



HAL
open science

Exposition précoce aux toxiques et déséquilibres nutritionnels : l'inflammation et les lésions précancéreuses de la prostate

Katia Gharieb

► **To cite this version:**

Katia Gharieb. Exposition précoce aux toxiques et déséquilibres nutritionnels : l'inflammation et les lésions précancéreuses de la prostate. Biologie moléculaire. COMUE Université Côte d'Azur (2015 - 2019), 2017. Français. NNT : 2017AZUR4125 . tel-01728989

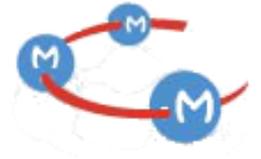
HAL Id: tel-01728989

<https://theses.hal.science/tel-01728989>

Submitted on 12 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Ecole Doctorale 85 Sciences de la Vie et de la Santé
Unité de recherche : Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire

THESE DE DOCTORAT

Présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Science de la Vie et de la Santé

de

L'UNIVERSITE COTE D'AZUR

Par

Mme. GHARIEB KATIA

**Exposition Précoce aux Toxiques et Déséquilibres Nutritionnels :
L'inflammation et les Lésions Précancéreuses de la Prostate**

Soutenance le lundi 11 décembre 2017

Devant le jury composé de :

Jean-François MICHIELS, Professeur, - Praticien Hospitalier, Hôpital Pasteur - CHU de Nice Président

JIMENEZ Clément, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Eylau-Unilable Paris Rapporteur

CERALINE Jocelyn, Maître de conférences à l'universités de Strasbourg - Praticien Hospitalier, Rapporteur

MAUDUIT Claire, Maître de conférences à l'universités de Claude Bernard Lyon 1 - Praticien Hospitalier, Examineur

BENAHMED Mohamed, Directeur de recherche - INSERM C3M Unité 1065 - Nice Directeur de thèse

Remerciements

Ce travail a été initié au sein de l'équipe 5 du laboratoire de recherche INSERM Unité 1065, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M), dirigée par le Dr Mohamed Benahmed.

J'adresse mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance au Dr C. Jimenez et au Dr J. Céraline pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Je tiens à remercier le Pr Jean-François Michiels d'avoir accepté de présider le jury. Je remercie également le Dr C. Mauduit pour sa participation au jury.

Je tiens à remercier le Dr Mohamed Benahmed de m'avoir accueilli dans son laboratoire pour effectuer ma thèse. Je le remercie pour m'avoir initié à la thématique des perturbateurs endocriniens et pour m'avoir laissé entrevoir le monde de la recherche dans son équipe. À son contact j'ai pu acquérir l'autonomie et je l'espère, l'esprit scientifique critique qui me seront nécessaires tout au long de ma carrière professionnelle.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au Dr Claire Mauduit qui a également joué un rôle clé pendant ma thèse. Je tiens à lui exprimer ma gratitude pour sa disponibilité de chaque instant, son aide précieuse et ses conseils durant les expérimentations et de la préparation de ma thèse. Une grande merci Claire.

Je remercie le Dr Mme. Ainouche qui m'a accueilli dans son équipe où j'ai effectué mon premier stage en France. J'ai appris avec elle les premières étapes des manipulations à l'université de Rennes. Merci Mme Ainouche et surtout je ne peux pas oublier toutes les personnes avec qui j'ai travaillé et en particulier Solenne qui m'a aidé à comprendre toutes les petites choses et elle était toujours prêt à m'expliquer avec patience (A la syrienne qui parle un peu le français).

Je remercie le Dr A. Baranger qui m'a accueilli dans son équipe où j'ai passé mon deuxième stage. Vraiment c'était une des meilleures périodes de ma résidence en France au niveau scientifique et humain. Merci Dr Baranger et surtout je ne peux pas oublier les personnes avec qui j'ai travaillé notamment Jean-Philippe Riviere (je ne peux oublier tes larmes quand je suis partie) et Ahmed Hajri.

Je remercie tout naturellement mes collègues de l'équipe 5 du C3M qui m'ont aidé tout au long de cette thèse et sans qui ce travail ne serait pas ce qu'il est : Lilia – Rachel – Wafa

Lilia la fille la plus douce et la plus gentille que j'ai rencontré dans ma vie... depuis mon arrivée au laboratoire tu étais toujours avec moi moralement. Et merci beaucoup pour ton aide dans la correction de la thèse... Vraiment merci Lilia et gros bisous 😊

Un grand merci à Rachel, vraiment tu es une super collègue. Je ne peux oublier toutes les motivations que tu m'as donnée pendant les moments de déprime et de doutes, ni ta gentillesse et bienveillance envers moi comme si j'étais ta petite sœur. Merci pour ton soutien et surtout pour tous les Western blot que tu as fait. Et bien sûr sans ton aide ça aurait été trop compliquer d'arriver à la fin de ma thèse. Gros merci Rachel et gros bisous.

A Wafa (mon binôme de paillasse !). Tu as été une super collègue et amie tout au long de ce travail de thèse. Je ne sais pas comment aurait été la thèse sans toi. Chaque jour j'ai pu compter sur ton aide précieuse. Au moment où j'écris ces remerciements, je me remémore : toutes les aventures qu'on a eues ensemble, les rires, les moments agréables et surtout les milliards de papiers que tu m'as aidé à faire. Tu resteras pour toujours mon amie et plus que ça, Merci pour ton aide et ton soutien dans les moments de doutes..... Bisouuuuuus

A ma famille,

حبيبي وعمري هادي شريك حياتي لولا إصرارك أنى كفى ما كنت قدرت أتحمل
البعد ذبحنا بس بكلامك الحلو (ضلي اضحكي.... يا عسل يلي كلك سحر) ودعمك كنت دائما تشجعني ... شكرًا ل أنك تحملتني بفترات
التوتر بكل تعصبي وخلق الطالع

انشالله كانن هدول أصعب ٧ سنين ب حياتنا انشالله ما عاد نقترف يا قلبي.... ربي يخلي لي بك ونقدر نكفي سوا المشوار ♥

كنتكوت حياتي وعمري كاترينا شكرًا لأنك ب حياتي صار للحياة نكهة ثانية بوجودك و قدرت أتحمل الغربة ... لولاك يا ماما ما قدرت كفي
♥.....

والشكر ما بنتهي ممكن نكتب كلمات بس مستحيل نعبر عن كلشي حاسينو

شكرًا ل عيلتي الحلوة الي محظوظة فيها وشكرا لكل يالي بحبني وشكرًا ل رفات المدرسة ولرفقات الجامعة شكر خاص الي قضيت معهم أجمل
خمس سنين بحياتي

وشكرًا للرب ع كلشي

Table des matières

Table des matières	1
Table des illustrations	5
Liste des abréviations	9
Résumé de thèse	15
Avant propos	19
Introduction	23
Chapitre I : Tractus genital mâle	25
Anatomie	25
Généralités.....	25
La prostate	26
Composition histologique	28
L'épithélium prostatique	29
Le stroma prostatique	31
Interaction épithélium–mésenchyme	31
Fonctions prostatiques	32
Contrôle neuroendocrinien de la prostate	33
La biosynthèse des androgènes	33
Le récepteur des androgènes (AR).....	35
Les œstrogènes.....	39
Les récepteurs des œstrogènes (ER).....	41
Chapitre II : Le cancer de la prostate	47
Les données épidémiologiques	47

Origine du cancer de la prostate	48
Facteurs de risque du cancer de la prostate	52
Age	53
Antécédentes familiaux	53
Facteurs éthiques, environnementaux et géographiques	56
Facteurs alimentaires	57
Expositions aux perturbateurs endocriniens	58
Diagnostic et dépistage du cancer de la prostate	58
Le toucher rectal	59
Le dosage de PSA	59
La classification du cancer	61
La classification TNM	62
La gradation et le score de Gleason	63
Les traitements	66
La prostatectomie radicale	66
La radiothérapie	66
L'hormonothérapie	67
La chimiothérapie	70
Chapitre III : Les perturbateurs endocriniens	71
Les définitions des perturbateurs endocriniens (PEs)	71
Les différents types de PEs	72
Les composés naturels	73
Les substances chimiques synthétiques	76
Les sources d'expositions	83
Les cibles et les mécanismes d'actions des PEs	85
Les cibles des PEs	85
Les mécanismes d'action	86
Les effets des PEs sur le système reproducteur mâle	93
Les composés naturels	94
Les substances chimiques synthétiques	97
Exemples des PEs ayant une activité anti-androgénique	103
Chapitre IV : Les maladies non transmissibles	108

Généralités.....	108
La programmation des maladies non transmissibles : DOHaD.....	110
Les mécanismes.....	112
Chapitre V : Le déséquilibre nutritionnel	114
Généralités.....	114
Les principaux facteurs nutritionnels impliqués dans le cancer de la prostate	114
Les graisses alimentaires	114
Produits laitiers, calcium et vitamine D	115
Le soja	116
Fruits et légumes	116
Thé vert.....	118
Minéraux et vitamines	118
Les viandes rouges.....	119
Quantité totale d'énergie absorbée et adiposité	120
Chapitre VI : L'inflammation et cancer de la prostate	124
Généralités.....	126
Inflammation et initiation du cancer	124
Microenvironnement tumoral et inflammation	125
Le processus inflammatoire.....	125
Les inducteurs.....	126
Les senseurs	127
Les médiateurs.....	128
Les tissus cibles.....	129
Dérégulation de la réponse inflammatoire : exemple de l'inflammasome NLRP3.....	129
Inflammation et le cancer de la prostate.....	132
Inflammation et le cancer de la prostate : l'hypothèse de l'atrophie inflammatoire proliférative (PIA)	134
Changements génomiques somatiques dans la PIA	135
Voies moléculaires modifiées dans la PIA.....	136
L'immunobiologie de l'inflammation de la prostate	137

Les gènes d'inflammation.....	138
RNASEL (Ribonucléase L), MSR1 (Macrophage Scavenger Receptor1)	138
TLR (Toll-like Receptor)	139
MIC1 (Macrophage Inibitory Cytokine 1)	141
IL1RN (Interleukin-1 Receptor Anagonist)	141
Autres gènes liés à l'inflammation.....	142
Objectifs	145
Résultats.....	149
Discussion	189
Conclusion et Perspectives	201
Bibliographie.....	205

Table des illustrations et tableaux

Figure 1 : Structure de l'appareil reproducteur masculin.....	25
Figure 2 : Localisation de la prostate dans le carrefour uro-génital.....	26
Figure 3 : Anatomie zonale de la prostate selon McNeal (coupe sagittale)	27
Figure 4 : Anatomie zonale de la glande prostatique chez le rongeur.....	28
Figure 5 : Histologie d'une glande prostatique.....	29
Figure 6 : Relation entre le stroma et les cellules épithéliales.....	32
Figure 7 : Schéma simplifié de la biosynthèse de la testostérone.....	34
Figure 8 : Locus du gène du récepteur des androgènes sur le chromosome X et représentation schématique de l'organisation structurale du gène et de la protéine.....	36
Figure 9 : Mode d'action des androgènes sur les récepteurs aux androgènes.....	38
Figure 10 : Actions non-génomiques des androgènes.....	39
Figure 11 : Structure du gène et des protéines des récepteurs aux œstrogènes.....	42
Figure 12 : Modèles d'action sur la prostate.....	44
Figure 13 : Résumé des mécanismes locaux de signalisation des œstrogènes.....	45
Figure 14 : Effets des récepteurs aux œstrogènes et de l'aromatase dans la prostate normale et pathologique.....	46
Figure 15 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer de la prostate de 1980 à 2012 en France métropolitaine.....	47
Figure 16 : L'origine cellulaire et l'évaluation du cancer de la prostate.....	51
Figure 17 : Évolution de l'incidence des cancers de la prostate dans différents pays d'Europe par tranche d'âge.....	53
Figure 18 : Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancer de la prostate.....	54
Figure 19 : Localisations confirmées ou possibles des gènes intervenant dans la carcinogenèse prostatique.....	55
Figure 20 : Les différents cas de cancer des hommes dans le monde.....	56
Figure 21 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate par pays estimés en 2002.....	57
Figure 22 : Les stades du cancer de la prostate.....	62
Figure 23 : Système de Gleason.....	65

Figure 24 : Homologie de structure de certains phyto-œstrogènes avec 17-β-œstradiol (E2).....	74
Figure 25 : Structure de la zéaralénone.....	76
Figure 26 : Structure du DES.....	78
Figure 27 : Structure du bisphénol A.....	78
Figure 28 : Structure chimique des composés œstrogéno-mimétiques purs utilisés dans les modèles expérimentaux : Le 17β-œstradiol, l'œstradiol benzoate et l'éthinyl œstradiol.....	80
Figure 29 : Représentation simplifiée des voies d'action des œstrogènes.....	81
Figure 30 : Structure de la vinclozoline.....	82
Figure 31 : Structure des PCBs.....	82
Figure 32 : L'analyse de paquet de céréales pour le petit déjeuner.....	84
Figure 33 : Les différents PE existants dans les bouteilles plastiques.....	85
Figure 34 : Représentation schématique des glandes endocrines chez la femme (à gauche) et chez l'homme (à droite)	86
Figure 35 : Mécanismes épigénétiques.....	89
Figure 36 : Exposition fœtale aux perturbateurs endocriniens environnementaux et cancers hormo-dépendants.....	93
Figure 37 : Effets pléiotropiques de la génistéine.....	95
Figure 38 : Structure de la ZEA, et des différents métabolites.....	96
Figure 39 : Répartition des maladies non transmissibles (MNT, NCDs) selon leur mortalité totale.....	109
Figure 40 : Les données épidémiologiques en 2012 ont montré que les NCDs prédominent dans les pays à revenus élevés et qu'en 2030 prédomineront également dans les pays à faibles revenus.....	110
Figure 41 : Le concept de DOHaD : la reprogrammation épigénétique.....	111
Figure 42 : Représentation schématique du tissu adipeux et de sa composition cellulaire.....	122
Figure 43 : La libération de PAMPs et DAMPs à partir d'îlots microencapsulés.....	126
Figure 44 : Modèle simplifié du récepteur Toll-like (TLR), du récepteur de la lectine de type C (CLR), du récepteur de type NOD (NLR) et des voies de signalisation du récepteur activé par la protéinase (PAR).....	128
Figure 45 : Membres de la famille des protéines NLRs humaines.....	130
Figure 46 : Les voies d'inflammasome de NLRP3.....	132
Figure 47 : Modèle cellulaire et moléculaire de progression précoce du néoplasie prostatique.....	135

Figure 48 : Causes et conséquences d'une inflammation prostatique chronique.....	143
Tableau 1 : Les différentes molécules utilisées en France pour traiter les cancers de la prostate par hormonothérapie en première et/ou seconde ligne.....	69
Tableau 2 : Les xénoestrogènes, hormones stéroïdes utilisées dans l'élevage, médicaments à usage humain ou vétérinaire, produits chimiques à usage industriel ou agricole, substances naturelles (phyto-œstrogènes ou produits fongiques).....	73
Tableau 3 : Classification des PEs synthétiques les plus étudiés.....	77
Tableau 4 : Insecticides ayant une activité PE et leurs effets.....	98
Tableau 5 : Pesticides ayant une activité PE et leurs usages.....	99
Tableau 6 : Effets des PEs sur le cancer de la prostate, le risque et la mortalité.....	107
Tableau 7 : Représentation des produits qui augmentent ou diminuent le risque de CaP.....	123
Tableau 8 : Propriétés des motifs de reconnaissance des récepteurs.....	127
Tableau 9 : Ligands exogènes et endogènes des TLR.....	141

Liste des abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AGPI	Acides Gras Polyinsaturés
AhR	Aeyl Hydrocarbon Receptor
AICR	American Institute for Cancer Research
AMACR	Alpha-Methylacyl-CoA Racemase
AR	Androgen Receptor
ARE	Androgen Response Element
ASC	Apoptosis-Associated Speck-like protein
ATBC	Alpha-Tocopherol Betacarotene
ATR	Atrazine
Bcl-2	B-Cell lymphoma 2
BIR	Baculovirus Inhibitor of apoptosis protein Repeat
BPA	Bisphenol A
BPH	Benign Prostatic Hyperplasia
CAFs	Fibroblastes Associés au Cancer
CaP	Cancer de la Prostate
CASP1	Caspase1
CCL2	Chemokine Ligand
CLRs	C-type Lectin Receptors
COSV	Composés Organiques Semi-Volatiles
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer
CSCs	Cancer stem cells
DAMPs	Damaged-Associated Molecular Patterns
DBD	DNA binding domain
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane

DES	Diéthylstilbestrol
DHA	Acide Docosahexaénoïque
DHT	5 α -Dihydrotestérone
DJA	Dose Journalière admissible
Dnmt3a/3b	DNA Methyltransferases
E2	17 β -œstradiol
EB	Estradiol Benzoate
EDC	Endocrine Disruptor Chemical
EE	Ethinyl Œstradiol
EFSA	Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
EFSA	European Food Safety Authority
EGF	Epidermal Growth Factor
EPA	Acide Eicosapentaénoïque
EPA	Environmental Protection Agency
ER	Estrogen receptors
ERE	Estrogen Response Element
ERK1/2	Extracellular signal-regulated kinases
ERSPC	European Randomised study of Screening for Prostate Cancer
EZH2	Enhancer of Zeste Homolog 2
DOHaD	Developmental Origin of Health and Diseases
f PSA	Forme libre du PSA
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblast Growth Factor
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotrophin Releasing Hormone
GSTP1	Glutathione S-Transferase P1
HCA	Acide Hétérocyclique
HDPE	Polyéthylène Haute Densité
HFD	High Fat diet

HGF	Hormone Growth Factor
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen – antigen D Related
Hoxa10	Homeobox A
HPC	Cancers Héritaires de la Prostate
HSP	Heat Shock Protein
HSP60	Heat shock proteins 60
IFNg	Interferon Gamma
IGF	Insulin growth factor
IGF-I	Insulin-like growth factor I
IL12	Interleukine 12
IL18	Interleukine 18
IL-18 BP	Interleukin-18 Binding Protein
IL1b	Interleukine 1 beta
IL1RN	Interleukin-1 Receptor Antagonist
ISUP	International Society of Uro-Pathology
JAK	Janus kinase
LBD	ligand binding domain
LDPE	Polyéthylène Basse Densité
LH	Luteinizing hormone
LHRH	Hormone de Libération de la lutéinostimuline
LRR	Domaine Riche en Leucine
LTA	Acide Lipotéichoïque
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
Mbd2	Methyl-CpG Binding Domain proteins
MCF-7	Michigan Cancer Foundation – 7
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MIC1	Macrophage Inhibitory Cytokine 1
MSQ	Métaplastique Squameuse
MSR1	Macrophage Scavenger Receptor 1

MXC	Methoxychlor
NFκB	Nuclear Factor-Kappa B
NLRs	NOD-Like Receptors
NLS	Nuclear Localization Sequence
NOD	Non-Obese Diabetic
NTD	N-terminal domain
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
P450arom	P450 aromatase
P450scc	Cholesterol Side-Chain Cleavage Enzyme)
P63	Tumor Protein 63
PAHs	Hydrocarbones Aromatiques Polycycliques
PAI	Proliferative Inflammatory Atrophy
PAMPs	Pathogen-Associated Molecular Patterns
PAP	Prostate Acid Phosphatase
PBDE	Polybromodiphényléthers
PC	Prostate Crâniale
PCA3	Prostate Cancer Antigen 3
PCaP	Predisposing for Prostate Cancer
PCB	Polychlorobiphényles
PEs	Perturbateurs Endocriniens
PET	Polyéthylène Téréphtalate
PFOA	Acide Perfluorooctanoïque
PG1	Prostate cancer susceptibility Gene 1
PHI	Prostate Health Index
PI3-K	Phosphoinositide 3-Kinase
PIA	Proliferative Inflammatory Atrophy
PIN	Prostatic Intraepithelial Neoplasia
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian

PLD	Prostate Dorso Latérale
PP	Polypropylène
ppm	Partie Par Million
PR	Progesterone Receptor
Pro PSA	Précurseur inactif du PSA
PRR	Pattern-Recognition Receptors
PSA	Prostate Specific Antigen
PTEN	Phosphatase and TENsin homolog
PTHrP	ParaThyroid Hormone related-Protein
PV	Prostate ventrale
PVC	Polychlorure de Vinyle
PYD	Pyrin Domains
REDUCE	Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events
RLRs	RIG-I-Like Receptors
RNASEL	Ribonucléase L
ROS	Reactive Oxygen Species
RP	Récepteur de la Progestérone
RR	Risque Relatif
RT	Récepteurs des hormones Thyroïdiennes
SCID	Severe Combined Immunodeficiency
SCOOP	Scientific Co-operation on Questions relating to Food
SELECT	Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
Src	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase
STAT	signal transducers and activators of transcription
T	Testostérone
t PSA	Forme total du PSA
TAMs	Macrophages Associés à la Tumeur

TCDD	Tétrachlorodibenzo-p-dioxine
TGF	Transforming Growth Factor
TLRs	Toll-Like Receptors
TNFα	Tumor Necrosis Factor alpha
TNM	Tumeur, ganglion, Métastase
TP53	Tumor Protein 53
TR	Toucher Rectal
TR	Thyroid hormone receptor
t-TDI	Temporary Tolerable Daily Intak
TXNIP	Thioredoxin-Interacting Protein
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	World health statistics
ZEA	Zearalenone

Résumé de thèse

RESUME DE LA THESE

Les maladies chroniques de l'adulte (maladies cardiovasculaires, cancers, maladies respiratoires et diabète) tuent chaque année dans le monde 38 millions de personnes dont 16 millions avant l'âge de 70 ans. Jusqu'aux années 1990, l'origine de ces pathologies étaient associée au style de vie de l'individu : consommation de tabac, d'alcool, inactivité physique et régime alimentaire déséquilibré. Depuis l'élaboration du concept de DOHaD, identifiant les origines développementales de la santé et des maladies, de nombreuses données montrent que les maladies chroniques de l'adulte ont, en partie, une origine très précoce pendant la période péri conceptionnelle (*in utero*, premières années de la vie). L'exposition, à cette période, à des déséquilibres alimentaires, des toxiques, des produits chimiques synthétiques perturbant les hormones endogènes (perturbateurs endocriniens, PEs) impacterait l'organisme en développement via des modifications épigénétiques qui retiennent la mémoire des facteurs environnementaux auxquels sont soumis les individus. Toutefois, les phénotypes et les mécanismes impliqués sont encore loin d'être décryptés. Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressée aux effets développementaux sur la prostate. En effet, le cancer de la prostate (CaP) est la deuxième cause de cancer et la 5^e cause de mort par cancer dans le monde. Les données de la littérature montrent que les déséquilibres alimentaires (régime riche en graisse) et les PEs œstrogène-mimétiques sont des facteurs de risque pour ce cancer.

Nous avons développé un modèle expérimental de rats (jeunes adultes, 90 jours post-natal) exposés pendant la gestation jusqu'au sevrage à un régime riche en graisse (HFD, 60% de graisses), ou à un estrogène (estradiol benzoate, EB) pendant la période néonatale, ou bien à la combinaison des deux, pour explorer les effets sur la prostate (lobe ventral). L'exposition péri natale à l'EB ou à la combinaison EB+HFD diminue le poids de la prostate adulte. Cette anomalie est associée à une inflammation de la prostate modérée (HFD), importante (EB) ou massive (EB+HFD). L'infiltrat est composé essentiellement de macrophages et de lymphocytes T. Cette inflammation est associée à une augmentation dans la prostate du taux de cytokines pro-inflammatoires TNF α , CCL2/MCP1 (EB) mais aussi IL-6 (EB+HFD) ainsi qu'à une dérégulation de l'inflammasome NLRP3. NLRP3 est activé de façon chronique puisque l'on observe une sur expression de ses substrats IL-1 β et IL-18.

En conclusion, nous montrons que l'exposition péri conception à un estrogène ou à la combinaison HFD+EB programme des lésions prostatiques chez l'animal adulte. Chez l'homme, il est suggéré que des lésions inflammatoires chroniques (atrophie proliférative inflammatoire) seraient, comme pour d'autres organes, une première étape vers le début de la carcinogenèse. Ainsi, notre modèle expérimental permettrait l'étude des étapes précoces de la tumorigenèse prostatique.

ABSTRACT

Non-communicable diseases (NCDs) including cardiovascular diseases, cancers, respiratory diseases and diabetes kill 38 million people worldwide every year, 16 million of them before the age of 70. Until the 1990s, the origin of these pathologies was associated with the lifestyle of the individual: consumption of tobacco, alcohol, physical inactivity and an imbalanced diet. Since the development of the concept of DOHaD, identifying the developmental origins of health and disease, number of evidence showed that NCDs have, in part, an early origin during the peri-conception period (in utero, first years of life). Exposure during this period to food imbalances, toxic chemicals, synthetic chemicals disrupting endogenous hormones (endocrine disruptors, EDCs) may impact the developing body through epigenetic changes imprinted by the environmental factors to which individuals are exposed. However, the phenotypes and mechanisms involved are still far from being decrypted. During this thesis, we focused on developmental effects on the prostate. In fact, prostate cancer (PCa) is the second leading cause of cancer and the fifth leading cause of death by cancer in the world. Data from the literature shows that dietary imbalances (High Fat Diet, HFD) and estrogen-like EDCs are risk factors for this cancer.

We developed an experimental model of rats (young adults, 90 days postnatal) exposed during pregnancy until weaning to HFD (60% fat), or estrogen (estradiol benzoate, EB) during the neonatal period, or a combination of both, to explore the effects on the prostate (ventral lobe). Peri-natal exposure to EB or EB+HFD reduces the weight of the adult prostates. This abnormality is associated with low (HFD), moderate (EB) or massive (EB+HFD) prostate inflammation. The infiltrate is composed mainly by macrophages and T lymphocytes. Inflammation is associated with an increase in the prostate of pro-inflammatory cytokines TNF α , CCL2 / MCP1 (EB) but also IL-6 (EB+HFD) as well as a deregulation of the NLRP3 inflammasome. NLRP3 is chronically activated since its substrates IL-1 β and IL-18 were over expressed.

In conclusion, we show that peri-conception exposure to an estrogen or HFD+EB combination programs prostatic lesions in adult animals. In men, it is suggested that chronic inflammatory lesions (proliferative inflammatory atrophy) would, as for other organs, be a first step towards the onset of carcinogenesis. Thus, our experimental model is relevant for the study of the early stages of prostatic tumorigenesis.

Avant-propos

Avant-propos

Les maladies chroniques (Non-Communicable Diseases, NCDs) tuent chaque année dans le monde 38 millions de personnes dont 16 millions avant l'âge de 70 ans (WHO 2015). Les NCDs sont, dans l'ordre d'incidence croissante, les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies respiratoires et le diabète. Les causes identifiées sont associées au style de vie de l'individu : consommation de tabac, d'alcool, l'inactivité physique et un régime alimentaire déséquilibré (WHO 2015).

Dans les années 1980, une révolution dans la compréhension des NCDs a été initiée avec les travaux de l'épidémiologiste anglais, David J. Barker. A partir de données épidémiologiques montrant qu'un faible poids de naissance était associé à un sur risque de maladies cardiovasculaires et de syndrome métabolique, D.J. Barker étaya son hypothèse : les conditions dans lesquelles un individu débute sa vie, dès la période intra-utérine influence sa santé pour toute sa vie. (Barker, 1995; Barker, 2007). Les intenses recherches qui ont découlées de ces travaux pionniers montrent que les maladies chroniques de l'adulte sont non seulement liées au style de vie de l'individu mais aussi à son environnement lors de son développement (période péri conception, enfance).

Parallèlement, depuis les années 1990, les travaux de Theo Colborn, zoologiste et épidémiologiste américaine, ont identifié les effets néfastes de certaines molécules chimiques produites par l'homme, modifiant le système hormonal : les perturbateurs endocriniens (PE). En effet, nous vivons dans un monde où les produits chimiques issus de l'activité humaine deviennent une part importante de notre vie quotidienne : pesticides, retardateurs de flammes, additifs dans les plastiques dont certaines molécules sont présentes dans la boisson ou la nourriture, cosmétiques. Certains, ayant une activité PE, interfèrent avec les processus de développement de l'homme et de la faune sauvage. Les PE représentent un défi car leurs effets dépendent à la fois de la durée, du niveau et de la période

d'exposition ([WHO 2012](#)). Une période particulièrement sensible aux effets des PE, est la période péri-conception et l'enfance.

Actuellement, ces deux concepts se rejoignent, englobés sous la notion de DOHaD (Developmental Origin of Health and Diseases). La survenue de maladie chronique à l'âge adulte sera conditionnée, en partie, par l'environnement et les expositions auxquels l'individu est soumis pendant son développement et les premières années de vie. Les cibles communes évidentes entre NCDs et PE sont les systèmes reproducteurs, dont la prostate. Le cancer de la prostate (CaP) est la deuxième cause de cancer et la 5^e cause de mort par cancer dans le monde. La carcinogenèse est associée à de multiples facteurs comme l'âge, l'alimentation, l'hérédité et l'environnement. Toutefois, les mécanismes déterminant l'initiation du CaP restent encore mal connus, même si l'inflammation chronique, comme il a été démontré pour d'autres cancers, contribuerait à la naissance mais aussi à la croissance tumorale.

Pour apporter des données au concept de DOHaD en prenant pour exemple le cancer de la prostate, nous avons choisi de développer un modèle expérimental d'exposition conjointe à un PE et un déséquilibre nutritionnel pendant la période péri conceptionnelle et d'examiner les effets à l'âge adulte sur la prostate.

Introduction

CHAPITRE I: TRACTUS GENITAL MALE

1. Anatomie

a) Généralités

L'appareil reproducteur mâle (figure 1) est constitué: de deux testicules (ou gonades mâles), des voies excrétrices (canaux efférents, épидидymes, canaux déférents) permettant la sécrétion des spermatozoïdes vers l'extérieur, des glandes annexes (vésicules séminales, prostate et glandes de Cowper) sécrétrices du liquide qui permet de constituer, avec les spermatozoïdes, le sperme et du tractus uro-génital, formé par l'urètre (prostatique, périnéal et pénien) qui s'ouvre à l'extérieur par le méat urinaire.

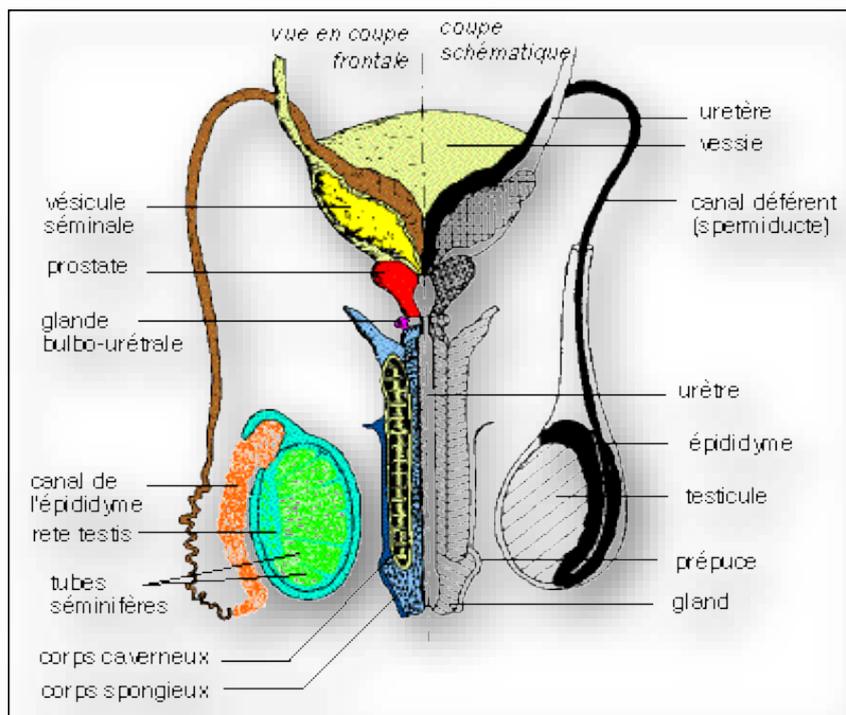


Figure 1 : Structure de l'appareil reproducteur chez l'homme. (D'après : <http://pst.chez-alice.fr/svtiufm/vie.htm>).

b) La prostate

L'organisation anatomique de la prostate a fait l'objet de nombreuses études au cours du siècle dernier. Après la description des lobes prostatiques par Lowsley (Lowsley, 1915), le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par McNeal (McNeal, 1968).

La prostate humaine a une morphologie compacte sans lobe distinct. Située sous la vessie, en avant du rectum, elle est au carrefour uro-génital et est traversée par l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs (figure 2).

