement par des symptômes aux voies urinaires inférieures (LUTS). Un élargissement bénin de la prostate, l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), est la cause la plus fréquente de LUTS chez les hommes de plus de 50 ans. Ceux qui sont attentif à un régime alimentaire à base de plantes dès le début et qui évitent la graisse abdominale peuvent maintenir la prostate à une taille normale.

Le soja (avec isoflavones), l'extrait de chou palmiste et la racine d'ortie sont des remèdes naturels pour l'hyperplasie de la prostate et ont une certaine

efficacité dans les premiers stades de l'hypertrophie. Le bêta-sitostérol du pin améliore également de manière significative le flux urinaire et réduit le volume résiduel d'urine (-28,62 ml) dans l'HBP (analyse de Cochrane par Wilt *et al.*, 1999). L'épilobe à feuilles étroites, *Pygeum africanum*, le palmier nain et le lycopène améliorent également de manière significative les symptômes de l'HBP, en particulier la fréquence des mictions pendant le jour et la nuit (Coulson *et al.*, 2013).

Les canneberges sont connues pour leur effet bénéfique sur les cystites et améliorent également les symptômes des voies urinaires inférieures associés à l'HBP (Vidlar *et al.*, 2016). Ils constituent également un remède naturel contre les trichomonades et la bactérie *E. coli*, principales causes de prostatite chronique. La capucine, certaines huiles essentielles, l'acide lactique et les bifidobactéries aident également à lutter contre *E. coli* et d'autres germes pathogènes de l'intestin.

L'extrait de pollen soulage la douleur et, comme la quercétine (2 x 500 mg par jour pendant 1 mois), est efficace contre les symptômes de la prostatite chronique avec syndrome de douleur pelvienne (Cai *et al.*, 2017 ; Shoskes *et al.*, 1999).

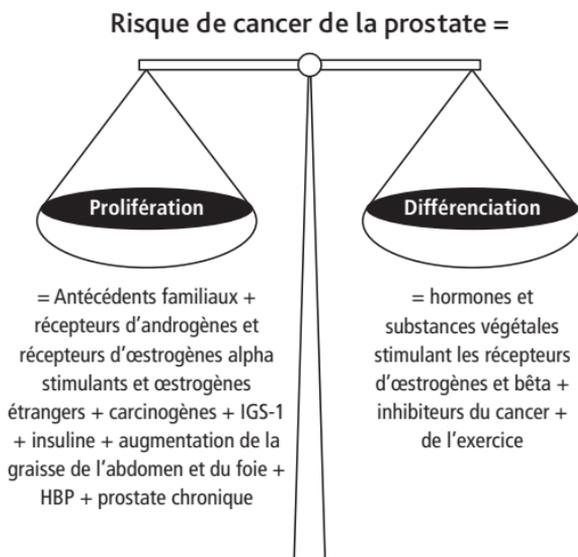
L'oleuropéine des feuilles d'olivier induit un effet antioxydant dans les cellules d'hyperplasie bénigne de la prostate et un effet prooxydant dans les cellules

cancéreuses. L'oleuropéine pourrait donc contribuer à prévenir le passage de cellules hypertrophiques à des cellules cancérigènes (Acquaviva *et al.*, 2012).

D'autres substances végétales secondaires telles que les polyphénols de grenade, le gallate d'épigallocatechine du thé vert et la curcumine sont également efficaces contre les cellules souches tumorales. Dans les études cliniques, les polyphénols de grenade inhibent le cancer de la prostate, ils atténuent les processus inflammatoires et leurs effets cancérigènes (aperçu Jacob, 2017), ils ont également des effets antibactériens et antiviraux (Howell et D'Souza, 2013).

La formule du cancer de la prostate

Les substances végétales ou les inhibiteurs du cancer mentionnés ci-dessus peuvent apporter une contribution importante à la santé de la prostate. Ce sont des composantes importantes des facteurs qui influencent l'équilibre entre prolifération et différenciation, ce qui a un effet décisif sur le risque de cancer de la prostate. En conclusion et en tenant compte de ces facteurs et d'autres encore, le risque de cancer de la prostate peut être illustré de la manière suivante :



Portez une attention particulière à un régime alimentaire à base de plantes et à faible teneur en matières grasses, de l'exercice, de la détente et un bon sommeil !

Informations complémentaires précieuses

<http://www.prosca.net/prosca/>

L'Association a été fondée par des hommes et des femmes qui ont été confrontés ou ont vécu la maladie.

<https://www.cancer-prostate-patients.fr/>

une association de patients solidaires et à votre écoute pour vous aider avant, pendant et après traitement.

apclp.86@orange.fr

www.anamacap.fr

(permanence téléphonique au 05 56 65 13 25 (du lundi au jeudi de 9h à 13h – mardi et mercredi de 14h à 18h). – L'ANAMACaP a pour objectif d'informer, de prévenir, d'aider à mieux vivre les malades du cancer de la prostate et de rompre l'isolement de ces hommes.

Références

Abdelhamid AG, Esaam A, Hazaa MM. Cell free preparations of probiotics exerted antibacterial and antibiofilm activities against multidrug resistant E. coli. *Saudi Pharm J.* 2018;26(5):603-607.

Acquaviva R, Di Giacomo C, Sorrenti V, Galvano F, Santangelo R, Cardile V, Gangia S, D'Orazio N, Abrahamng, Vanella L. Antiproliferative effect of oleuropein in prostate cell lines. *Int J Oncol.* 2012 Jul;41(1):31-8.

Bartoletti, R., Cai, T., Nesi, G. et al. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. *World J. Urol.* 32, 737–742 (2014).

Bell KJ, Del Mar C, Wright G. et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int. J. Cancer* 2015; 137: 1749-1757

Cai T, Verze P, La Rocca R, Anceschi U, De Nunzio C, Mirone V. The role of flower pollen extract in managing patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic

pain syndrome: a comprehensive analysis of all published clinical trials. *BMC Urol.* 2017;17(1):32.

Coulson S, Rao A, Beck SL, Steels E, Gramotnev H, Vitetta L. A phase II randomised double-blind placebo-controlled clinical trial investigating the efficacy and safety of ProstateEZE Max: a herbal medicine preparation for the management of symptoms of benign prostatic hypertrophy. *Complement Ther. Med.* 2013 Jun;21(3):172-9.

Dessombz A, Méria P, Bazin D, Daudon M. Prostatic stones: evience of a specific chemistry related to infection and presence of bacterial imprints. *PLoS One.* 2012;7(12):e51691.

Dinicola S, De Grazia S, Carlomagno G, Pintucci JP. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014;18(19):2942-2948.

Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, Schoots IG. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 4. Art. No.: CD012663.

Gardner WA, Jr, Culberson DE, Bennett BD. *Trichomonas vaginalis* in the prostate gland. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1986;110:430-432

Hobbs MM, Lapple DM, Lawing LF, Schwebke JR, Cohen MS, Swygard H, Atashili J, Leone PA, Miller WC, Seña AC. Methods for detection of *Trichomonas vaginalis* in the male partners of infected women: implications for control of trichomoniasis. *J. Clin. Microbiol.* 2006;44:3994-3999.

Hochreiter WW, Duncan JL, Schaeffer AJ. Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16S rRNA gene based polymerase chain reaction. *J. Urol.* 2000;163:127–30.

Howell, A. B., & D'Souza, D. H. (2013). The pomegranate: effects on bacteria and viruses that influence human health. *Evidence-based complementary and alternative medicine.* 2013, 606212.

Hyun JS. Clinical Significance of Prostatic Calculi: A Review. *World J. Mens Health.* 2018;36(1):15–21.

Jacob L M. Cell Signalling, Cancer and Natural Products: Pomegranate, Turmeric, and Broccoli. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2017; 49(04): 162-173

Karaiskos, I., Galani, L., Sakka, V., Gkoufa, A., Sopilidis, O., Chalikopoulos, D., Alivizatos, G., & Giamarellou, E. (2019). Oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 74(5), 1430–1437.

Keay S, Zhang CO, Baldwin BR, Alexander RB. Polymerase chain reaction amplification of bacterial 16s rRNA genes in prostate biopsies from men without chronic prostatitis. *Urology.* 1999;53:487–91.

Kim JH, Moon HS, Kim KS, Hwang HS, Ryu JS, Park SY. Comparison of Seropositivity to *Trichomonas vaginalis* between Men with Prostatic Tumor and Normal Men. *Korean J. Parasitol.* 2019a;57(1):21–25.

Kim HW, Chung DH, Kim SA, Rhee MS. Synergistic cranberry juice combinations with natural-borne antimicrobials for the eradication of uropathogenic *Escherichia coli* biofilm within a short time. *Lett. Appl. Microbiol.* 2019b;68(4):321-328.

Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE (1996): Prokaryotic DNA Sequences in Patients with Chronic Idiopathic Prostatitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 34: 12.

Lipsky B. A., Byren I., and Hoey C. T., Treatment of bacterial prostatitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2010. vol. 50, no. 12, pp. 1641–1652.

Mitteregger D, Aberle SW, Makristathis A, Walochnik J, Brozek W, Marberger M, Kramer G. High detection rate of *Trichomonas vaginalis* in benign hyperplastic prostatic tissue. *Med. Microbiol. Immunol.* 2012;201:113–116.

Muñoz-Quezada S, Bermudez-Brito M, Chenoll E, et al. Competitive inhibition of three novel bacteria isolated from faeces of breast milk-fed infants against selected enteropathogens. *Br. J. Nutr.* 2013;109 Suppl 2:S63-S69.

Seña AC1, Miller WC, Hobbs MM, Schwebke JR, Leone PA, Swygard H, Atashili J, Cohen MS. *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clin. Infect. Dis.* 2007;44:13–22.

Seo JH, Yang HW, Joo SY, Song SM, Lee YR, Ryu JS, Yoo ES, Lee WK, Kong HH, Lee SE, Lee WJ, Goo YK, Chung DI, Hong Y. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* by PCR in men attending a primary care urology clinic in South Korea. *Korean J. Parasitol.* 2014;52:551–555

Sfanos, K. S., Canene-Adams, K., Hempel, H., Yu, S. H., Simons, B. W., Schaeffer, A. J., Schaeffer, E. M., Nelson, W. G., & De Marzo, A. M. (2015). Bacterial Prostatitis Enhances 2-Amino-1-Methyl-6-Phenylimidazo[4,5-b]

Pyridine (PhIP)-Induced Cancer at Multiple Sites. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*, 8(8), 683–692.

Sfanos KS, Sauvageot J, Fedor HL, Dick JD, De Marzo AM, Isaacs WB. A molecular analysis of prokaryotic and viral DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer indicates the presence of multiple and diverse microorganisms. *Prostate*. 2008;68:306–20.

Shafir SC, Sorvillo FJ. Viability of *Trichomonas vaginalis* in urine: epidemiologic and clinical implications. *J. Clin. Microbiol.* 2006;44(10):3787–3789.

Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology*. 1999 Dec;54(6):960-3.

Skerk V, Krhen I, Schonwald S, Cajic V, Markovinovic L, Roglic S, Zekan S, Andracevic AT, Kruzic V. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2004;24:53–56.

Tsukatani, T., Sakata, F., Kuroda, R. et al. Biofilm Eradication Activity of Herb and Spice Extracts Alone and in Combination Against Oral and Food-Borne Pathogenic Bacteria. *Curr Microbiol* (2020). Online ahead of print.

Vidlar, A., Student, V., Vostalova, J. et al. Cranberry fruit powder (Flowens™) improves lower urinary tract symptoms in men: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *World J. Urol.* 34, 419–424 (2016).

Wilt TJ, Ishani A, MacDonald R, Stark G, Mulrow CD, Lau J. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001043.

Yow MA, Tabrizi SN, Severi G, et al. Detection of infectious organisms in archival prostate cancer tissues. *BMC Cancer*. 2014;14:579. Published 2014 Aug 9.

Yow, M.A., Tabrizi, S.N., Severi, G. et al. Characterisation of microbial communities within aggressive prostate cancer tissues. *Infect Agents Cancer* 12, 4 (2017).