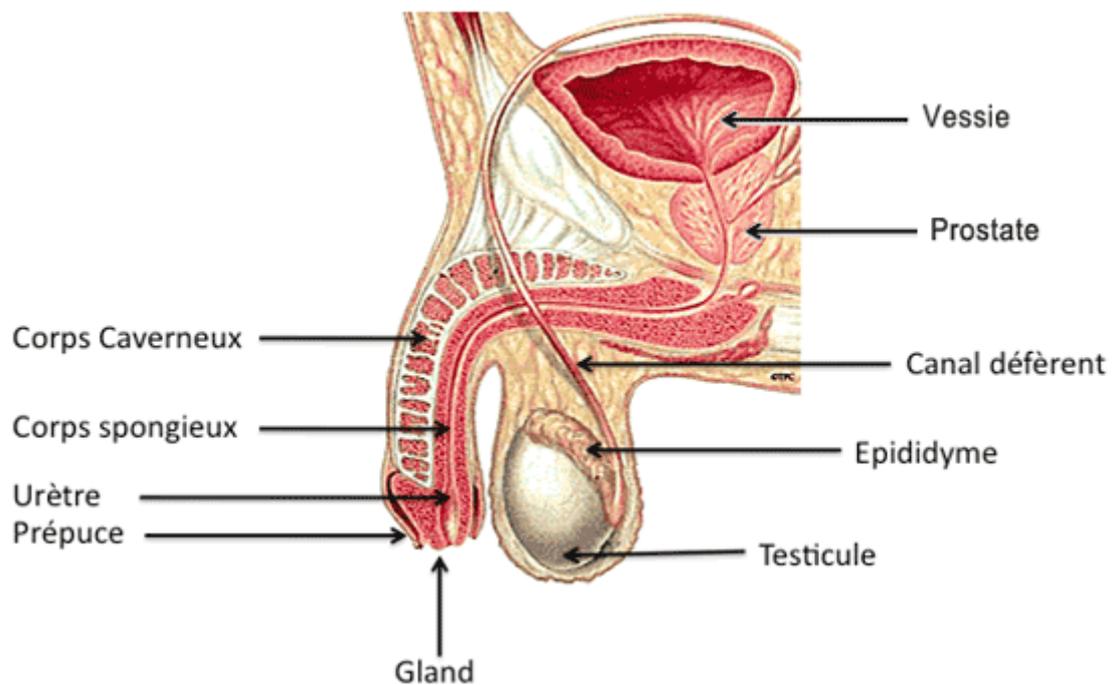


Figure 2 : Localisation de la prostate dans le carrefour uro-génital.

(D'après : <http://www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/traitement-par-laser-de-lhypertrophie-benigne-de-la-prostate-adenome-de-la-prostate.html>).

Elle a une taille et une forme équivalentes à celle d'une châtaigne, soit 4 cm sur 2,5 cm pour un poids d'environ 20 g. L'organisation de la prostate humaine adulte est généralement décrite en 4 zones selon McNeal (McNeal, 1981) (figure 3), 3 zones glandulaires et 1 zone non glandulaire.

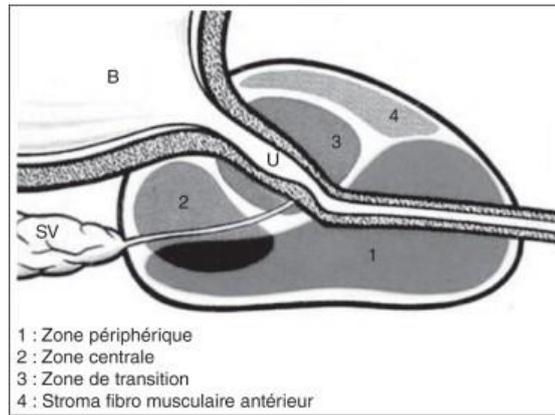


Figure 3 : Anatomie zonale de la prostate selon McNeal (coupe sagittale). (D'après : McNeal, 1981).

- La **zone périphérique**, la partie la plus large contenant 75% du tissu glandulaire de la prostate. Cette zone en forme de fer à cheval présente de petits acini ronds avec des cellules au noyau foncé, petit et en position basale de la cellule.
- La **zone centrale** dont les glandes sont larges et complexes avec de nombreuses papilles, bordées par un épithélium pseudo-stratifié.
- La **zone de transition**, ne représentant que 5% du tissu glandulaire.
- La 4^{ème} zone non glandulaire correspond au **stroma fibro-musculaire**. Elle constitue un tiers de la prostate et est essentiellement constituée de tissu musculaire lisse et de tissu fibreux dense.

Bien que ne présentant pas de capsule anatomiquement parlant, la prostate est limitée par un ensemble de couches compressées de tissu musculaire lisse.

La description faite par McNeal a permis de mettre en évidence les caractéristiques topographiques en pathologie prostatique (McNeal, 1988): la zone périphérique est communément la région où se développe les adénocarcinomes alors que la zone de transition, bien que petite, est le site initiateur des hyperplasies bénignes de la prostate (BPH, Benign Prostatic Hyperplasia).

Chez les rongeurs, la prostate se développe en trois parties distinctes (figure 4) :

- La **partie ventrale bilobée (PV)**, antérieure à l'urètre,
- la **partie dorso latérale (PLD)**,
- et la **partie crâniale (PC)**, également appelée antérieure ou coagulante.

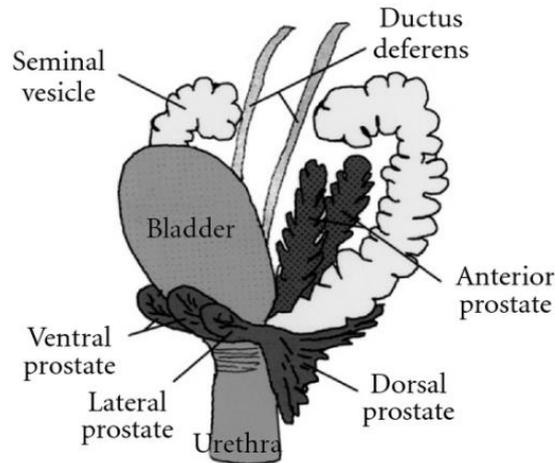


Figure 4 : Anatomie zonale de la glande prostatique chez le rongeur. (D'après : Valkenburg and Williams, 2011).

2. Composition histologique

La prostate est constituée de deux couches histologiques principales : le tissu glandulaire, correspondant à un épithélium unistratifié, entouré par le stroma fibro-musculaire. Ils sont séparés l'un de l'autre par une lame basale (figure 5).

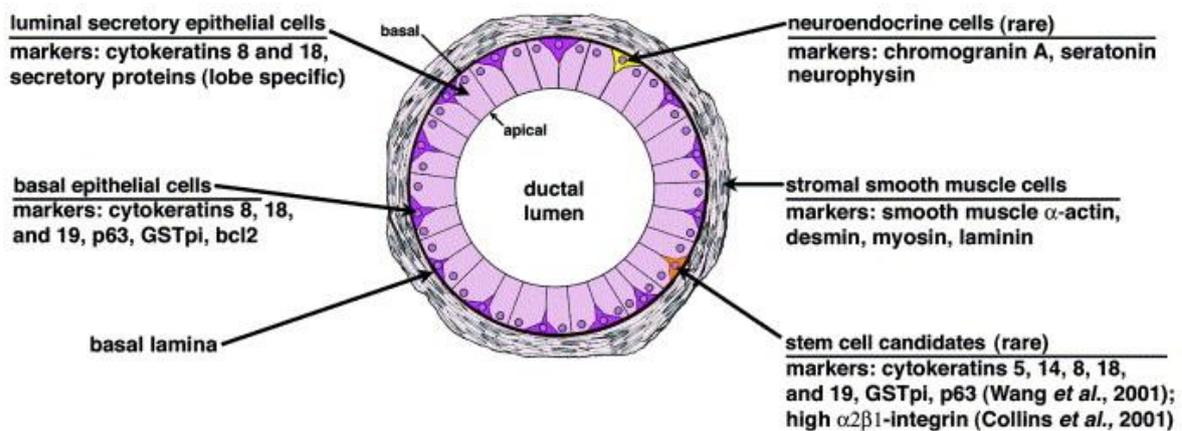


Figure 5 : Histologie d'une glande prostatique : les différents types cellulaires constituant la glande prostatique sont représentés avec les marqueurs spécifiques à chaque type cellulaire. (D'après : Marker *et al.*, 2003).

a) L'épithélium prostatique

Les glandes prostatiques matures comprennent trois types de cellules principales : les cellules épithéliales basales, les cellules épithéliales sécrétrices et les cellules neuroendocrines. Un dernier type de cellule, les cellules intermédiaires sont une transition entre les cellules épithéliales basales et les cellules sécrétrices.

i. Les cellules épithéliales basales

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

ii. Les cellules épithéliales intermédiaires

Ces cellules constituent une population hétérogène exprimant une combinaison de marqueurs communs aux cellules épithéliales basales et sécrétrices. Elles sont donc un état intermédiaire entre les cellules non différenciées, que sont les cellules basales et les cellules différenciées, à savoir les cellules sécrétrices. Des analyses histochimiques ont permis de caractériser deux types de cellules intermédiaires en fonction des cytokératines qu'elles expriment : celles qui expriment les cytokératines 5, 14 et 18 (van Leenders et al., 2000) et celles qui expriment uniquement les cytokératines 5 et 18 (Verhagen et al., 1988 ; Xue et al., 1998; van Leenders et al., 2000). Ces dernières sont identifiées aussi bien au niveau basal que luminal: elles représentent les cellules intermédiaires migrant de la lame basale à la lumière de la glande qui se différencient par la perte de leur cytokératine 14 (Long et al., 2005). D'autres cytokératines sont exprimées par ces cellules dont la cytokératine 19, c'est la seule cytokératine spécifique des cellules intermédiaires (Wernert et al., 1987 ; Hudson et al., 2001 ; Fry et al., 2000).

iii. Les cellules épithéliales sécrétrices

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

iv. Les cellules neuroendocrines

Les cellules neuroendocrines sont peu nombreuses et éparpillées entre la lame basale et la lumière de la glande. Si certains suggèrent que ces cellules dérivent des cellules souches de la lame basale (Bonkhoff, 1998 ; Xue et al., 1997; Xue et al., 1997), d'autres pensent qu'elles sont d'origine neuronale (Aumüller et al., 1999). Elles sont androgéno-indépendantes (Abrahamsson, 1996) et sont considérées comme étant non prolifératives. En effet, ce sont des cellules différenciées n'exprimant ni

récepteur aux androgènes (AR), ni Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) (Krijnen et al., 1993; Xue et al., 1997). Ces cellules jouent probablement un rôle dans la croissance et la différenciation durant le développement prostatique et seraient impliquées dans la carcinogenèse (di Sant'Agnesse, 1998 ; Sciarar et al., 2003). Elles sont principalement caractérisées par l'expression de la chromogranine A (Huttner et al., 1991).

b) Le stroma prostatique

Le stroma est constitué d'un enchevêtrement de fibroblastes et de cellules musculaires lisses. Grâce à leur contraction, les cellules musculaires assurent l'évacuation du liquide prostatique. Le stroma comprend également des cellules endothéliales, dendritiques, nerveuses et quelques lymphocytes (Marker et al., 2003). Toutes ces cellules, exceptés les fibroblastes, expriment l'AR et donc sont dites androgéno-dépendantes (Prins et al., 1991).

La couche stromale a la même composition chez les rongeurs que chez l'humain ; toutefois, le stroma est plus épais dans la prostate humaine car le ratio cellules stromales/cellules épithéliales dans la prostate humaine est plus important que dans la prostate des rongeurs.

c) Interaction épithélium–mésenchyme

Les interactions entre le stroma et l'épithélium sont très importantes dans le maintien de la balance entre la prolifération, la différenciation et l'apoptose (Long et al., 2005). Le principal androgène agissant dans la prostate est la 5 α -Dihydrotestérone (DHT). Elle est essentielle dans la stimulation et la production de facteurs de croissance dans le stroma. La DHT se lie aux AR des cellules stromales et favorise la libération des facteurs de croissance qui agiront directement sur les cellules épithéliales promouvant ainsi leur différenciation (Planz et al., 1998), (figure 6). Au moins 8 familles de facteurs de croissance sont produites par le stroma pour réguler les cellules épithéliales parmi lesquelles TGF (Transforming Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor), IGF (Insulin-like Growth Factor), EGF (Epidermal Growth Factor) et les HGF (Hormone Growth Factor). Parmi les facteurs de croissance favorisant la croissance épithéliale, on trouve les FGF-7 et -10, l'EGF, le TGF- α ; et les IGF-

I et -II. TGF- β et HGF, quant à eux inhibent la croissance épithéliale. Le stroma sécrète également de la prolactine, de la PTHrP (ParaThyroid Hormone related Protein) et de l'adrénaline pour réguler l'état physiologique des cellules épithéliales (Untergasser et al., 2001 ; Blomme et al., 1998).

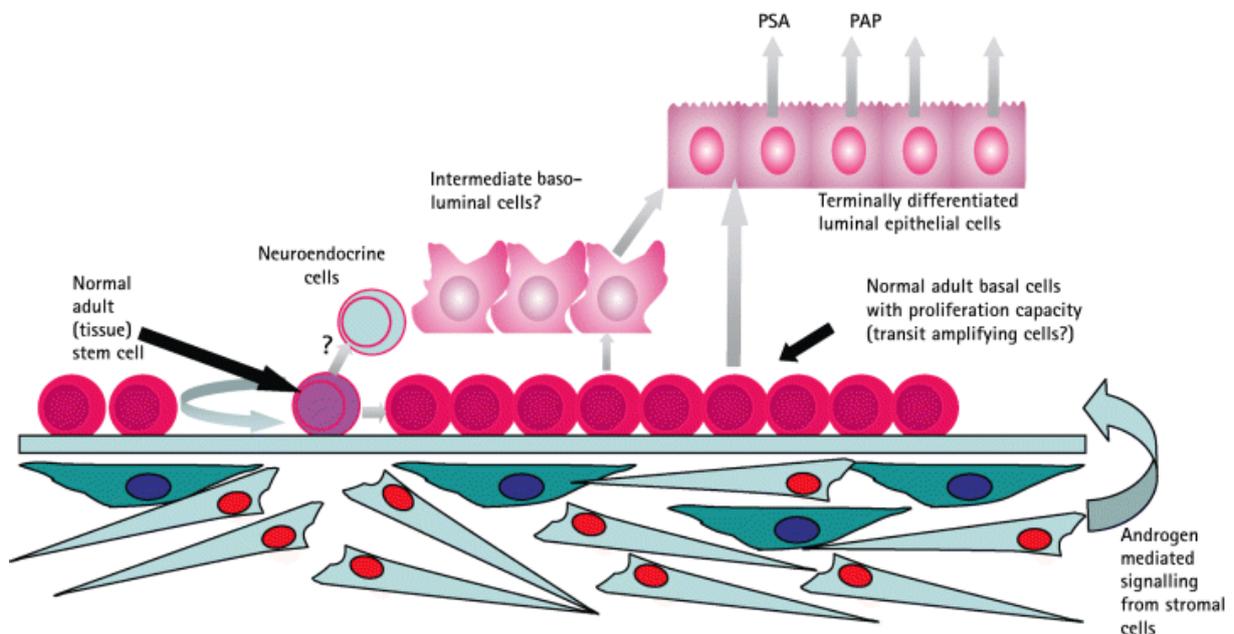


Figure 6 : Relation entre le stroma et les cellules épithéliales. (D'après : Maitland and Collins, 2005).

3. Fonctions prostatiques

La prostate a deux fonctions :

- Elle participe à la formation du sperme par la sécrétion et le stockage du liquide séminal. Ce liquide séminal est constitué de nombreuses enzymes dont la PAP (Prostate Acid Phosphatase) et le PSA. Le PSA participe à la liquéfaction du sperme composé des spermatozoïdes et du fluide séminal. Le fluide séminal permet de nourrir et de protéger les spermatozoïdes durant leur trajet dans les voies génitales féminines. Environ 10 à 30% de ce fluide est produit par la prostate, le reste étant produit par la vésicule séminale.
- Elle contient les canaux éjaculateurs. La jonction entre l'urètre (venant de la vessie), le canal déférent (conduisant les spermatozoïdes des testicules à la prostate) et les vésicules

séminales (produisant la majeure partie du liquide séminal) se fait à l'intérieur de la prostate. Grâce à sa composante musculaire, la prostate participe à l'expulsion du sperme durant l'éjaculation.

4. Contrôle neuroendocrinien de la prostate

Les androgènes ont un rôle crucial dans le bon développement et le fonctionnement de la prostate (Cunha et al., 2004 ; Marker et al., 2003) alors que les œstrogènes semblent être principalement actifs dans le stroma (Coffey and Walsh, 1990).

a) La biosynthèse des androgènes

Le volume de la prostate ainsi que sa fonction sont dépendants des androgènes. Chez l'homme, la testostérone est le principal androgène circulant. Elle provient à 95% des cellules de Leydig situées dans les testicules.

Dans la prostate, la testostérone joue un rôle de pro-hormone puisqu'elle est convertie en DHT, un androgène présentant une affinité pour l'AR beaucoup plus importante que la testostérone. La prostate est le seul organe à dépendre de la DHT pour sa croissance et ses fonctions. Ainsi, la DHT circulante est en très faible quantité dans le sérum par rapport à la testostérone, toutefois dans la prostate son taux est 5 fois plus important que celui de la testostérone (Ekman, 2000). Ainsi la prostate est la source majeure de DHT circulante. 90% de la testostérone est irréversiblement réduite en DHT par la 5 α -réductase de type 2, localisée dans le réticulum endoplasmique (figure 7), (Isaacs and Coffey, 1981). Généralement cette conversion se fait dans le stroma puis la DHT est transportée dans les cellules épithéliales.

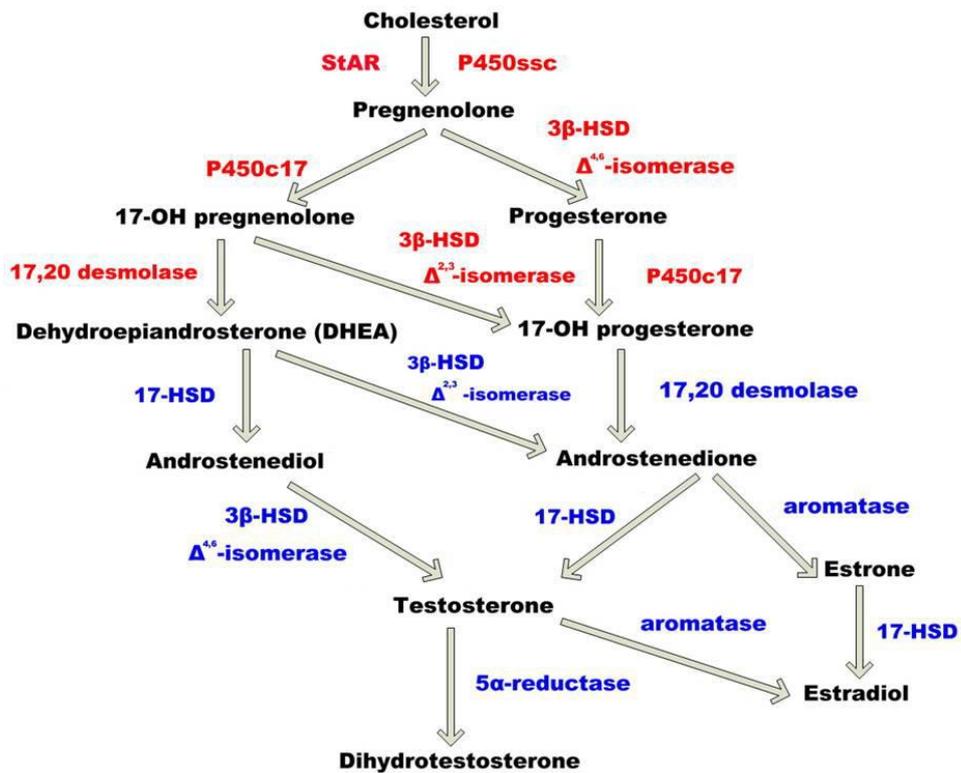


Figure 7 : Schéma simplifié de la biosynthèse de la testostérone.

Le récepteur aux androgènes (AR) est un facteur de transcription ligand- dépendant qui régule la croissance et le développement de la prostate. La famille des enzymes cytochrome P450 aide à maintenir l'homéostasie par les hormones androgènes métabolisées et leurs intermédiaires biochimiques. (D'après : <http://stnl.tk/nobyk/synthse-de-la-testostrone-partir-du-cholesterol-1433.php>).

Les hommes ayant une déficience en 5α-réductase de type 2, présentent une baisse des taux de DHT dans la prostate aboutissant à une diminution du volume de la prostate, leur taux de PSA est alors indétectable dans le plasma. Dès que ces hommes suivent une thérapie par administration de DHT, leur prostate se développe et le taux de PSA augmente dans le plasma (Imperato-McGinley and Zhu, 2002 ; Zhu and Sun, 2005). Ainsi, la différenciation, la croissance et la fonction prostatique sont médiées par la DHT plutôt que par la testostérone. La DHT est aussi un élément à l'origine du processus d'hypertrophie de la prostate. La DHT est également métabolisée en 3α-diol et en 3β-diol par les enzymes 3α- et 3β-hydroxystéroïdo-réductase, cette conversion est réversible. Les 3-diols pourront être métabolisés à leur tour en triols qui ont une activité androgénique négligeable (Ekman, 2000).

b) Le récepteur des androgènes (AR)

L'AR est un membre de la super famille des récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes et est associé à un facteur de transcription ligand-dépendant qui fut cloné en 1988 (Lubahn et al., 1988 ; Chang et al., 1988). Le gène du AR, localisé sur le chromosome X au niveau q11-12, est constitué de 8 exons et code pour un polypeptide de 910-919 acides aminés de 110-114 kDa, (Jenster et al., 1991 ; Simental et al., 1991). L'AR se compose de quatre domaines structurellement et fonctionnellement distincts (figure 8) :

- Un domaine N-terminal mal conservé (NTD, N-Terminal Domain),
- Un domaine de liaison à l'acide désoxyribonucléique (ADN) hautement conservé (DBD, DNA Binding Domain),
- Un domaine de liaison au ligand modérément conservé (LBD, Ligand Binding Domain),
- Et une courte séquence d'acides aminés appelée « hinge region » séparant le LBD du DBD, contenant une partie du signal de localisation nucléaire (NLS, Nuclear Localization Sequence) associé au ligand bipartite pour le transport nucléaire AR.

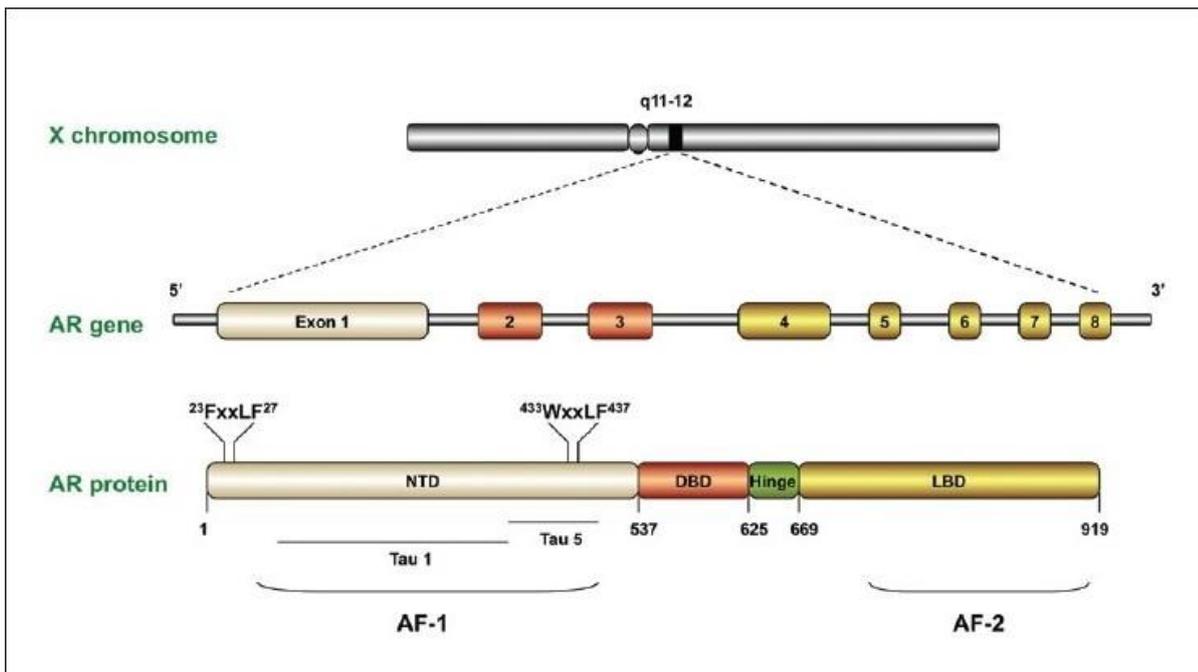


Figure 8 : Locus du gène du récepteur des androgènes sur le chromosome X et représentation schématique de l'organisation structurale du gène et de la protéine. (D'après : Lonergan and Tindall, 2011).

Dans la prostate, AR est exprimé dans les cellules épithéliales et stromales, seules les cellules neuroendocrines et les cellules basales n'en contiennent pas.

A l'état basal, l'AR est lié à des protéines HSP (Heat Shock Protein) qui le maintiennent dans une conformation propice à l'interaction avec ses ligands. Cette association est située dans le cytoplasme (Feldman and Feldman, 2001). La liaison avec son ligand, la DHT, induit un changement conformationnel du AR et une dissociation des protéines HSP. L'AR se dimérise, se phosphoryle et entre dans le noyau pour se fixer au niveau des ses éléments de réponse spécifique (ARE, Androgen Response Element) dans les promoteurs de ses gènes cibles (figure 9). Des protéines dites coactivatrices ou corépressives se lient au complexe AR-ADN pour favoriser ou inhiber, respectivement, la transcription des gènes spécifiques cibles. Ce mécanisme est dit génomique et contrôle l'expression des gènes, la synthèse de nouvelles protéines et les programmes cellulaires à

moyen et long terme. Il y a un certain temps de latence entre l'activation de cette voie et la réalisation effectrice de ses produits (Tostain et al., 2004).

En parallèle, il existe une voie d'activité dite non génomique qui ne nécessite pas d'interaction AR-ADN. L'activation de cette voie est beaucoup plus rapide (quelques minutes) que celle de la voie génomique (30 à 45 min) nécessitant le transfert dans le noyau et la transcription (Walker and Cheng, 2005). Cette voie permet l'activation ou la répression de protéines déjà présentes dans les cellules par des mécanismes de phosphorylation/déphosphorylation, méthylation/déméthylation ou acétylation /désacétylation. L'activation rapide de cette voie permet une adaptation cellulaire au microenvironnement et une modulation des programmes cellulaires à long terme (Tostain et al., 2004). Ainsi, l'AR lié à la testostérone peut activer la voie des MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) impliquée dans de nombreux mécanismes cellulaires tels que la migration, la prolifération et la différenciation (Kim et al., 2007 ; Heinlein and Chang, 2002).

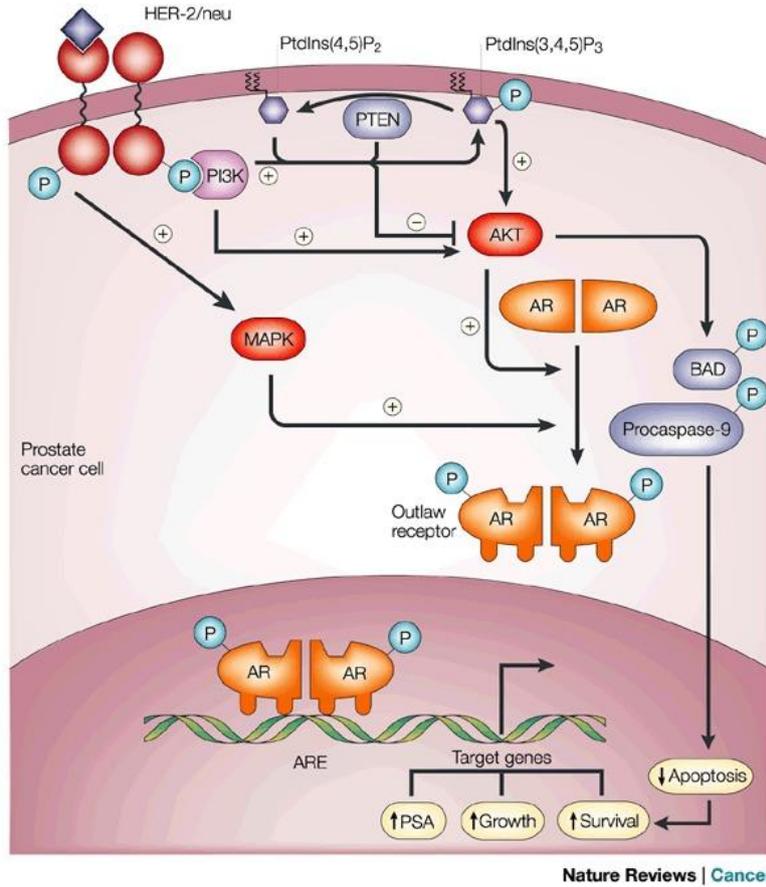


Figure 9 : Mode d'action des androgènes sur les récepteurs aux androgènes. (Feldman and Feldman, 2001).

De même, ce complexe AR-testostérone activera la protéine Src (SRC Proto-Oncogene, Non-Receptor Tyrosine Kinase) qui active la voie des MAPK (Kim et al., 2007 ; Heinlein and Chang, 2002 ; Thomas and Brugge, 1997) (figure 10). De plus, les androgènes se lient aux SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) activant des mécanismes via des messagers secondaires. Cette voie non génomique contribue à la régulation des activités des facteurs de transcription, incluant la régulation de l'activité transcriptionnelle du AR (Heinlein and Chang, 2002).

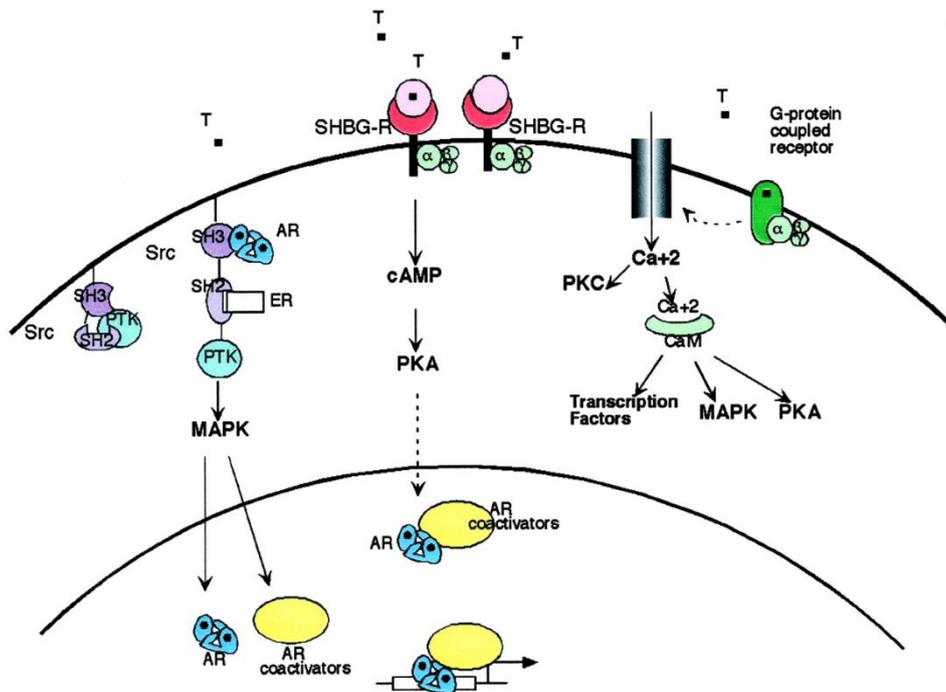


Figure 10 : Actions non-génomiques des androgènes.

Les androgènes (T) peuvent stimuler des cascades de messagers secondaires de manière non génomique en activant plusieurs voies. (D'après : Heinlein and Chang, 2002).

c) Les œstrogènes

Comme vu précédemment, la croissance et la fonction de la prostate sont principalement contrôlées par les androgènes. Toutefois, les œstrogènes régulent également le développement et les fonctions de la prostate à plusieurs stades de la vie de l'homme par des mécanismes directs et indirects. Bien que le niveau plasmatique d'œstrogènes soit faible tout au long de la vie, il y a deux périodes durant lesquelles le taux d'œstrogène circulant est très élevé: durant le développement *in utero* de la prostate et chez l'homme âgé (Prins and Korach, 2008). Ainsi, durant le développement prostatique, les œstrogènes stimulent une extension métaplastique squameuse dans l'épithélium prostatique (MSQ), laquelle régressera immédiatement après la naissance dès que les niveaux d'œstrogènes auront diminué (Zondek et al., 1986 ; Wernert et al., 1990). Durant le développement néonatal de la prostate, le rôle de ces stéroïdes est peu connu. Chez l'homme âgé, le taux de testostérone diminue mais le taux d'œstrogènes augmente (Tenover, 1999 ; Vermeulen et al., 2002 ;

Baulieu, 2002). Ainsi, il y a un changement significatif du ratio testostérone/ œstradiol (T/E) qui serait associé avec le début de pathologies prostatiques.

La voie de régulation indirecte la plus importante des œstrogènes est l'interférence avec la production des androgènes par répression de l'expression des gonadotrophines par l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et par des effets directs sur le testicule. Une autre régulation importante est une voie indirecte des œstrogènes via la prolactine (Härkönen, 2003). La prolactine est produite par l'hypophyse ou de façon endogène par les cellules épithéliales de la prostate (Nevalainen et al., 1997). Cette hormone régule la prostate en stimulant son activité sécrétoire, sa prolifération et sa survie (Reiter et al., 1999 ; Ruffion et al., 2003 ; Prins and Birch, 1995). Une production excessive de la prolactine provoque une hypertrophie des cellules épithéliales et stromales, *in vitro* sur des cellules en culture et *in vivo* dans les souris transgéniques surexprimant la prolactine (Nevalainen et al., 1991 ; Nevalainen et al., 1993 ; Wennbo et al., 1997). De plus, le blocage chimique des fonctions autocrines de la prolactine par des antagonistes, réduit la formation et la croissance des tumeurs dans les souris nues (Xu et al., 2001). Ainsi, la prolactine endogène locale est fonctionnellement importante. Dans les cellules épithéliales, les œstrogènes augmentent les niveaux des récepteurs de la prolactine (Nevalainen et al., 1996).

Les œstrogènes sont également produits dans la prostate car les cellules stromales expriment l'enzyme P450arom (P450 aromatase). Par conséquent, l'action des œstrogènes dans la prostate serait parfois indépendante du taux sérique de ces stéroïdes (Risbridger et al., 2003 ; Matzkin and Soloway, 1992). Des souris invalidées pour le P450 (AromKO) ou le surexprimant (AROM+) sont des outils importants dans la compréhension du rôle des œstrogènes et du ratio T/E dans la prostate. Cela a permis de révéler qu'un taux élevé de testostérone en absence d'œstrogène entraîne un développement hypertrophique et hyperplasique de la prostate mais pas de cancer. Au contraire, un taux élevé d'œstrogènes et faible en testostérone permet le développement d'inflammation chez les animaux âgés, et l'émergence de lésions pré-cancéreuses. En réalité, le rôle des œstrogènes et de la

balance T/E dans la prostate est compliqué car les effets des œstrogènes sont modulés par l'action différentielle des récepteurs aux œstrogènes.

d) Les récepteurs des œstrogènes (ER)

Comme pour l'AR, les ER sont membres de la super famille des récepteurs nucléaires aux hormones stéroïdes (Zhu, 2005). Deux isoformes, au moins, sont connus chez les mammifères incluant l'homme, (Zhu, 2005 ; Kuiper et al., 1996). Ces deux isoformes codent pour deux protéines, ER α (ESR1) et ER β (ESR2), qui présentent une grande homologie de séquence au niveau de leur domaine de liaison à l'ADN (\approx 96% d'homologie) et de leur domaine de liaison au ligand (\approx 60% d'homologie). Leur domaine N-terminal A/B est plus diversifié et ne présente que 30% d'homologie (Ogawa et al., 1996), (figure 11). De même que l'AR, ils modulent la transcription de gènes cibles via leur liaison à l'ADN par les éléments de réponses aux œstrogènes (ERE, Estrogen Response Element). Dans la prostate normale, ER α (ESR1) est préférentiellement exprimé dans les cellules stromales alors que ER β (ESR2) est localisé dans les cellules épithéliales mais également stromales. Les effets médiés par les deux ER sont complètement différents et paraissent agir en opposition. Donc, la réponse prostatique aux œstrogènes n'est pas uniquement dictée par le ratio T/E mais également par la balance locale entre les deux récepteurs et leurs actions. La signalisation des estrogènes dans la prostate est complexe.

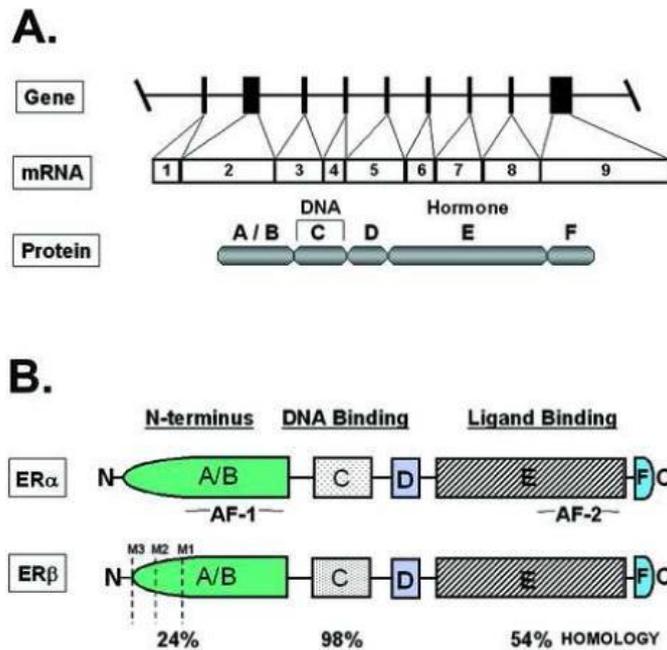


Figure 11 : Structure du gène et des protéines des récepteurs aux œstrogènes.

A : structure modulaire d'ER, **B** : comparaison des domaines structuraux des ER α (ESR1) et ER β (ESR2). Le degré d'homologie des domaines fonctionnels entre les deux ER est indiqué au-dessous. (D'après : Prins and Korach, 2008).

- ER α (ESR1)

Les œstrogènes interviennent dans la prolifération prostatique épithéliale. Cependant, cette prolifération est différente de celle médiée par les androgènes. La réponse proliférative des œstrogènes est caractérisée par la prolifération de la couche de cellules basales de l'épithélium (MSQ) (Goodwin and Cummings, 1984). Cette réponse proliférative est observée chez les animaux invalidés l'ER β (ESR2) (β ERKO) mais pas chez ceux invalidés pour ER α (ESR1) (α ERKO). Ainsi, l'expression de ER α (ESR1) à la fois dans le stroma et l'épithélium est nécessaire à l'induction de la métaplasie squameuse dans l'épithélium prostatique par les œstrogènes (Risbridger et al., 2001). De plus, ER α (ESR1) est impliqué dans les mécanismes inflammatoires de la prostate. Cette inflammation résulte d'une exposition aux œstrogènes et nécessite spécialement l'ER α (ESR1); en effet, les animaux β ERKO développent une inflammation prostatique lorsqu'ils sont exposés aux œstrogènes contrairement aux souris α ERKO (Prins et al., 2001). Sur les mêmes animaux, les œstrogènes induisent un changement dysplasique et en conséquence le développement de lésions pré-malignes médié par ER α (ESR1) et

non ER β (ESR2). La modification dysplasique est spécifiquement atténuée en absence d'ER α (ESR1) (Ricke et al., 2008). De plus, ER α (ESR1) est surexprimé dans la tumeur prostatique, particulièrement dans les tumeurs dites en échappement et dans les métastases (Bonkhoff et al., 1999). Cette surexpression est également corrélée avec une augmentation de l'expression du récepteur de la progestérone (PR, Progesterone Receptor) (Bonkhoff et al., 2001). En effet, PR est un marqueur bien établi de l'activité du ER α (ESR1) et son augmentation démontre clairement une augmentation de l'activité fonctionnelle du ER α (ESR1) dans la progression de la tumeur (Kastner et al., 1990).

- ER β (ESR2)

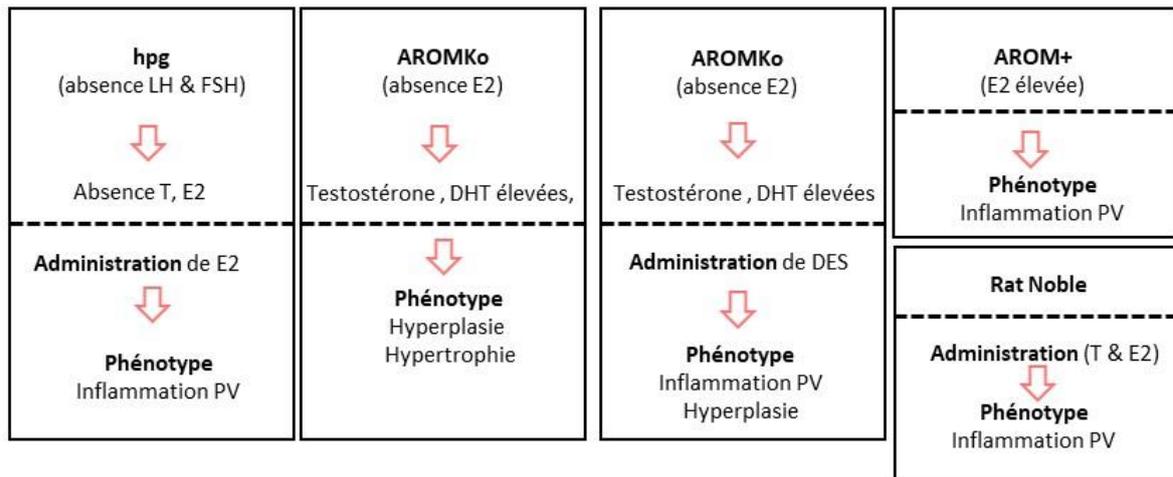
Alors que les effets défavorables des œstrogènes sont médiés par ER α (ESR1) sur la prostate, les effets bénéfiques passeront par ER β (ESR2) : effets anti-prolifératifs, anti-inflammatoires et potentiellement anti-carcinogéniques.

L'étude des souris AromKO montre qu'elles développent une hyperplasie et une hypertrophie de la prostate en absence d'œstrogènes (McPherson et al., 2001) (figure 12). En revanche, l'administration d'un agoniste spécifique d'ER β (ESR2) (mais non ER α -ESR1) inhibe la prolifération hyperplasique spécifique des cellules épithéliales et prévient la croissance aberrante de l'épithélium (McPherson et al., 2006; McPherson et al., 2001). Ce rôle anti-prolifératif d'ER β (ESR2) est confirmé également sur les souris adulte β ERKO qui développent des lésions prolifératives dans leur épithélium prostatique et dont l'activité proliférative est trois fois plus importante que chez les souris sauvages (Weihua et al., 2001; Imamov et al., 2004).

Si les œstrogènes peuvent induire une inflammation via ER α (ESR1), ER β (ESR2) aurait des effets antiinflammatoires. En effet, dans un certain nombre de modèles animaux, sur des pathologies telles que la cystite ou les inflammations intestinales, il été montré des effets bénéfiques d'agonistes spécifiques d'ER β (ESR2) sur l'inflammation spécialement en inhibant l'activité transcriptionnelle de NF κ B (Chadwick et al., 2005; Harris et al., 2003). De plus, les souris β ERKO nous indiquent qu'ER β (ESR2) joue également un rôle immunomodulateur dans la prostate. Les souris β ERKO développent

une inflammation chronique et significative en comparaison des contrôles (Prins and Korach, 2008). Enfin, l'activation d'ER β (ESR2) avec un agoniste spécifique prévient le développement de l'inflammation prostatique chez les souris où le récepteur de la LH (Luteinizing hormone) est invalidé (Savolainen et al., 2007).

A



B

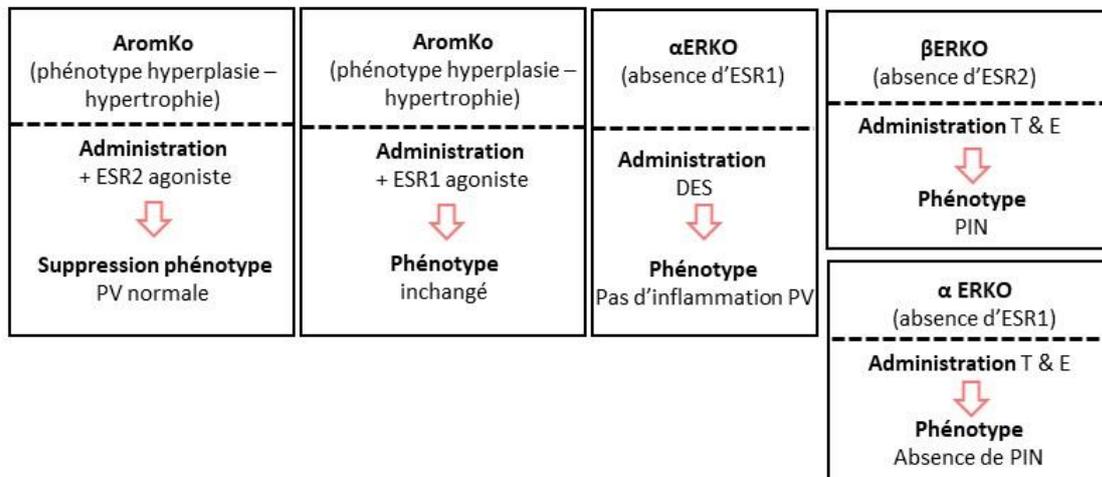


Figure 12 : Modèles d'action sur la prostate. **A** : action des œstrogènes sur la prostate ; **B** : les effets des ER α , ER β sur la prostate. (Adapté de Risbridger et al., 2007).

En somme, les récepteurs ER α et ER β ont des effets distincts sur la prostate : ER α induisant l'inflammation, la prolifération des cellules épithéliales voire le cancer, tandis que le récepteur ER β aurait des effets bénéfiques via les activités anti-prolifératives et anti-cancéreuses (figure 13).

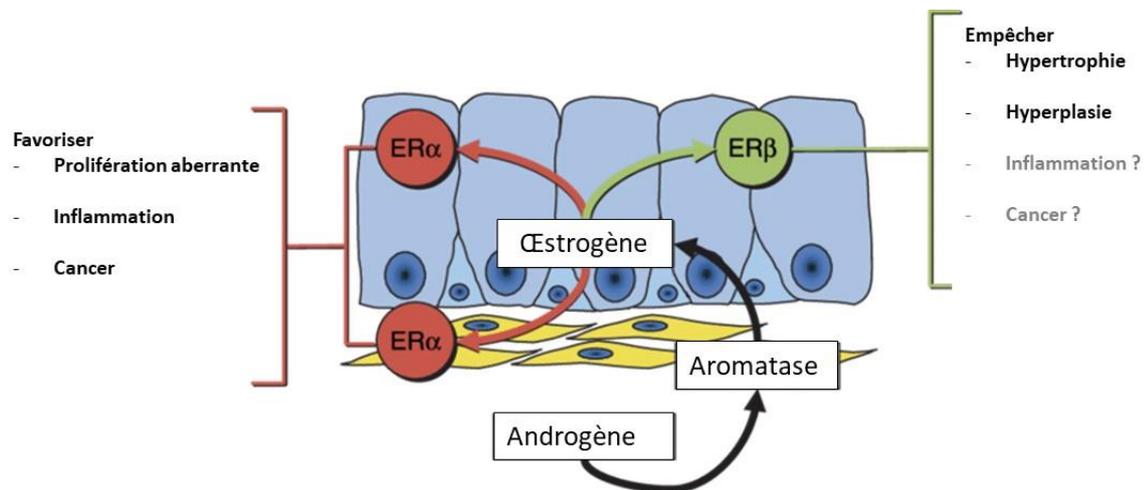


Figure 13 : Résumé des mécanismes locaux de signalisation des œstrogènes. (Adapté de Risbridger et al., 2007).

Un certain nombre d'études sur les tumeurs prostatiques humaines suggère un lien entre la perte de l'expression d'ER β (ESR2) et le début de la progression du cancer (Bonkhoff et al., 1999; Carruba, 2007 ; Carruba, 2006 ; Imamov et al., 2004 ; Pasquali et al., 2001 ; Fixemer et al., 2003 ; Horvath et al., 2001) (figure 14). De plus, il a été mis en évidence qu'ER β (ESR2) est hyperméthylé dans le cancer de la prostate (Zhu et al., 2004 ; Nojima et al., 2001). Enfin, des études épidémiologiques suggèrent que la stimulation d'ER β (ESR2) aurait des effets bénéfiques dans la prévention des maladies prostatiques telles que le cancer; cependant les mécanismes permettant ces effets sont encore peu connus (Carruba, 2006 ; Ho et al., 2006 ; Ricke et al., 2007 ; Risbridger et al., 2007 ; Signoretti and Loda, 2001 ; Koehler et al., 2005).

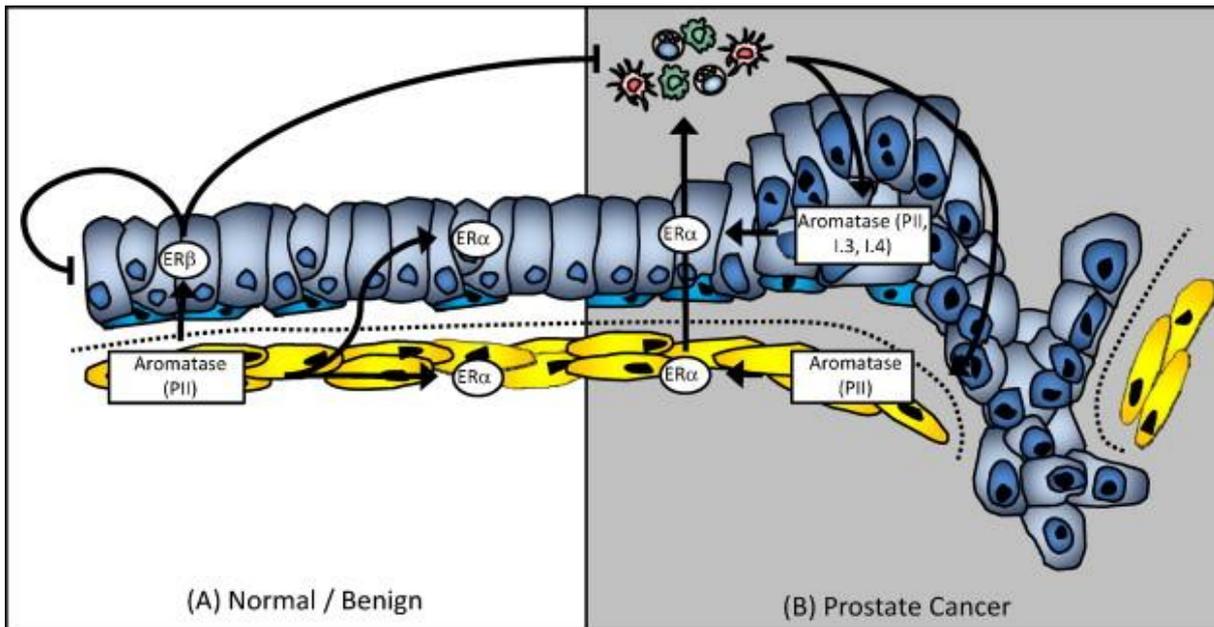


Figure 14 : Effets des récepteurs des œstrogènes et de l'aromatase dans la prostate normale et pathologique. **A** : Dans la prostate normale et la tumeur bénigne, l'aromatase est exclusivement exprimée dans le stroma. Les œstrogènes vont agir de façon paracrine via l'ERα (ESR1) stromal mais également via les ERα (ESR1) et ERβ (ESR2) épithéliaux. **B** : Dans le cancer de la prostate, l'aromatase est aussi bien exprimée dans les cellules épithéliales tumorales que dans les cellules stromales. Une augmentation d'ERα (ESR1) en développant l'inflammation accroît l'expression de l'aromatase et peut potentiellement entraîner une boucle de régulation positive. (D'après : [Ellem and Risbridger, 2010](#)).

Les pathologies prostatiques se présentent sous plusieurs formes : des malformations, des déformations, des inflammations (prostatite), l'hyperplasie prostatique bénigne et le cancer ou adénocarcinome de la prostate. Dans le chapitre suivant, nous développerons le cancer de la prostate.

CHAPITRE II : LE CANCER DE LA PROSTATE

1. Les données épidémiologiques

Le cancer de la prostate (CaP) représente de manière indéniable un problème de santé publique. Selon l'institut national du cancer (France), le CaP se situe au 1^{er} rang des cancers chez l'homme, nettement devant les cancers du poumon et du côlon-rectum. Il représente près de 26 % de l'ensemble des cancers incidents masculins. Son incidence s'est fortement accrue ces dernières années passant d'environ 10 000 nouveaux cas par an en 1980 à plus de 53 000 nouveaux cas en 2011. Entre les années 1995 à 2000, le nombre de CaP a augmenté d'environ 9% en moyenne puis de 15% par an depuis 2000 (Villers et al., 2004). Le taux d'incidence du cancer de la prostate standardisé sur la population mondiale a fortement augmenté entre 1980 et 2009, passant de 24,8 à 127,1 cas pour 100 000 personnes par an, avant de baisser nettement ensuite pour atteindre 99,4 pour 100 000 par an en 2009, soit une diminution de 6% par an en moyenne entre 2005 et 2009, (figure 15).

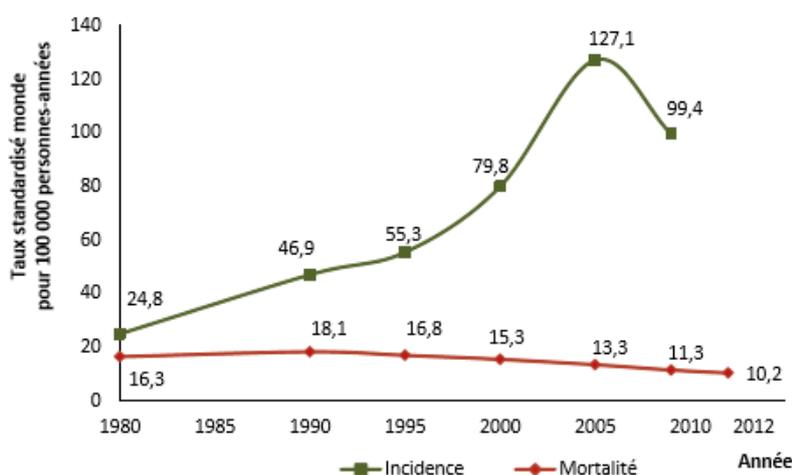


Figure 15 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer de la prostate de 1980 à 2012 en France métropolitaine. (D'après : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>).

Les incidences les plus élevées sont retrouvées dans les pays du nord de l'Europe : Finlande, Suède et Pays-Bas avec une exception pour le Danemark pour lequel l'incidence est une des plus basses

d'Europe avec l'Espagne et l'Italie. Dans le monde, le CaP est la deuxième cause de cancer, la 5^e cause de mort par cancer. Il est à noter que chez les hommes nord-américains c'est la deuxième cause de décès par cancer ([Jemal et al., 2008](#)).

Au niveau de la mortalité selon l'institut national du cancer français, ce cancer se situe au troisième rang des décès par cancer chez l'homme. Près de 79 % des décès concernent des hommes de 75 ans et plus. Les chiffres les plus récents présentent 8 893 décès par cancer de la prostate en 2011 et 8 713 décès estimés en 2015. En effet la mortalité diminue régulièrement depuis 1990. Cela s'explique en partie par l'amélioration des traitements, notamment pour les cancers évolués, et par l'accès au dépistage du cancer de la prostate, qui permet de les diagnostiquer à un stade précoce.

2. Origines du cancer de la prostate

La plupart des CaP ont pour origine des lésions pré-cancéreuses de l'épithélium prostatique. C'est la dysplasie intra-canaulaire ou néoplasie intra-épithéliale prostatique (PIN, Prostatic Intraepithelial Neoplasia). Les PINs ont été décrites dans les années 1960 par McNeal sous le nom de « intraductaldysplasia » et plus précisément étudiées par Bostwick ([Bostwick et al., 1996](#)). Les PINs sont caractérisés par la prolifération des cellules épithéliales bordant les canaux et les glandes prostatiques, présentant des altérations phénotypiques et génétiques proches des cellules cancéreuses. Cependant, les PINs conservent une seule assise cellulaire basale. Deux grades sont actuellement retenus : les dysplasies de bas grade (PIN1), souvent difficiles à distinguer de l'épithélium normal et les dysplasies de haut grade (PIN2 et 3) présentant des atypies cytonucléaires comparables à celles des cellules cancéreuses ([Vandenbos et al., 2004](#)).

Environ 75% des CaP se développent dans la zone périphérique de la prostate et n'entraînent des symptômes urinaires que tardivement. Toutefois, 20% des CaP naissent dans la zone de transition et 5% dans la zone centrale conduisant à des complications urinaires imminentes. Les CaP

sont dits localisés lorsqu'ils ne dépassent pas la capsule prostatique. Quand les cellules cancéreuses ont migré au-delà de la capsule, les CaP évoluent localement jusqu'aux métastases.

Il est connu que les stéroïdes jouent un rôle dans l'initiation et la progression du cancer de la prostate, c'est pour cela que c'est une base des stratégies des traitements hormonaux par privation androgénique. Cette thérapie hormonale a comme objectif de réduire les taux d'androgènes pour empêcher ces hormones de stimuler le développement de la tumeur prostatique, ([Eisenberger et al., 1998](#) ; [Huggins and Hodges, 1941](#)). Des études récentes indiquent qu'en plus des androgènes, les œstrogènes jouent un rôle clé dans la progression du cancer de la prostate, même si les mécanismes ne sont pas entièrement compris ([Ellem and Risbridger, 2007](#) ; [Hu et al., 2011](#); [Leung et al., 2010](#) ; [Nelles et al., 2011](#) ; [Prins et al., 2007](#) ; [Prins and Korach, 2008](#)). Chez l'homme un taux chroniquement élevé d'œstrogènes a été associé à un risque accru de cancer de la prostate ([Modugno et al., 2001](#)).

Au cours des dernières décennies, la recherche sur le cancer de la prostate s'est concentrée sur l'hypothèse concernant les cellules souches cancéreuses (CSC, Cancer stem cells) et leur rôle dans le développement du cancer de la prostate. Les CSC ont été décrites comme une petite population de cellules qui sont clonogènes et « possèdent une capacité d'auto-renouveaulement et de génération de lignées hétérogènes de cellules cancéreuses qui constituent la tumeur » ([Clarke and Fuller, 2006](#) ; [Collins et al., 2005](#) ; [Gu et al., 2007](#); [Klarmann et al., 2009](#)). Ces CSCs sont des cellules cancéreuses prostatiques qui dériveraient des cellules souches basales. De plus, les CaP avancés sont androgéno-indépendants et la plupart des métastases présentent des caractéristiques phénotypiques identiques à celles des cellules basales ([Liu et al., 2002](#)). En outre, les cellules basales des CaP seraient des cellules souches basales responsables du maintien de la tumeur ([Collins et al., 2005](#)). Les cellules souches cancéreuses de la prostate ont été caractérisées par l'expression de plusieurs marqueurs tels que les intégrines CD24, CD44, CD49f, CD133, CD166 et $\alpha 2\beta 1$ ([Collins et al., 2005](#); [Hurt et al., 2008](#) ; [Goldstein et al., 2008](#) ; [Jiao et al., 2012](#); [Collins and Maitland, 2006](#); [Richardson et al., 2004](#)). Cependant, la combinaison idéale qui pourrait aboutir à la distinction de cellules souches cancéreuses n'a pas encore été trouvée, en raison de l'hétérogénéité génétique du cancer de la

prostate. En 2006, Patrawala et son équipe ont démontré que les cellules cancéreuses de la prostate CD44 positives ont un potentiel métastatique accru, forment des colonies dans de l'agar doux et des tumeurs chez des souris NOD/SCID (Patrawala et al., 2006). Ensuite, Hurt et son équipe (Hurt et al., 2008) ont découvert que les cellules de cancer de la prostate CD44 +/CD24 ont la capacité unique de se développer en tant que sphères non adhérentes dans le milieu de remplacement du sérum et ont le potentiel de former des tumeurs chez des souris NOD/SCID. Cette combinaison de marqueurs leur permet d'identifier des cellules souches supposées du cancer de la prostate. L'étude de cellules exprimant CD44 +/CD24 dans des lignées de cellules de cancer de la prostate établies a montré que ces sous-populations étaient plus invasives, tumorigènes et étaient capables de se différencier en cellules tumorales matures exprimant un phénotype hautement agressif (Klarmann et al., 2009 ; Rybak et al., 2011), (figure 16).

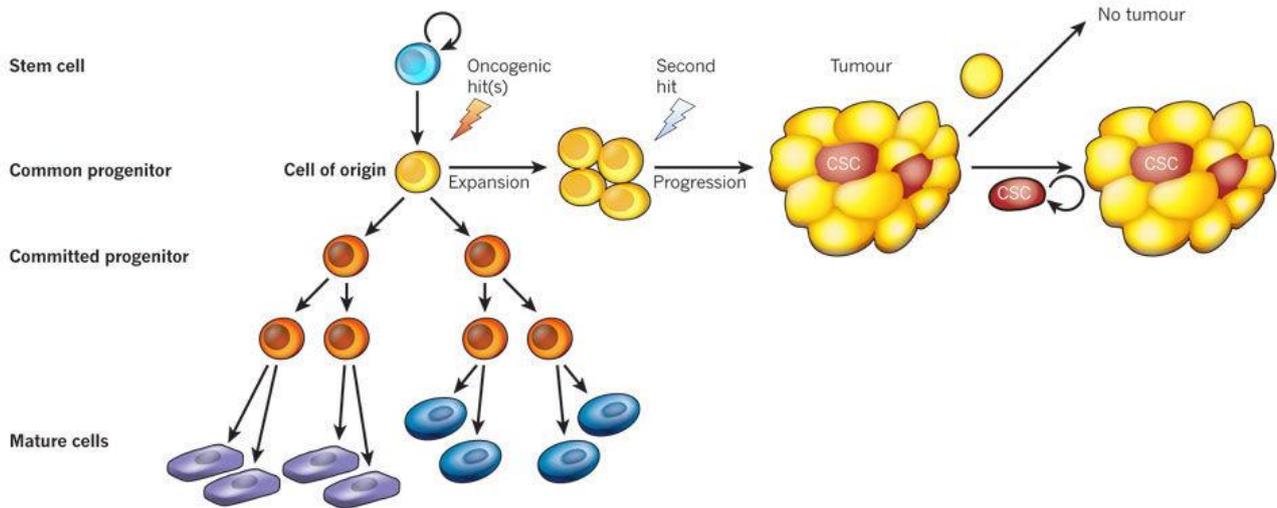


Figure 16 : L'origine cellulaire et l'évaluation du cancer de la prostate.

La hiérarchie cellulaire normale comprend des cellules souches générant progressivement des cellules progénitrices qui se différencieront par la suite pour donner tous les types de cellules matures qui constituent le tissu prostatique. De plus, une cellule progénitrice peut être à l'origine d'une tumeur.

L'accumulation de mutations pendant la tumorigénèse provoquerait l'émergence de cellules cancéreuses souches (CSC). Dans ce modèle, seules les CSC sont capables maintenir la tumorigénèse. Ainsi, l'origine cellulaire correspondant à l'initiation de la tumeur (cellule progénitrice) est différente de celle correspondant à la progression de la tumeur (cellule cancéreuse souche). (D'après : Visvader, 2011).

Les cellules souches cancéreuses seront alors capables de s'auto-renouveler et de générer de nouvelles populations cellulaires capables de résister aux traitements. Les CSC semblent être des initiateurs de tumeurs et possèdent une résistance accrue aux traitements anticancéreux conventionnels en raison de leur quiescence (Gu et al., 2007 ; Kangwan et al., 2014). Enfin, beaucoup de preuves cliniques suggèrent que les cellules souches cancéreuses existant dans la masse tumorale peuvent contribuer à l'échec du traitement en raison d'une chimiorésistance accrue aux agents anticancéreux classiques (Hurt et al., 2008 ; Ni et al., 2014 ; Yun et al., 2016 ; Sharifi et al., 2006 ; Qin et al., 2012 ; Vander Griend et al., 2008).

Une autre hypothèse a été développée concernant la carcinogenèse prostatique, c'est l'implication de l'inflammation à travers l'atrophie proliférative (PIA, Proliferative Inflammatory Atrophy), ([Palapattu et al., 2005](#)), (voir chapitre VI).

3. Facteurs de risque du cancer de la prostate

L'évolution de l'incidence du cancer de la prostate ces dix dernières années, ainsi que le retentissement économique qu'elle implique, ont motivé la recherche de facteurs de risque. Les seuls facteurs de risque actuellement identifiés avec certitude sont l'âge, l'origine ethnique et l'existence d'un antécédent familial du même cancer. D'autres facteurs de risque comme l'environnement et l'alimentation ont été suggérés et la combinaison de différents facteurs expliquerait les variations complexes de l'incidence du CaP.

a) L'âge

L'incidence du nombre de CaP augmente en fonction de l'âge. Le risque augmente nettement à partir de 50 ans, (figure 17).