Zhanel GG, Zhanel MA, Karlowsky JA. Oral Fosfomycin for the Treatment of Acute and Chronic Bacterial Prostatitis Caused by Multidrug-Resistant *Escherichia coli*. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2018;2018:1404813.

Extrait du livre du
Dr Med. Ludwig Manfred Jacob

Der Prostatakrebs-Kompass

**Prävention und komplementäre Therapie mit
der richtigen Ernährungs- und Lebensweise**

Traduction française provisoire du titre à paraître en français :

“LE DICO DU CANCER DE LA PROSTATE”

Prévention et thérapie complémentaire
Conseils pour un régime et un mode de vie sains

© 2014 1. Auflage
ISBN 978-3-9816122-9-5
Nutricamedia Verlag (info@nutricamedia.com)

I Chapitre 1

Cancer de la prostate, l'un n'est pas l'autre

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent et la 3^e cause de décès par cancer chez les hommes en Allemagne. Ce diagnostic est très rare avant 50 ans. Mais on diagnostique un cancer de la prostate chez un homme sur 6 au-delà de 50 ans et un homme sur 33 en meurt.

Parmi les facteurs de risque, il faut citer l'âge avancé, le surpoids et la prédisposition génétique. Le cancer de la prostate a souvent des antécédents familiaux. Si un de vos proches parents (père, grand-père, frère) a un cancer de la prostate, le risque que vous en développiez un est nettement plus élevé. Plus il y a de cas dans la famille et plus la personne concernée est jeune, plus le risque de maladie est élevé pour les autres. Les cas de cancer du sein dans la famille vont aussi de pair avec un risque légèrement accru de cancer de la prostate pour ses membres masculins. Toutefois seuls 5 % des cas de cancer de la prostate sont dus à l'hérédité.

Vers 1990, les taux d'incidence du cancer de la prostate ont beaucoup augmenté surtout parce que le test PSA (antigène spécifique de la prostate) de dépistage précoce est devenu plus disponible. Mais auparavant déjà, les taux de cancer de la prostate étaient en forte augmentation. Le test PSA a conduit à la découverte de beaucoup de petites tumeurs de la prostate qui ne provoquent pas de symptômes. Celles-ci peuvent évoluer sans qu'on s'en aperçoive – ou rester petites. C'est pourquoi la valeur du screening est controversée, parce que ça peut mener à un sur-traitement avec de nombreux effets secondaires. Selon la grande étude PLCO le taux de survie n'est pas meilleur, la European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) fait état d'une légère diminution de la mortalité: pour empêcher un décès par carcinome de la prostate, plus de 1 400 hommes devraient passer un test PSA et – ce qui est plus grave – 48 patients devraient subir une opération.

Pourtant le test PSA en lui-même est un instrument précieux de dépistage précoce, si on ne se laisse pas effrayer par le résultat et si on choisit la bonne stratégie en toute connaissance de cause. En cas d'antécédents familiaux, un premier test s'impose à partir de 40 ans avec des contrôles réguliers par la suite en fonction de la valeur PSA. Une augmentation unique peut aussi être due à une prostatite ou à d'autres causes: elle devrait

être interprétée dans une vue d'ensemble et ne pas entraîner automatiquement une biopsie.

Le diagnostic «cancer de la prostate» n'est souvent pas une urgence qui exige une intervention rapide et agressive comme la leucémie aiguë, le mélanome malin ou le cancer des testicules. La peur est mauvaise conseillère et l'activisme entraîne souvent de nombreux effets secondaires irréversibles.

Les cancers de la prostate peuvent souvent connaître une évolution relativement bénigne mais aussi très agressive en raison de biologies de la tumeur très différentes. Il ne faut donc pas interpréter le diagnostic «cancer de la prostate» comme un arrêt de mort. Grâce à des études US (Rullis *et al.*, 1975; Sakr *et al.*, 1994), on sait que 60-70 % des hommes d'un certain âge meurent avec un cancer de la prostate, mais que seuls 3 % meurent d'un cancer de la prostate.

Pour le cancer de la prostate, l'Institut Robert Koch part de 70 100 nouveaux cas pour 2014 et d'une prévalence à 5 ans de 279 000 cas en Allemagne. En 2012, on a traité 73 789 patients dans les hôpitaux allemands (Statistisches Bundesamt, 2013a). Avec 12.957 décès, le cancer de la prostate était la sixième cause de décès la plus fréquente après la maladie cardiovasculaire, le cancer du poumon, l'infarctus, la maladie obstructive pulmonaire chronique et l'insuffisance cardiaque, dit le Statistisches Bundesamt.

En cas de diagnostic précoce, la maladie est facile à traiter et guérissable dans la plupart des cas. Le taux de survie à 5 ans dépend du stade de la tumeur au moment du diagnostic : il s'élève actuellement à 93 % (RKI, 2013) si la tumeur est limitée à la prostate. S'il y a déjà des métastases, le taux de survie retombe à 25 %. C'est pourquoi il serait judicieux de faire un screening du PSA pour la détection précoce à partir de 45 ans dans la cadre d'un dépistage du carcinome de la prostate, s'il ne mène pas automatiquement à une sur-thérapie. Ici aussi moins de thérapie peut être synonyme de meilleure qualité de vie.

Le résultat PSA ou les méthodes de test d'urine comme le test PCA3 et DiaPat ne donnent malheureusement que peu d'indications sur la malignité, la situation et l'étendue du carcinome. Est-ce un carcinome qui se développe relativement lentement encore bien différencié avec lequel le patient pourra vieillir ? Ou s'agit-il d'un cancer « prédateur » (Julius Hackertal) très agressif ? Les prévisions sont fonction de la biologie et la propagation de la tumeur.

Au stade précoce, un carcinome de la prostate ne provoque pas de douleur. Le diagnostic est souvent posé lors d'un dépistage précoce ou en fonction de signes évidents lors d'un examen rectal. En cas de tumeur avancée, on en vient à des symptômes comme LUTS (voir ci-dessous), rétention urinaire, incontinence, dysfonctionnement érectile, présence

de sang dans l'urine, douleurs osseuses en raison de métastases osseuses, tendance au saignement et insuffisance rénale.

On dispose de différents procédés pour la thérapie. Selon l'âge du patient, le stade de la tumeur et le vœu du patient des stratégies non-invasives entrent en ligne de compte (watchful waiting, active surveillance) et on renonce à un traitement aigu. Comme les formes diagnostiquées de cancer de la prostate progressent en général lentement, ce sont des procédés habituels pour retarder ou éviter des traitements pénibles. En fonction de la situation individuelle, on utilise comme traitements la prostatectomie radicale (ablation complète de la prostate; sous une forme qui ménage les réseaux vasculaires et nerveux comme la microchirurgie assistée par le système DAVINCI), radiothérapie, ablation de l'hormone, chimiothérapie, brachythérapie et cryothérapie. On a fait de bonnes expériences aussi avec la méthode thérapeutique alternative High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU). Par la thérapie hormonale de privation, on peut souvent inhiber très efficacement la progression du cancer par blocage de l'androgène. Après en moyenne 18 à 24 mois, il y a généralement augmentation du PSA en cas de carcinome de la prostate sous suppression d'androgène. Chez environ 50 % des patients, on peut obtenir, à ce stade, une nouvelle régression du PSA de 6 à 12 mois par une manipulation hormonale

secondaire avant que n'apparaisse la résistance totale à l'hormone (Schilling *et al.*, 2009).

Comme la thérapie d'ablation hormonale correspond à une castration chimique, elle s'accompagne d'un grand nombre d'effets secondaires possibles, parmi lesquels l'impuissance, le manque de motivation, les bouffées de chaleur, la prise de poids, la dégradation de la masse musculaire, l'ostéoporose et un risque accru d'infarctus. Beaucoup de patients acceptent le risque de forts effets secondaires et de limitation de la qualité de vie qu'ils entraînent parce qu'ils espèrent vivre plus longtemps grâce à ce traitement. Mais il n'est pas prouvé que l'ablation hormonale prolonge vraiment la vie des malades, comme l'expliquent les directives de la Société Européenne d'Urologie (Heidenreich *et al.*, 2014). Une étude récente de Lu-Yao *et al.*, qui a étudié l'influence d'une hormonothérapie de privation sur le taux de survie de 66 717 patients atteints d'un cancer de la prostate en contredit l'utilité espérée chez les personnes plus âgées. Les patients n'avaient pas été opérés ou irradiés mais castrés chimiquement ou par chirurgie. Le traitement n'a pas entraîné d'amélioration du taux de survie spécifique au cancer ou global chez les patients avec carcinome localisé de la prostate. Cette thérapie n'a donc pas pu prolonger la vie des patients. C'est pourquoi l'hormonothérapie de privation semble peu judicieuse pour les personnes plus âgées. Selon les

auteurs de l'étude, elle ne devrait être utilisée que pour traiter ou pour éviter les symptômes.

En cas d'hormonothérapie de privation un blocage hormonal simple, double ou triple est possible qui peut être permanent ou intermittent. C'est surtout le blocage intermittent qui est judicieux puisqu'on ralentit ainsi la formation de la résistance de la tumeur. Celui qui opte pour un blocage de l'androgène peut tirer profit de la thérapie si elle est réalisée par un spécialiste et prudemment et si le patient lui-même veille à neutraliser les effets secondaires comme la dégradation musculaire et osseuse, les maladies cardiovasculaires etc. par des mesures appropriées, une bonne alimentation et de l'exercice physique régulier.

Pour beaucoup de personnes concernées les stratégies non-invasives que sont le watchful waiting et l'active surveillance sont une alternative judicieuse. Par « watchful waiting », on entend une observation à long terme et une thérapie symptomatique secondaire au lieu d'un traitement curatif. Cette façon de faire doit être discutée avec les patients qui ont une espérance de vie probable de moins de 10 ans. On ne passe aux soins palliatifs qu'en cas de progression symptomatique de la maladie.

Les patients qui optent pour la méthode de la surveillance active examinent avec soin les effets

secondaires et l'utilité d'une thérapie invasive précoce (opération, radiothérapie). Grâce à l'active surveillance sous contrôle médical, on peut toujours entreprendre à temps des étapes curatives si celles-ci devenaient nécessaires en raison d'une progression de la maladie. Une revue de Weissbach et Altwein (2009) dans le Journal médical allemand arrive à l'importante conclusion suivante : les 88 études envisagées portant sur la surveillance active présentent des taux de survie spécifiques à la tumeur très élevés (99 à 100 %) pour la surveillance active. Les 7 lignes directrices sur le traitement du carcinome de la prostate depuis 2006 mentionnent dans leurs recommandations la surveillance active comme option thérapeutique pour le cancer de la prostate à faible risque de progression. Le National Institute for Health and Clinical Excellence, Grande-Bretagne, recommande même dans ce cas la surveillance active comme première stratégie thérapeutique. Le résultat d'une étude récente de Satkunasivam *et al.* (2013) va aussi dans ce sens. Ce groupe de travail a découvert que les personnes avec un carcinome de la prostate d'un faible degré qui avaient opté pour la surveillance active et ont dû se soumettre à une prostatectomie dans le courant de la maladie n'ont pas eu de conséquences pathologiques défavorables comparés aux patients qui se sont fait opérer tout de suite au même stade de la maladie.

La condition *sine qua non* pour la surveillance active est un carcinome de faible degré, qui répond

à des critères médicaux définis (valeur PSA ≤ 10 ng/ml; score Gleason ≤ 6 ; cT1 ou cT2a; tumeur en ≤ 2 stances lors de l'ablation conforme aux directives de 10-12 stances; $\leq 50\%$ tumeur par stance). La cytométrie ADN (cf. annexe) donne des indications sur la malignité et l'agressivité du carcinome. Elle est nettement plus fiable que le score Gleason dans la prise de position quant à la surveillance active et dans le pronostic de l'évolution de la maladie (Pretorius *et al.*, 2009) et peut donc être une aide complémentaire précieuse dans la prise de décision. Il faut voir avec le médecin traitant si la surveillance active est indiquée pour chaque patient.