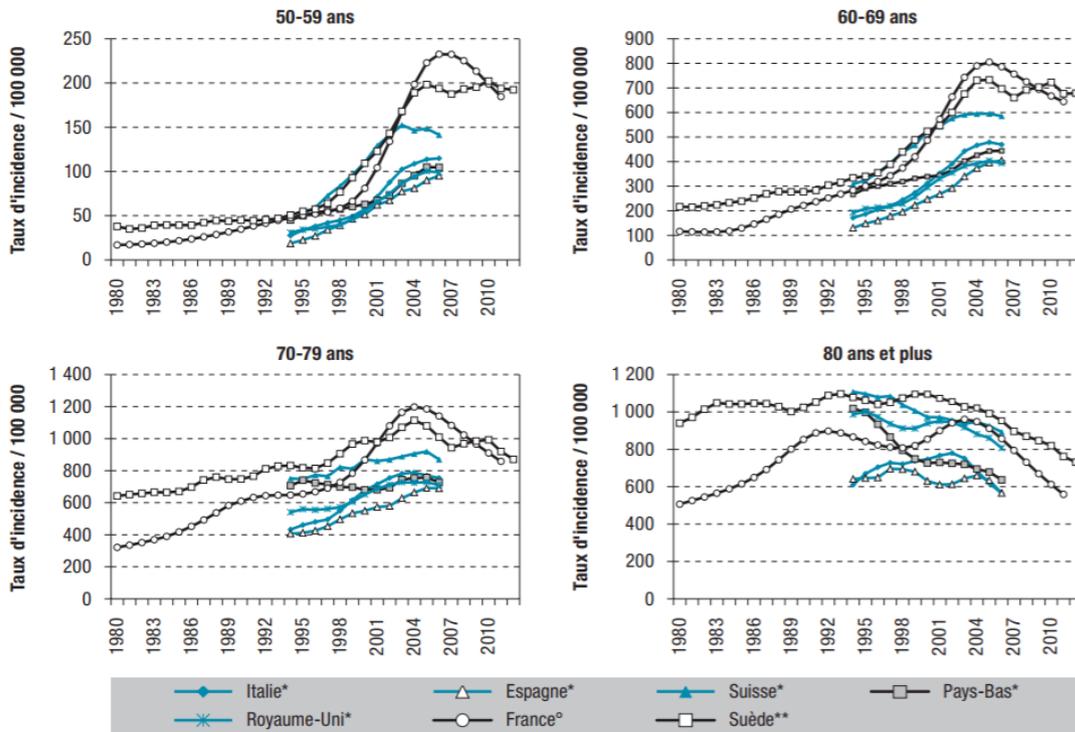


Figure 17 : Évolution de l'incidence des cancers de la prostate dans différents pays d'Europe par tranche d'âge. (D'après : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=10596).

b) Antécédents familiaux

Dans les familles où un ou plusieurs cas de CaP ont été diagnostiqués, les hommes présentent plus de risque d'avoir un CaP. Plusieurs études permettent d'affirmer que les antécédents familiaux font augmenter le risque de CaP. Dès les années 1950, les travaux cliniques de Morganti avaient relevé l'existence d'une agrégation familiale possible pour le cancer de la prostate (Morganti et al., 1956). En 1992, Carter et son équipe essaient d'évaluer la part des facteurs génétiques et leur mode d'hérédité dans les formes familiales. Ils concluent, dans 20 % des cas environ (13-26 %), à la survenue d'une forme familiale de CaP, lorsqu'au moins deux cas de cancer de la prostate dans la famille sont recensés. L'appartenance à une famille où il existe un ou plusieurs cas de cancer de la prostate confère un risque relatif aux apparentés du premier degré (père, fils, frère) variant de 1,6 à 11 selon le nombre

d'apparentés atteints, les liens familiaux (1^{er} degré ou non) et l'âge au diagnostic de l'apparenté avec le porteur du cancer (Carter et al., 1992). Plus récemment, des études cliniques de cas-témoins (Grönberg et al., 1994) et des analyses de ségrégation (Schaid et al., 1998) ont été conduites pour tenter d'évaluer la part des facteurs génétiques et leur mode d'hérédité dans ces formes familiales (Carter et al., 1992). Enfin, pour les formes de cancers dites héréditaires, des critères stricts ont été établis : présence de trois cas chez des apparentés de premier degré ou de deux cas diagnostiqués avant 50 ans. La transmission héréditaire peut se faire non seulement sur un mode autosomique dominant (transmission par le père atteint ou la mère) mais aussi sur un mode lié au genre (la transmission se fait alors par les mères. Toutefois les fils atteints ne transmettront pas la prédisposition à leurs propres fils) (Valeri et al., 2003). Cette transmission liée au genre n'est pas encore très étudiée et est sûrement sous-estimée car la maladie saute régulièrement une génération (Fournier et al., 2004), (figure 18).

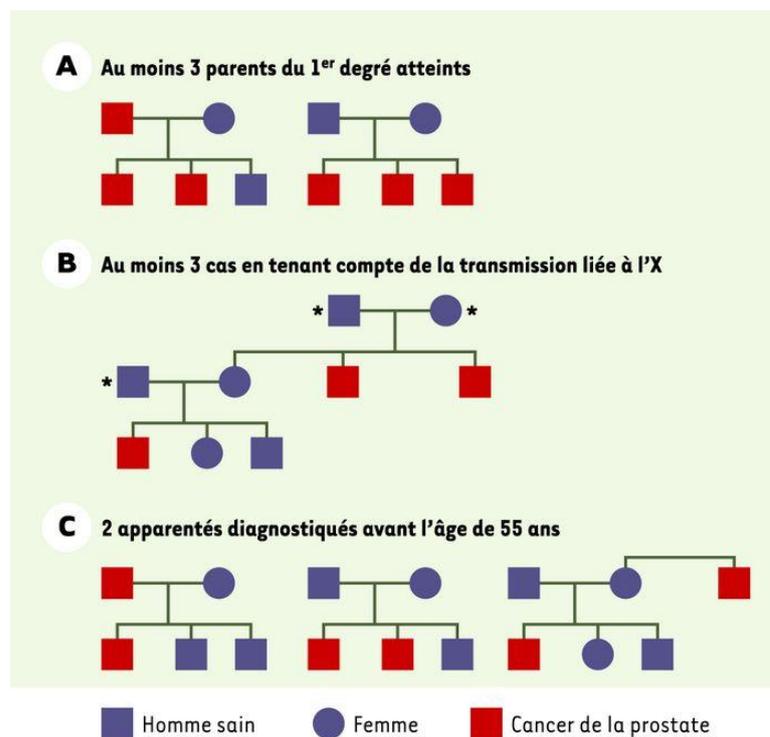


Figure 18 : Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancer de la prostate.
 * Pas d'antécédents de cancer de la prostate dans la génération. (D'après : Cussenot and Cancel-Tassin, 2004).

En 1998 un locus de prédisposition, nommé PCaP (Predisposing for Prostate Cancer) a été identifié, dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (1q42.2-43), (Berthon et al., 1998;Cancel-Tassin et al., 2001). Depuis, plusieurs autres loci pour des gènes de prédisposition aux formes héréditaires de cancer de la prostate ont été identifiés : HPCX (Xq27-28), HPC20 (20q13), HPC2 (17p11), PG1 (Prostate cancer susceptibility Gene 1) (8p22-23). D'autres loci de prédisposition, dans les régions chromosomiques 5q31-33, 7q32 et 19q12, seraient associés à des formes familiales particulièrement agressives de la maladie. Ces résultats soulignent l'hétérogénéité génétique de la prédisposition au cancer de la prostate dans sa forme héréditaire (Karayi et al., 2000): double mode de transmission (autosomique dominant et lié au genre) et implication variable des gènes de prédisposition selon l'origine ethno-géographique des familles (figure 19).

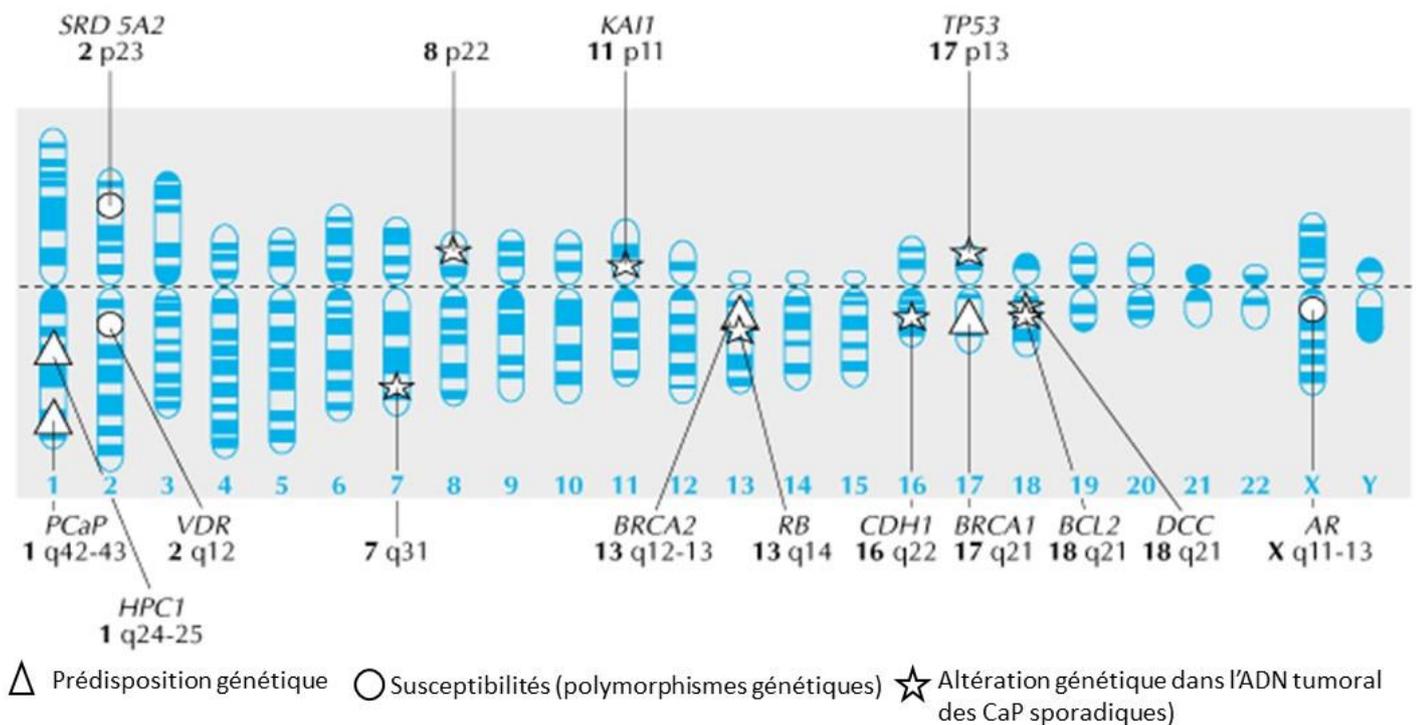


Figure 19 : Localisations confirmées ou possibles des gènes intervenant dans la carcinogenèse prostatique. (D'après : http://www.jle.com/fr/revues/met/edocs/epidmio_genetique_et_diagnostic_preclinique_du_cancer_de_la_prostate_180079/article.phtml?tab=texte).

c) Facteurs ethniques, environnementaux et géographiques

L'incidence du CaP est très variable selon les facteurs ethniques et le pays. La distribution géographique du cancer dans le monde indique que, les taux les plus élevés d'incidence du cancer de la prostate (en vert) sont aux Etats-Unis, en Europe (Norvège, Finlande, Suède, la France et Belgique), en Australie ainsi que certains pays de l'Afrique sub-saharienne alors que les taux les plus bas sont en Asie, (figure 20).

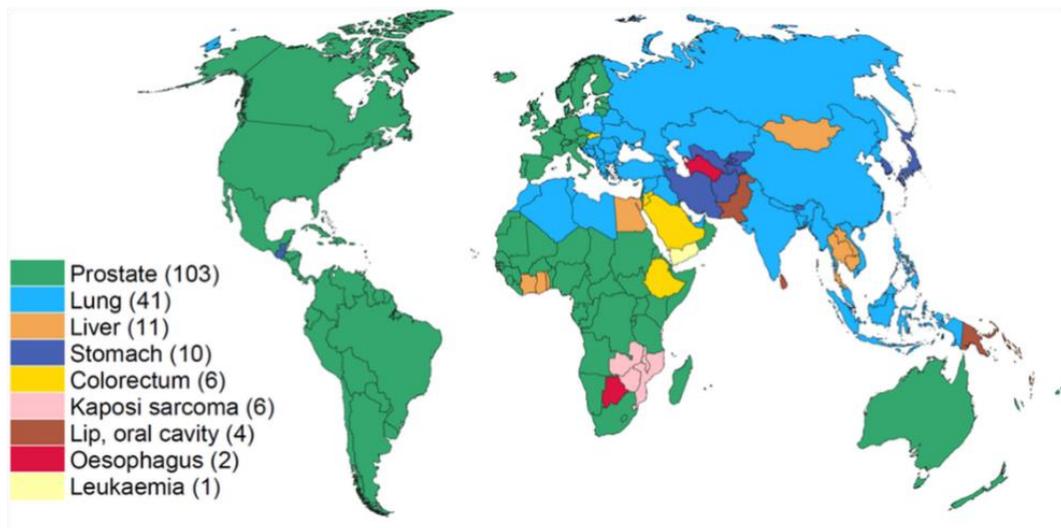


Figure 20 : Cancer le plus fréquent chez l'homme dans les différents pays du monde. (D'après : Organisation Mondiale de la Santé, OMS).

L'incidence la plus forte s'observe aux Etats-Unis (figure 21). Les afro-américains sont plus touchés que les Américains de type caucasien avec une incidence de 30% plus élevée. Chez les Américains d'origine africaine, la prédisposition pourrait s'expliquer par des facteurs génétiques car leur incidence est la même que celle des Africains vivant au Niger ou à la Jamaïque. De même, la France présente une incidence assez élevée, et les départements présentant les taux les plus hauts sont la Martinique et la Guadeloupe.

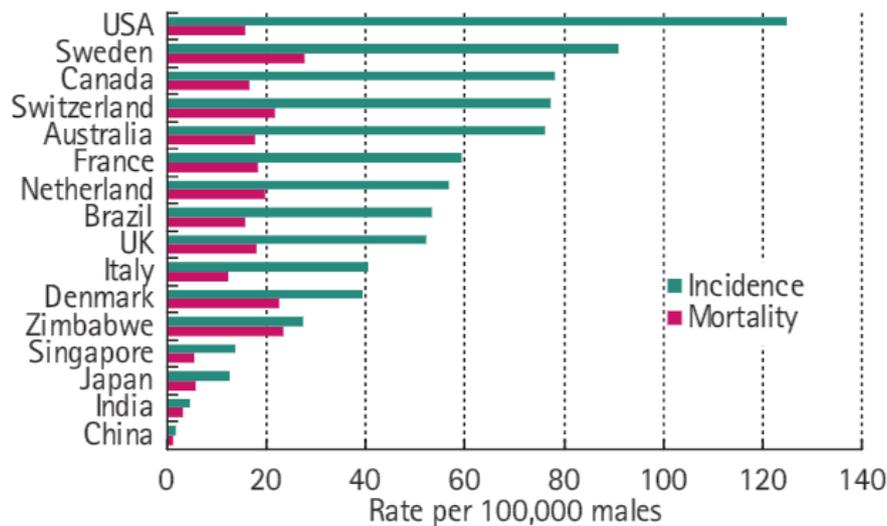


Figure 21 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate par pays estimés en 2002. (D'après : Fitzpatrick et al., 2009).

Ces variations peuvent également s'expliquer par une combinaison des facteurs génétiques et environnementaux. En effet, même si la Chine et le Japon ont une incidence très faible, les Asiatiques ayant immigrés aux Etats-Unis présentent un risque plus élevé que leurs homologues qui vivent en Asie (Fournier et al., 2004). En outre, l'incidence a augmenté au Japon au fur et à mesure de l'évolution vers un mode de vie occidental. Toutefois, le taux du CaP des Asiatiques vivant aux Etats-Unis n'atteint pas celui des Américains caucasiens (Grönberg, 2003 ; Shimizu et al., 1991). Ces données suggèrent l'implication de facteurs génétiques mais aussi environnementaux, tel que le mode de vie.

d) Facteurs alimentaires

Des études suggèrent que la grande consommation des produits alimentaires suivants est un facteur de risque : la viande salée et le lait entier. Un sur risque a été associée à la consommation de viande salée (OR, odds ratio 2.65 ; 95 % CI, 1.36–3.76), suivie de celle de lait entier (OR, 2.01 ; 95 % CI, 1.26–2.51), (Deneo-Pellegrini et al., 2012). Au contraire, certains aliments comme les lycopènes des tomates, les polyphénols du thé vert ou les phyto-œstrogènes semblent avoir un effet protecteur vis-à-vis du CaP (Weisburger, 2000). Cet aspect sera détaillé dans le chapitre V du déséquilibre nutritionnel.

e) Exposition aux perturbateurs endocriniens et CaP

Les perturbateurs endocriniens (PEs) sont une classe de substances toxiques présente dans notre environnement quotidien qui interfèrent avec les voies de signalisation endocrinienne. En plus des effets directs chez les adultes, de fortes preuves indiquent que les tissus en développement sont particulièrement sensibles aux PEs, ainsi les expositions aux PEs au début de la vie favoriseraient la survenue de maladies chroniques chez les adultes telles que les maladies cardiovasculaires, syndrome métabolique et cancers hormono-dépendants dont le cancer de la prostate (Foran et al., 2002 ; Heindel, 2005). Dans la population humaine, l'implication des PEs dans la carcinogenèse et / ou la susceptibilité est supportée par des études épidémiologiques, des analyses *in vitro* utilisant des lignées cellulaires cancéreuses et des études *in vivo* sur des modèles animaux (Prins, 2008).

Les données les plus convaincantes chez l'humain proviennent des études de cohortes. Elles ont associé l'utilisation des pesticides organophosphorés à un risque élevé de cancer de la prostate en Caroline du Nord et dans l'Iowa (Alavanja et al., 2003 ; Meyer et al., 2007 ; Morrison et al., 1993 ; Van Maele-Fabry et al., 2006). Ainsi, l'exposition à six pesticides (chlorpyrifos, fonofos, coumaphos, phorate, perméthrine et butylate) sur 45 pesticides agricoles communs a été corrélée avec un cancer de la prostate chez des hommes ayant des antécédents familiaux, ce qui suggère des interactions gènes-environnement (Alavanja et al., 2003 ; Mahajan et al., 2006). Cet aspect sera détaillé dans le chapitre suivant.

4. Diagnostic et dépistage du cancer de la prostate

Le dépistage permet le diagnostic du cancer à un stade précoce voire de prévenir son apparition. Il permet d'augmenter le diagnostic des cancers localisés, donc curables dans leur grande majorité. Le dépistage est recommandé chez l'homme dès l'âge de 45 ans, ou présentant un risque accru de CaP, c'est-à-dire des hommes d'origine africaine ou antillaise, et des hommes ayant un

antécédent familial de CaP. Le dépistage repose sur le toucher rectal et sur le dosage sérique du PSA total, la plupart des CaP sont découverts lors de ce dépistage.

a) Le toucher rectal

Cet examen de la prostate, permet au médecin de vérifier le volume, la consistance et la texture sur une partie de la prostate. Un toucher rectal normal n'exclut pas un cancer car cet examen ne permet de détecter que des tumeurs palpables. Le médecin palpe la prostate à travers la paroi rectale car elle est située directement à l'avant du rectum. La prostate normale doit être lisse et ferme.

b) Le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (Prostate Specific Antigen, PSA)

Depuis la découverte en 1970 du PSA, le test est devenu dans les années 1990 un pilier de la détection du CaP ([Ablin et al., 1970](#)). Bien que spécifique de la prostate (car produit par les cellules épithéliales prostatiques), il ne s'agit pas à proprement parler d'un marqueur de cancer car sa concentration sérique peut être augmentée dans d'autres pathologies telles que les prostatites, la BPH (Benign Prostatic Hyperplasia), les irritations de la prostate ou par les biopsies. Ainsi, le dosage de PSA informe d'une pathologie prostatique plus que des lésions cancéreuses. C'est pour cela que le dosage de PSA total ne doit pas se substituer au toucher rectal. Le taux sérique de PSA considéré comme normal est inférieur à 4ng/ml. Lorsqu'il est supérieur à ce seuil, un CaP est suspecté et la réalisation de biopsies est préconisée. Plus le taux de PSA est élevé, plus on peut suspecter un CaP de forme évoluée ([Bradford et al., 2006](#)). Toutefois, seule la biopsie prostatique permet d'établir le diagnostic.

Le dépistage par le PSA a favorisé le diagnostic du CaP (cet examen est responsable d'une part de l'augmentation de l'incidence du CaP dans les années 2000) mais aussi le sur traitement des cancers de faible risque. En 2009, deux études importantes, ERSPC (European Randomised study of Screening for Prostate Cancer) et PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian) ont montré qu'il n'y avait aucun bénéfice au dépistage systématique et que les $\frac{3}{4}$ des PSA positifs étaient des faux positifs (biopsies négatives), ([Schröder et al., 2009](#) ; [Eckersberger et al., 2009](#)). Plus précisément, il y a une différence

entre le bénéfice individuel et collectif du dépistage du CaP. Au niveau individuel, un patient de 61 ans chez qui on dépiste à bon escient un CaP gagne 10 ans d'espérance de vie. Au niveau collectif, le sur diagnostic (biopsie prostatique non pertinente) et le sur traitement (de tumeurs qui n'auraient pas progressé) rend les avantages du dépistage incertains. Enfin, les outils de dépistage ne sont pas encore optimum puisque 15 à 30% des cancers identifiés par dépistage sont déjà à un stade avancé (Saini, 2016).

Dans ce contexte, la recherche de marqueurs permettant de poser un diagnostic précoce du CaP agressif est toujours d'actualité. Actuellement deux dosages restent agréés par le FDA (Food and Drug Administration) pour la recherche du CaP et pour le prélèvement d'une biopsie : le PSA (et ses dérivés) et le PCA3 (Prostate Cancer Antigen 3) (Sartori and Chan, 2014 ; Bensalah et al., 2007).

- Forme libre du PSA :

Le PSA se trouve libre dans le sang (forme libre du PSA, fPSA) ou bien associé à des inhibiteurs de protéases. La forme libre correspond à 5 à 35 % du PSA total (Romero Otero et al., 2014). Le ratio fPSA/PSA total est plus bas dans le CaP ce qui permet une amélioration de la détection du cancer quand le PSA est entre le 4 et 10 ng/ml et le touche rectal anormal (Catalona et al., 1998 ; Christensson et al., 1993).

- Pro-PSA :

Le PSA est produit sous la forme d'un précurseur inactif (Pro PSA) qui contient 7 acides aminés clés. Plusieurs isoformes de Pro-PSA existent, l'une d'elle (Sérine-Arginine) est corrélée plus significativement au CaP qu'à la BPH.

- L'index prostate santé (PHI = Prostate Health Index) :

C'est un algorithme fondé sur les valeurs de PSA et de ses dérivés : $([-2] \text{ proPSA/fPSA}) \times \text{PSA}^{\frac{1}{2}}$ (Sartori and Chan, 2014). Le PHI a pour but de distinguer entre CaP et BPH chez les hommes de plus de 50 ans avec TR normal et un PSA entre 4 et 10 ng /ml, (Sokoll et al., 2010).

- PCA3

Le PCA3 (Prostate Cancer Antigen 3) est un long ARN non codant spécifique du CaP ([Romero Otero et al., 2014](#) ; [Bussemakers et al., 1999](#)). PCA3 n'est pas détecté dans le tissu prostatique normal, son expression est faible en cas d'hyperplasie mais élevée dans le CaP ([Romero Otero et al., 2014](#) ; [Bussemakers et al., 1999](#)). Le test commercialisé « PROGENSA PCA3 » utilise un échantillon urinaire obtenu après toucher rectal ([Sartori and Chan, 2014](#)). Un score de PCA3 (PCA3 RNA/PSA RNA) inférieur à 25 est associé à une diminution du risque du CaP ([Auprich et al., 2011](#) ; [Vlaeminck-Guillem et al., 2010](#)). Ce score est plus spécifique et possède une meilleure valeur prédictive que le taux du PSA sanguin ([Vlaeminck-Guillem et al., 2010](#)).

A ce jour, le PSA sérique et ses dérivés, voire le PCA3 et le toucher rectal restent des outils indispensables pour déterminer l'opportunité d'une biopsie prostatique et pour la prise en charge du CaP ([Romero Otero et al., 2014](#) ; [Cary and Cooperberg, 2013](#) ; [Tomlins et al., 2016](#)). Toutefois, le manque de spécificité et de discrimination (entre CaP indolent ou agressif) fait que la recherche de nouveaux marqueurs est intense.

De nouveaux biomarqueurs basés sur des dosages urinaires ou bien sur la recherche de protéines, d'ARNm ou miARN dans les biopsies prostatiques ont été développés. Certains sont déjà commercialisés ([Saini, 2016](#)) sans être encore validés par le FDA (Food and Drug Administration). Ces alternatives émergentes ont pour but d'améliorer le pronostic du CaP voire d'orienter la prise en charge thérapeutique (identification des délétions de PTEN (Phosphatase and TENSin homolog)), ([Saini, 2016](#)).

5. La classification du cancer

Deux types de classification regroupent les tumeurs en fonction de leur état d'avancement ; il y a : la classification TNM (Tumeur, ganglion, Métastase) qui permet de définir le stade clinique de la

tumeur et ; la classification du score et grade de Gleason qui différencie les CaP en fonction de leurs aspects architecturaux (Gleason and Mellinger, 1974 ; Hoedemaeker et al., 2000). Les deux types de classifications permettant de stratifier les CaP et d'évaluer leur agressivité afin d'adapter le traitement.

a) La classification TNM

La dernière classification en date a été définie en 2002. Cette classification permet de classer les CaP en fonction de leurs extensions (stade T), de la présence ou pas de métastases dans les ganglions avoisinant la prostate (Stade N) et de la présence ou non de métastases à distance (Stade M), (Hoedemaeker et al., 2000). Chaque patient sera ainsi classé permettant à l'urologue de définir les traitements nécessaires au patient. On distingue quatre stades différents, (figure 22).

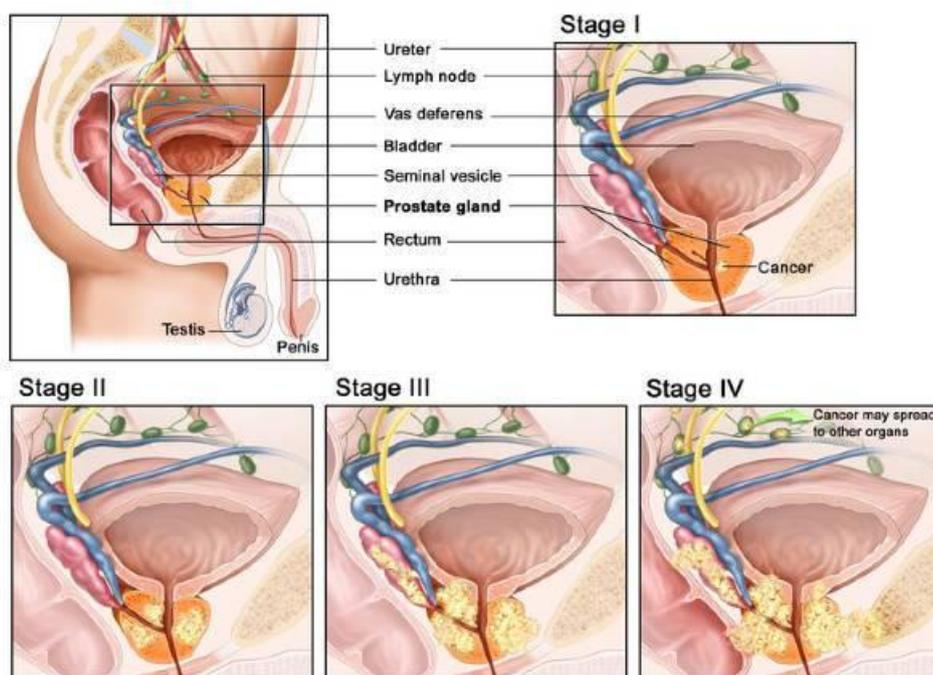


Figure 22 : Les stades du cancer de la prostate.

(D'après : <https://vivresamort.wordpress.com/tag/cancer-de-la-prostate-avance/>).

- Stade T1 : à ce stade, normalement on ne peut pas détecter le cancer ni à l'aide de l'échographie ni du toucher rectal parce que la tumeur est très petite. On la découvre de façon

fortuite pendant une intervention chirurgicale pour une autre fin ou au cours d'une biopsie effectuée après avoir détecté des niveaux élevés de PSA dans le sang.

- Stade T2 : après que la tumeur ait augmenté de dimension, elle peut être détectée au toucher rectal ou par échographie, mais le cancer est encore limité à la prostate.
- Stade T3 : les cellules cancéreuses se propagent dans la zone d'origine et envahissent les vésicules séminales. A ce stade, la chirurgie n'a plus d'intérêt car l'exérèse de l'organe n'est plus suffisante pour arrêter la prolifération du CaP.
- Stade T4 : le cancer sort des vésicules séminales et envahit les ganglions lymphatiques. Le nombre et la taille des tumeurs augmentent et elles se propagent dans les organes voisins tels que la vessie et le rectum. Lorsque la tumeur est détectée mais qu'elle ne peut être évaluée, elle est classée au stade Tx.
- Stade N : à ce stade il y a atteinte des ganglions régionaux tels que les ganglions pelviens situés au-dessous de la bifurcation des artères iliaques. On distingue le stade N0 qui ne présente pas de signes d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux et le stade N1 qui présente de métastases ganglionnaires.
- Stade M : ce stade définit l'absence (stade M0) ou la présence de métastases à distance (stade M1). On distingue l'atteinte des ganglions non régionaux (stade M1a), l'atteinte des os (stade M1b) et l'atteinte d'autres sites tels que les viscères.

b) La gradation et le score de Gleason

Le système de classification proposé par Gleason en 1966 reste le plus couramment utilisé pour le **cancer de la prostate**. Cette classification est fondée sur l'étude de la disposition architecturale de la prolifération cellulaire selon trois règles : (i) au sein d'une même prostate, il peut exister plusieurs populations tumorales ; (ii) ces populations tumorales peuvent être de grade différent et (iii) plus l'architecture de la glande est détruite, plus le pronostic est mauvais. Cette échelle d'évaluation des

cellules cancéreuses, évalue l'agressivité du **cancer de la prostate**, (Mellinger et al., 1967). La classification architecturale est gradée de 1 à 5 (Salomon, 2014), figure 23:

- Le grade 1 est pratiquement identique à la glande normale et ne se distingue que par des modifications cellulaires.
- Le grade 2 correspond à des glandes un peu plus tassées, moins uniformes et présentant un aspect plus infiltrant.
- Le grade 3 est défini par une infiltration des glandes tumorales entre les glandes et les canaux normaux. Les glandes sont petites par rapport à celles du grade précédent, de taille et forme irrégulières et espacées les unes des autres. Le nucléole est volumineux et le cytoplasme devient éosinophile.
- Le grade 4 voit les glandes fusionnées entre elles et perdre leur différenciation. Des massifs cribiformes très réguliers sont observés.
- Au grade 5, des massifs irréguliers de cellules présentant des aspect d'hypernéphrome, une destruction complète des glandes et la présence uniquement d'amas cellulaire tumoraux sont observés.

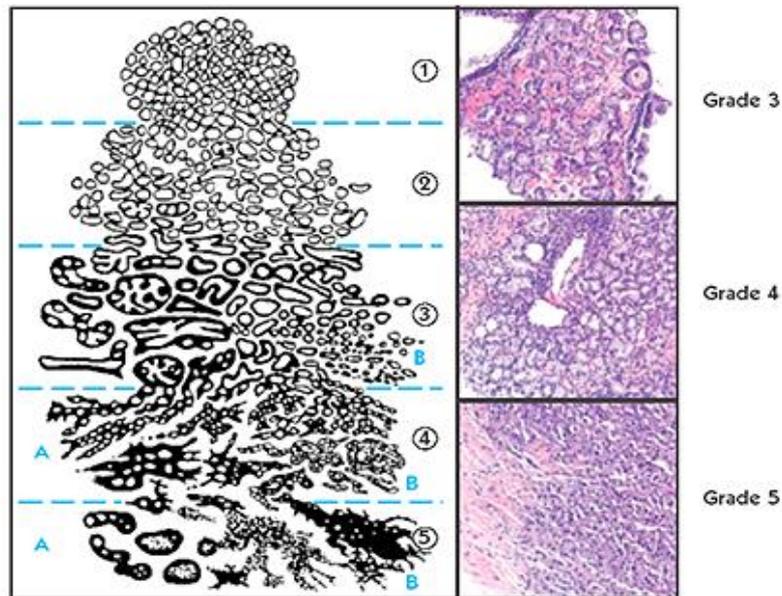


Figure 23 : Système de Gleason. (D'après : Salomon, 2014).