Les mesures recommandées dans ce livre sont valables aussi pour la prévention d'une récurrence chez les hommes après une thérapie primaire. Dans les directives de la European Association of Urology (Heidenreich *et al.*, 2014) on dit: «Malgré ces améliorations (progrès dans les opérations et la radiothérapie), il existe encore toujours un risque significatif de réapparition du carcinome après la thérapie. Entre 27 % et 53 % de tous les patients qui se soumettent à une prostatectomie radicale ou à une radiothérapie, développent, dans les 10 ans après une première thérapie, une réapparition locale ou des récurrences tumorales éloignées et 16-35 % des patients subissent dans les 54 ans après une thérapie initiale un deuxième traitement.» Le nouveau traitement

dépend alors de la nature du problème: récurrence locale ou métastases.

Beaucoup d'hommes ont un cancer de la prostate latent qui ne se déclenche pas si bien que la maladie n'apparaît pas. Le développement d'un cancer à partir de ces cellules cancéreuses dormantes dépend du « milieu » dans le tissu prostatique, milieu qui est fort influencé par le mode de vie et d'alimentation. Plus de détails sur ce thème au chapitre 3.4.2.

Le fait que l'apparition du cancer de la prostate soit marquée par de très grandes différences géographiques montre aussi combien le mode de vie est important pour le développement d'un carcinome de la prostate. On explique dans le chapitre 4.2, quelle influence les habitudes alimentaires ont sur la mortalité dans les différentes régions du monde.

La situation psychologique de la personne concernée et l'aide affectueuse qu'elle trouve dans son environnement sont aussi étonnamment importantes surtout en cas de pronostic mauvais. Plus loin, nous énumérerons des faits scientifiques forts qui montrent combien des thérapies douces comme l'amour et l'attention sont importants pour l'évolution de la maladie.

De plus en plus d'études cliniques montrent qu'on peut beaucoup influencer l'évolution du carcinome de la prostate et qu'on peut même en stopper la croissance

en changeant de mode de vie et d'alimentation. Dans ce cas, les effets secondaires au niveau de la santé sont tout à fait positifs contrairement à ceux des tentatives classiques de thérapie: ils diminuent les coûts, la souffrance et le risque de mourir d'une maladie cardiovasculaire. En d'autres mots: ils rendent la vie plus saine et plus digne d'être vécue. Et il ne tient qu'à vous de prendre la responsabilité de votre santé. Le patient, celui qui « supporte », devient un homme qui prend la responsabilité de sa guérison et parcourt ce chemin comme partenaire actif du médecin.

I Chapitre 2

Problèmes de prostate, une maladie de civilisation ?

Ce livre veut d'une part démontrer les mesures de thérapie alimentaire les plus efficaces pour la prévention et la thérapie complémentaire du cancer de la prostate, mais en même temps contribuer à l'amélioration de la santé générale en traduisant des découvertes scientifiquement sûres en un mode d'alimentation qui favorise la santé et en les rendant utilisables par tous. Nous voulons compenser ainsi les «erreurs alimentaires typiques» de la société moderne, prévenir les maladies de civilisation et augmenter le nombre des années en bonne santé.

2.1 Situation, structure et fonction de la prostate

Celui qui connaît la prostate et ses maladies peut passer directement au chapitre 2.2. Pour être complet, nous allons résumer ici ces connaissances de base :

D'un point de vue anatomique, la prostate se situe sous la vessie et touche le gros intestin à l'arrière. Une prostate saine a à peu près la grosseur et la forme d'une châtaigne, c'est-à-dire un volume de +/- 20 ml. La prostate est constituée de tissu musculaire et conjonctif dans lesquels sont insérées toute une série d'hormones. Les muscles agissent comme une pompe pour l'éjaculation et entraînent la libération du liquide séminal. Une capsule de tissu conjonctif sert d'enveloppe externe.

Deux systèmes de conduit du corps masculin se réunissent dans la prostate: les voies urinaires et les voies sexuelles. L'urètre traverse la prostate comme cordon unificateur de haut en bas et conduit finalement au pénis à travers lequel l'urine et le sperme quittent le corps (voir fig. 1)

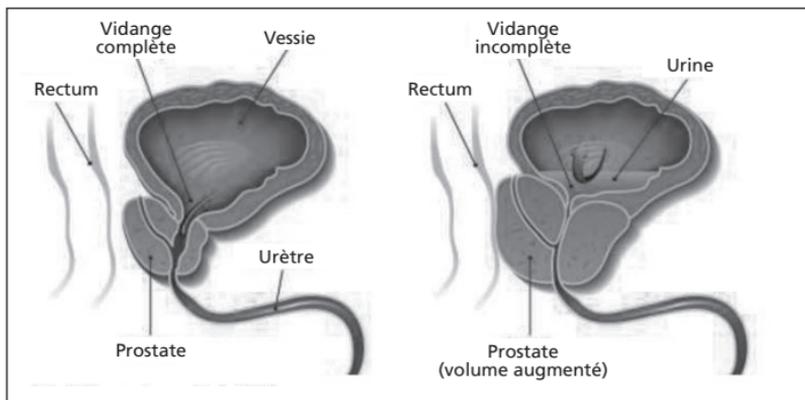
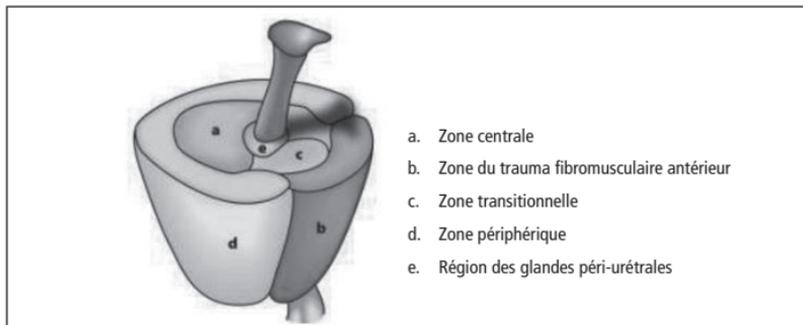


Fig. 1 : prostate saine (à gauche)
et cancer de la prostate (à droite)

En tant qu'hormone, la prostate produit le liquide séminal nécessaire à la reproduction. Il protège les spermatozoïdes et rend le sperme plus fluide. Il arrive dans l'urètre à travers de nombreux conduits et s'y unit au sperme. Mais le liquide séminal est aussi émis indépendamment de l'éjaculation, mais en quantités beaucoup plus faibles.

Le liquide séminal contient entre autres l'antigène spécifique de la prostate (PSA) qui est utilisé pour diagnostiquer différentes maladies de la prostate, en particulier le carcinome de la prostate. Il est aussi déverser dans le sang où on peut facilement prouver sa présence. La prostate est parcourue de nerfs et de vaisseaux sanguins.

La prostate est divisée en plusieurs zones : la zone antérieure / fibromusculaire, la zone de transition, la zone centrale et la zone périphérique. La zone périphérique est la plus grande, elle contient la plupart des glandes (voir fig. 2). Les autres glandes se trouvent dans la zone de transition. Le cancer de la prostate apparaît le plus souvent dans la zone périphérique de la prostate. Il n'est pas rare que plusieurs foyers cancéreux coexistent. Si la prostate grossit, elle se heurte au rectum ; c'est pourquoi on peut souvent déceler des modifications qui indiquent un carcinome à partir du rectum.



	Zone de la prostate			
	Périphérique	Transition	Centrale	
Atrophie focale				
Inflammation aiguë				
Inflammation chronique				
Hyperplasie prostatique (HBP)				
HGPIN				
Carcinome				

	Prévalence élevée
	Prévalence moyenne
	Prévalence faible
	Pas de prévalence

Fig. 2 : prédispositions des zones de la prostate pour les maladies (d'après De Marco *et al.*, 2007)

Les maladies les plus fréquentes de la prostate sont une inflammation de la prostate, la prostatite, qui peut être aiguë ou chronique, l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et le carcinome de la prostate (PCa). Les hommes de moins de 40 ans souffrent principalement de prostatite. La HBP et le PCa sont en général décelés à partir de 50 ans, mais à cet âge les modifications de la prostate sont très répandues si bien que le diagnostic HBP est souvent considéré comme « normal ». La HBP et le PCa sont tous deux des maladies chroniques qui commencent relativement tôt et ne progressent que lentement,

c'est pourquoi elles passent longtemps inaperçues (Alcaraz *et al.*, 2009).

2.2 Prostatite et prostatodynie

Chez les hommes de moins de 45 ans, les douleurs dues à une prostatite aiguë ou chronique (inflammation de la prostate) ou à une prostatodynie (syndrome douloureux non inflammatoire, non bactérien chronique du bassin) sont des diagnostics urologiques fréquents.

A peu près 5 % de tous les hommes âgés de 20 à 50 ans souffrent d'une prostatite. Les causes peuvent être une infection, une obstruction urinaire ou d'autres facteurs par ex. hypothermie du bas-ventre. Mais c'est probablement l'interaction de plusieurs facteurs qui déclenche et entretient la maladie. Parmi les symptômes de la prostatite chronique, on note des douleurs ou des problèmes quand on urine comme une sensation d'urine résiduelle ou un besoin fréquent d'uriner (LUTS). Si la prostatite est traitée, 60 % des patients n'ont plus de problèmes après 6 mois, l'évolution varie chez 20 %, et 20 autres % continuent à avoir des problèmes.

Par contre une prostatite aiguë est une infection bactérienne de la prostate, qui s'accompagne de fièvre et de douleurs et diminue souvent grâce à un traitement antibiotique.

La prostatodynie, autre syndrome douloureux chronique du bassin, passe pour être une maladie psychosomatique et touche surtout les hommes jeunes entre 25 et 45 ans (Günthert, 2013). Les symptômes ressemblent à ceux de la prostatite : douleurs chroniques dans le bassin, mictions fréquentes et besoin d'uriner plus fréquent ; il peut y avoir en outre des troubles de la puissance sexuelle.

Contrairement à la prostatite, la prostatodynie n'est pas due à une infection ou une inflammation. Les douleurs proviennent probablement des muscles du plancher pelvien qui soutiennent la vessie et l'urètre. Il peut arriver en cas de stress que ces muscles ne se détendent pas complètement ce qui entraîne des problèmes quand on urine. La prostatodynie apparaît plus souvent chez les hommes qui sont souvent stressés par ex. chez des personnalités de type A (ambitieuses, axées sur le rendement individuel, qui ont tendance au perfectionnisme et un fort esprit de concurrence) chez les sportifs et les routiers (Barrett, 2000).

La prostatodynie est un diagnostic d'exclusion pris quand tous les autres diagnostics possibles ont été éliminés. La cause réelle d'une prostatodynie est difficile à déceler, plusieurs facteurs la favorisent : entre autres des blessures et des traumatismes dans les domaines du périnée et anal. Faire du vélo ou du cheval peut aussi y contribuer.

Le traitement est symptomatique et psychosomatique avec des analgésiques, de la physiothérapie et de la thérapie comportementale par ex. de la gestion de stress. Le cas échéant, des alpha-bloqueurs peuvent aider à détendre les muscles du plancher pelvien.

2.3 Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)

L'hyperplasie bénigne de la prostate est une augmentation bénigne de la taille de la prostate. Son volume peut alors décupler et atteindre 200 ml. Un homme sur 2 entre 50 et 60 ans et 90 % des plus de 80 ans sont touchés par une hyperplasie de la prostate (McVary, 2006). La HBP naît dans la zone de transition de la prostate, se développe vers l'arrière et comprime alors la zone périphérique en direction de la vessie ou de l'intestin (voir fig. 3). Les symptômes de la HBP diffèrent en fonction de la direction de l'extension de la prostate. A cause de cette augmentation de volume, l'urètre rétrécit ce qui cause des problèmes quand on urine (LUTS), par ex. besoin d'uriner, jet faible ou gouttes. L'incontinence et le dysfonctionnement érectile sont aussi des conséquences de la HBP.