Le score du Gleason correspond à l'addition des 2 grades les plus représentés dans la biopsie. Le score de Gleason a été redéfini en 2005 par l'International Society of Uro-Pathology (ISUP), il n'a été retenu que trois grades allant de 3 à 5 et le score s'étend donc de 3+3 (c'est-à-dire 6) à 5+5 (c'est-à-dire 10), (Rozet et al., 2016). Il permet de définir l'agressivité des tumeurs entre :

- Les tumeurs de score de Gleason 6 (3-3) : tumeurs différenciées et peu agressives ;
- les tumeurs de score de Gleason 7 (3-4 ou 4-3) : moyennement différenciées. Dans cette catégorie, les tumeurs de score de Gleason 4-3 sont plus agressives que les tumeurs de score 3-4 ;
- les tumeurs de score de Gleason 8-9-10 correspondant aux tumeurs très indifférenciées, qui sont plus agressives.

Le taux de variabilité inter et intra observateur reste très élevé. De plus, une surélévation du score est observée entre les biopsies et les pièces issues de prostatectomie radicale liée au caractère aléatoire de la biopsie. En cas de difficulté diagnostique, l'étude immunohistochimique avec les anticorps anti AMACR (Alpha Methylacyl CoA Racemase) (p504s) et p63 (Tumor Protein 63) marquant

respectivement les cellules épithéliales tumorales et les cellules basales permet de préciser le score de Gleason.

6. Les traitements

a) La prostatectomie radicale

La prostatectomie permet l'ablation totale de la prostate et des vésicules séminales. Elle n'est utilisée que pour les tumeurs encore confinées à la glande prostatique, soit de stade T1 et T2. Elle permet ainsi d'éliminer le CaP et d'éviter tout risque de récurrence. De plus, les chirurgiens essaient de préserver les nerfs érecteurs qui passent au contact de la prostate, la préservation de ces nerfs permettant de diminuer le risque d'impotence post-opératoire. La prostatectomie radicale réduit la mortalité spécifique et globale, les risques de métastases et de progression locale (Walsh, 2005). Toutefois, ce traitement peut avoir des effets secondaires tels que les troubles d'érection, l'impotence et les incontinences urinaires.

b) La radiothérapie

La radiothérapie est utilisée à visée curative. Elle est parfois utilisée seule, pour traiter les tumeurs qui ne peuvent pas être enlevées par chirurgie et elle est aussi couramment utilisée en association avec la chirurgie et les traitements médicamenteux dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire. Cela dépendra de la tumeur, de sa localisation, de son stade et de l'état du patient. Si le cancer est localement avancé ou au stade de métastase, la radiothérapie externe est utilisée dans un but de soulager le patient par de faibles doses afin d'atténuer les douleurs dues au CaP. L'autre type d'irradiation possible est la curiethérapie qui est aussi appelée la brachythérapie ou radiothérapie interstitielle et qui consiste à mettre au contact ou à l'intérieur des tumeurs des sources radioactives, ce qui permet un traitement plus ciblé en évitant une irradiation excessive des organes voisins.

c) L'hormonothérapie

Certains cancers, notamment celui du sein et de la prostate, sont sensibles aux hormones sexuelles : celles-ci stimulent la croissance des cellules cancéreuses. En allant « bloquer » le récepteur hormonal sur ces cellules cancéreuses, on les empêche de proliférer. La première étude démontrant la relation entre les hormones et certains types de cancers (prostate et sein) a été menée en 1941 par Dr Charles Huggins ([Huggins and Hodges, 1972](#)). Il démontre l'hormonodépendance des CaP et conclut que par administration d'œstrogènes, la croissance des cellules cancéreuses est inhibée. Il démontre également que l'administration d'antiandrogènes, induit une régression de la tumeur. Ces travaux ont valu au Dr Huggins le prix Nobel de Physiologie et de Médecine en 1966 pensant que le traitement contre le cancer de la prostate était trouvé. Ainsi, grâce à ces travaux, des drogues capables de bloquer la production des hormones endogènes ont été développées et représentent une étape importante dans le traitement du CaP.

Le traitement hormonal est généralement utilisé sur des CaP s'étendant au-delà de la capsule prostatique quand la chirurgie et la radiothérapie ne sont plus envisageables. Il peut être également utilisé en complément de la radiothérapie lorsque le patient présente un risque élevé de récurrence de CaP. Le but de l'hormonothérapie est d'inhiber l'action des androgènes qui participent au développement des cellules prostatiques. La diminution de testostérone bloquera la prolifération des cellules cancéreuses et diminuera le volume tumoral et le nombre de métastase. Cependant, ce traitement est palliatif puisqu'il ne guérit pas le CaP. Il existe plusieurs traitements d'hormonothérapie, [tableau 1](#) :

- L'orchidectomie : Consiste en l'ablation totale des testicules afin de priver les cellules cancéreuses de la testostérone. Ces interventions sont peu pratiquées et remplacées par les traitements médicamenteux permettant une castration médicale ([tableau 1](#)).
- Les analogues de la LH-RH : L'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH), aussi appelée gonadolibérine (GnRH), est produite par une région du cerveau nommée

hypothalamus. Cette hormone stimule la sécrétion de lutéinostimuline (LH) par l'hypophyse et la LH, à son tour, active la production de testostérone par les testicules. Les analogues (ou agonistes) de la LHRH sont des médicaments qui incitent l'hypophyse à produire davantage de LH. Après un certain temps, l'hypophyse n'est plus sensible aux analogues de la LHRH et cesse de sécréter la LH. Par conséquent, les testicules ne produisent plus de testostérone. La diminution du taux de testostérone ralentit la croissance des cellules cancéreuses de la prostate.

- Les antagonistes de la LH-RH : Les antagonistes de la LHRH sont des médicaments qui inhibent la production de LH par l'hypophyse. Les testicules cessent à leur tour de produire de la testostérone. La diminution du taux de testostérone survient habituellement plus rapidement avec les antagonistes de la LH-RH qu'avec les analogues (Klotz et al., 2008 ; Frampton and Lyseng-Williamson, 2009 ; Persson et al., 2009). De plus, ils ne provoquent pas de flambée tumorale.
- Les anti-androgènes : Inhibent l'action des stéroïdes directement au niveau de leurs organes cibles tels que la prostate en bloquant le site de liaison du AR et empêchant les cellules cancéreuses de croître et de proliférer. Comme traitement principal du cancer de la prostate, les anti-androgènes peuvent être associés à une orchidectomie, à un analogue de la LHRH ou à un antagoniste de la LHRH (blocage androgénique combiné).
- Les œstrogènes : L'œstrogène est une hormone responsable de l'apparition des caractéristiques sexuelles femelles. Cette hormone a été employée pour traiter le cancer de la prostate, par rétrocontrôle négatif, elle bloque la sécrétion hypothalamique de LH-RH donc la sécrétion de testostérone. Le diéthylstilbestrol (DES) était l'œstrogène le plus couramment utilisé et était parfois un recours lorsque les autres types d'hormono thérapies n'étaient plus efficaces. Toutefois, cette thérapie a induit les décès par complications cardiovasculaires.

Catégories	Molécules	Mécanismes d'actions
Agoniste de la LH	<ul style="list-style-type: none"> - Triptoréline (Décapepty®) - Leuproréline (Enantone®) - Buséreléline (Bigonist®) - Goséreléline (Zoladex®) 	Inhibition de la sécrétion de LH, FSH et d'androgènes d'origine testiculaire
Antagonistes de la LH	<ul style="list-style-type: none"> - Dégarélix (Firmagon®) 	Inhibition de la sécrétion de LH, FSH et d'androgènes d'origine testiculaire
Anti-androgènes stéroïdiens	<ul style="list-style-type: none"> - Acétate de cyprotérone (Androcur®) 	Inhibition du AR, action progestative de diminution de sécrétion de LH, FSH et d'androgènes d'origine testiculaire
Anti-androgènes non stéroïdiens	<ul style="list-style-type: none"> - Nilatulamide (Anandron®) - Flutamide (Eulexine®) - Bicalutamide (Casodex®) 	Inhibition du AR et augmentation de la testostérone
Anti-androgènes surrénaliens	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoïdes : Prednisone - Kétoconazole (Nizorale®) - Aminoglutéthimide (Orimétène®) 	Inhibition des androgènes surrénaliens
Œstrogènes de synthèse	<ul style="list-style-type: none"> - Diethylstilbestrol (Distilbène®) - Phosphate d'estramucine (Estracyl®) 	Inhibition centrale de la sécrétion de LH-RH, LH et testostérone testiculaire

Tableau 1 : Les différentes molécules utilisées en France pour traiter les cancers de la prostate par hormonothérapie en première et/ou seconde ligne. (Adapté d'après : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00323115/>).

En conclusion, l'hormonothérapie permet d'obtenir une régression du CaP. Dans 70 à 80% des cas, les patients répondent bien à cette thérapie dite de « première ligne ». Toutefois, après une durée de rémission variable, tous les patients rechutent car ils ne répondent plus au traitement. On parle d'échappement à la privation androgénique. Suite à ce premier échappement, une hormonothérapie dite de « seconde ligne » est administrée. Généralement, l'analogue de LH-RH est maintenu mais associé à un anti-androgène différent, à un œstrogène ou à de l'hydrocortisone (Lam et al., 2006 ; Suzuki et al., 2008). Il y a aura autant de lignes d'hormonothérapie que de relance de la maladie jusqu'à atteindre un stade où le CaP ne répond plus à aucun traitement hormonal. A partir de là, la tumeur est dite hormono-résistante.

d) La chimiothérapie

La majeure partie des recherches menées chez les patients souffrant d'un cancer avancé de la prostate s'est concentrée sur une chimiothérapie prometteuse. En 1994, une équipe canadienne a été la première à montrer que, combiné à des stéroïdes, un agent chimio-thérapeutique nommé la mitoxantrone permettait une amélioration de la qualité de vie d'un nombre important de patients en atténuant leurs douleurs et en diminuant leurs recours aux médicaments anti-douleur ([Tannock et al., 1996](#)). Malgré certains effets secondaires, il permet de contrôler l'intensité de la douleur des patients, qui se sentent globalement beaucoup mieux. En 2004, l'association Taxotere®/Prednisone est devenue le traitement de référence permettant une amélioration de la réponse et un bénéfice de la survie significative de l'ordre de deux à trois mois ([Tannock et al., 2004](#)). Le problème de ce traitement est que la chimiothérapie cible les cellules en prolifération et détruit également les cellules des tissus en renouvellement permanent (la peau, les muqueuses et les cellules sanguines). De plus, la chimiothérapie est moins efficace pour le CaP que pour d'autres cancers car les cellules cancéreuses de la prostate prolifèrent moins rapidement que d'autres types de cellules cancéreuses.

CHAPITRE III : LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

1. Les définitions des perturbateurs endocriniens

Le terme de perturbateur endocrinien (PE) est issu de la conférence de Wingspread (Wisconsin, Etats-Unis, du 26-28 juillet 1991) organisée à l'initiative de Theo Colborn où des scientifiques ont identifié une décroissance de la faune dans certaines zones humides des USA à cause de problèmes de fertilité. Le lien est fait entre les anomalies de la reproduction et la présence de nombreux produits chimiques rejetés par l'homme (notamment des pollutions accidentelles comme celle du lac Apopka en Floride dans les années 1980). Les PEs ont été définis pour la première fois de cette conférence comme étant :

« De nombreux composés libérés dans l'environnement par les activités humaines et qui sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris l'homme ».

Depuis cette date, de nombreux travaux épidémiologiques et expérimentaux ont été menés pour identifier un lien entre PE et santé (humaine et animal). Ces travaux ont été recensés dans plusieurs rapports dont ceux de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ([Becher, 2013](#)) et ceux de la société Américaine d'Endocrinologie (Rapports EDC (Endocrine Disruptor Chemical)-1 et EDC-2) ([Diamanti-Kandarakis et al., 2009](#); [Gore et al., 2015](#)).

La notion de PE étant controversée (en particulier par les industriels de la chimie et de l'agrochimie), leur définition n'est pas univoque. Nous citerons ci-dessous 3 exemples :

- La définition des PEs par l'EFSA (European Food Safety Authority - commission européenne) dont les travaux ont débuté en 2010 pour aboutir à un consensus le 15/06/2016 :

« Substances, à la fois naturelles et/ou chimiques, qui peuvent altérer les fonctions du système hormonal et ainsi avoir des effets indésirables sur les personnes et les animaux. »

- La définition des PEs par l’OMS en 2002 comme étant une :

« Substance ou mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant de ce fait des effets indésirables sur la santé d’un organisme intact, de ses descendants ou au niveau des (sous)-populations. »
- La définition des PEs dans le rapport EDC-2 de l’agence américaine de protection de l’environnement (EPA, Environmental Protection Agency) en 2015 ([Gore et al., 2015](#)) comme étant une :

« Substance chimique ou mélange de substances chimiques exogènes qui interfèrent avec tous les aspects de l’action hormonale. »

2. Les différents types de PEs

L’activité PE est très largement répandue dans notre environnement, elle s’y trouve produite naturellement dans certaines plantes ou micro-organismes ou bien est issue de l’activité humaine (produits issus de l’industrie chimique). Le CaP étant fortement influencé par les androgènes et les œstrogènes, nous nous focaliserons sur les PEs ayant une activité œstrogéno-mimétique et anti-androgène, [tableau 2](#).

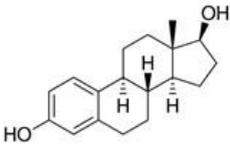
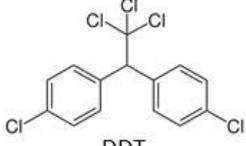
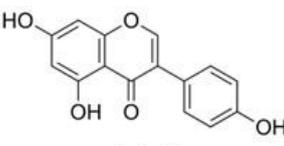
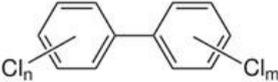
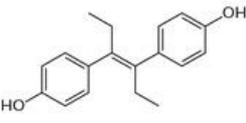
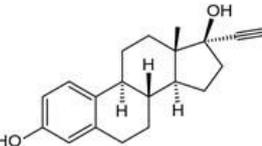
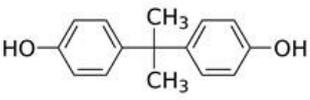
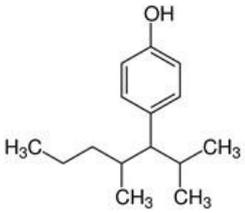
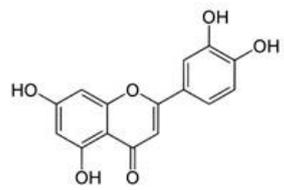
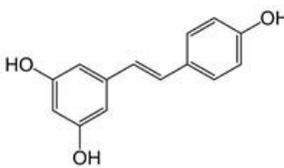
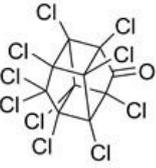
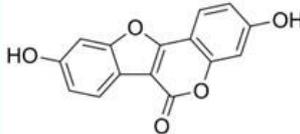
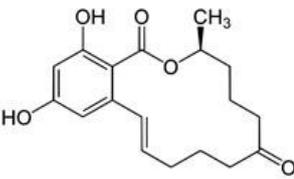
Stéroïdes	Polluants	Produits végétaux
 <p>17β-œstradiol</p>	 <p>DDT</p>	 <p>Génistéine</p>
<p>Pharmaceutique</p>	 <p>PCBs</p>	 <p>lutéoline</p>
 <p>Diéthylstilbestrol</p>  <p>Ethinyl estradiol</p>	 <p>Bisphénol A</p>  <p>Nonylphénol</p>	 <p>lutéoline</p>  <p>Resvératrol (stilbènes)</p>
<p>Produits fongiques</p>	 <p>Kepone</p>	 <p>Coumestrol (coumarin)</p>
 <p>zéaralénone</p>		

Tableau 2 : Les xénoœstrogènes, hormones stéroïdes utilisées dans l'élevage, médicaments à usage humain ou vétérinaire, produits chimiques à usage industriel ou agricole, substances naturelles (phyto-œstrogènes ou produits fongiques). A noter l'analogie structurale entre la distilbène, le bisphénol A, les PCB, et le DDT... (D'après : Gore et al., 2015) .

a) Les composés naturels

Ces substances regroupent les phyto-œstrogènes produits par certains végétaux comestibles et des mycotoxines produites par des champignons microscopiques, mais aussi les hormones produites puis éliminées par les organismes. Ces substances possèdent généralement une faible affinité pour les récepteurs hormonaux, [figure 24](#), (Lorand et al., 2010 ; Moreira et al., 2014).

I. Les phyto-œstrogènes :

Les phyto-œstrogènes sont classés en quatre groupes selon leur homologie structurale avec l'E2 (œstradiol). Les isoflavones (comme la genistéine et la daidzéine), les coumestanes et les stilbenoïdes (comme le resvératrol) constituent les composés naturellement actifs. Les lignanes quant à eux doivent d'abord être convertis en métabolites actifs par la flore intestinale (Moreira et al., 2014).

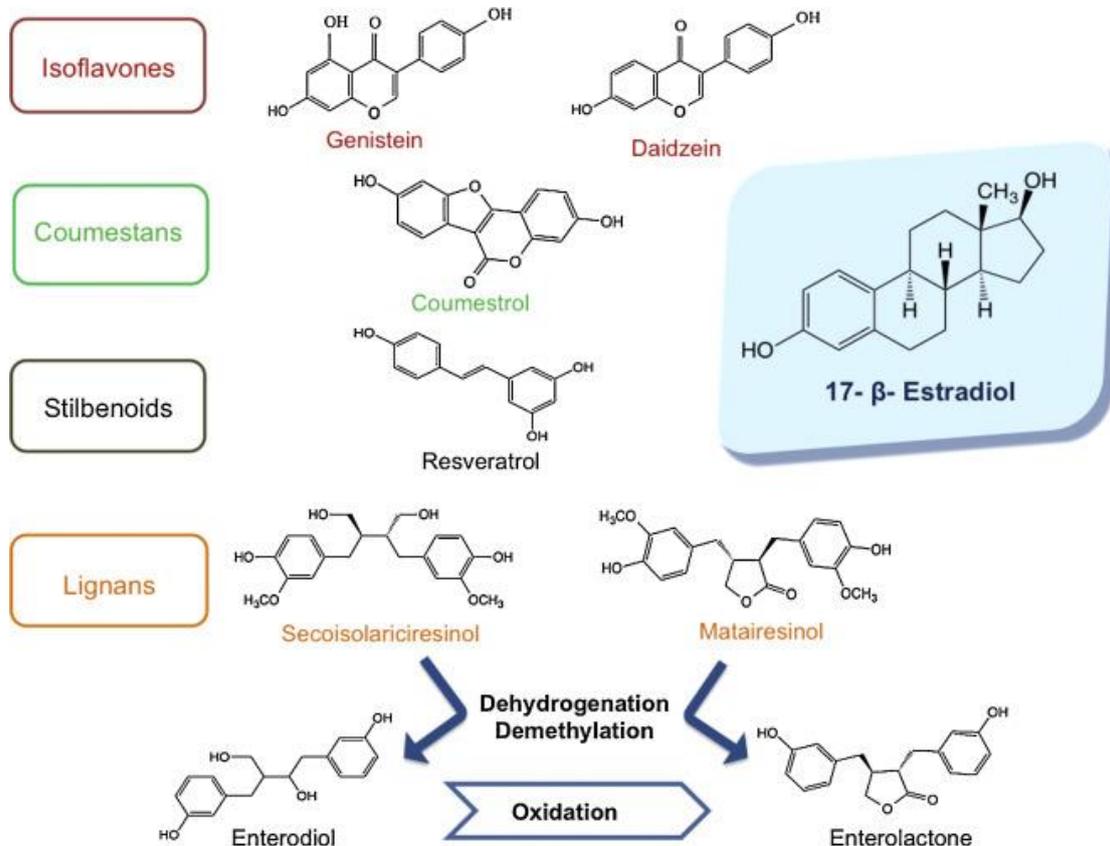


Figure 24 : Homologie de structure de certains phyto-œstrogènes avec le 17-β-œstradiol (E2). Différentes classes peuvent être citées : les isoflavones, les coumestanes, les stilbenoïdes et les lignanes. (D'après : Moreira et al., 2014).

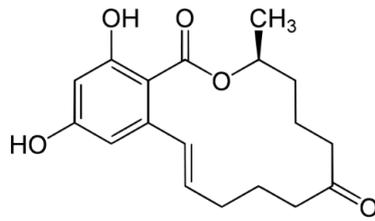
Les phyto-œstrogènes sont absorbés via l'alimentation. En effet, les isoflavones se retrouvent essentiellement dans les légumineuses (soja, lentilles, petits pois), les lignanes sont dans diverses céréales (son de blé, seigle, sarrasin, millet, soja, avoine et orge) et certains fruits et légumes, les coumestanes sont présents dans les luzernes utilisées en alimentation animale. Les phyto-œstrogènes,

généralement lipophiles, sont plus stables et ont une demi-vie plus élevée que les œstrogènes car ils ne sont pas métabolisés aussi vite que les hormones humaines (Power et al., 2013).

Parmi les phyto-œstrogènes la plus connus : la génistéine est un phyto-œstrogène de type isoflavonoïde qui est principalement produit dans le soja, et également en faible quantité dans le pois, les lentilles ou le haricot. Ce phyto-œstrogène a été largement étudié dans la littérature. C'est un PE de type œstrogéno-mimétique possédant la capacité de se fixer sur les ERs.

II. Les mycotoxines

La zéaralénone (ZEA) est une mycotoxine produite par de nombreuses espèces de champignons microscopiques du genre *Fusarium* (*F. Culmorum*, *F. Roseum*, *F.graminearum*) (Caldwell et al., 1970 ; Hestbjerg et al., 2002) (figure 25). Ces champignons se développent sur les plantes à la faveur de l'humidité. Les céréales comme le blé, l'orge, le riz, le maïs sont très impactées par ces champignons microscopiques, notamment à cause de leur condition de stockage (Zinedine et al., 2007). L'importance de la contamination sera déterminée par la pluviométrie lors de la récolte. Une étude européenne menée par la SCOOP (Scientific Co-Operation on Questions relating to Food) a été réalisée pour mesurer l'occurrence des toxines de *Fusarium* dans les aliments et évaluer leurs niveaux dans l'apport alimentaire en Europe : la ZEA est la mycotoxine la plus répandue, elle était présente dans 32% des 5010 échantillons de céréales testés (Schothorst and van Egmond, 2004). Une autre étude menée en 2013 montre que sur près de 160 échantillons de céréales, plus de 65% étaient contaminés par au moins une mycotoxine et plus de 15% par plusieurs mycotoxines (Almeida et al., 2012 ; Juan et al., 2013). La consommation journalière de ZEA en France (Leblanc et al., 2005) est estimée proche voire supérieure à la dose journalière admissible. Les aliments contribuant à cette exposition sont représentés à plus de 60% par les céréales.



Zéaralénone

Figure 25 : Structure de la zéaralénone

b) Les substances chimiques synthétiques

Sur les 140 000 substances chimiques liées à l'activité humaine, quelques centaines (environ 800) ont été caractérisées pour une activité PE. Ce chiffre est en deçà de la réalité puisque toutes les molécules chimiques n'ont pas encore été évaluées pour leur potentiel PE (directive européenne REACH). Certaines classes de PE sont reconnues, elles sont résumées dans le [tableau 3](#), (Drisse, 2016).

EDC	General Chemical Structure	Group	Introduction data	Restricted/ Ban Date	Route of Exposure	Sources	Half-Life	Effects/Body Burden
ATR (atrazine)		Chlorotriazine herbicide	1959	European Union ban 2004	Ingestion, inhalation	Pesticide/ herbicide, contaminated water and soil	10–12 h	Endocrine, respiratory and nervous system targets, liver damage
BPA (Bisphenol A)		Bisphenols	1960s	Restricted 2012	Ingestion, inhalation, dermal absorption	Polycarbonate plastics, epoxy resins, plastic toys and bottles, lining of food cans	4–5 h	Estrogenic, obesogenic, neurological effects, adverse thyroid hormone action, reproductive and developmental effects
DDT (dichlorodiphényltri chloroéthane)		Organochloride	1940s	Banned 1972	Ingestion, inhalation, dermal absorption	Contaminated water, soil crops, fish	6–10 yr	Carcinogen, central nervous system, kidney, liver and peripheral nervous system effects
DES (diéthylstilbèstrol)		Non-steroidal synthetic estrogen	1941–1947	Restricted 1971–1975	Ingestion, injection, vaginal suppository	Pharmaceutical	2–3 days	Transplacental carcinogen, teratogen

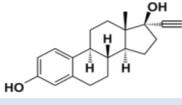
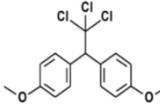
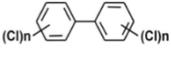
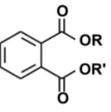
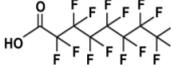
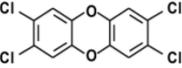
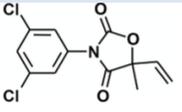
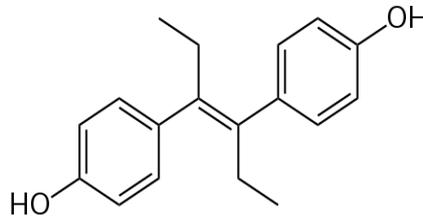
EE2 (éthynyl-estradiol)		Synthetic derivative of 17β-estradiol	1943		Oral	Oral contraceptives, contaminated water	13–27 h	Cardiovascular disease, cerebrovascular disease, thromboembolic disease, gallbladder disease, carcinogenic
MXC (methoxychlor)		Organochlorine insecticide	1948	United States 2003 banned use as pesticide	Ingestion, inhalation, dermal absorption	Contaminated soil, water, and food	Aerobic soil >100 days	Central nervous system depression, damage to liver and kidney, developmental and reproductive effects in animals, transgenerational kidney and ovary disease, obesogen
PCBs (polychlorobiphényles)		Organochloride	1927	Banned 1979	Ingestion, inhalation, dermal absorption	Contaminated air and food, skin contact with old electrical equipment	12 days to 16 yr	Carcinogen, chloracne, stomach and liver damage, reproductive and nervous system effects and thyroid injury
Phthalates		Plasticizers	1920s	Restricted 2009	Ingestion, inhalation, dermal absorption	Contaminated food, PVC plastics and flooring, personal care products, medical devices and tubing	~12 h	Carcinogen, liver damage, reproductive and developmental effects, asthma, obesogen
PFOA (Acide perfluorooctanoïque)		Fluorosurfactant	1940s	United States 2015 voluntary production restriction	Ingestion, inhalation	Contaminated food and water, dust, floor waxes, firefighting foam, electrical wiring, lining of food wrappers, stain resistant carpeting	2–4 yr	Liver, and mammary gland developmental, and immune system toxicant, carcinogen
TCDD (tétrachlorodibenzo-p-dioxine)		Polychlorinated dibenzop-dioxin	Synthesized 1872		Ingestion, inhalation	By-product of chlorinated herbicide production, smelting, chlorine bleaching of paper	7–11 yr	Liver damage, weight loss, atrophy of thymus gland, immunosuppression, reproductive effects and cancer
Vinclozolin		Dicarboximide fungicide	1981		Ingestion, inhalation, dermal absorption	Diet and occupational	Aerobic soil 28 days, plasma 20 h	Antiandrogenic activity, male reproductive and neurological effects, transgenerational reproductive effects, potential carcinogen

Tableau 3 : Classification des PE synthétiques les plus étudiés. (D'après : Gore et al., 2015).

I. Exemples de composés ayant une activité œstrogène-mimétique

- Le diéthylstilbèstrol (DES)

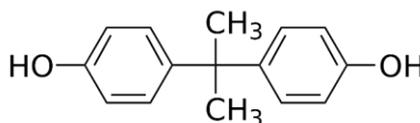


Diéthylstilbèstrol

Figure 26 : Structure du DES

L'histoire du médicament diéthylstilbestrol (figure 26), fut une prise de conscience, chez l'homme, du lien entre l'exposition fœtale à un œstrogène-mimétique et pathologie à l'âge adulte. Découvert en 1938, le DES est un œstrogène de synthèse très puissant qui fut préféré au bisphénol A (activité œstrogénique plus faible) mais aussi aux hormones purifiées dans l'usage médicamenteux, malgré la connaissance de ses effets carcinogènes potentiels. Il a été prescrit depuis les années 1950 jusqu'à la fin des années 1970 (interdiction en 1977 pour la France et 1978 pour les USA) afin d'éviter les avortements spontanés, malgré une étude solide démontrant son inefficacité dans cette indication médicale (Dieckmann et al., 1953). A partir de 1970, apparaissent les premières publications identifiant un risque accru de développement d'adénocarcinome du vagin chez les jeunes filles issues de mères ayant suivi un traitement par le DES durant leur grossesse (Herbst et al., 1971 ; Herbst et al., 1999).

- Le bisphénol A (BPA)



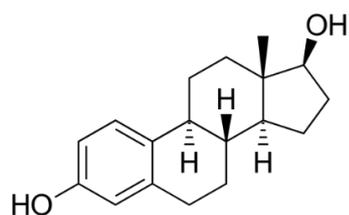
Bisphénol A

Figure 27 : Structure du bisphénol A

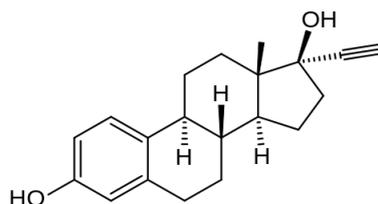
Le bisphénol A (BPA), (figure 27) a été synthétisé la première fois en 1891, son activité œstrogéno-mimétique est connue depuis 1936. C'est un des produits chimiques les plus produits dans le monde avec une production en 2013 de 6,8 millions de tonnes. Le BPA est une substance chimique utilisée dans la production de résines époxy et de plastiques présents dans de nombreux emballages alimentaires, de résine couvrant l'intérieur des canettes de boisson, jouets, mais également dans certains polymères utilisés pour les soins dentaires. Cette utilisation très large fait que tout un chacun est continuellement exposé au BPA. Aux Etats-Unis la présence de BPA a été détectée dans les urines de 92,6% des américains testés (cohorte de 2600 personnes) avec des concentrations plus élevées chez les enfants et les adolescents (Calafat et al., 2008). Le BPA a également été détecté dans le lait maternel. Ces résultats indiquent que chaque individu est exposé en permanence à ce composé et que le fœtus humain ainsi que le bébé, allaité ou nourrit avec des biberons en plastique non BPA-free, est continuellement exposé à ce composé (Diamanti-Kandarakis et al., 2009). Les premières études *in vitro* et *in vivo*, classaient le BPA comme un PE œstrogéno-mimétique (Kim et al., 2001). Cependant, l'affinité du BPA pour les ERs est très faible par rapport à celle du DES ou de l'œstradiol (Vandenberg et al., 2009), de plus, elle n'est pas spécifique. Le BPA présente également des effets anti-androgéniques, il se lie aussi à certains récepteurs orphelins et peut activer les ERs via des voies non génomiques en passant par les ERs membranaires couplés aux protéines G (Bouskine et al., 2009 ; Sohoni and Sumpter, 1998 ; Lee et al., 2003 ; Wetherill et al., 2007).

- L'œstradiol et ses dérivés

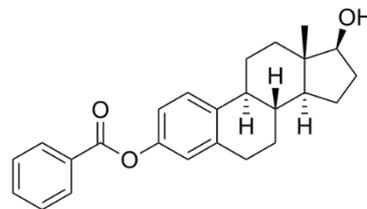
Le 17 β -œstradiol, l'estradiol benzoate (EB), l'éthinyl œstradiol (EE) (figure 28) sont des œstrogènes dits purs. Ils sont utilisés à usage médical (contraceptif oral, E et EE) ou bien vétérinaire (engraissement du bétail aux USA ou pour synchroniser les œstrus chez le bétail, EB) et à ce titre se retrouvent donc dans l'environnement. Ces 3 œstrogènes sont aussi utilisés comme standard pour générer des modèles expérimentaux.



17β-œstradiol



Ethinyl œstradiol



Estradiol benzoate

Figure 28 : Structure chimique des composés œstrogéno-mimétiques purs utilisés dans les modèles expérimentaux : Le 17β-œstradiol, l'œstradiol benzoate et l'éthinyl œstradiol.

Ces œstrogènes de synthèse ont la capacité de se lier aux récepteurs ERα et ERβ (voie génomique), mais également aux récepteurs membranaires en passant par la voie non génomique (voir chapitre I) (figure 29).

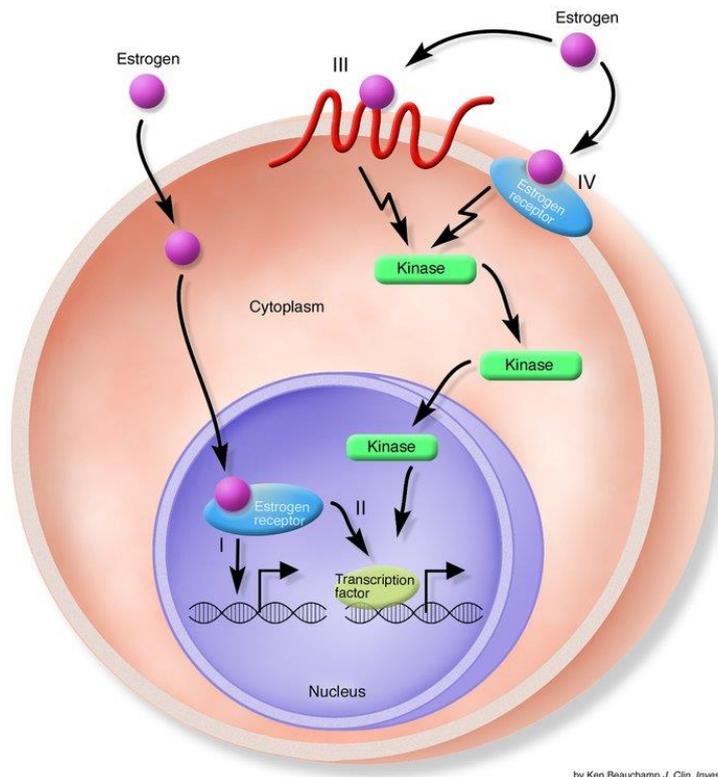


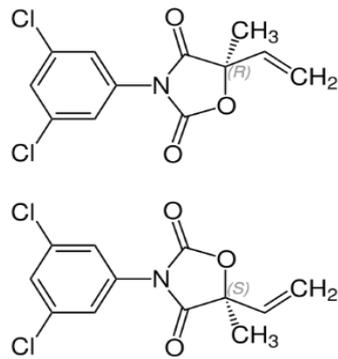
Figure 29 : Représentation simplifiée des voies d'action des œstrogènes.

Les hormones stéroïdes sexuelles peuvent affecter les fonctions cellulaires de multiple façon. La voie classique dite génomique (voies I et II) dépend directement de l'interaction des hormones avec ses récepteurs dans le noyau. Une fois activé, le complexe ER-œstrogène peut directement moduler la transcription des gènes présentant un ERE (élément de réponse aux œstrogènes) (I) ou interagir avec des facteurs de transcription (II) pour influencer leur activité. Les voies non classiques (voies III et IV) dépendent de la capacité des œstrogènes à se lier à des récepteurs hormonaux non stéroïdiens (III) ou à des récepteurs membranaires (IV). Ces deux voies dites « non génomiques » activent un ensemble de kinases qui, au final, régulera la transcription des gènes spécifiques. (D'après : Lorenzo, 2003).

II. Exemples de composés ayant une activité anti-androgénique

- La vinclozoline

La vinclozoline est un fongicide dicarboximide dont les mécanismes d'action cellulaire et moléculaire sont parmi les mieux connus au sein des PE de type anti-androgénique (Kavlock and Cummings, 2005). Ses effets anti-androgéniques sont dus à ses deux métabolites M1 et M2 (comme on voit dans la figure 30) capables de se lier au AR (Nellemann et al., 2003).

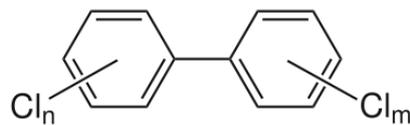


Vinclozoline

Figure 30 : Structure de la vinclozoline

Ainsi, ces composés sont capables d'inhiber l'activité transcriptionnelle, normalement induite par les androgènes, en empêchant l'AR de se fixer à l'ADN et donc l'induction de l'expression de gènes androgéno-dépendants (Rosen et al., 2005 ; Kubota et al., 2003 ; Lambright et al., 2000 ; Kelce et al., 1997 ; Wong et al., 1995). La vinclozoline est interdite d'utilisation dans l'Union Européen depuis 2006.

- Les polychlorobiphényles (PCB)



PCBs

Figure 31 : Structure des PCBs

Les polychlorobiphényles (PCBs) (figure 31) forment une classe de 209 composés organiques utilisés dans l'industrie des transformateurs et des condensateurs, comme agents de transferts, diluants organiques, additifs de peinture ou encore comme pesticides, entre autres. La large utilisation des PCBs ainsi que leur stabilité physique et chimique ont entraîné une contamination importante de l'environnement à long terme. Chez l'homme, la principale source d'exposition est l'alimentation. Les PCBs sont considérés comme des PE de type anti-androgénique.

3. Les sources d'exposition

Les sources d'expositions aux PE sont diverses et multiples. Les PE sont dans plusieurs compartiments de l'environnement tels que l'air, la terre ou l'eau. L'eau semble la source la plus importante d'exposition. En effet, certains pesticides, produits chimiques, produits industriels, produits pharmaceutiques comme les hormones de synthèse, de consommation courante chez l'homme, ou bien issues des rejets humains sont rencontrés en faible quantité dans les rivières. Pour les organismes aquatiques l'absorption des PE se fait principalement par voie cutanée. De plus, le mode de reproduction aquatique place les embryons et les formes de vie primitive dans le milieu ambiant sans protection, ce qui les rend particulièrement sensibles et vulnérables aux PE présents dans l'eau.

Chez l'homme, les voies d'exposition principales aux PE sont les voies digestives, cutanée et aérienne. L'exposition aux PE survient lors de l'ingestion de boisson, d'aliments contaminés par des herbicides, des pesticides (figure 32) ou bien encore des plastifiants : bouteille plastique et boisson en canette (figure 33); par contact cutané-muqueux lors d'application de crème de soins, de maquillage, de déodorants, de dentifrice (contenant des conservateurs), de produits d'entretien, de papiers encrés (contenant des phtalates); par voie respiratoire dans l'air des espaces intérieurs lors de l'inhalation de composés organiques semi-volatils (COSV) tels que les polybromodiphényléthers (PBDE), émanant de retardateurs de flamme présents dans les textiles modernes, le bisphénol A (BPA) présent dans de nombreux polymères, notamment très présent dans les polycarbonates et les résines époxydes.



Figure 32 : L'analyse de paquet de céréales pour le petit déjeuner (muesli aux fruits : quinze non bio et cinq bio) montre la présence de résidus de pesticides dans 100 % des échantillons provenant des céréales non-bio alors qu'aucun des échantillons bio n'en contient. Dans les 15 paquets de céréales non bio, il est détecté 141 pesticides différents dont 81 suspectés d'être des PE. La concentration moyenne des pesticides est de 0,177 mg/kg, soit 354 fois la concentration maximale admissible tolérée dans l'eau de boisson. (D'après : <http://www.leparisien.fr/societe/muesli-aux-pesticides-11-10-2016-6192175.php>).

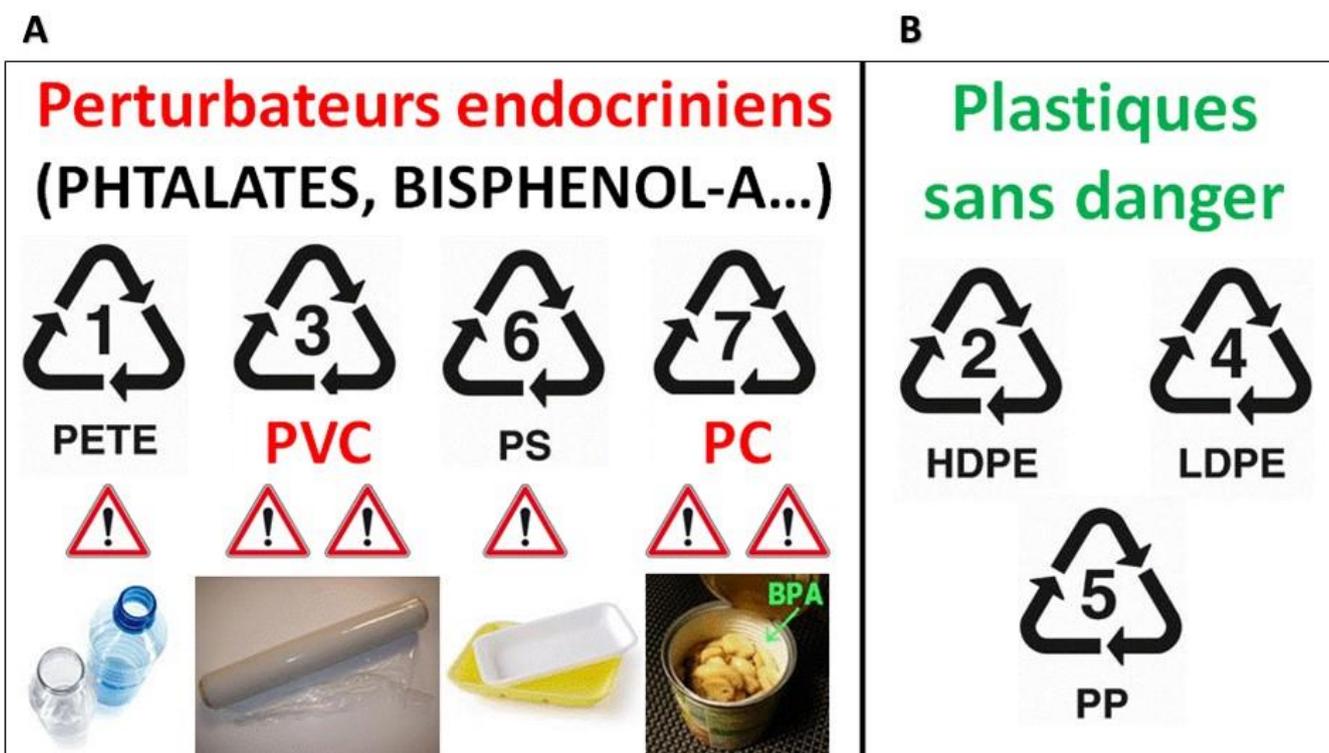


Figure 33 : Les différents PEs existant dans les bouteilles plastiques. **A** : - les plastiques dangereux : - Le plastique le plus utilisé pour les bouteilles d'eau est le PET, portant le chiffre 1 ; il contient du polyéthylène téréphtalate, un PE qui peut dégager du trioxyde d'antimoine ; - les bouteilles portant le chiffre 3 sont en PVC rejetant du chlorure de vinyle ; - les plastiques portant le chiffre 6 sont en polystyrène ; - les plastiques portant le chiffre 7, quant à elles, contiennent du bisphénol A, un des autres PEs les plus répandus et les plus incriminés. **B** : - les plastiques non dangereux : - plastiques portant le chiffre 2, il contient du polyéthylène haute densité (HDPE) ; - les plastiques portant le chiffre 4 ; - les plastiques portant le chiffre 4 contiennent du polyéthylène basse densité (LDPE) ; - les plastiques portant le chiffre 5 contiennent du polypropylène (PP). (D'après : <http://pournplusmarchersurlatete eklablog.com/action-faites-du-tri-dans-vos-plastiques-beaucoup-sont-toxiques-a3049063>).

La vulnérabilité d'une espèce dépend des propriétés intrinsèques du produit chimique, de l'importance, de la durée, de la fréquence et de la voie d'exposition. Elle dépend aussi de la sensibilité des organes, particulièrement durant le développement.

4. Les cibles et les mécanismes d'actions des PEs

a) Les cibles des PEs

Les PE exercent leurs effets néfastes sur trois grands axes hormonaux :

- L'axe hypothalamus-hypophyse-gonade,
- L'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde,
- L'axe hypothalamus-hypophyse-surrénales.

b) Les mécanismes d'action

Les perturbateurs endocriniens interagissent dans toutes les parties du corps avec les hormones endogènes (figure 34). Il existe deux hypothèses quant à leurs mécanismes d'action.

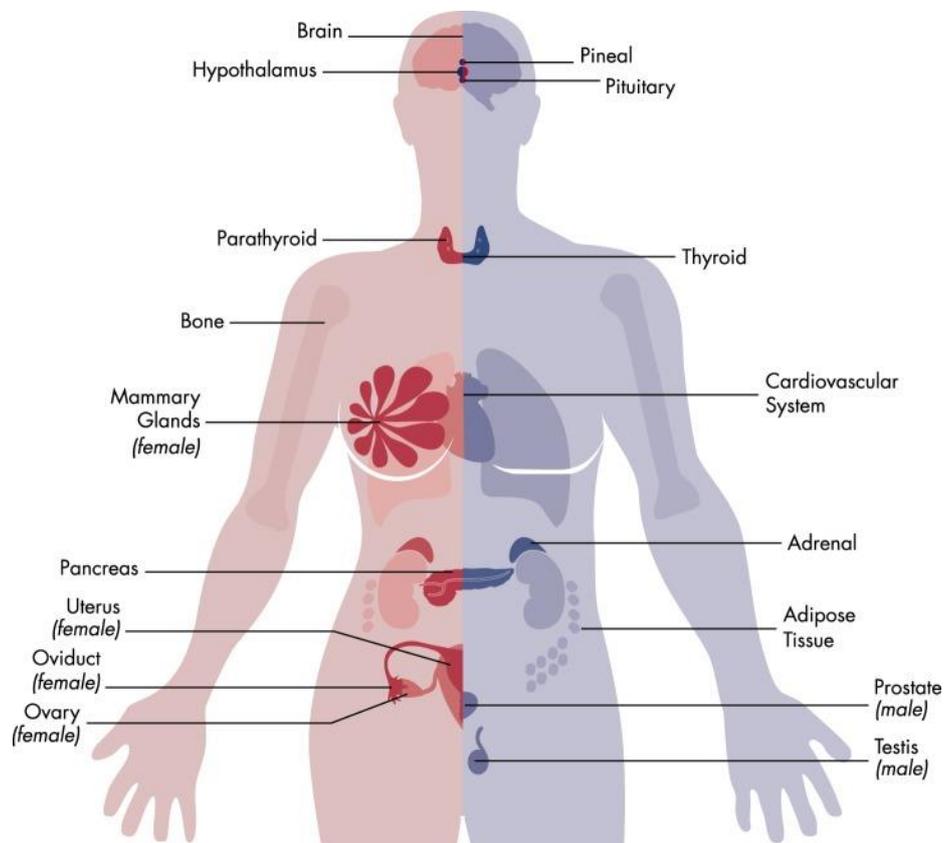


Figure 34 : Représentation schématique des glandes endocrines chez la femme (à gauche) et chez l'homme (à droite). (D'après : Gore et al., 2015).

I. Mécanisme hormonal

La première hypothèse est que les PEs interfèrent avec les récepteurs nucléaires hormonaux comme les récepteurs des œstrogènes (ER α et ER β), les récepteurs des androgènes (AR), les récepteurs de la progestérone (PR), les récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR, thyroid hormone receptor) ou les récepteurs des acides rétinoïdes ([Diamanti-Kandarakis et al., 2009](#) ; [Swedenborg et al., 2009](#)). Aujourd'hui, les recherches montrent que les mécanismes d'actions sont plus étendus que l'idée d'origine, en plus de leur interaction avec les récepteurs nucléaires hormonaux, les PEs agiraient également via les récepteurs non nucléaires (ER membranaires), les récepteurs des neurotransmetteurs (les récepteurs à la sérotonine ou à la dopamine), les récepteurs orphelins (AhR, Acyl hydrocarbon Receptor), les voies enzymatiques impliquant la biosynthèse et/ou le métabolisme des stéroïdes et de nombreux autres mécanismes qui convergent tous vers les systèmes et/ou le métabolisme des stéroïdes et de nombreux autres mécanismes qui convergent tous vers les systèmes de reproduction ou endocrinien ([Diamanti-Kandarakis et al., 2009](#)).

Les PEs de type oestrogénique, anti-oestrogénique, ou anti-androgénique, agissent de différentes manières :

- En se liant directement aux récepteurs hormonaux, mimant l'action d'une hormone endogène et induisant l'activation de sa voie métabolique (effet agoniste) ou en bloquant la liaison de l'hormone et inhibant ainsi son activité (effet antagoniste),
- En modulant le recrutement de cofacteurs nécessaires à l'activité des récepteurs aux androgènes ([Salian et al., 2009a](#)),
- En induisant la dégradation protéique par le protéasome des récepteurs et/ou de leurs cofacteurs ([Ohtake et al., 2007](#) ; [Safe et al., 2000](#)),
- En altérant la biodisponibilité des hormones endogène via leur synthèse, leur transport et leur métabolisme.

II. Mécanismes épigénétiques

Si les mécanismes hormonaux permettent d'expliquer les effets sur l'individu avec une exposition contemporaine, ils ne permettent pas d'éclaircir les effets d'une exposition périnatale avec une déclaration tardive des pathologies (généralement à l'âge adulte).

La définition des mécanismes épigénétiques : ces mécanismes représentent l'ensemble des phénomènes permettant à une cellule de faire face à différents facteurs (prolifération, différenciation, stress...) en modifiant son programme d'expression génétique (Bird, 2007) ce qui entraîne des changements héréditaires et stables à long terme du programme transcriptionnel d'une cellule, sans pour autant modifier la séquence nucléotidique (Berger et al., 2009 ; Dupont et al., 2009 ; Wu Ct and Morris, 2001). En effet, les changements épigénétiques et les modifications transcriptionnelles qui en découlent sont sans modification de la séquence génomique, cela expliquerait par exemple, le fait que de vrais jumeaux, malgré un ADN parfaitement identique, n'ont pas de devenir équivalent (Anway et al., 2005) ou encore que des cellules souches pluripotentes gardent "en mémoire" certaines marques épigénétiques qui les amènent plus naturellement à se différencier vers la lignée cellulaire dont elles étaient issues (Meikar et al., 2013 ; Tong et al., 2011).

Les modifications de l'information épigénétique sont donc à la fois stables et modulables par un grand nombre de facteurs cellulaires ou extracellulaires, reflétant un état physiologique ou pathologique d'une cellule. Ces modifications peuvent être subdivisées en trois classes figure 35 :

- la méthylation de l'ADN,
- les modifications de la chromatine via les histones,
- les ARNs non codants.

Les deux premiers mécanismes agissent directement sur la structure de la chromatine alors que le troisième mécanisme agit sur les transcrits.

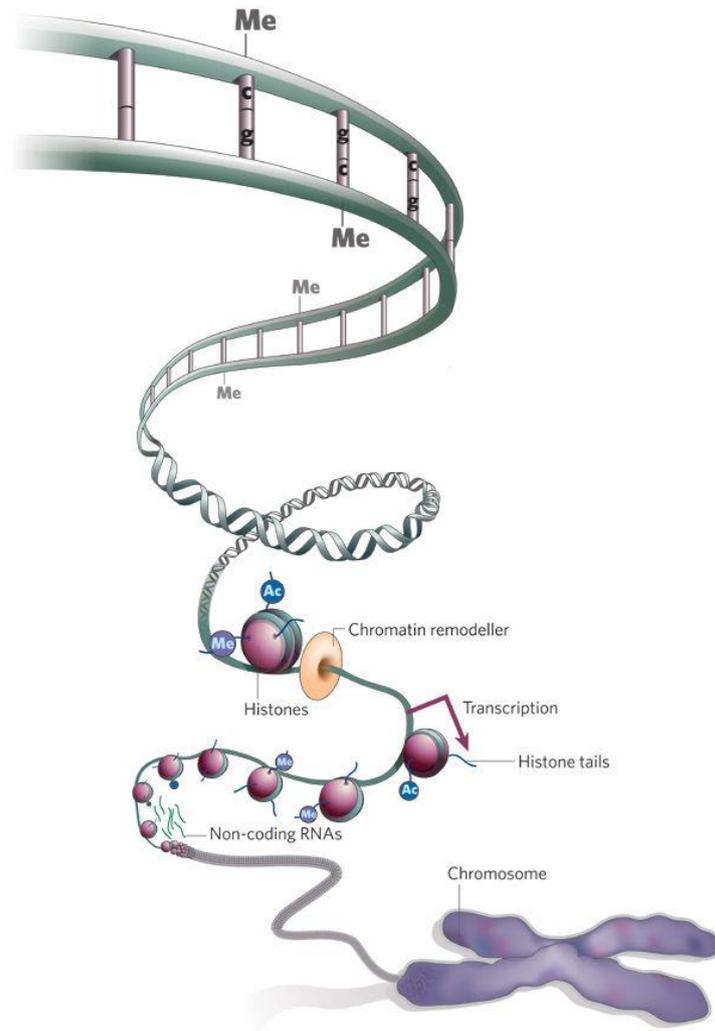


Figure 35 : Mécanismes épigénétiques. L'épigénome peut agir au niveau de la séquence de l'ADN via la méthylation, sur la chromatine via des modifications post-traductionnelles au niveau des queues des histones et les ARNs non codants peuvent agir sur la régulation post-transcriptionnelle des ARNm. (Adapté d'après : http://www.nature.com/nature/journal/v454/n7205/fig_tab/454711a_F1.html).

Les PEs agissent sur certains mécanismes épigénétiques : De nombreuses études maintenant suggèrent que certains PEs provoquent des changements, programmant des pathologies adultes voire entraînant des effets transgénérationnels (Christensen and Marsit, 2011 ; Uzumcu et al., 2012). Ces altérations persistantes et transgénérationnelles induites seraient associées à des modifications de mécanismes épigénétiques (Salian et al., 2009a ; Stouder and Paoloni-Giacobino, 2011). En effet, l'exposition *in utero* ou néonatale aux PEs modifie des régulations épigénétiques (méthylation de l'ADN, remodelage de la chromatine, expression des ARN non codant) provoquant des altérations de l'expression des gènes qui persistent tout au long de la vie (Goodman et al., 2010 ; Hou et al., 2012).

- Altération du profil de méthylation de l'ADN :

Une des premières études ayant montré une relation de cause à effet entre l'exposition à un PE (le DES) et une modification épigénétique (altération du profil de méthylation de l'ADN) est l'étude menée en 1997 (Li et al., 1997). Les principaux résultats sont que l'exposition néonatale au DES provoque la déméthylation du gène de la lactoferrine dans l'utérus de la souris. Une déméthylation du promoteur de la lactoferrine dans cinq sites CpG (-547, -533, -475, -464 et -454) situés immédiatement en amont de l'élément de réponse à l'œstrogène a été identifiée dans l'utérus de souris immatures (17 jours). Chez la souris adulte (21 et 30 jours) seul le CpG -464 conserve un état de déméthylation. Ce patron de déméthylation est aussi retrouvé dans les tumeurs utérines induites par le DES (Li et al., 1997). Depuis, plusieurs autres PEs ont été corrélés à ce type de modification.

Une exposition *in utero* à la vinclozoline et au methoxychlore induit, via une altération du profil de méthylation de l'ADN, une diminution du compte spermatique associée à une augmentation de l'incidence d'infertilité (Anway et al., 2005). L'exposition fœtale à la vinclozoline chez les rongeurs induirait des effets transgénérationnels sur des phénotypes pathologiques (comme l'infertilité mâle) et comportementaux dans la génération F3 (Crews et al., 2012 ; Gillette et al., 2014). Ces phénotypes seraient liés à des modifications de la méthylation de l'ADN dans la lignée germinale mâle (diminution de la capacité de production des spermatozoïdes de leur viabilité et augmentation de l'incidence de l'infertilité masculine) (Guerrero-Bosagna et al., 2010). Ce type d'exposition induit aussi l'apparition de phénotypes pathologiques dans la prostate de la génération F3 (Anway et al., 2005 ; Guerrero-Bosagna et al., 2012).

Un autre exemple, l'exposition prénatale au BPA diminue la méthylation des îlots CpG chez les souris agouti (Dolinoy et al., 2007), modifie l'état de méthylation du gène *Hoxa10* dans l'utérus des rongeurs (Bromer et al., 2010) et la méthylation de l'ADN de certains gènes (*Dnmt3a/3b* (DNA methyltransferases), *Mbd2* (Methyl-CpG Binding Domain)) (Hu et al., 2011 ; Tang et al., 2012) et *Pde4d4* (Ho et al., 2006; Prins and Korach, 2008) associés au cancer de la prostate. Une exposition

néonatale au BPA a été associée à une hyperméthylation des récepteurs des œstrogènes au niveau du testicule de rat adulte (Doshi et al., 2011). L'exposition prénatale au BPA à des niveaux physiologiquement pertinents modifie aussi la méthylation de l'ADN des gènes d'empreinte dans l'embryon et le placenta de souris (Susiarjo et al., 2013). De plus, des études comportementales ont montré que l'exposition développementale au BPA (génération F1-F3) provoque des changements dans les tâches d'interaction sociale chez les générations F2 et F4 (Salian et al., 2009b) (Wolstenholme et al., 2013). Toutefois, il n'est pas encore clair si ces effets transgénérationnels sont dus à des changements dans les schémas de méthylation de l'ADN, d'où la nécessité d'autres travaux (Gore et al., 2015). Enfin, une exposition néonatale à l'œstradiol benzoate (EB) entraîne dans le testicule de rats adultes une modification de l'expression des DNMTs et de la méthylation de l'ADN génomique causant une apoptose massive des cellules germinales adultes (Meunier et al., 2012), (figure 36).

- Modification des histones :

A ce jour, peu d'études ont mis en évidence des modifications du code histone après exposition périnatale aux PEs. Toutefois, *in vitro*, les herbicides paraquat et dieldrine provoquent des modifications des histones dans des cellules immortalisées dopaminergiques mésencéphaliques de rat (Song et al., 2010 ; Song et al., 2011). Un autre exemple est celui du diéthylstilbestrol (DES) qui provoque une désacétylation d'histones dans la région promotrice du gène de clivage de la chaîne latérale du cytochrome P450sc (Cholesterol Side-Chain Cleavage Enzyme) (Warita et al., 2010). Une exposition *in utero* au DES ou au BPA a entraîné chez la souris à des changements néoplasiques dans le tissu mammaire associés à une surexpression de la protéine Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) et sa marque, épigénétique l'histone H3 triméthylée. La programmation développementale d'EZH2 (une histone méthyltransférase qui est impliquée dans la tumorigenèse) est un nouveau mécanisme par lequel l'exposition *in utero* aux perturbateurs endocriniens conduit à la régulation épigénétique de la glande mammaire (Doherty et al., 2010). Enfin, une exposition pendant la période néonatale à l'EB induit dans le testicule de rats adultes une diminution de l'expression d'EZH2 et de sa marque

épigénétique H3K27me3. Cette altération est un élément déclencheur de l'apoptose des cellules germinales adultes comme montré dans notre laboratoire (Siddeek et al., 2016).

- Modification des profils d'expressions des miRNA :

Enfin, concernant les microARNs, l'exposition au BPA induit l'expression du miR-146a dans des cultures cellulaires placentaires humaines (Avisar-Whiting et al., 2010), et modifie l'expression des microARNs dans le pénis du rat (Kovanecz et al., 2014). Sur la lignée murine TM4, une altération du profil d'expression de plus de 35 miARNs a été observée après une exposition de trois heures au BPA (Cho et al., 2010). Le traitement d'une lignée cancéreuse mammaire avec le fludioxonil et le fenhexamid (deux fongicides généralement utilisés dans les rizières) stimule l'expression du miRNA-21 (Teng et al., 2013). Le BPA et le DDT modifient le profil d'expression de microARNs dans les cellules de cancer du sein MCF-7 (Michigan Cancer Foundation – 7), (Tilghman et al., 2012). Dans un étude *in vivo* (souris nudes), le miR-18a augment significativement avec le cancer de la prostate (Hsu et al., 2014).

Une étude menée dans notre laboratoire montré qu'une exposition périnatale à l'EB induit dans le testicule de rats adultes une augmentation d'ARNs non codants, miR-29 et 18a corrélée à une apoptose massive des cellules germinales (pour revue voir, Mauduit et al., 2015 ; Meunier et al., 2012).

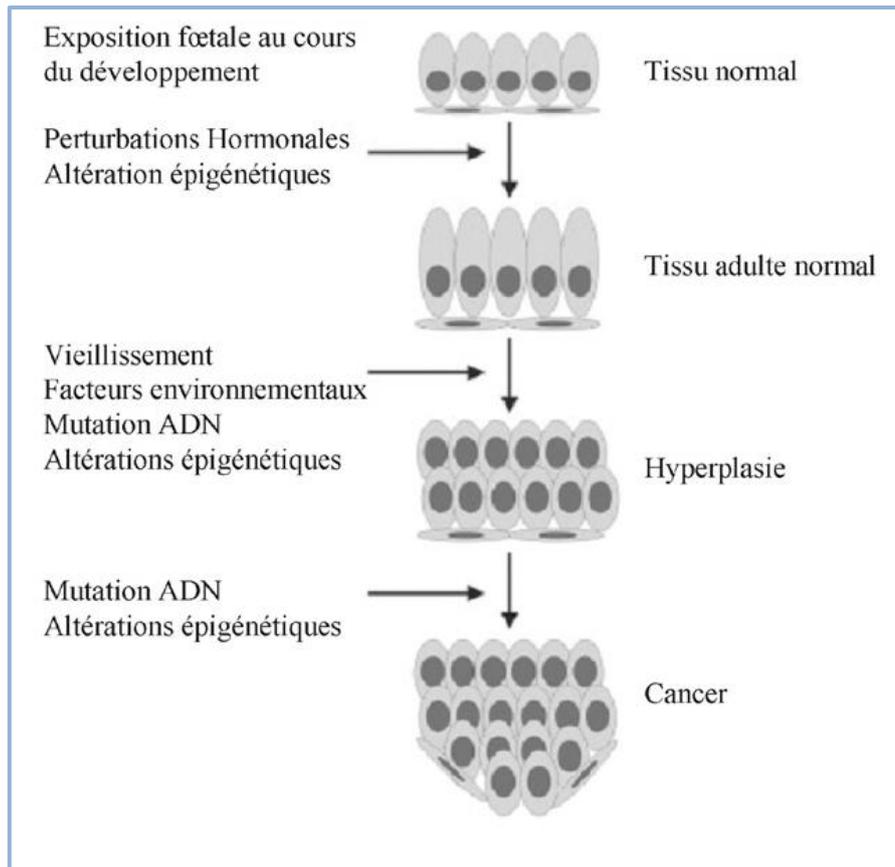


Figure 36 : Exposition fœtale aux perturbateurs endocriniens environnementaux et cancers hormono-dépendants : mécanismes épigénétiques de l’empreinte environnementale. (D’après : <http://marysfamilymedicine.org/w/wiki/epidemiology.cc1.html>).

5. Les effets des PE sur le système reproducteur mâle

Nous ne rapporterons ici que les effets des PE de type œstrogéno-mimétique sur la sphère de la reproduction mâle en général puis sur la prostate en particulier. En effet, l’élévation chronique des taux d’estrogènes chez l’homme est associée à un sur-risque de CaP, chez les rongeurs l’association œstrogènes et androgènes induit le CaP (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

a) Les composés naturels

Nous ne détaillerons ici que deux exemples : la génistéine et la zéaralénone.

I. La génistéine

Les études menées chez les rongeurs sont controversées. Les premières études d'exposition à de fortes doses de génistéine ou d'aliment riche en soja durant la vie néonatale ont rapporté des anomalies du tractus uro-génital chez le mâle : réduction de la distance ano-génitale, diminution du taux plasmatique de testostérone, chute du poids des testicules et de la prostate avec altération de la spermatogenèse (Wisniewski et al., 2003 ; Delclos et al., 2001). Cependant, ces données n'ont pas été reproduites dans d'autres études (Faqi et al., 2004 ; Masutomi et al., 2003). Les principales études menées chez l'homme suggèrent un effet protecteur des phyto-œstrogènes sur le développement de cancers comme le cancer de la prostate (Molinié and Georgel, 2009), et sur le cancer du sein surtout si la consommation a débuté avant l'adolescence (Chevalier et al., 2016).

Plus récemment, une activité immunomodulatrice de la génistéine a été identifiée, cet effet est utilisé dans le traitement de plusieurs pathologies, y compris les maladies auto-immunes, les troubles inflammatoires, dont ceux du cancer (cancer du sein, cervical, colique et de la prostate) (Mohamed et al., 2017).

La génistéine et le CaP : Les données sur les rongeurs confirment les effets protecteurs de la génistéine contre le CaP (Ślusarz et al., 2012). L'utilisation de souris KO pour les récepteurs ER α et ER β suggèrent que cette action de la génistéine serait indépendante des récepteurs des œstrogènes (Ślusarz et al., 2012). La génistéine agirait comme inhibiteur des protéines tyrosine kinases (Russo et al., 2016) (figure 37). Toutefois, il est probable que la génistéine ait différentes cibles (Montani et al., 2008 ; Montani et al., 2009).