Si on ne la traite pas, une HBP continue à progresser. Des problèmes apparaissent souvent tels un dysfonctionnement ou une augmentation de la taille de la vessie ce qui peut mener à une

rétenion urinaire aigüe qui peut entrainer d'autres complications sérieuses (Fitzpatrick, 2006 ; Fitzpatrick et Kirby, 2006 ; Roehrborn, 2008).

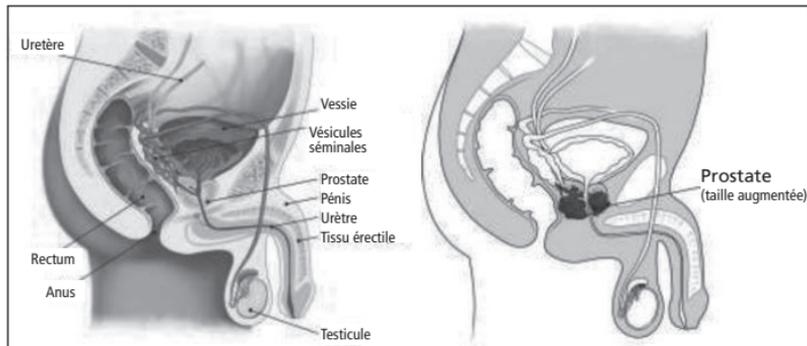


Fig. 3 : Hyperplasie de la prostate (HBP)

Celui qui change rapidement son alimentation en suivant le plan nutritionnel du chapitre 7 (à partir de la page) peut garder une prostate à taille normale. Le soja aussi (avec ses isoflavones et le phytostérol β -sitostérol), les fruits du palmier nain (Sabal) et les orties sont relativement efficaces aux stades précoces de l'augmentation de la taille de la prostate. Si la taille de la prostate a déjà bien augmenté, il se crée un cercle vicieux pro-inflammatoire qui fait progresser l'augmentation. La HBP peut être traitée par des médicaments même si l'augmentation de la taille de la prostate n'est pas inflammatoire. Si les symptômes modérés ou graves ne sont pas suffisamment atténués par les médicaments, une opération comme par ex. une RTUP (résection transurétrale de la prostate) est nécessaire.

2.4 Lower Urinary Tract Syndrome (LUTS)

Le Lower Urinary Tract Syndrome (LUTS) n'est pas une maladie autonome mais un spectre de symptômes qui apparaît dans différentes maladies des voies urinaires ou de la prostate. Le syndrome comprend des problèmes qui partent des voies urinaires basses, entre autres fréquentes mictions nocturnes douloureuses, besoin d'uriner, jet faible ou interrompu, début retardé de la vidange de la vessie, sensation de serrage lors de la miction, gouttes, sensation d'urine résiduelle et rétention urinaire. En cas de rétention urinaire, la vessie ne se vide pas spontanément ce qui entraîne d'autres complications. La BPH est la cause la plus fréquente de LUTS chez les hommes de plus de 50 ans; mais beaucoup d'autres maladies peuvent provoquer le LUTS: entre autres une prostatite ou un PCa, des maladies de l'urètre, de la vessie mais par ex. aussi des causes psychiques.

Vous trouverez d'autres renseignements généraux sur la santé de la prostate et sur le cancer de la prostate dans les deux livres suivants :

Gesunde Prostata – Von Vorbeugung bis Heilung (une prostate saine – de la prévention à la guérison); Dr. Peter Düweke. Stiftung Warentest, 2011.

Diagnose: Prostatakrebs. Ein Ratgeber – nicht nur für Männer (Le cancer de la prostate. Un guide – non seulement pour les hommes); Prof. Lothar Weißbach

und Edith A. Boedefeld. 2^e édition. Zuckschwerdt Verlag GmbH, 2007.

La bonne nouvelle : les maladies de la prostate ne doivent pas être considérées comme une fatalité. Tout un chacun peut prendre son destin en mains et les prévenir en changeant son mode de vie et d'alimentation ou en soutenir la thérapie. Vous en saurez plus à ce sujet dans les chapitres 4, 5 et 7.

2.5 Le cancer de la prostate, une maladie de civilisation

2.5.1 C'est d'abord le ventre qui grandit, puis la prostate, puis souvent un carcinome

Notre alimentation de civilisation contenant des produits viandoux et laitiers, du sucre et de la farine blanche ainsi que beaucoup d'aliments transformés en abondance favorise les maladies du métabolisme, le surpoids et le syndrome métabolique. L'homme s'élargit de plus en plus ce qui arrive aussi aux glandes. Cela est visible pour tout un chacun, en cas de surpoids, aux glandes mammaires de l'homme et de la femme, mais la prostate aussi est une glande qui n'arrête pas de grossir chez les hommes qui se nourrissent à l'occidental.

Notre alimentation de civilisation entraîne une accumulation de graisse dans le ventre et le foie et des perturbations du métabolisme. Ce qu'on voit surtout de l'extérieur, c'est le surpoids mais dans le sang il y a beaucoup trop de graisses, de cholestérol, de sucre, d'insuline, d'IGF-1 et d'acides aminés, qui déclenche un engraissement anabolique et crée les conditions idéales pour une croissance cellulaire bénigne et maligne. Cela stimule aussi la sécrétion d'hormones. Dans la prostate cela entraîne d'abord une hyperplasie (HBP), une augmentation de la taille par multiplication des cellules. La HBP a pour résultat une sensibilité toujours plus grande de la prostate pour les inflammations ou elle renforce celles-ci sous forme d'un cercle vicieux. Ces processus inflammatoires favorisent à leur tour la croissance de la prostate et la HBP.

Lors d'une prostatite chronique, les processus inflammatoires favorisent finalement l'apparition d'un carcinome de la prostate surtout à cause de stress oxydatif et nitrosatif chroniquement élevés. Des douleurs lors de la miction et des selles qui provoquent une augmentation de la pression favorisant l'entrée de germes dans la prostate, y contribuent aussi.

Les agents pathogènes entrent souvent dans la prostate via les voies urinaires, mais la proximité anatomique du rectum fait penser aussi à une invasion

de bactéries intestinales surtout si la muqueuse est endommagée.

Ainsi les patients souffrant d'hémorroïdes ont un risque de 40 % supérieur de développer un cancer de la prostate. C'est le résultat d'une étude avec plus de 70.000 patients, réalisée sur une période de 6,23 années (Lee *et al.*, 2013)

Comme l'ont montré des analyses PCR de carcinomes de la prostate portant sur l'ADN viral et bactérien de 83 agents pathogènes, les micro-organismes ne se répartissent pas de façon homogène sur le tissu prostatique mais forment des foyers délimités qui favorisent probablement l'apparition du carcinome futur qui se forme à l'origine toujours à partir d'un clone cellulaire local (Sfanos *et al.*, 2008). Ceci pourrait être intéressant parce qu'on décèle souvent plusieurs foyers cancéreux dans une prostate. Parce que la prostate qui a augmenté de volume se trouve dans le voisinage immédiat du gros intestin, d'autres cancérigènes, par ex. des PAKs provenant de la viande grillée (Kinize et Felton, 2005) et probablement d'autres agents pathogènes déclencheurs du cancer peuvent se répandre dans la prostate à partir du rectum et favoriser l'apparition d'une tumeur. La viande grillée n'est pas seulement cancérigène à l'extérieur, mais souvent aussi rouge et mal cuite à l'intérieur. Comme le suppose justement le prix Nobel de la Paix allemand zur Hausen (2012), des

facteurs infectieux provenant de cette viande rouge mal cuite peuvent augmenter fortement le risque de cancer du gros intestin. Concrètement zur Hausen, chef du DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum) à Heidelberg pensent à des virus oncogènes, qui infectent le gros intestin. Le chemin de l'intestin à la prostate n'est pas long.

2.5.2 Syndrome métabolique et cancer de la prostate

Les données de la Nationale Verzehrsstudie II (MRI, 2008a) le montrent: 58,2 % des Allemands sont trop gros; 37,4 % sont obèses et 20,8 % sont adipeux. Quelque 20 % des Allemands ont déjà atteint l'échelon pathologique suivant: le syndrome métabolique. On pose généralement ce diagnostic quand au moins 3 des 5 critères suivants sont remplis

Critères de diagnostic pour le syndrome métabolique (Moebus *et al*, 2008)

1. Adiposité abdominale: Tour de hanches >102 cm pour les hommes ou >88 cm pour les femmes
2. Tension artérielle \geq 130/85 mmHg
3. Glucose à jeun \geq 5,6mmol/l (100 mg/dl) ou sucre occasionnel \geq 11,1 mmol/l (200 mg/dl) ou un diabète sucré de type 2
4. Triglycérides \geq 1,7 mmol/l (150 mg/dl)
5. Cholestérol HDL \leq 1,03 mmol (40 mg/dl) chez les hommes; \leq 1,29mmol/l (50 mg/dl) chez les femmes

On pose le diagnostic de syndrome métabolique quand au moins 3 des 5 critères sont remplis

Aux USA, 32-40 % de la population répondent déjà à ces critères. En Allemagne, la prévalence du syndrome métabolique était en 2008 selon l'étude GEMCAS (German Metabolic and Cardiovascular Risk Project) de 19,8 %. Le syndrome apparaît plus souvent chez les hommes (22,7 %) que chez les femmes (18,0 %). 40 % des 50-70 ans répondent à ces critères (Moebus *et al.*, 2008)

Mais: La Fédération Internationale du Diabète et l'OMS considèrent que les hommes d'origine européenne font déjà de l'adiposité abdominale à partir d'un tour de taille de 94 cm, les femmes à partir de 80 cm. Selon ces critères nettement plus réalistes, la prévalence en Allemagne serait encore nettement plus élevée. En effet la teneur en graisse du ventre et du foie ne doit pas être visible extérieurement pour déclencher de graves perturbations du métabolisme avec des taux sanguins élevés d'insuline, d'IGF-1, de lipides sanguins, de cholestérol, de sucre et d'acides aminés anaboliques. La graisse abdominale est stockée dans les organes et entre les viscères et recouverte par la musculature ventrale.

Chez les hommes, la consommation régulière et exagérée d'alcool peut favoriser l'engraissement

de l'abdomen et du foie. A cause de sa densité en calories et parce qu'on en boit souvent beaucoup, la bière est nettement plus nocive qu'un verre de vin. Le « durillon de bar » ne nécessite pas d'autre explication scientifique.

Les patients souffrant de syndrome métabolique ont un risque supérieur d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) et de cancer de la prostate (PCa) (Alcaraz *et al.*, 2009). De plus en plus d'études montrent que le syndrome métabolique est impliqué (relation de cause à effet) dans la pathogenèse et la progression des cancers comme la HBP et le PCa (par ex. Alcaraz *et al.*, 2009 ; de Nunzio *et al.*, 2012). Les critères typiques du syndrome métabolique, à savoir des niveaux chroniquement élevés d'insuline (hyperinsulinémie), des troubles du métabolisme, de l'hypertension et beaucoup de graisse abdominale, sont tous considérés comme des facteurs de risque de HBP et PCa (Hammarsten et Högstedt, 1999, 2004 et 2005 ; Irani *et al.*, 2003, Nandeeshia *et al.*, 2006 ; Xie *et al.*, 2007).

Il existe un lien entre le syndrome métabolique et la progression, la gravité et le pronostic d'un PCa. Les patients PCa qui ont des niveaux élevés d'insuline, des lipides sanguins et du surpoids ont nettement plus souvent un cancer grave (G3), mal différencié et donc plus agressif (Hammarsten et Högstedt, 2004). Des taux élevés d'insuline surtout ont un lien avec le

PCa et pourraient être des marqueurs de l'agressivité et du pronostic de la tumeur (Alcaraz *et al.*, 2009), ce qui pourrait être en rapport avec l'effet pro-inflammatoire, anabolique d'une hyperinsulinémie. Le diabète sucré de type 2 et l'hypertension traitée sont aussi en rapport avec un PCa à issue fatale (Hammarsten et Högstedt, 2005).

La résistance à l'insuline, l'hyperinsulinémie et une alimentation riche en protéine animale et en hydrates de carbone simples comme le sucre ou la farine blanche, stimule la production d'IGF-1 dans le foie, qui contribuent comme facteurs de croissance à l'apparition d'un PCa. Par conséquent, des taux élevés d'IGF-1 dans le sang vont de pair avec un risque supérieur de PCa (Price *et al.*, 2012).

L'adiposité est un grand risque de cancer de la prostate agressif (MacInnis *et al.*, 2003; Gong *et al.*, 2006). Dans l'Etude Prévention du Cancer II avec presque 70000 hommes, un indice de masse corporelle (IMC) élevé allait de pair avec un risque supérieur de cancer de la prostate dans l'étude de follow-up de 11 ans. Les hommes obèses (IMC >30) avaient un risque de cancer agressif 1,54 fois supérieur à ceux avec IMC <25 (Rodriguez *et al.*, 2007). Cela doit être attribué entre autres à des modifications des taux d'œstrogène, de testostérone et d'insuline ainsi qu'à une situation métabolique pro-inflammatoire en cas de surpoids.

L'obésité favorise surtout la progression en tumeur maligne : alors que le risque de cancer de la prostate de grade faible diminuait légèrement avec un IMC plus élevé, le risque d'un cancer de la prostate de grade élevé, agressif et à issue fatale augmentait nettement (Rodriguez *et al.*, 2007). Les hommes qui avaient perdu plus de 5 kg dans les 10 années avant le début de l'étude ont pu par contre faire baisser de 42 % leur risque de développer un cancer de la prostate agressif.

Dans l'étude de Roehrborn *et al.*, (2006) avec 4820 hommes, on a constaté un lien entre un IMC élevé et le volume de la prostate, le volume de la zone de transition et l'apparition d'un LUTS.

On met aussi le syndrome métabolique en rapport avec une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) qui se développe vite, qui peut être un facteur de risque bien plus fort de PCa qu'une HBP qui évolue lentement (Hammarsten et Högstedt, 1999 et 2002 ; Ozden *et al.*, 2007).

2.5.3 Augmentation du volume de la prostate comme stade préliminaire du cancer de la prostate ?

On connaît depuis longtemps les liens épidémiologiques entre la HBP et le PCa, mais des liens anatomiques, pathologiques et génétiques sont de plus en plus visibles (Alcaraz *et al.*, 2009). HBP et PCa

se ressemblent et existent souvent simultanément. Les oestrogènes et androgènes jouent un rôle important dans l'apparition de ces deux maladies. Et dans les deux cas, l'importance des processus inflammatoires devient de plus en plus évidente même si on n'a pas encore clairement démontré de lien de cause à effet jusqu'à présent (Botswick *et al.*, 2004).

La HBP n'est certes pas encore cataloguée comme précurseur du PCa, mais beaucoup de carcinomes de la prostate sont précédés d'une HBP (Alcaraz *et al.*, 2009). Des études d'autopsie montrent que la plupart des tumeurs de la prostate (83 %) se développent chez des hommes qui ont une HBP, indépendamment de l'âge du patient (Botswick *et al.*, 1992). Une HBP qui évolue vite va de pair avec un risque supérieur de PCa et avec un risque supérieur de PCa agressif à issue fatale (Alcaraz *et al.*, 2009). Le rythme de croissance de la HBP peut donc être un facteur de pronostic d'un PCa.

La plupart des PCa naissent dans la zone périphérique (68 %), seuls 24 % apparaissent dans la zone de transition, où se développent aussi la plupart des HBP (McNeal *et al.*, 1988; Guess, 2001). Par conséquent, c'est surtout le PCa qui apparaît dans la zone de transition qui pourrait être en rapport avec une HBP (Botswick *et al.*, 2004). Il est prouvé qu'à peu près un tiers des PCa de la zone de transition

apparaît dans les nodules de la HBP (Botswick *et al.*, 1992).

Il y a des liens de cause à effet entre la HBP et le PCa et le mode de vie et d'alimentation occidental qui favorise ces deux maladies par un milieu pro-inflammatoire qui stimule la croissance, il y en a aussi avec les répercussions directes de la HBP sur le milieu dans la prostate . La HBP favorise les processus inflammatoires et oxydatifs qui favorisent l'apparition d'un PCa (voir chapitre suivant). La prise suffisante d'antioxydants naturels est donc très importante, s'il existe déjà une HBP, pour prévenir un cancer de la prostate.

Même si une HBP n'est pas le stade préliminaire direct du cancer de la prostate, elle est un facteur de risque d'un développement rampant la plupart du temps assez lent d'une tumeur, à cause de ses répercussions pro-oxydatives et pro-inflammatoires dans la prostate.

2.5.4 Inflammations dans l'apparition de l'hyperplasie et du cancer de la prostate

Les facteurs inflammatoires et leurs médiateurs jouent un rôle important dans l'apparition des maladies chroniques de la prostate. Une prostatite chronique fait donc partie des facteurs qui contribuent au

développement d'une HBP et d'un PCa et représente aussi un lien possible entre les deux diagnostics.

De plus en plus d'études indiquent qu'il existe un lien étroit entre les processus inflammatoires et la croissance de la prostate (bénigne ou maligne) (par ex. Alcaraz *et al.*, 2009 ; Elkahwaji, 2013). Ainsi, des études épidémiologiques montrent des chevauchements entre prostatite et HBP. La Health Professionals Study US montre que des hommes souffrant d'une HBP ont eu 7,7 fois plus souvent une prostatite. Inversement, des hommes avec prostatite dans leurs antécédents avaient 3,4 fois plus souvent une HBP (Collins *et al.*, 2002). Une légère inflammation chronique est la forme la plus fréquente d'inflammation que l'on trouve chez les patients HBP cliniques (Fibbi *et al.*, 2000). En cas de PCa, on constate souvent une inflammation chronique dans la biopsie. L'atrophie inflammatoire (régression des tissus) est un précurseur possible d'une néoplasie intraépithéliale, un stade préliminaire du PCA (Elkahwaji, 2013).

Il peut y avoir inflammation dans n'importe quel tissu en réaction à des blessures traumatiques, infectieuses, post-ischémiques, toxiques ou auto-immunes. Elle devient chronique quand les facteurs de cause à effet continuent d'exister et que les mécanismes qui combattent l'inflammation ne fonctionnent pas. L'inflammation chronique stimule la division cellulaire, la sécrétion de cellules immunitaires, les cytokines et

les chimiokines, la formation excessive de radicaux libres ainsi que les enzymes actives protéolytiques, qui provoquent en synergie des dégâts cellulaires, des dégâts à l'ADN et une diminution des réparations à l'ADN. En outre, des facteurs de croissance sont sécrétés qui stimulent la croissance de la cellule et causent d'autres dégâts cellulaires et génomiques. Cela entraîne des dégâts tissulaires continuels, une croissance cellulaire incontrôlée et une instabilité génomique. C'est ainsi qu'une tumeur cancéreuse peut naître d'une inflammation chronique (Nelson *et al.*, 2004; Palapattu *et al.*, 2005; de Marzo *et al.*, 2003; Albini et Sporn, 2007). L'activité chronique de plusieurs cytokines a un lien avec l'apparition d'une HBP et d'un PCa (Elkahwaji, 2013). Une inflammation chronique fournit aussi un environnement qui favorise la progression d'une tumeur (de Marzo *et al.*, 2007).

Des dégâts cellulaires et les inflammations qui en découlent dans la prostate peuvent être provoqués par plusieurs facteurs. Parmi les agents pathogènes qui peuvent déclencher une prostatite, il y a des bactéries qui se transmettent sexuellement (par ex. chlamydia, gonocoques, trichomonases) ou pas (par ex. *E. coli*). Les virus que l'on a découverts dans la prostate sont entre autres plusieurs virus de l'herpès ou le papillomavirus humain (HPV) (Strickler et Goedert, 2001; Zambrano *et al.*, 2002).

Le reflux d'urine aussi favorise l'apparition d'une inflammation, puisqu'il provoque une irritation chimique. Les composants chimiques de l'urine, par ex. l'acide urique, peuvent avoir un effet toxique et endommager l'épithélium de la prostate (Kirby *et al.*, 1982 ; Isaacs, 1983). Dans la suite, des cytokines inflammatoires sont produites qui augmentent à leur tour l'afflux des cellules inflammatoires. Tout comme les agents pathogènes, le reflux d'urine peut augmenter l'intensité d'une inflammation chronique de la prostate.

Vous trouverez des informations plus pointues sur l'influence des processus inflammatoires sur l'apparition du cancer de la prostate au plus en avant.

2.5.5 Développement de la HBP et du PCa en Asie

A partir de 35 ans, la prévalence d'une HBP augmente en Allemagne de 15% par décennie. Presque 100% des nonagénaires ont une HBP au sens pathologique

Le Japon a été le premier pays asiatique à adopter mode de vie occidental. C'est pourquoi, les HBP et les PCa y ont beaucoup augmenté. La mortalité due au PCa se situe aujourd'hui entre celle de la Chine et des pays occidentaux.

La Chine a pris ce chemin nettement plus tard, mais avec un succès semblable – et pas seulement du point de vue économique : en 1991-1997, l'incidence de la HPB à l'institut urologique de l'université de Péking était de 18,5 %, en 1951-1960 elle n'était que de 7,6 % (Gu, 2000). Au début du siècle, pratiquement personne n'était concerné – maintenant le diagnostic frôle le niveau des pays occidentaux (Gu *et al.*, 1994).

Le diagnostic cancer de la prostate ne concernait que 0,6 % des patients urologiques en 1951-1960 à Péking, en 1991-1997, le chiffre était monté à 3,4 %. Par conséquent l'incidence de ces deux maladies augmente fortement en Chine, mais le PCa y est actuellement encore relativement rare (Gu, 2000).

L'alimentation traditionnelle, bonne pour la santé des Asiatiques a longtemps protégé les hommes des maladies de la prostate. Mais avec l'arrivée des habitudes occidentales, la fréquence de la HBP a beaucoup augmenté. Par rapport aux pays occidentaux, le taux de cancers de la prostate est encore faible, mais il va s'approcher lentement des valeurs occidentales. Car la combinaison moderne de riz avec de la viande, de la graisse, des produits laitiers et du sucre entraîne un engraissement anabolique semblable à celui qui a fait augmenter le volume de la prostate dans les pays occidentaux.

2.5.6 Traitement médicamenteux de la HBP et du PCa

Les androgènes jouent un rôle important dans l'apparition de la HBP et du PCa. A partir de la testostérone, l'enzyme 5-alpha-réductase forme de la dihydrostérone qui se lie au récepteur d'androgène et favorise ainsi la différenciation et la prolifération cellulaire dans la prostate et dans la HBP et le PCa (Carson et Rittmaster, 2003). Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase sont utilisés pour traiter le HBP et pour prévenir le PCa. De grandes études aléatoires contrôlées confirment l'effet du Dutasterid (Avodat) et du Finasterid (par ex. Proscar) dans l'amélioration du LUTS et la diminution du risque de progression de la HBP (Debruyne *et al.*, 2004; Mc Connell *et al.*, 1998). Un traitement avec du Finasterid allait aussi de pair avec une diminution des symptômes de la HBP et un risque relatif plus faible de 25 % de PCa dans les 7 ans (Thompson *et al.*, 2003).

Dans l'étude REDUCE, le traitement au Dutasterid a fait baisser le risque relatif de PCa de 22,8 % dans les 4 ans par rapport au groupe placebo. En outre, cela a réduit l'apparition de rétention aiguë d'urine (Andriole *et al.*, 2010). Mais le risque de cancer agressif de la prostate augmentait nettement dans les deux études: dans les années 3 et 4 de l'étude Dutasterid, 12 personnes ont développé un PCa de score Gleason 8-10, contre une seule dans le

groupe placebo. Cela doit être attribué en partie à un meilleur diagnostic en cas de diminution de la taille de la prostate. Toutefois la formation de 3beta-adiol cesse aussi à cause de la baisse du niveau de dihydrotestostérone par les inhibiteurs de la 5-alpha-reductase. 3beta-adiol joue un rôle protecteur important dans la régulation de l'épithélium de la prostate, ce qui pourrait expliquer le taux plus élevé de carcinomes de la prostate dédifférenciés, agressifs en liaison avec ces médicaments.