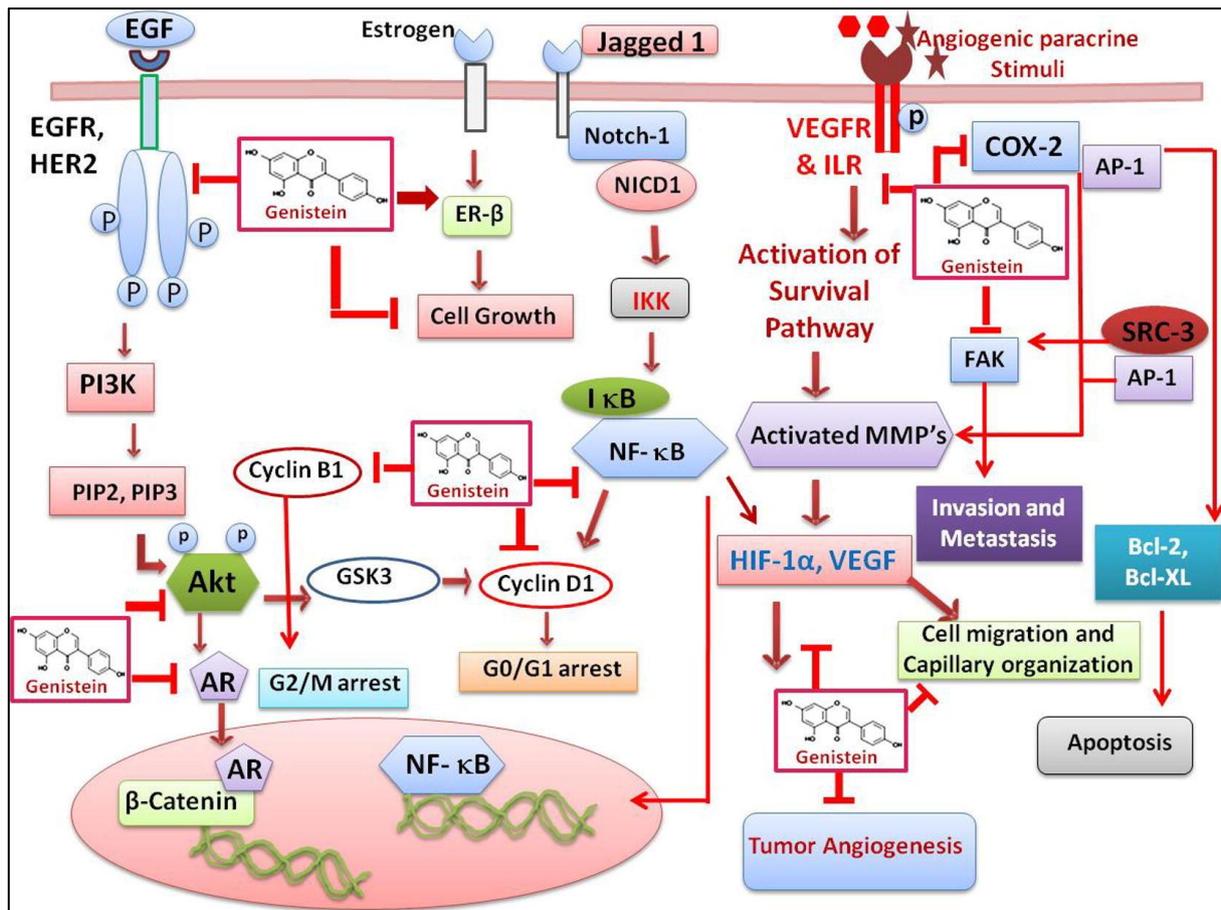


Figure 37 : Effets pléiotropiques de la génistéine. (D'après : Russo et al., 2016).

II- La zéaralénone

La ZEA est métabolisée en plusieurs métabolites : α -zéaralénol, β -zéaralénol, zéaralanone, α -zéaralanol et β -zéaralanol (figure 38). La ZEA et ses métabolites sont considérés comme des PE œstrogéno-mimétiques car ils interagissent avec les ER α (agoniste) et ER β (agoniste-antagoniste) (Kuiper et al., 1998). De plus, des analyses transcriptomiques ont montré que la ZEA et de ses métabolites agissent à faibles doses sur des gènes œstrogéno-dépendants et que cette action est assez similaire à celle de l'œstradiol (Parveen et al., 2009). Le métabolite alpha-zéaralénol est largement utilisé aux USA comme hormone de croissance afin d'améliorer le taux d'engraissement des bovins. La

consommation de viande riche en zéranol à Porto Rico a entraîné chez l'homme, une épidémie de naissances prématurée et puberté précoce dans les années 80 (Power et al., 2013).

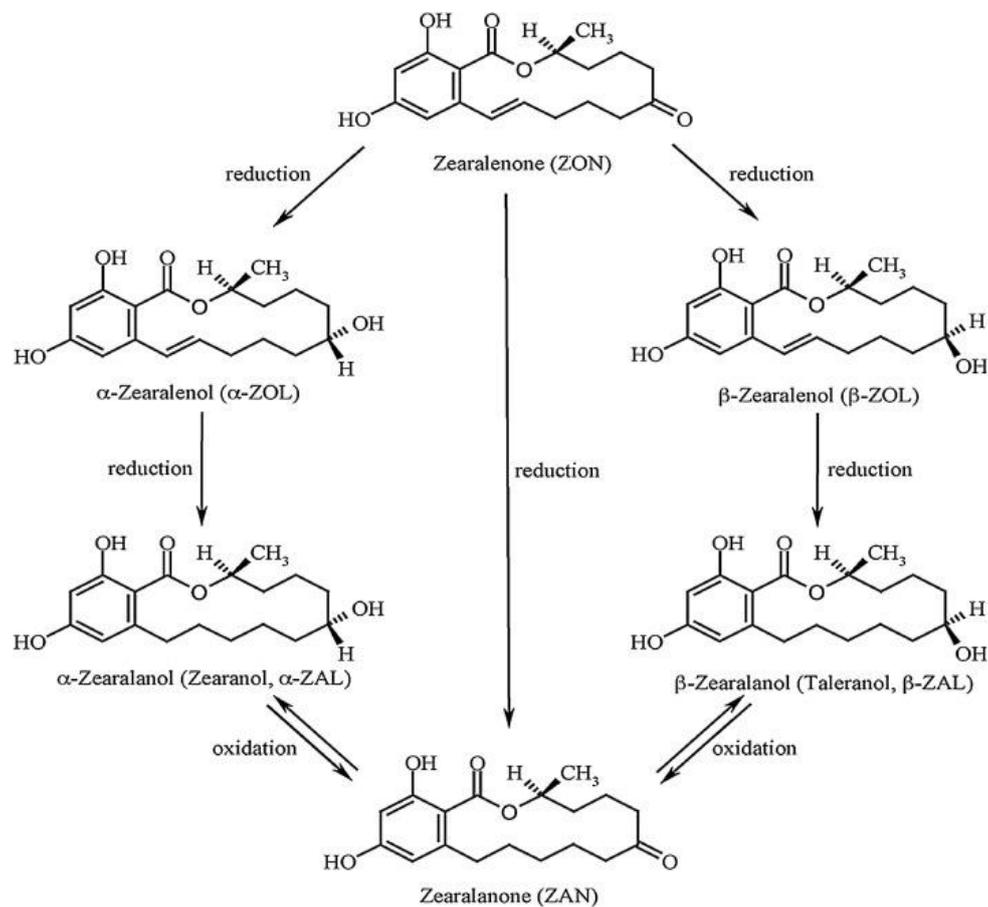


Figure 38 : Structure de la ZEA, et des différents métabolites.

L'activité œstrogène-mimétique de la ZEA (et ses métabolites) a été identifiée par son effet néfaste sur la reproduction. Les éleveurs canins et porcins ont constaté une infertilité de leurs animaux qui a été associée à des teneurs élevées de ZEA. Depuis, la communauté européenne a statué pour fixer des limites de mycotoxine en général et de ZEA en particulier dans les céréales. (D'après: Belhassen et al., 2015).

Chez les rongeurs, une exposition post-natale à la ZEA induit à l'âge adulte une diminution du poids des testicules, du diamètre et de la longueur des tubes séminifères, du nombre de cellules de Sertoli et de spermatogonies (Filipiak et al., 2009 ; Zinedine et al., 2007), ainsi qu'une apoptose des spermatogonies et des spermatocytes, associée à une hypofertilité (Yang et al., 2007a ; Kim et al., 2003). Des adénomes hypophysaires sont également observés chez les mâles et les femelles ayant ingéré 100 ppm de ZEA. Chez la souris, l'injection avec 0, 25, 50 et 75 mg/kg de ZEA pendant 7 jours

entraîne une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux et une diminution de la quantité de spermatozoïdes vivants chez les mâles traités par la ZEA à toutes les doses (Yang et al., 2007b). La ZEA a été classée comme cancérigène probable. La ZEA et certains de ses métabolites favorisent le développement de tumeurs hormono-dépendantes, (Hueza et al., 2014). Enfin, la ZEA peut moduler la plupart des aspects de la réponse immunitaire et affecter les organes lymphoïdes.

La ZEA et le CaP : *In vitro* la ZEA stimule la prolifération des cellules prostatiques (Kowalska et al., 2017). Cet effet ressemble au pouvoir cancérigène des œstrogènes (Inserm, 2012). Ces derniers sont des cancérigènes promoteurs, c'est-à-dire qu'ils provoquent une multiplication des cellules cancéreuses.

b) Les substances synthétiques chimiques

Les données les plus convaincantes concernant le lien entre PE et CaP ont été apportées par les études épidémiologiques de cohortes dédiées (occupationnelles) : les agriculteurs exposés de façon aiguë et/ou chronique aux pesticides dont certains sont des PEs. Aux USA, l'évaluation d'une cohorte (depuis 1993) de 57 000 hommes en contact professionnel avec les pesticides a montré une augmentation de l'incidence du CaP chez ces hommes. L'explication la plus probable était leur exposition aux pesticides (pour revue Diamanti-Kandarakis et al., 2009). Plusieurs produits ont été pointés : le fongicide méthyl bromide, les pesticides suivants : chlorpyrifos, fonofos, coumaphos, phorate et permethrin. Le chlorpyrifos et le fonofos inhibent fortement les cytochromes CYP1A2 et CYP3A4 impliqués dans le métabolisme de l'estradiol et de la testostérone dans le foie. L'exposition aux insecticides organo-phosphorés a été associée à un risque plus élevé de CaP agressif. Selon une cohorte Canadienne le risque de CaP n'est pas seulement présent chez des professionnels en contact direct avec les pesticides mais aussi chez les résidents (exposition environnementale), [tableau 4](#), [tableau 5](#).

<u>Nom de molécule</u>	<u>Famille</u>	<u>Usage</u>	<u>Leur effet secondaire</u>
Chlorpyriphos-éthyl	Insecticide, organophosphorés (Firme Dow)	Lutte contre les insectes (pucerons, chenilles et mouche des semis) dans les plantations de blé, de colza, dans les vignes ou encore dans les cultures légumières (pommes de terre, navets et carottes) et fruitières (pommiers, poiriers, pêchers)	Lien établi avec l'autisme
Fonofos	Insecticide, organophosphorés (Zeneca)	Insecticide utilisé sur le maïs principalement mais aussi la canne à sucre, les cacahouètes, le tabac et certains végétaux	
Coumaphos	Thiophosphate, usage interdit en France et en Australie	Insecticide et acaricide, utilisé sur les animaux domestiques et d'élevage contre les tiques, les mites ou puces.	Toxique pour les abeilles
Phorate	Organophosphoré	Insecticide et acaricide, peu persistant dans le sol (2 à 173 jours).	Toxique pour les oiseaux, les poissons et les abeilles.
Perméthrine	Pyréthrianoïde	Insecticide et arachnicide (fourmis, moustiques, mouches, poux, puces, cafards, araignées, scorpions, sarcoptes, tiques, etc.). Neurotoxique pour le chat.	Dégradation relativement rapide, pouvoir polluant moindre que DDT ou lindane. Chez les mammifères, absorption cutanée est très lente, digestive faible en comparaison de dégradation par le foie.

Tableau 4 : Insecticides ayant une activité PE et leurs effets. (D'après : [Source wikipedia toxipedia](#)).

<u>Molécule</u>	<u>Activité PE</u>	<u>Usage</u>	<u>Les années d'utilisation</u>
Simazine	Inducteur de l'aromatase	Herbicide sélectif et systémique (Novartis) de la famille des triazine,	Utilisé depuis 1956 interdit depuis 2003 en France, depuis 2007 en EU dans les cultures de maïs
Endosulfan	Estrogénomimétique, anti-androgène, inducteur d'aromatase	Insecticide de la famille des organochlorés. Il est toujours utilisé en Chine, en Inde et en Afrique dans la culture du soja, du coton, du riz, du thé, des légumes et des fruits (rémanence ≈ 6 mois).	Développé dans les années 1950 par Hœchst. Production mondiale dans les années 1980-90 : 10 000 tonnes par an. En 2012 il cause la mort par encéphalite mortelle d'enfants au Bangladesh, en Inde et au Vietnam. Il est interdit en 2010 aux USA puis en 2012 en EU.
DDT	Estrogénomimétique, anti-androgène	Organochloré propriétés insecticides et acaricides. Il été utilisé dans les champs, dans les maisons et pour la lutte contre divers arthropodes vecteurs de maladie (ex. : paludisme, typhus exanthématique, peste bubonique)	Depuis la Seconde Guerre mondiale il est rapidement devenu l'insecticide moderne le plus utilisé. Au cours des années 1970 et 1980, l'usage du DDT pour l'agriculture est interdit dans la plupart des pays développés. Les premiers pays à interdire le DDT sont

			la Norvège et la Suède en 1970, mais le Royaume-Uni ne l'interdira pas avant 1984.
Diazinon	Estrogéno-mimétique	Insecticide organophosphoré non systémique autrefois utilisé pour contrôler l'invasion des cancrelats, du poisson d'argent, des fourmis et des puces dans les constructions résidentielles non-alimentaires. Pour contrôler la présence des guêpes « scavenger wasps » aux États-Unis Utilisé dans les colliers anti puce pour les animaux de compagnie domestiques (intérieurs) en Australie	Il a été développé en 1952. Il est devenu disponible pour l'utilisation massive en 1955. En 2004, l'utilisation résidentielle américaine du diazinon a été proscrite, à part pour des utilisations agricoles et les tatouages d'oreilles de bétail.
Malathion	Estrogéno-mimétique	Un composé organophosphoré parasymphomimétique qui se fixe irréversiblement à la cholinestérase, utilisé comme insecticide neurotoxique. Il était principalement utilisé dans l'agriculture comme produit antiparasitaire (insecticide et acaricide) à large spectre, et surtout dans la lutte contre les insectes suceurs.	Interdit d'usage dans l'Union européenne, dont en France depuis le 1 ^{er} décembre 2008 ² . En Guyane, son utilisation a été autorisée dans le cadre d'une dérogation - provisoire

Tableau 5 : Pesticides ayant une activité PE et leurs usages. (D'après : Source wikipedia toxipedia).

I. Le diéthylstilbestrol (DES)

De nombreuses études ont démontré clairement le lien entre l'exposition au DES au cours de la vie fœtale et des malformations de l'appareil reproducteur ainsi qu'un risque important de développement de cancers aussi bien chez les femmes que chez les hommes (Newbold et al., 2006). Chez les hommes exposés *in utero* au DES, une diminution de la fertilité et de nombreuses anomalies de l'appareil uro-génital sont observées : kystes épидидymaires, cryptorchidies, hypospadias, diminution de la qualité de la quantité spermatiques et augmentation du risque de cancers testiculaires et prostatiques (Schrager and Potter, 2004 ; Palmer et al., 2009). Les études sur les modèles expérimentaux (exposition *in utero*) ont permis de reproduire le phénotype humain chez la femelle et chez le mâle (cryptorchidie, kystes épидидymaires et altérations de la spermatogenèse) et de montrer que ses effets délétères passant par l'ER α (Toppari, 2008 ; Cederroth et al., 2007). Une

exposition post-natale provoque également des altérations au niveau de l'appareil reproducteur mâle, avec une diminution des poids des organes hormono-dépendants (testicules, épидидymes, prostate, vésicules séminales) ainsi qu'une augmentation de l'apoptose des cellules germinales (Volle et al., 2009 ; Goyal et al., 2003 ; Mathews et al., 2009). Chez la femme une exposition *in utero* au DES induit un sur risque de cancer du sein, (Doherty et al., 2010). Le DES est, à ce jour, le seul PE pour lequel un lien indiscutable, chez l'homme, entre une exposition *in utero* et les malformations de l'appareil génital a été établi.

Le DES et le CaP : L'administration de DES en période péri-conceptionnelle induit une métaplasie squameuse de la prostate aussi bien chez l'homme que chez les rongeurs. Cette métaplasie se résorbe pendant la vie post-natale toutefois, il persiste souvent des dilatations ductales chez les garçons de femmes ayant ingéré du DES pendant la grossesse (Driscoll and Taylor, 1980). A ce jour, il n'a pas été identifié de modification de l'incidence du CaP dans la descendance masculine de femmes traitées au DES pendant leur grossesse, toutefois, le CaP se déclarant tardivement, l'ensemble de la cohorte n'est pas encore parvenu à l'âge de survenue de ce cancer (Palmer et al., 2009). Chez le rongeur, l'exposition périnatale au DES est associée à l'apparition de CaP chez l'animal adulte (Arai et al., 1983 ; Huang et al., 2004). Les effets observés sont biphasiques avec à faible dose de DES une augmentation de la taille de la prostate adulte liée à une surexpression du récepteur des androgènes et à forte dose, une diminution de la taille de la prostate, une dysplasie et des adénocarcinomes se déclarant avec l'âge (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

II. Le bisphénol A (BPA)

Les études *in vivo* ont apporté de nombreuses controverses concernant l'effet du BPA sur la sphère uro-génitale. En effet, en fonction de la période d'exposition, de la voie d'administration et de la dose donnée, les résultats ne sont pas les mêmes (Richter et al., 2007a). Certains auteurs rapportent des altérations au niveau des tubes séminifères des testicules ainsi que des lésions précancéreuses au niveau de la prostate (Li et al., 2010 ; Salian et al., 2009b ; Prins et al., 2008 ; Ho et al., 2006). D'autres

n'ont pas retrouvé ces résultats (Nagao et al., 1999 ; Kato et al., 2006). Un élément d'explication est que l'exposition au BPA étant très vaste, il est difficile d'établir un environnement sans BPA pour les animaux de laboratoire. Le BPA serait aussi un cancérigène potentiel (Seachrist et al., 2016).

Le BPA et le CaP : Une étude prospective récente de 60 patients évalués pour un cancer de la prostate potentiel en raison d'une augmentation importante de leur taux de PSA suggère un lien entre une exposition au BPA et des pathologies prostatiques (Tarapore et al., 2014). Les patients atteints de CaP de moins de 65 ans avaient des niveaux plus élevés de BPA-glucuronide dans l'urine comparé aux patients non cancéreux, alors qu'il n'y avait pas de différence dans les taux de BPA chez les hommes cancéreux et non cancéreux après 65 ans. Une interprétation possible est que l'exposition au BPA est associée aux CaP précoces, ou bien, la présence de concentrations élevées de BPA suggère une exposition plus forte au BPA, qui combinée avec d'autres facteurs augmente le risque de CaP (Gore et al., 2015). Des études plus approfondies sont nécessaires pour confirmer ces données.

Les études expérimentales sur les rongeurs ont montré que l'exposition périnatale au BPA augmente le risque d'adénocarcinome chez l'animal âgé. La brève exposition au BPA pendant la vie néonatale induit des modifications dans les cellules prostatiques ce qui augmente l'incidence et la sévérité des lésions (inflammation, hyperplasie, dysplasie, adénocarcinome) chez l'animal adulte (Ho et al., 2006 ; Prins et al., 2011). Les études *in vitro* apportent des informations mécanistiques. Des cellules souches prostatiques incubées avec de faibles doses de BPA (10nM) peuvent être reprogrammées grâce à des modifications d'expression d'ARNs non codants (classe des Small nucleolar RNAs SNORD) associées à des modifications des histones 3 (H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3), (Ho et al., 2015). Ces données sont confirmées par des expériences sur des cellules souches embryonnaires humaines différenciées en organoïdes prostatiques (Calderon-Gierszal and Prins, 2015). L'incubation avec du BPA (1-10 nM) modifie le processus de branchement et favorise la formation d'agrégats suggérant que cette molécule augmente l'auto-renouvellement symétrique (Calderon-Gierszal and Prins, 2015). Ces données suggèrent aussi que le BPA augmente le nombre des cellules souches

prostatiques et leur expression génique ceci étant un facteur de risque pour le cancer (Gore et al., 2015).

De plus, dans des modèles rongeurs humanisés (greffe de cellules souches prostatiques humaines dans des souris nues) exposés en période néonatale à de faibles doses de BPA puis à l'âge adulte à l'estradiol (pour mimer l'augmentation du taux d'estradiol chez l'homme), il est observé une augmentation du nombre de PIN et une augmentation de 33-36% des adénocarcinomes contre 13% chez les animaux contrôles (Prins et al., 2014). L'ensemble de ces données suggère que la brève exposition néonatale au BPA induit une reprogrammation épigénétique des cellules prostatiques qui à l'âge adulte, sous l'influence de taux élevés d'estrogènes ont une plus grande propension à la tumorigenèse (Gore et al., 2015). S'il n'a pas été retrouvé d'effet transgénérationnel du BPA (contrairement à la vinclozoline), différents types de modifications épigénétiques ont été identifiées chez les mâles F1 (Tang et al., 2012). Ainsi, trois profils modifiés de la méthylation de l'ADN ont été identifiés : un profil apparaissant précocement et persistant toute la vie, un profil apparaissant à la puberté qui se développe à l'âge adulte avec la montée des taux d'estrogènes et un profil qui augmente et diminue tout au long de la vie (Tang et al., 2012). Plusieurs gènes (Pde4d4, Hpcal1, Nsbp1), impliqués dans le CaP voient leur profil de méthylation altéré. Cette reprogrammation des cellules prostatiques aurait un effet *in situ* sur la réponse hormonale (Gore et al., 2015). En effet, *in vitro* et *in vivo*, il a été montré que le BPA stimule l'expression d'AR et d'ER α , augmente le taux d'aromatase et le ratio plasmatique estradiol/testostérone (Richter et al., 2007b).

III. L'œstradiol et ses dérivés

De façon synthétique, les différentes études réalisées montrent que l'administration néonatale des œstrogènes entraîne de nombreuses altérations : diminution du poids des testicules et des glandes annexes, apoptose des cellules germinales avec une hypofertilité, développement de pathologies prostatiques (prostatites, infiltrations lymphocytaires, début de lésions PINs) et une diminution du taux de testostérone plasmatique (essentiellement aux fortes doses de composés), (Nef

et al., 2000 ; Tena-Sempere et al., 2000 ; Putz et al., 2001a ; Putz et al., 2001b). Chez l'animal, plusieurs facteurs induisent une prostatite comme l'administration pendant 30 jours de 17 β -estradiol au rat adulte (cet effet est associé au récepteur ESR1/ERa) (Naslund et al., 1988). L'exposition néonatale à l'Estradiol Benzoate (EB) (25 ug) induit la formation de PIN à l'âge adulte associée à PND 10, 90 et 200 à une dérégulation de la méthylation des gènes *Pde4d4*, *Hpcal1* et *Nsbp1* ce qui provoque une altération de leur expression. Ce profil correspond à une reprogrammation de l'épigénome des cellules de la prostate les rendant plus sensibles aux œstrogènes à l'âge adulte (Cheong et al., 2016).

c) Exemples des PE ayant une activité anti-androgénique

I. La vinclozoline

Si aucune étude épidémiologique n'a pu faire le lien entre le pesticide et la pathologie humaine, en revanche, de nombreuses études sur les rongeurs ont permis de montrer son activité PE dans le tractus génital mâle, avec des effets de programmation (exposition développementale) de pathologies adultes (cryptorchidie, infertilité mâle) et des effets transgénérationnels.

L'exposition *in utero* à la vinclozoline entraîne chez les rongeurs des anomalies de l'appareil génital mâle telles que des cryptorchidies, des hypospadias, une diminution de la distance urogénitale, une diminution du poids des organes androgéno-dépendants (prostate, vésicules séminales, épидидymes) et une hypospermatogenèse (Wolf et al., 1999 ; Yu et al., 2004). D'autres effets sont observés après une exposition *in utero* à la vinclozoline, une prostatite chronique a été détectée chez des rats mâles adultes, un effet transmis de manière transgénérationnelle à travers le gamète masculin sur quatre générations (Yu et al., 2004). Une nouvelle étude sur les effets de l'exposition directe au vinclozoline chez les rats rapporte que la prostatite est associée à des niveaux d'AR réduits et à une augmentation de l'activation du NFKB (Nuclear Factor-Kappa B) dans l'épithélium prostatique. Cet effet était totalement réversible avec un traitement à doses élevées de testostérone pendant la puberté (Cowin et al., 2010 ; Cowin et al., 2008). À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée sur les effets de

l'exposition des adultes à la vinclozoline, sur une maladie de la prostate subséquente, de même qu'il n'existe pas non plus d'étude signalant des effets indésirables chez l'homme.

II. Les polychlorobiphényles (PCB)

Plusieurs études épidémiologiques ont montré un lien entre l'exposition aux PCBs et la diminution de la qualité et de la mobilité du sperme (Hauser et al., 2006 ; Rogan et al., 1988; Hauser and Sokol, 2008).

Chez les rongeurs, exposés aux PCBs *in utero*, les animaux adultes, ne présentent pas de modification morphologique du testicule mais une altération de la spermatogenèse à cause d'une dérégulation des enzymes de la stéroïdogenèse (Hsu et al., 2007). Ces résultats ont été confirmés par des modèles *in vitro* (Murugesan et al., 2008). Les PCBs présentent aussi une forte affinité pour le récepteur orphelin AhR dont les principaux gènes cibles sont les enzymes P450 responsables de l'hydroxylation de l'œstradiol endogène ainsi que l'enzyme P450arom qui converti la testostérone en œstradiol. Ainsi, l'activation d'AhR par les PCBs entraîne l'augmentation de la dégradation des hormones stéroïdiennes et de la production d'œstradiol (Kester et al., 2000 ; Murugesan et al., 2008; Li et al., 2007 ; Diamanti-Kandarakis et al., 2009). Une association significative entre PCB153 / PCB180 et niveau élevé du risque de cancer de la prostate a été identifiée. Une augmentation de la mortalité par ce cancer est observée chez les hommes exposés au travail à des PCB (Gore et al., 2015 ; Diamanti-Kandarakis et al., 2009). *In vitro*, des effets de certains PCB sont observés sur la lignée de cancer de la prostate humaine LNCaP avec une réduction de la prolifération cellulaire, de la sécrétion de PSA et de l'activité 5 α -réductase, tandis que d'autres PCB (y compris PCB153 et 118) présentaient des effets biphasiques, induisant une prolifération et une altération du PSA à faibles concentrations (Endo et al., 2003). Toutefois, des études mécanistiques plus approfondies sont nécessaires pour mieux comprendre les modes d'action des PCBs.

Etudes chez l'homme

<u>PE chimique</u>	<u>La période d'exposition</u>	<u>L'effet</u>	<u>Références</u>
Agent orange / dioxine	Adulte	Risque accru de CaP, récurrence accrue, progression	(Institute of Medicine, 2014) ; (Shah et al., 2009)
Aldrine (pesticide)	Adulte	Augmentation agressive de CaP, risque accru de CaP avec les antécédents familiaux	(Christensen et al., 2010) ; (Koutros et al., 2013a)
Arsenic (métal lourd)	Adulte	Augmentation de l'incidence de CaP, mortalité	(Yang et al., 2008) ; (Tokar et al., 2010)
ATR (pesticide)	Adulte	Augmentation du risque de CaP avec les antécédents familiaux	(Barry et al., 2011)
BPA	Développement	Augmentation de la susceptibilité cancérogène	(Prins et al., 2014)
BPA	Adulte	Augmentation de l'incidence de CaP	(Tarapore et al., 2014)
Cadmium (métal lourd)	Adulte	Augmentation ou diminution du risque de CaP	(Mullins and Loeb, 2012) ; (Cheung et al., 2014)
Coumaphos (pesticide)	Adulte	Augmentation du risque de CaP avec les antécédents familiaux	(Christensen et al., 2010) ; (Koutros et al., 2013a)
DES	In utero	Ectasie persistante	(Driscoll and Taylor, 1980)
DDT/DDE	Adulte	Pas de changement dans le risque CaP	(Sawada et al., 2010) ; (Aronson et al., 2010)
Dieldrine, lindane, toxaphène, MXC, heptaphore, dicofof (pesticides)	Adulte	Augmentation du risque de CaP	(Cockburn et al., 2011) ; (Xu et al., 2015)
Endosulfan (pesticide)	Adulte	Augmentation du risque de CaP	(Band et al., 2011) ; (Cockburn et al., 2011)
Fonofos (pesticide)	Adulte	Augmentation de l'agressive de CaP, risque accru de CaP avec les antécédents familiaux	(Koutros et al., 2013b) ; (Barry et al., 2012) ; (Barry et al., 2011) ; (Quignot et al., 2012)
Malathion (pesticide)	Adulte	Risque accru de CaP, augmentation agressive de CaP	(Koutros et al., 2013b)

PCBs	Adulte	Pas de changement dans le risque de CaP	(Sawada et al., 2010) ; (Aronson et al., 2010)
PCBs	Adulte professionnel	Augmentation du risque CaP, mortalité	(Ruder et al., 2014)
Phorate (pesticide)	Adulte	Augmentation du risque de CaP avec antécédents familiaux	(Quignot et al., 2012) ; (Koutros et al., 2010)
Simazine (pesticide)	Adulte	Augmentation du risque CaP	(Band et al., 2011)
TCDD	Adulte	Augmentation du risque CaP	(Leng et al., 2014)
Terbufos (pesticide)	Adulte	Augmentation agressive de CaP, risque accru de Cap avec l'histoire de famille	(Koutros et al., 2013b) ; (Band et al., 2011) ; (Quignot et al., 2012) ; (Karami et al., 2013)

Etudes chez l'animal

<u>PE chimique</u>	<u>La période d'exposition</u>	<u>L'effet</u>	<u>Références</u>
Arsenic (métal lourd)	Adulte	Transformation accrue des cellules souches, cellules humaines	(Benbrahim-Tallaa and Waalkes, 2008) ; (Treas et al., 2013)
BPA	Néonatal	Augmentation de la susceptibilité cancérogène chez les rats	(Ho et al., 2006) ; (Tang et al., 2012) ; (Prins et al., 2011) ; (Brandt et al., 2014) ; (Prins and Ho, 2010)
BPA	Embryonnaire à adulte	Augmentation de la prolifération des cellules souches / progénitrices, cellules humaines	(Prins et al., 2014) ; (Calderon-Gierszal and Prins, 2015)
BPA	Adulte	Augmentation de l'activité de l'aromatase, augmentation du rapport estradiol/ testostérone chez le rat	(Castro et al., 2013)
BPA	Adulte	Augmentation de la prolifération des cellules CaP, de la croissance des xénogreffes, de la lignée cellulaire humaine	(Saffarini et al., 2015)

BPA	<i>Adulte</i>	<i>Augmentation de la migration des cellules CaP, invasion, lignées cellulaires humaines</i>	<i>(Derouiche et al., 2013)</i>
BPA	<i>Adulte</i>	<i>Augmentation de l'amplification du centrosome, des lignées cellulaires humaines bénignes et CaP</i>	<i>(Tarapore et al., 2014)</i>
Cadmium (métal lourd)	<i>Adulte</i>	<i>Augmentation de la transformation des cellules souches, cellules humaines</i>	<i>(Xu et al., 2013)</i>
Cadmium (métal lourd)	<i>Adulte</i>	<i>Hyperplasie épithéliale chez le rat, augmentation de la AR, ER</i>	<i>(Prajapati et al., 2014) ; (Lacorte et al., 2011)</i>
DES	<i>Périnatal</i>	<i>PIN, tumeurs avec le vieillissement</i>	<i>(Prins et al., 2001) ; (Pylkkänen et al., 1993) ; (Arai et al., 1983)</i>
PCBs	<i>Adulte</i>	<i>Altérations de ER et AR, diminution des sécrétions chez le rat</i>	<i>(Selvakumar et al., 2011)</i>
PCBs	<i>Adulte</i>	<i>Augmentation de la prolifération, PSA, lignée cellulaire humaine</i>	<i>(Zhu et al., 2013)</i>
TCDD	<i>Périnatal</i>	<i>Augmentation de l'hyperplasie épithéliale chez la souris</i>	<i>(Vezina et al., 2009)</i>
TCDD	<i>Adulte</i>	<i>Diminution de la progression de la CaP chez les souris TRAMP</i>	<i>(Vezina et al., 2009)</i>
Vinclozolin	<i>In utero</i>	<i>La prostatite chronique chez les rats</i>	<i>(Cowin et al., 2010) ; (Yu et al., 2004) ; (Cowin et al., 2008)</i>

Tableau 6 : Effets des PE sur le cancer de la prostate, le risque et la mortalité. (Adapté de Gore et al., 2015).

CHAPITRE IV : LES MALADIES NON TRANSMISSIBLES

1. Généralités

Les maladies non transmissibles NCDs (non-communicable diseases) incluent les maladies cardiovasculaires (accidents vasculaires cardiaques ou cérébraux), les maladies respiratoires (comme la broncho-pneumopathie chronique obstructive ou l'asthme), la santé mentale, les allergies, les maladies auto-immunes, les maladies neurodégénératives, le diabète et le cancer, (figure 39). Ces maladies sont aussi appelées maladies chroniques parce que leur prise en charge se fait à long terme ou durant toute la vie dès lors qu'elles sont installées. Parmi les NCDs, on trouve le **cancer de la prostate**, d'où notre intérêt pour les NCDs et leurs causes.