De nouvelles recherches de l'étude REDUCE avec du Dutasterid (Fowke *et al.*, 2014) et du Prostate Cancer Prevention Trial avec du Finasterid (Gong *et al.*, 2009) montrent que, surtout chez les hommes qui buvaient, le Finasterid et le Dutasterid n'avaient aucun effet dans la prévention de cancers de la prostate agressifs de grade élevé et qu'ils en augmentaient même nettement le risque: chez les hommes qui prenaient plus de 7 boissons alcoolisées par semaines pendant un traitement au Dutasterid, on a constaté un risque supérieur de 86% de développer un cancer de la prostate de grade élevé (Fowke *et al.*, 2014).

Dans l'étude Finasterid une consommation élevée d'alcool (≥ 50 g d'alcool par jour) et une forte consommation régulière (≥ 4 boissons alcoolisées par jour ≥ 5 jours par semaine) augmentaient le risque de carcinome de la prostate de grade élevé de 101 % et 117 % respectivement (Gong *et al.*, 2009). 50 g

d'alcool sont contenus dans environ 1,25 l de bière, 500 ml de vin ou 165 ml de vodka.

Le médecin qui se charge du contrôle de la valeur PSA, doit être informé de la prise de Dutasterid ou Finasterid parce que ceux-ci font baisser la valeur PSA et que cette valeur doit donc être interprétée autrement.

Les médicaments sont importants pour empêcher la progression naturelle de la HBP et peuvent probablement contribuer aussi à la prévention d'un PCa. Mais avec les médicaments, il y a toujours le risque d'effets secondaires et le fait qu'ils peuvent n'avoir aucun effet ou même être nocifs en cas de PCa chez les hommes qui ne changent pas leur mode de vie.

Par contre, un changement bien fait du mode d'alimentation et de vie n'a pas d'effets secondaires négatifs mais des effets très positifs sur la vitalité, le poids et la santé cardiovasculaire.

I Chapitre 3

Influence des hormones sur la cancérogenèse

Paradoxalement, le carcinome de la prostate androgéno-dépendant apparaît le plus souvent au moment de la vie de l'homme où l'influence de l'androgène est la plus faible et celle de l'œstrogène la plus forte. Cela montre bien l'influence particulière des oestrogènes dans la cancérogenèse du carcinome de la prostate. Avec l'âge, les concentrations d'oestrogène, qui activent le récepteur d'œstrogène ER-alpha, augmentent, alors que le niveau des substances typiques, qui activent le Er-beta protecteur, diminuent (3beta-Adiol, DHEA). Les isoflavones de soja et les polyphénols de grenade ont un effet protecteur, parce qu'ils activent le Er-beta et bloquent le Er-alpha (Jacob, 2008a). Les produits de dégradation fermentés des polyphénols de grenade ont même en très faibles quantités un effet anti-œstrogène et anti-proliférateur (Larrosa *et al.*, 2006)

3.1 Importance des androgènes pour la cancérogenèse

La croissance, la différenciation et la fonction de la prostate sont soumis à l'influence des androgènes dont l'effet est transmis par le complexe AR (Brinkmann *et al.*, 1999 ; Cude *et al.*, 1999 ; Cunha *et al.*, 2004). Sous l'influence de stéroïdes, des facteurs de croissance (par ex. l'Epidermal Growth Factor (EGF) développent des propriétés de prolifération cellulaire dans la prostate. On a montré dans l'expérimentation animale que les androgènes peuvent déclencher directement des carcinomes de la prostate chez les rats. L'androgène le plus important au niveau génétique est le testostérone-métabolite-dihydrotestostérone (DHT) formé par la 5-alpha-réductase à partir de la testostérone (voir fig. 6). La DHT module l'expression de gènes qui sont en rapport avec les androgènes (Griffiths *et al.*, 1995). La 5-alpha-réductase a donc une fonction clé dans le développement de la prostate. La force de l'activité de la 5-alpha-réductase, qui mène à la formation du DHT influence le risque d'apparition d'un carcinome de la prostate (Eaton *et al.*, 1999 ; Ross *et al.*, 1992). Inversement l'inhibition de cette enzyme réduit la concentration de DHT biologiquement actif. Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase sont utilisés dans le traitement du carcinome de la prostate.

L'effet potentiellement cancérogène de la testostérone elle-même est probablement dû au fait

que la testostérone est le précurseur quantitativement le plus important de l'estradiol chez l'homme. L'importance de l'estradiol pour la cancérogenèse sera discutée en détails dans le paragraphe suivant. Contrairement à la testostérone, la DHT ne peut pas être transformée en estradiol. Le DHT n'a entraîné de carcinome que chez 5 % des rats, mais la combinaison avec l'estradiol a fait monter l'apparition des tumeurs à 15 % (Bosland, 2005). L'effet pro-cancérogène du DHT est triplé par l'estradiol.

Le rôle de la testostérone est controversé. On peut lire sur les préparations de testostérone qu'elles ne doivent pas être utilisées en cas de carcinome de la prostate. La crainte que des niveaux élevés de testostérone ne stimulent la croissance du carcinome de la prostate provient entre autres d'observations montrant que les eunuques ne développent pas de carcinome de la prostate, comme l'ont montré les travaux de Huggins, Huggins et Hodges. En 1941, Huggins et Hodges ont montré l'effet thérapeutique d'une castration chez des hommes souffrant d'un carcinome avancé de la prostate et ont constaté chez un seul patient une progression clinique rapide sous administration de testostérone (Huggins et Hodges, 1941; Morgentaler, 2007). On a démontré par la suite que ces effets négatifs ne concernaient que les hommes castrés (Morgentaler, 2008). Il n'existe pas d'études officielles sur les eunuques et les carcinomes de la prostate. Mais une étude chinoise (Wu et Gu,

1991) a montré que la prostate de 26 eunuques n'était plus ou à peine palpable en moyenne 54 ans après la castration.

Dans une revue, *Imamoto et al.*(2008) en viennent à la conclusion que l'idée traditionnelle qui veut que des niveaux élevés de testostérone correspondent à un risque supérieur n'est pas étayée par des faits. Une méta-analyse de 8 études épidémiologiques prospectives n'a pas montré de différences significatives entre les taux d'androgène (y compris le DHT et la testostérone) et les taux d'œstrogène d'hommes qui avaient eu un cancer de la prostate par rapport au groupe de contrôle (*Eaton et al.*, 1999).

Le résultat d'une étude portant sur 17 049 homme est étonnant: le risque de carcinome agressif de la prostate diminuait presque de moitié en cas de doublement des niveaux sanguins de testostérone et d'androstendione (précurseur surrénal des androgènes et oestrogènes) et qu'il diminuait de 37 % en cas de concentration double de DHEA-sulfate. Des tendances linéaires semblables négatives mais non statistiquement significatives ont été observées pour la testostérone libre, l'estradiol et la globuline liant l'hormone sexuelle (SHBG) (*Severi et al.*, 2006). On n'a pas constaté d'augmentation du risque pour le carcinome de la prostate non-agressif en liaison avec les valeurs sanguines de ces hormones. Ces résultats ont un sens quand on pense que l'important en cas

de carcinome de la prostate c'est la synergie entre hormones et récepteurs : des taux élevés d'hormones mènent à une régulation à la baisse des récepteurs et inversement.

Dans une autre études avec 326 patients souffrant d'un cancer de la prostate des taux préopératoires faibles de testostérone corrént avec un stade pathologique avancé (Isom-Batz *et al.*, 2005). Une étude portant sur 2 254 patients étaient l'hypothèse qu'une testostérone sérique libre faible peut être un marqueur pour un cancer agressif de la prostate, surtout chez les patients qui ont un $PSA \leq 4$ ng/ml (D'Amico *et al.*, 2002). Pourtant une supplémentation en testostérone n'est surement pas une thérapie anti-âge générale. Dans une étude de Gaylis *et al.* (2005), on a établi chez 20 patients un lien l'apparition du cancer de la prostate et la supplémentation en testostérone. Chez les hommes castrés surtout chez qui, sous suppression d'androgène, le AR est souvent hypersensible, surexprimé ou muté, une supplémentation de testostérone pourrait entrainer une prolifération tumorale massive – semblable à l'observation de Huggins et Hodges mentionnée plus haut.

Expression du récepteur d'androgène en cas de carcinome de la prostate

Le AR joue un rôle central dans la cancérogenèse du carcinome de la prostate. Ceci est étayé par une

expérimentation animale dans laquelle un antagoniste de l'AR a presque complètement arrêté l'évolution d'un carcinome de la prostate dû à un cancérigène (résultats d'étude non publiés, mentionnés dans: Bosland, 2005).

Au stade inactif, le AR est lié à des protéines de choc thermique (HSP). Ce n'est que par la liaison de la DHT que se fait la dissociation des HSP et la liaison à l'ADN, ce qui provoque l'activation des gènes cibles de l'androgène et mène ainsi à la prolifération, au maintien de la cellule, à la sécrétion de PSA etc. Sous suppression de l'hormone surtout, la situation AR se modifie entre autres par surexpression ou hypersensibilité et mutation (Röpke *et al.*, 2004)

L'expression AR des cellules du cancer de la prostate varie et dépend du stade tumoral. Dans un carcinome habituel hormono-sensible, il se forme des cellules tumorales exocrines qui ont des similitudes biologiques avec le type de cellules sécrétoires dans le compartiment de différenciation de l'épithélium prostatique sain. En supprimant l'androgène, on peut les pousser à l'apoptose (hormono-sensible)

Au stade tumoral androgéno-insensible, l'AR est paradoxalement souvent surexprimé. A cause de cela, les cellules tumorales deviennent hypersensibles aux androgènes restants après suppression de l'androgène, qui ne peut plus déclencher l'apoptose

(hormono-réfractaire). Du point de vue de la biologie cellulaire, les cellules tumorales ressemblent à ce stade aux cellules basales de l'épithélium de la prostate.

Au stade avancé et androgéno-insensible, les «gènes spécifiques des cellules basales» dont l'expression est régulée à la baisse dans les stades précoces, sont en outre à nouveau exprimés. Par conséquent, le carcinome de la prostate androgéno-insensible reprend les propriétés biologiques des cellules basales ou des cellules souches de la prostate. La différence principale entre les cellules basales et les cellules du carcinome de la prostate hormono-réfractaire est la forte surexpression de l'AR, qui doit être comprise comme étant une contre-régulation à la suppression d'androgène (Bonkhoff et Remberger, 1996 ; Li *et al.*, 2004a).

On décrit des mutations dans le gène AR surtout en cas de carcinomes de la prostate métastatisés et hormono-réfractaires. Plusieurs hormones stéroïdiennes ont une plus grande affinité au AR muté, et provoque donc une activité transcriptionnelle supérieure et stimulent la prolifération (Röpke *et al.*, 2004).

Une étude de Montgomery *et al.* (2008) montre que les carcinomes métastatisés d'hommes castrés expriment plus les enzymes nécessaires à la synthèse de la testostérone et du DHT à partir du cholestérol.

Des tumeurs peuvent ainsi maintenir leurs niveaux d'androgène et activer les gènes cibles AR pour assurer leur survie. De cette façon, les carcinomes peuvent survivre malgré des taux sanguins très bas.

Cela montre d'une part que les carcinomes androgéno-indépendants non plus ne sont pas vraiment androgéno-indépendants, mais sont devenus indépendants de l'apport externe déficient d'androgène (en cas de thérapie de suppression de l'androgène). De nouveaux médicaments tels l'abiratérone et l'enzalutamide ont ici leur utilité. D'autre part, il est de plus en plus évident que chaque intervention extrême entraîne une contre-régulation. Plus les niveaux d'androgène sont bas, plus l'évolution des carcinomes plus agressifs « apparemment » androgéno-indépendants est forte.

Différenciation neuroendocrine dans le carcinome de la prostate

Bonkhoff et Fixemer (2004) décrivent la différenciation neuroendocrine du carcinome de la prostate comme étant un phénotype non reconnu et réfractaire à la thérapie : les cellules neuroendocrines (marqueurs : chromogranine A ; ChrA) sont en premier lieu androgéno-insensibles, puisqu'elles n'ont pas de AR. En outre, les cellules tumorales neuroendocrines sont résistantes à la radiothérapie conventionnelle. La masse principale des cellules tumorales ChrA-positives est donc potentiellement immortelle et par conséquent

réfractaire à la thérapie. Des expériences individuelles indiquent que l'hyperthermie transurétrale et les infusions très dosées en vitamine C sont efficaces contre les cellules ChrA-positives.

L'ampleur de la différenciation neuroendocrine (mesurable à l'expression du ChrA) ne cesse d'augmenter dans le cadre de la progression de la tumeur et de l'apparition de la résistance à l'androgène. On trouve les taux de l'expression ChrA et les valeurs sériques les plus élevés chez les patients souffrant de carcinomes androgéno-insensibles. Les cellules cancéreuses neuroendocrines prolifèrent lentement, mais nourrissent des tumeurs exocrines par des facteurs de croissance dans leur environnement. Les carcinomes neuroendocriniens peuvent se développer sous blocage hormonal après plusieurs années, sont très agressifs et s'accompagnent d'une forte montée du PSA. Sous blocage hormonal, des cellules de carcinomes neuroendocriniens peuvent se développer aussi à partir de cellules de carcinome PSA-positives

Dans le tableau, les différents types de cellules sont résumés avec les critères marqueurs, statut hormonal, pronostic et thérapie (voir tab. 1).

Types de cellules	marqueurs	Statut hormonal	pronostic	thérapie
Hormono-sensibles	Similitudes avec le type de cellule sécrétoire de l'épithélium sain de la prostate (modèle cytotkératine, production de PSA, récepteur d'androgène)	Androgéno-dépendant	Bon (en fonction du score Gleason et de la métastatisation)	En fonction des stades : active surveillance/ watchful waiting, prostatectomie, radiothérapie, blocage hormonal
Cellules souches	Similitudes avec les cellules basales de l'épithélium sain de la prostate (expression de par ex. erbB-2, erbB-3, HER2-nouveau, EGFR et Bcl-2)	Apparemment androgéno-indépendant ; forte hypersensitivité et/ou surexpression du récepteur d'androgène ; synthèse propre des androgènes	Mauvais	Opération utilisation hors AMM
Neuroendocrines	Chromogranine A	Réellement androgéno-indépendant	Mauvais	Opération

Tab. 1 : répartition grossière des types de cellules du carcinome de la prostate

3.2 Importance des oestrogènes pour la cancérogenèse

Influence du taux d'œstrogène

Même si le carcinome de la prostate est une tumeur androgéno-dépendante, l'importance des oestrogènes a été démontrée à de multiples reprises (Bosland, 2000). Leur cancérogénicité pour la prostate est démontrée dans le modèle animal. Ils potentialisent les propriétés cancérigènes de la testostérone : en cas de traitement à long terme avec de la testostérone et de l'estradiol ou du diethylstilbestrol, les rats développent un carcinome de la prostate dans 100 % des cas (Bosland *et al.*, 1995)

Des études épidémiologiques suggèrent un lien direct entre niveau d'œstrogène et risque de cancer de la prostate. Les Etats-Uniens noirs ont des taux sériques d'estradiol supérieurs à ceux des Etats-Uniens d'origine caucasienne et, avec une incidence de 181 pour 100.000 habitants, une incidence presque 2 fois plus grande de carcinomes de la prostate (Rohrmann *et al.*, 2007). Par contre, les Japonais ont des niveaux sanguins d'œstrogène très bas et une incidence très basse de carcinome de la prostate (6,7 pour 100.000) (De Jong *et al.*, 1991). L'étude déjà mentionnée sur une cohorte de 17.049 hommes n'a pas montré de lien entre les taux sanguins d'estradiol et un carcinome de la prostate (Severi *et al.*, 2006). Ce qui est décisif, ce ne sont pas les niveaux sanguins mais les rapports

individuels d'androgènes, d'oestrogènes, de phyto-oestrogènes assimilés dans l'alimentation et l'état des récepteurs. Chez les hommes plus âgés, chez qui le risque de cancer augmente beaucoup, l'équilibre androgène/oestrogène se modifie psychologiquement de jusqu'à 40 % en faveur des oestrogènes (HO *et al.*, 2006a).

Influence de la biotransformation – transformation toxique des oestrogènes en cancérogènes

Les enzymes de phase 1 de la superfamille des cytochromes P450 transforment les oestrogènes en oestrogènes 2-hydroxy- et 4-hydroxy catechol et leurs (semi) quinones qui font partie des cancérogènes génotoxiques puissants. Les semiquinones déploient leur génotoxicité par leur caractère radical et provoquent en outre du stress oxydatif (Cavalieri *et al.*, 2000; Jefcoate *et al.*, 2000), les quinones réagissent avec les bases ADN en adduits à l'ADN. Ces métabolites génotoxiques des oestrogènes sont détoxiqués par des enzymes de phase 2 telle la catéchol-O-méthyl transférase (COMT). L'enzyme de phase 2 glutathion-S-transférase détoxique les quinones, capture les semiquinones et autres radicaux libres et limite ainsi l'ampleur des dégâts cellulaires oxydatifs. Une série de découvertes expérimentales prouve que l'équipement enzymatique individuel, surtout l'équilibre des enzymes de phase 1 et 2, est

déterminant pour la pathogenèse des tumeurs. Cet équilibre enzymatique est régulé au niveau génétique (expression) d'une part, mais peut d'autre part être influencé aussi via la nourriture (activité). C'est pourquoi les substances végétales qui activent les enzymes de phase 2 et inhibent les enzymes de phase 1 sont importantes pour la chimio-prévention. Ces effets sont déjà connus pour les flavonoïdes, ils sont supposés et en partie démontrés pour les polyphénols de grenade.

Deux récepteurs d'œstrogène différents

L'effet des oestrogènes est transmis *via* les deux récepteurs d'œstrogène ER-alpha et ER-beta. Jusqu'à la moitié des années 1990, on ne connaissait que le ER-alpha, mais en 1996 Jan-Ake Gustafson a découvert le ER-beta qui est différent du Er-alpha en structure, effet et répartition dans les tissus

Le Er-alpha prédomine dans le foie et l'utérus; le Er-beta dans les os, l'intestin, les parois vasculaires et la prostate. Dans les seins, les ovaires et le cerveau, ces deux sous-types sont à égalité. Les récepteurs d'œstrogène font partie de la classe des récepteurs hormonaux nucléaires et possèdent 6 domaines (A-F). Les différences entre les deux sous-types Er-alpha et ER-beta sont évidentes dans le domaine A/B (fonction d'activation transcriptionnelle indépendante du ligand) et dans le domaine F (domaine de liaison au ligand) (Kuiper *et al.*, 1996), ce qui entraîne des

effets biologiques très différents. Alors que l'estradiol et l'estrone endogène se lient de la même façon aux deux récepteurs, les phyto-oestrogènes végétaux ont généralement une plus forte affinité pour le ER-beta.

A l'intérieur de la prostate aussi, les modèles d'expression dans les différents types de tissus et les fonctions biologiques des sous-types ER varient nettement. Dans l'épithélium sécrétoire, le ER-beta domine alors que le ER-alpha est surtout exprimé dans le stroma et dans une moindre mesure dans la couche de cellules basale. Dans le stroma, les oestrogènes provoquent la libération de facteurs de croissance, qui entraînent la prolifération de l'épithélium (Imamov *et al.*, 2005) via le ER-alpha. Cela octroie au ER-alpha des missions de stimulation de la croissance et de la prolifération alors que le ER-beta transmet des effets d'inhibition de la prolifération et de différenciation.

L'importance du récepteur d'oestrogènes alpha dans la prostate

Le ER-alpha est le récepteur d'oestrogènes le plus important dans la couche de cellules basales et le stroma, où il stimule la synthèse des facteurs de croissance. En cas de transformation maligne de l'épithélium de la prostate, l'expression du ER-alpha se déplace au niveau mRNA toujours dans l'épithélium sécrétoire (Bonkhoff *et al.*, 1999). Parmi les différents gènes régulés par le ER-alpha, le récepteur de progestérone est un des marqueurs les plus importants

de la prolifération cellulaire régulée par l'œstrogène dans les tumeurs hormono-dépendantes. Dans un carcinome de la prostate, l'expression du récepteur de progestérone évolue parallèlement à celle du ER-alpha (Bonkhoff *et al.*, 2001). L'expression du récepteur de progestérone est la plus marquée dans les carcinomes de la prostate hormono-réfractaires et métastatisés.

L'expression renforcée du Er-alpha et du récepteur d'oestrogènes dans l'épithélium est un événement plus tardif dans la progression tumorale du carcinome de la prostate que dans celle du cancer du sein et corrèle avec le score Gleason et le stade pathologique. Par conséquent, le ER-alpha agit comme un oncogène, qui est surexprimé lors de la transformation maligne de l'épithélium de la prostate et peut donc transmettre ainsi l'effet cancérigène des oestrogènes sur l'épithélium sécrétoire de la prostate (Bonkhoff *et al.*, 1999). Le blocage du ER-alpha est un point de départ rationnel dans la prévention du carcinome de la prostate. C'est ce que montrent aussi les premiers résultats cliniques (par ex. Price *et al.*, 2006) sur l'effet préventif de l'antagoniste du ER-alpha, le Toremifen. Les polyphénols de grenade aussi ont un effet antagoniste au ER-alpha. L'expression du ER-alpha et du ER-beta peut être influencée par plusieurs substances oestrogènes. Les oestrogènes renforcent l'expression du ER-alpha mais font baisser celle du ER-beta. Cela favorise le développement de lésions hyper-, dys- et néoplastiques de la prostate

adulte (HO *et al.*, 2006b). Par contre dans l'utérus de souris à qui on avait enlevé les ovaires, l'agoniste à l'ER-beta, la génistéine et les SERMs (selective estrogen receptor modulator) tels le tamoxifen et le toremifen ont fait augmenter l'expression du ER-beta. La génistéine et l'anti-œstrogène ICI (Faslodex) ont en outre fait baisser l'expression du ER-alpha (Wu *et al.*, 2007)

La situation ER semble donc aussi dépendre de stimuli externes et peut être orientée dans une direction proliférative via le ER-alpha et anti-proliférative via le ER-beta. Vu l'alimentation occidentale actuelle et l'obésité (une forte part de graisse corporelle favorise la biosynthèse de l'œstradiol), les œstrogènes très efficaces comme le 17-beta-œstradiol qui stimulent le ER-alpha et favorisent ainsi la prolifération de l'épithélium de la prostate, sont prédominants.

L'importance du récepteur d'œstrogènes beta dans la prostate

Le ER-beta existe dans 5 isoformes (ER-beta 1-5), qui ont des fonctions différentes et sont réparties différemment dans les tissus. Le ER-beta 1 est la seule isoforme fonctionnelle et est la seule qui forme des homodimères. On a montré que les ER-2, 4 et 5 forment des hétérodimères avec le ER-beta et peuvent donc renforcer la transduction du signal du ER-beta 1. Mais ces effets renforcés dépendent du ligand: l'œstradiol et les œstrogènes

synthétiques (par ex. le diethylstilbestrol, le bisphénol A) induisent l'homodimérisation du ER-beta ainsi que l'hétérodimérisation avec les ER-beta 2,4 ou 5 alors que les phyto-oestrogènes (par ex. génistéine, Apigénine) ne provoquent que des homodimères ER-beta 1 à activité de transactivation oestrogénique faible. (Leung *et al.*, 2006)

Dans les cellules hormono-réfractaires PC3 du carcinome de la prostate, on a mesuré des valeurs élevées de l'isoforme ER-beta 2, dans les cellules hormono-réfractaires DU 145 des valeurs extrêmement élevées de l'isoforme ER-beta 5. Dans toutes les lignées de cellules du carcinome, la concentration de l'isoforme ER-beta1, qui est la seule à former des homodimères classiques à activité de transactivation oestrogénique faible, est faible. Cela laisse supposer que dans les cellules du carcinome de la prostate on en arrive à une plus forte formation d'hétérodimères ER-beta qui ont une activité de transactivation oestrogénique supérieure à celle des homodimères (Leung *et al.*, 2006). Il est probable que la modification du modèle de répartition des isoformes ER-beta est la raison pour laquelle la fonction de suppression de la tumeur du ER-beta semble reculer dans les cellules du carcinome de la prostate.

Jusqu'à présent, le ER-beta est traité la plupart du temps comme « un » récepteur et on ne tient pas compte des répercussions probablement différentes

des différentes isoformes et de leurs hétérodimères. Ces réflexions préalables doivent relativiser quelque peu l'exposé suivant sur l'effet général et spécifique à la prostate du ER-beta.

Dans le modèle animal, des agonistes sélectifs du ER-beta ont montré des effets anti-inflammatoires en cas de maladies intestinales inflammatoires chroniques, d'arthrite, d'endométriose (Harris, 2006). Les processus inflammatoires jouent un rôle important dans la cancérogenèse et l'apparition des maladies de la vieillesse et de l'artériosclérose. dans l'expérimentation animale et cellulaire, le ER-beta transmet des effets anti-proliférateurs et anti-inflammatoires (Koehler *et al.*, 2005) en cas de cancer du sein et dans la prostate. Ces résultats montrent que le ER-beta est important tant dans la prévention que dans la thérapie des maladies de la vieillesse, du système cardiovasculaire et du cancer (Koehler *et al.*, 2005).

Le ER-beta est impliqué dans la formation d'enzymes protectrices antioxydantes et protège ainsi indirectement du stress oxydatif. Les enzymes protectrices antioxydantes, telles les enzymes de phase II, la chinone-réductase et la glutathion-S-Transférase, jouent un rôle important dans la détoxification des radicaux libres et des quinones, qui apparaissent dans les réactions de phase I à partir de substrats tels par exemple les métabolites

d'estradiol. Des effets semblables se sont manifestés pour l'expression de la glutathion-S-transférase (Montano *et al.*, 2004). Dans les cellules du cancer du sein, des phyto-oestrogènes sélectifs de l'ER-beta réduisent les dégâts oxydatifs à l'ADN induits par l'estradiol, mais on note en même temps une augmentation dépendante du Er-beta de l'expression de la chinone-réductase (Bianco *et al.*, 2005). Alors que le ER-alpha soutient la prolifération et la croissance et favorise ainsi l'apparition de tumeurs hormono-dépendantes, le ER-beta transmet la différenciation cellulaire et protège donc des tumeurs. Le ER-beta transmet ses effets protecteurs en modulant la transduction du signal (Lindberg *et al.*, 2003) mais aussi l'expression du ER-alpha.

Beaucoup d'éléments indiquent que le ER-beta est le ER essentiel dans la prostate, qu'il agit comme suppresseur de la tumeur et a un effet protecteur anti-proliférateur et de différenciation (Imamov *et al.*, 2005). Une expérience de suppression du ER-beta chez des souris montre ce qui suit : si on réinjectait aux mutants avec carcinome de la prostate le gène ER-beta au moyen d'adénovirus, l'invasion et la croissance des cellules du carcinome de la prostate régressaient. Dans les cellules qui exprimaient exagérément le ER-beta, l'apoptose se déclenchait alors qu'il y avait un taux plus faible d'apoptose dans la prostate des souris chez qui on avait supprimé le ER-beta

Dans un épithélium de la prostate sain, le ER-beta est clairement un suppresseur de la tumeur, mais ce rôle se modifie probablement dans le carcinome de la prostate – soit à cause d’une diminution de l’expression du ER-beta ou parce que sa fonction de suppresseur de la tumeur régresse (Fixemer *et al.*, 2003). Bonkhoff et ses collaborateurs partent de l’idée que le ER-alpha et Er-beta forment des hétérodimères dans les carcinomes de la prostate hormono-réfractaires (Fixemer *et al.*, 2003), mais le ER-alpha proliférateur semble être le partenaire dominant. Ceci est confirmé par des analyses au niveau de la biologie moléculaire (Li *et al.*, 2004b) et indique qu’au stade hormono-réfractaire, le Er-beta perd son effet anti-proliférateur à cause de la formation d’hétérodimères avec le ER-alpha et que l’effet proliférateur du Er-alpha domine. Des analyses de la prostate immature de souris suggèrent qu’il existe aussi une relation entre l’expression du ER-beta et le récepteur d’androgène (AR) (Weihua *et al.*, 2002): les concentrations de l’Ar sont plus forte et l’expression du ER-beta moindre dans les cellules prolifératrices de la prostate ventrale immature, alors que le rapport est inversé dans des cellules non –prolifératrices. En cas d’absence du ER-beta, on en arrive probablement ou bien à une augmentation du mRNA du AR ou à une diminution de sa dégradation

Le 3beta-Adiol est l’agoniste endogène le plus important du ER-beta et joue un rôle

important dans la régulation de l'épithélium de la prostate. Il se forme dans la prostate à partir de la dihydrotestostérone sous l'influence de l'enzyme 3beta-Hydroxysteroiddehydrogenase (17 HSD 3). (voir fig. 6, p.). Dans une prostate humaine en bonne santé, les concentrations du métabolite de l'androgène sont nettement plus élevées que celles de l'estradiol (Voigt et Barsch, 1986). Contrairement à l'estradiol, qui se lie avec la même affinité au ER-alpha et Er-beta, le 3beta-adiol qui a une plus faible affinité montre une légère préférence pour le récepteur ER-beta. Mais en ce qui concerne l'activité intrinsèque, la sélectivité est beaucoup plus grande : dans l'analyse ERE-Luciferase (ERE = estrogen responsive element), le 3beta-Adiol a fait monter pour une même concentration l'activité de promoteur ERE du Er-beta plus fort que l'estradiol qui a une bien plus forte affinité. Malgré une affinité plus faible pour le ER-beta, le 3beta-Adiol a montré un effet plus fort que l'estradiol. Le 3beta-Adiol lie et bloque simultanément le ER-alpha, mais a un effet extrêmement faible en ce qui concerne l'activité de promoteur ERE du Er-alpha (Pak *et al.*, 2005). **Pour le profil d'efficacité du 3beta-Adiol, cela signifie qu'il s'agit principalement d'un agoniste du Er-beta et d'un antagoniste du Er-alpha et qu'il représente ainsi un facteur de protection anti-proliférateur, endogène important.** Une étude indique en outre que le 3beta-Adiol joue probablement un grand rôle comme complexe avec le ER-beta dans

la régulation de l'expression AR et empêche une croissance épithéliale excessive (Weihua *et al.*, 2001). Finalement la synergie entre le Er-alpha, le Er-beta, le récepteur de progestérone et d'androgène et leurs isoformes, ligands et co-activateurs est très complexe. De nombreuses recherches sont encore nécessaires surtout en ce qui concerne les isoformes du Er-beta, leurs modèles de répartition variables et leur mode d'action pendant la cancérogenèse. On ne sait pas si on peut expliquer une telle synergie complexe et très dynamique de telle sorte qu'il en résulte des conséquences évidentes pour le patient et sa biologie tumorale individuelle et complexe. En fin de compte il n'y aura pas de réponse valable pour tous, un malade et un carcinome de la prostate n'est pas l'autre. Les phyto-oestrogènes tels les isoflavones de soja peuvent prévenir le cancer de la prostate et probablement aussi son hyperplasie bénigne.

En tant que médecin et personne concernée, on devrait toujours penser que la biologie de la tumeur change énormément en cas de cancer de la prostate métastatisé avancé surtout sous anti-hormonothérapie et que normalement des substances saines telles les isoflavones (Kurahashi *et al.*, 2007) ont dans certaines circonstances un effet paradoxal et peuvent stimuler la croissance de la tumeur. La thérapie doit aussi s'adapter à la nature individuelle de la biologie tumorale au cours de l'évolution de la maladie. C'est pourquoi le succès des substances naturelles, surtout

des phyto-oestrogènes très dosés, et le succès des modifications de leur prise devraient être mesurés à la dynamique du PSA.

Le tableau qui suit offre une vue d'ensemble des différents types de cellules et de tissus de la prostate humaine et des propriétés des récepteurs à l'état physiologique et pathologique (tab. 2).

Type de cellule	Épithélium sécrétoire	Cellules basales	Stroma (tissu conjonctif)
Apparition	Compartment de différenciation	Compartment de prolifération	
Propriétés	Secrète du PSA Hormono-sensible Androgéno-dépendant	Type de cellules souches	
Récepteur d'androgène (AR)	Androgéno-dépendant	Androgéno-indépendant mais réceptif à l'androgène	Présent
Récepteurs d'œstrogène (ER-alpha, Er-beta)	Pas de ER-alpha Forte expression du ER-beta (agit comme suppresseur de la tumeur, anti-proliférateur et stimulant la différenciation, empêche l'hyperplasie de l'épithélium sécrétoire) Equilibre de AR et Er-beta	ER-alpha (agit comme oncogène : proliférateur, bloque la différenciation Faible expression du Er-beta (anti-proliférateur, différenciation) Équilibre de AR, Er-alpha et Er-beta	Le ER-alpha stimule la prolifération de l'épithélium via des facteurs de croissance
cancérogenèse	Augmentation de l'expression du Er-alpha et de l'AR, diminution de l'expression du Er-beta Déplacement de l'activité de prolifération de la couche de cellules basales à la couche de sécrétion	Les cellules du carcinome de la prostate hormono-réfractaires reprennent les propriétés des cellules souches des cellules basales	

I Table des matières

Le lien entre l'hyperplasie de la prostate, la prostatite chronique et le cancer de la prostate	5
L'hyperplasie de la prostate	11
L'inflammation dans le développement de l'hyperplasie et du cancer de la prostate	15
La composition de l'urine est un indicateur de la bonne santé ou d'une maladie	19
Le lien entre le cancer de la prostate et la perte de cheveux	25
L'hyperacidité favorise la progression du cancer.	29
Comment contrôler le développement de la prostatite et du cancer de la prostate	31
Des composants qui fonctionnent.	37
Bibliographie.	49

ANNEXE 1	57
Votre taux de PSA est élevé - Que faire ?	57
Comment faut-il aborder de manière constructive le test PSA ?	57
Mais comment aborder de manière constructive le test PSA ?	58
Le test PSA	60
PSA élevé? Pas de panique, c'est généralement une hyperplasie et/ou une inflammation.	62
Élévation du taux de PSA due à une prostatite chronique (bactérienne)	63
Comment doit-on procéder concrètement ? ..	76
Lorsque l'élargissement et l'inflammation de la prostate n'expliquent pas le taux de PSA .	81
Des substances végétales pour une prostate saine	82
La formule du cancer de la prostate.	84



ANNEXE 2	93
Der Prostatakrebs-Kompass.	93
Chapitre 1	95
Cancer de la prostate, l'un n'est pas l'autre. ..	95

Chapitre 2	107
Problèmes de prostate, une maladie de civilisation?	107
2.1 Situation, structure et fonction de la prostate	107
2.2 Prostatite et prostatodynie	111
2.3 Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)	113
2.4 Lower Urinary Tract Syndrome (LUTS)	115
2.5 Le cancer de la prostate, une maladie de civilisation	116
2.5.1 C'est d'abord le ventre qui grandit, puis la prostate, puis souvent un carcinome	116
2.5.2 Syndrome métabolique et cancer de la prostate	119
2.5.3 Augmentation du volume de la prostate comme stade préliminaire du cancer de la prostate?	123
2.5.4 Inflammations dans l'apparition de l'hyperplasie et du cancer de la prostate	125
2.5.5 Développement de la HBP et du PCa en Asie.	128
2.5.6 Traitement médicamenteux de la HBP et du PCa.	130

Chapitre 3133

Influence des hormones sur la cancérogenèse133

3.1 Importance des androgènes pour la
cancérogenèse134

3.2 Importance des œstrogènes pour la
cancérogenèse143