Les NCDs résultent d'une association de facteurs génétiques, physiologiques, environnementaux et comportementaux. De la même manière, des NCDs sont nommées parfois maladies émergentes parce qu'elles ont des indicateurs épidémiologiques (des taux d'incidence) en très nette augmentation dans un temps court et dans un espace géographique donné. Par exemple, le continent africain serait plus impacté avec 27 % d'augmentation de la mortalité suivie des pays de la Méditerranée orientale avec 25 % d'augmentation (WHO. 2012 ; Rapport d'OMS de 2011). Toutefois, les NCDs augmentent dans le monde entier.

Répartition de la mortalité par MNT (%)

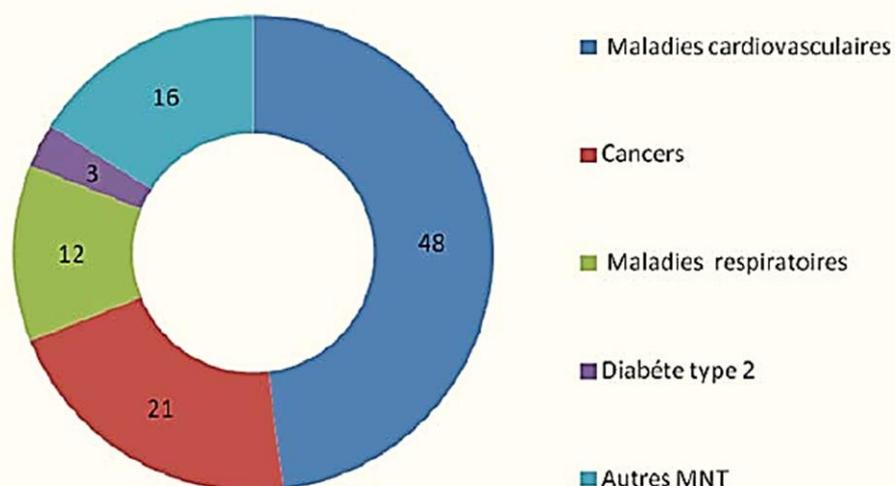


Figure 39 : Répartition des maladies non transmissibles (MNT, NCDs) selon leur mortalité totale (36 millions de décès en 2008) soit 63 % de la mortalité mondiale estimée à 57 millions. (D'après : WHO).

Si les maladies chroniques prédominent actuellement dans les pays à hauts revenus, les projections à 2030 montrent que ces pathologies prédomineront aussi dans les pays à faibles revenus. Les maladies non transmissibles constituent donc une grande préoccupation pour la santé mondiale (Bygbjerg, 2012), figure 40.

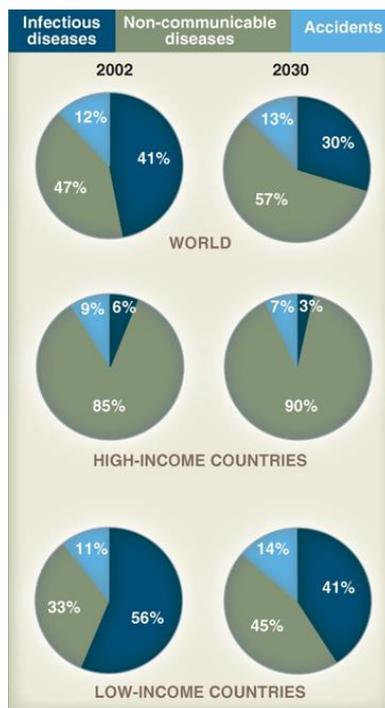


Figure 40 : Les données épidémiologiques en 2012 ont montré que les NCDs prédominent dans les pays à revenus élevés et qu'en 2030 elles prédomineront également dans les pays à faibles revenus. (D'après : Bygbjerg, 2012).

2. La programmation des maladies non transmissibles : DOHaD (Developmental Origin of Health and Diseases)

Depuis le début des années 1970, de très nombreux travaux issus de la recherche fondamentale, clinique et épidémiologique ont cherché à identifier et à préciser le rôle de certains facteurs nutritionnels susceptibles d'intervenir en tant que facteurs de risque, ou au contraire de protection, vis-à-vis du développement de maladies chroniques ou sur la qualité de la santé en se focalisant sur l'individu adulte. Dans les années 1990, une véritable révolution dans la compréhension des NCDs de l'adulte a été initiée avec les travaux pionniers d'un épidémiologiste anglais, David J Barker. Son hypothèse était que les conditions dans lesquelles un individu débute sa vie, dès la période intra-utérine voire pré conceptionnelle influence sa santé pour toute sa vie. Plusieurs laboratoires ont apporté les bases du concept de programmation fœtale ou néonatale des pathologies adultes (Barker, 1995 ; Barker, 2007 ; Kahn et al., 1998). C'est le concept des origines développementales de la santé

et des maladies (DOHaD : Developmental Origin of Health and Diseases). Actuellement l'association SF-DOHaD a été fondée pour colliger et rapporter les données scientifiques au grand public.

Une étude épidémiologique marquante, illustrant ce concept, est celle analysant les hommes néerlandais dont les mères ont subi la famine durant leur grossesse lors de la seconde guerre mondiale. Ces hommes présentent un risque accru d'altérations cardiovasculaires, de maladies métaboliques telles que l'obésité, de syndrome métabolique et de diabète. L'analyse des données épidémiologiques précédentes indique qu'un environnement pauvre en nutriments pendant la grossesse programme le bébé pour un environnement pauvre en nutriments pendant la petite enfance et l'âge adulte. Si l'enfant et/ou l'adulte se trouve dans un environnement riche en nutriments, le risque de maladies métaboliques est augmenté. Ces données sont corroborées par des données épidémiologiques montrant que la mortalité par maladie cardiaque et les taux de diabète de type 2 sont fortement corrélés avec un faible poids à la naissance, [figure 41](#), (Bygbjerg, 2012).

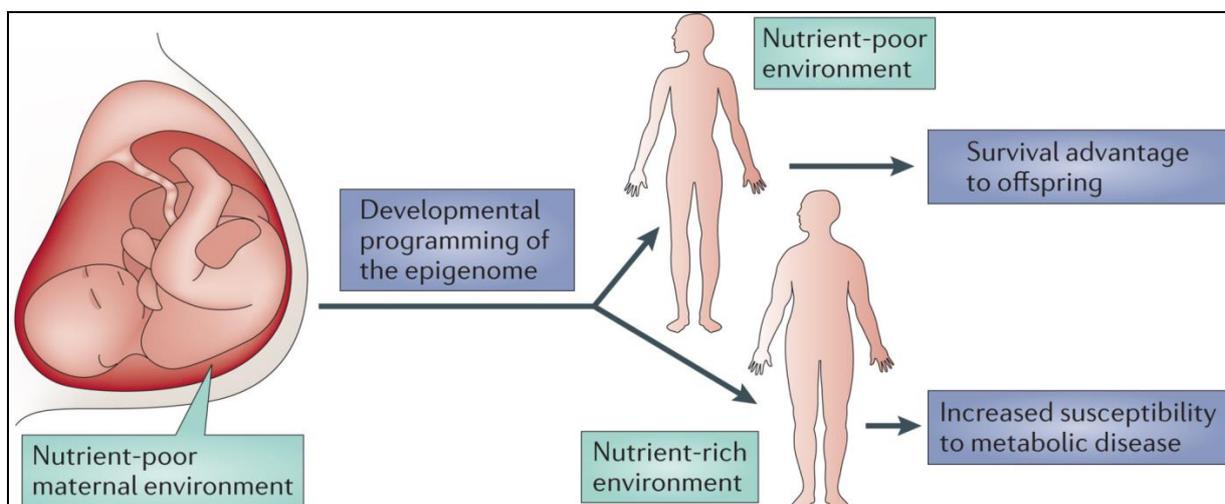


Figure 41 : Le concept de DOHaD : la reprogrammation épigénétique comme un nouveau type d'interaction gène-environnement par laquelle les expositions environnementales ciblent l'épigénome pour augmenter le risque de NCDs. (D'après : Walker and Ho., 2012).

Les phases précoces du développement intra utérin et les premières années de vie sont des phases critiques au cours desquelles s'établissent une susceptibilité à de nombreuses maladies

chroniques ([Power et al., 2013](#) ; [Heijmans et al., 2009](#)). Le mode de nutrition pendant la grossesse peut induire un effet de « programmation » augmentant la susceptibilité de l'enfant à l'obésité ([Desai et al., 2013](#)).

En somme, l'exposition au début de la vie (péri-conceptionnel, prénatal et post-natale) est de plus en plus reconnue comme jouant un rôle important dans l'étiologie des maladies chroniques non transmissibles (NCDs), les mécanismes sous-jacents sont de type épigénétique (méthylation de l'ADN, remodelage de la chromatine, ARN non codant).

3. Les mécanismes

La DOHaD comprend trois phases (pour revue voir [Junien et al.2016](#)) :

- La phase développementale de programmation de l'individu : depuis la gestation, la petite enfance, et aussi l'adolescence. Cette phase est caractérisée par une grande plasticité de l'épigénome
- La phase des effets à moyen et long terme : aux conséquences des perturbations développementales, viennent s'ajouter tout au long de la vie, les effets de l'environnement sous forme d'exposition chronique ou aigue
- La phase de reproduction et des effets transgénérationnels : les différentes perturbations de l'épigénome induites par l'environnement modulent le phénotype. Ils impliquent une transmission par la lignée germinale, hors de tout contact avec l'agent environnemental perturbateur. Cet effet transgénérationnel ne peut apparaître qu'au niveau F3 par la lignée maternelle, ou F2 par la lignée paternelle (les autres effets observés sont appelés intergénérationnels).

Les phases précoces du développement offrent une grande opportunité pour façonner les marques épigénétiques, la conformation de la chromatine, en effet, c'est la période où les marques épigénétiques sont remises à zéro et remodelées.

Les marques épigénétiques sont, par nature, malléables donc réversibles, toutefois les conséquences de leurs changements sur la morphogenèse ou l'état de la cellule peuvent, elles, être irréversibles. Au cours des périodes critiques de plasticité développementale un environnement subnormal peut créer une prédisposition irréversible aux facteurs de risque d'une maladie survenant ultérieurement chez l'adulte. Par exemple, une alimentation déséquilibrée de la mère pendant la gestation peut être associée, chez l'enfant, à une diminution du nombre de cellules bêta pancréatiques productrices d'insuline, ou de néphrons, entraînant respectivement un risque de diabète ou d'hypertension (pour revue voir [Junien et al.2016](#)).

Les altérations épigénétiques survenues au cours du développement sous les effets de l'environnement peuvent être considérées comme un premier événement (premier "hit"). Elles ne confèrent souvent qu'un état latent, une prédisposition à un second événement (second "hit"), révélé plus tard par des facteurs de risques environnementaux. Le second événement, correspond à des modifications hormonales (puberté), des expositions environnementales (PEs), au style de vie (alimentation déséquilibrée, tabac, alcool) ou bien seront liées au vieillissement. Cette cascade d'évènements (premier et second « hit ») pourrait expliquer pourquoi les PEs de types œstrogénomimétiques qui apposent leur empreinte avant la différenciation des gonades (donc en l'absence d'hormones) voient leurs effets révélés après la puberté (après l'arrivée des hormones), comme par exemple l'infertilité masculine (pour revue voir [Junien et al.2016](#)).

CHAPITRE V : LE DESEQUILIBRE NUTRITIONNEL

1. Généralités

Le cancer de la prostate est lié à plusieurs facteurs de risque (comme nous l'avons détaillé dans le chapitre II). Comme dans plusieurs autres tumeurs, l'alimentation est suspectée de jouer un rôle important dans la genèse et le développement du cancer de la prostate, [tableau 7](#).

2. Les principaux facteurs nutritionnels impliqués dans le cancer de la prostate

a) Les graisses alimentaires

I. Les graisses saturées

La consommation excessive de graisses saturées, graisse d'origine animale, ou végétale (beurre, crème, huile de palme) est associée à un risque accru de cancer de la prostate. De nombreuses études ont associé l'augmentation des risques de décès par CaP et de récidives après prostatectomie et la consommation importante, voire excessive en graisses saturées ([Chung and Leibel, 2006](#) ; [Fair et al., 1997](#)). L'impact des graisses animales sur le CaP a été souligné par une étude prospective sur 384 hommes ayant un cancer de la prostate évolué ([Fair et al., 1997](#)). Récemment, il a été démontré que la prévention de l'adénocarcinome prostatique nécessite une réduction de la consommation de graisses animales dans l'alimentation. En effet, une réduction de 10% de l'apport en graisses saturées permet d'abaisser les niveaux de PSA de 4% sur un an ([Parsons et al., 2008](#)).

II. Les acides gras polyinsaturés

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) comprennent les AGPI de la série oméga-6 (n-6 alpha-linoléiques) et ceux de la série oméga-3 (n-3 alpha-linoléiques). Ces AGPI sont les EPA (acide eicosapentaénoïque) et les DHA (acide docosahexaénoïque) principalement apportés par les huiles végétales, comme le tournesol et le maïs pour les oméga-6 et le colza et le soja pour les oméga-3. Les

poissons gras sont aussi une source importante d'oméga-3. Un apport élevé en acide linoléique (oméga-6, n-6) est associé à un risque élevé de CaP avancé (graisses de viandes rouges) alors qu'il n'y a pas d'association avec les acides gras de la série oméga 3 (graisses de poissons) (Capurso and Vendemiale, 2017). Bien que, la réduction des graisses alimentaires et le rééquilibrage des apports oméga-6/ oméga-3 chez des patients atteints d'un cancer localisé et non traités provoqueraient une diminution des facteurs inflammatoires dans le tissu prostatique cela n'aurait aucun impact sur le taux de PSA (Aronson et al., 2001). Toutefois, le rééquilibrage des apports oméga6/oméga3 aurait un rôle dans la prévention du CaP.

b) Produits laitiers, calcium et vitamine D

Plusieurs études ont identifié une forte relation entre une consommation élevée de produits laitiers et le risque du cancer de la prostate (290.5 vs 2.3 g de lait/jour : RR=1.53, 95% CI=1.07–2.19, p=0.001). Une étude de cohorte en France a montré qu'il existe une relation entre le calcium présent dans le lait et le risque de cancer de la prostate (Kesse et al., 2006) et l'analyse de 21 études de cohorte et cas témoins montre que dans 16 d'entre-elles il existe un risque relatif (RR) supérieur à 1 pour la consommation de calcium comme étant un facteur favorisant le cancer de la prostate. Le calcium réduirait le taux de 1-25(OH)2D3 qui est le métabolite actif de la vitamine D qui, lui, se révèle protecteur vis-à-vis de l'adénocarcinome prostatique. Une étude, portant sur l'analyse de 14 études de cohorte et cas témoins montre que pour 9 d'entre-elles il y a un effet protecteur de la vitamine D vis-à-vis du cancer de la prostate (RR ≤ 1), (Stacewicz-Sapuntzakis et al., 2008). Il existe une relation inverse entre l'exposition aux UVs et donc l'apport en vitamine D, et la mortalité par cancer en général (Corder et al., 1993). En effet, c'est un facteur antiprolifératif, pro-apoptotique (Schwartz et al., 1995). Mais l'analyse globale des données ne donne pas suffisamment de preuves que la vitamine D prévienne la progression du CaP à un stade précoce, ni qu'elle soit associée avec un sur-risque de CaP (Capurso and Vendemiale, 2017).

Enfin, les méta analyses stratifient le risque de CaP et les produits laitiers : l'augmentation du risque de CaP est associée à une consommation très élevée de lait, de yaourt, de fromage ou de calcium (Capurso and Vendemiale, 2017). Chez les souris transgéniques ayant un PIN, la consommation du lait n'aggrave pas la progression de la tumeur suggérant qu'une consommation modérée et régulière de lait n'est pas un facteur néfaste.

c) Le soja

D'après une étude de cohorte au Japon s'intéressant à 43 500 personnes âgés entre 60 et 74 ans, il existe une réduction de 50 % du risque de cancer de la prostate pour les plus grands consommateurs de soja (Kurahashi et al., 2007). Le soja étant l'apport protéique principal des pays d'Asie, l'incidence plus faible de CaP dans ces pays pourrait être alors associée à la consommation de soja (Yan and Spitznagel, 2005). Le soja contient des isoflavones (génistéine, daidzéine, glycitéine) qui ont des propriétés estrogéno-mimétiques (voir chapitre III). Cette activité aura donc une incidence sur le développement tumoral. Même si certaines études soulignent l'effet bénéfique de la consommation ou de la supplémentation journalière en soja, d'autre, portant sur les dérivés de soja et les extraits d'isoflavones ne semblent pas démontrer un effet certain sur le cancer de la prostate (Balk et al., 2005), il aurait une utilité en complément avec d'autres aliments.

d) Fruits et légumes

I. Les caroténoïdes :

Ces sont des pigments formant un large groupe de constituants que l'on peut répartir en provitamine A, essentiellement le bêta-carotène, et ceux qui ne sont pas transformés en vitamine A tels que le lycopène, pigment principal des tomates et l'astaxanthine, pigment principal des crustacées. Les caroténoïdes partagent de nombreuses propriétés physio-chimiques dont des propriétés anti-oxidantes surtout marquées pour le lycopène (Krinsky, 1998). Tomates et pastèques sont des sources majeures de lycopène, tandis que courges et carottes sont des sources majeures de carotène. En tant

qu'anti-oxydants, tous les caroténoïdes sont protecteurs vis-à-vis du risque de cancer de la prostate (McCann et al., 2005). Une réduction du risque de développement du cancer de la prostate a été montrée chez les hommes consommant plus d'aliments riches en lycopène comme les tomates, jus de tomate et pizzas (Giovannucci et al., 1995). Depuis, trois études de cas-témoins comparant 1093 patients à 1876 témoins aux États-Unis ont confirmé l'effet protecteur du lycopène dans le cancer de la prostate (la consommation a été évaluée par le taux sérique de lycopène), (Lu et al., 2001 ; Gann et al., 1999). En Chine, une courte étude de cas-témoins (130 patients pour 274 témoins) par questionnaire a également confirmé cet effet (Jian et al., 2005), mais une large étude de cohorte, menée en Hollande (58 274 patients), n'a pas montré d'effet de la consommation de lycopène sur le CaP évaluée par questionnaire (Schuurman et al., 2002).

II. La grenade :

C'est un fruit à la mode ces dernières années. On lui prête énormément de vertus bénéfiques, notamment sur le cancer. Ces vertus sont dues à l'acide gallic, un polyphénol principal principe actif extrait de ce jus et puissant antioxydant. Même si les données cliniques sont encore faibles, on peut constater que le jus de grenade entraîne une inhibition de la croissance des cellules tumorales ainsi qu'une réduction du taux de PSA (Malik et al., 2005).

III. L'oignons et l'ail :

Ils ont un effet protecteur d'après des études de cas-témoins montrant que les composés organo-sulfurés inhibent la croissance des cellules prostatiques en culture (Galeone et al., 2006).

IV. Les crucifères (chou, brocolis, choux de Bruxelles)

Ils ont un effet protecteur d'après des études de cas-témoins, l'isothiocyanate inhibant la croissance des cellules prostatiques en culture (Kolonel et al., 2000).

V. Les pépins de raisin

Ils entraînent une réduction de la croissance des cellules DU145 (lignées cellulaires de CaP) sur la souris Nude, la procyanidine (également contenus dans le vin rouge) inhibant la croissance des cellules prostatiques en culture (Singh et al., 2004).

e) Thé vert

Le mécanisme d'action du thé vert sur le cancer de la prostate passe par les polyphénols antioxydants et catéchines qu'il contient. Ces deux composés ont une action sur la croissance de lignées tumorales identifiées dans le CaP. En effet, pour les grands consommateurs (plus de 40 ans de consommation), le thé exerce une action protectrice vis-à-vis de l'adénocarcinome (Jian et al., 2004).

f) Minéraux et vitamines

I. Le sélénium :

La concentration en sélénium, élément essentiel, est faible dans le sol des régions où l'incidence du cancer de la prostate est élevée et forte où l'incidence du cancer de la prostate est basse. On le trouve en quantité importante dans les champignons (les bolets par exemple) et la noix du Brésil, les huîtres et certains poissons (thon, sardine). Un supplément en sélénium réduit de 63 % le risque de cancer de la prostate (Clark et al., 1996). Toutefois, son mécanisme d'action n'est pas encore parfaitement élucidé. Cependant, le sélénium est utilisé dans certains protocoles cliniques, associé à la vitamine E, pour former des cocktails antioxydants lors de protocoles de chimiothérapie.

II. La vitamine E :

Cette vitamine est un puissant antioxydant liposoluble intracellulaire qui complexe les radicaux libres pouvant altérer l'ADN et qui participe à la stabilisation des membranes cellulaires. La forme la plus active de la vitamine E est l'alpha-tocophérol, dont l'apport alimentaire est surtout assuré par les huiles végétales polyinsaturées (tournesol) et les margarines. Il existe une association inverse entre le cancer de la prostate et la consommation de vitamine E. Une étude de prévention (ATBC) a montré qu'un supplément de 50 mg/j d'alpha-tocopherol peut réduire de 32 % l'incidence du cancer de la prostate ([Heinonen et al., 1998](#)). Toutefois, ces deux composées (sélénium et le vitamine E) font l'objet, depuis les résultats de l'étude de SELECT Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) d'une remise en cause profonde. Cette étude majeure n'a démontré aucun effet bénéfique sur le cancer seul ou en association par rapport à l'administration d'un placebo ([Lippman et al., 2009](#)).

III. Le zinc :

Il existe une baisse du taux intracellulaire de zinc et de citrate dans les cellules de cancer de la prostate. Cette perte du pouvoir d'accumulation du zinc par les cellules tumorales est un facteur de développement et de progression du cancer de la prostate. C'est la base de l'hypothèse que la restauration d'un haut niveau de zinc dans les cellules prostatiques pourrait permettre une prévention ou un traitement de ce cancer. Les études épidémiologiques disponibles ont des résultats divergents et ne permettent pas de conclure à l'intérêt d'un supplément en zinc ([Franklin and Costello, 2007](#)).

g) La consommation de viandes rouges

Un rapport de l'Institut américain de recherche sur le cancer (AICR) publié au 2015 classait la consommation de viande rouge transformée comme carcinogène pour l'homme. Des études épidémiologiques ont montré une association entre quantité de viande rouge consommée et risque de CaP ([Capurso and Vendemiale, 2017](#)).

Ceci serait lié au mode de cuisson (comme pour le cancer colo-rectal) puisque le risque est plus marqué avec la consommation de viande rouge grillée ou frite. En effet, ce type de cuisson à haute température génère la formation d'amines hétérocyclique (HCA) ou d'hydrocarbones aromatiques polycycliques (PAHs) et de composées mutagènes qui augmente le risque de CaP ([Kooiman et al., 2000](#)). Un autre facteur négatif dans la viande rouge est la présence de nitrate et nitrite utilisés pour sa conservation qui aussi augmentent le risque de CaP ([Capurso and Vendemiale, 2017](#)).

3. Quantité totale d'énergie absorbée et adiposité

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), en 2016, environ 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids et au moins 650 millions d'adultes étaient obèses. En outre, 41 millions d'enfants de moins de cinq ans étaient en surpoids ou obèses en 2016. Ainsi, les taux d'obésité devraient augmenter globalement au fil des prochaines années. Wolin et ses collègues ont estimé que le surpoids et l'obésité sont la cause d'environ 20% des cancers ([Wolin et al., 2010](#)). Les études épidémiologiques indiquent que l'obésité est associée à des risques accrus de plusieurs types de cancer, comme le cancer du côlon, du sein et du foie ([Calle and Kaaks, 2004](#) ; [Basen-Engquist and Chang, 2011](#)). Concernant le CaP, l'association entre l'obésité et le CaP est très complexe, même si l'obésité est associée à un risque accru de décès par cancer de la prostate ([Buschemeyer and Freedland, 2007](#)).

Il existe une association positive entre le CaP (tous stades confondus) et la quantité totale d'énergie ingérée. Cette association est plus forte avec les cas de cancers avancés avec un risque de 70% plus élevé ([Andersson et al., 1996](#)). Par ailleurs, l'obésité et le syndrome métabolique ont été associés à un risque élevé de cancer de la prostate et une augmentation de la mortalité par CaP ([Capurso and Vendemiale, 2017](#)). Un apport énergétique élevé provoque une élévation de l'IGF-I sérique (Insuline Growth Facteur), qui est un facteur de croissance prostatique. De plus, l'adiposité réduit l'adiponectine, facteur inhibant la croissance des cellules prostatiques, et élève l'IL6 et la leptine, facteurs de croissance des cellules prostatiques en culture ([Fontana et al., 2006](#)). Il semble donc raisonnable de conseiller aux patients atteints de pathologies prostatiques de retrouver un poids idéal

correspondant à leur âge et leur taille et de mettre en place un régime normo-calorique dans le cadre de leur alimentation quotidienne.

Certaines données expérimentales montrent que la consommation d'un régime de type occidental (graisses saturées, sel, sucres élevés) accélère la progression de la tumeur dans le modèle adénocarcinome transgénique de la prostate (TRAMP), (Llaverias et al., 2010) alors que l'apport de graisses insaturées retarde le développement du cancer de la prostate chez la souris transgénique Hi-Myc (Kobayashi et al., 2008). Une étude récente montre qu'un régime riche en graisses contenant de l'huile de soja augmente le poids et le volume de la tumeur dans le modèle de la tumeur de l'allogreffe TRAMP-C2 mais affecte pas le développement de la tumeur dans le modèle TRAMP (Bonorden et al., 2012). Par conséquent, d'autres études sont nécessaires pour clarifier la relation entre l'obésité et le cancer de la prostate et pour explorer les mécanismes sous-jacents.

Récemment, Han et son équipe (Cho et al., 2015) ont montré que l'augmentation des facteurs solubles dérivés du tissu adipeux joue un rôle dans la croissance et la métastase du cancer de la prostate par des mécanismes endocrines et paracrines. Plusieurs mécanismes biologiques sont suggérés dans le lien entre obésité et cancer : l'insuline et le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF), les stéroïdes sexuels, les adipokines, l'inflammation et l'hypoxie induite par l'obésité (Roberts et al., 2010; van Kruijsdijk et al., 2009 ; Osório-Costa et al., 2009). En effet, le tissu adipeux, composé de différents types de cellules (adipocytes mais aussi fibroblastes, macrophages et les vaisseaux sanguins), (figure 42), sert d'organe endocrinien via la sécrétion des adipokines (leptine, facteur de nécrose tumorale (TNF α), interleukine-6 (IL-6), protéine chimio attractive monocytaire (CCL2/MCP-1), facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), etc.). Certaines adipokines (la leptine, l'adiponectine) ont été associées au cancer (Birmingham et al., 2009 ; Fujisawa et al., 2008). Par exemple, la leptine et CCL2 contribuent à l'accumulation de macrophages dans le tissu adipeux (Weisberg et al., 2003 ; Gruen et al., 2007 ; Kanda et al., 2006). Par conséquent, l'obésité induit un état d'inflammation chronique de faible intensité. L'inflammation chronique a été liée à diverses étapes

dans la tumorigénèse, y compris l'initiation, la promotion, la conversion maligne, l'invasion et la métastase (Grivennikov et al., 2010). Les adipocytes associés au cancer peuvent également stimuler la progression de la tumeur par voie paracrine (Dirat et al., 2011 ; Nieman et al., 2011)

En résumé, des recherches substantielles ont démontré que le mode de vie, en particulier le régime méditerranéen et riche en fibres, offre une opportunité de prévention des maladies de la prostate dans les étapes précoces au niveau d'inflammation. Il devient potentiellement bénéfique et important de promouvoir des régimes qui réduiraient le risque de diverses maladies de la prostate et contribueraient à réduire les coûts psychologiques et médicaux du traitement de la pathologie.

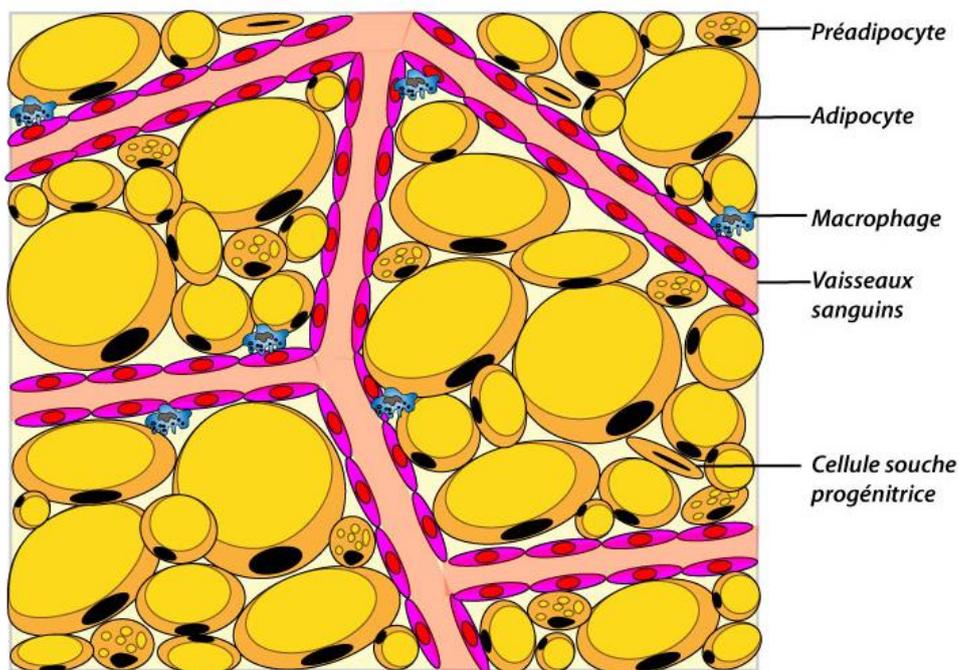


Figure 42 : Représentation schématique du tissu adipeux et de sa composition cellulaire. (D'après : http://biologiedelapeau.fr/spip.php?page=forum&id_article=28&id_forum=214).

Par ailleurs, l'inflammation chronique induite par un régime riche en graisse joue également un rôle clé dans l'induction de la croissance de la prostate et la progression de la BPH (Benign Prostatic Hyperplasia), tandis que la potentialisation du stress oxydatif peut entraîner des lésions de type PIA (Proliferative Inflammatory Atrophy) rendant la prostate vulnérable à l'initiation du cancer (Shankar et al., 2015). Enfin, l'obésité chez l'homme est associée à une diminution de la testostérone plasmatique.

Puisque les androgènes contrôlent la différenciation des cellules épithéliales de la prostate, une diminution de la testostérone facilite l'émergence de formes peu différenciées du CaP (Capurso and Vendemiale, 2017).

Produit	Risque du cancer de la prostate (Risque Relatif (RR) et Odds ratio (OR))	Référence
Les viandes rouges (grillées)	Augmente le risque de CaP, RR \geq 1.2	(Stacewicz-Sapuntzakis et al., 2008)
Les œufs	Augmente le risque de CaP, RR = 1.14	(Wu et al., 2016)
L'acide myristique (se trouve dans les produits laitiers, en particulier le beurre, la crème et le fromage, l'huile de coco et l'huile de palme)	Augmente le risque de CaP, RR = 1.62	(Kurahashi et al., 2008)
L'acide palmitique (se trouve dans l'huile de palme, mais aussi dans le beurre, le fromage, le lait et la viande)	Augmente le risque de CaP, RR = 1.53	(Kurahashi et al., 2008)
Les produits laitiers (lait et le fromage)	Augmente le risque de CaP, RR entre 1.03 et 1.09	(Aune et al., 2015)
Le régime méditerranéen (les légumes crucifères, l'oignon, et l'ail)	Diminue le risque de CaP, OR = 0.87, 0.29 et 0.81 dans l'ordre	(Turati et al., 2015)
Le régime méditerranéen (végétaux cuit)	Diminue le risque de CaP, OR = 0.74	(Bosetti et al., 2004)
Le régime méditerranéen (l'huile d'olive)	Diminue le risque de CaP, OR = 0.41	(Psaltopoulou et al., 2011)
Le régime méditerranéen (Le lycopène que l'on trouve dans les tomates, dans les fruits rouges, les légumes, comme les carottes rouges, les pastèques, les fraises, les cerises, les grenades, les oranges sanguines et les papayes)	Diminue le risque de CaP, OR = 0.73	(Key et al., 2015)

Tableau 7 : Représentation des produits augmentant ou diminuant le risque de CaP. (D'après : Capurso and Vendemiale, 2017).

CHAPITRE VI : L'INFLAMMATION ET CANCER DE LA PROSTATE

1. Généralités

Un lien entre le cancer et l'inflammation a été proposé dès 1863 par Rudolf Virchow qui observa la présence de leucocytes dans de nombreuses tumeurs et suggéra que des dommages répétés précédaient le développement des cancers. Cette hypothèse a été confirmée par de nombreuses études cliniques montrant une association entre l'inflammation chronique et l'oncogenèse (Balkwill and Mantovani, 2001 ; Grivennikov et al., 2010). L'inflammation a été associée à divers types de cancer (Mantovani et al., 2008). On estime que 20% des décès liés au cancer sont associés à l'inflammation chronique. A partir de ces observations, deux hypothèses (non exclusives) ont été émises concernant le lien entre inflammation et cancer : (i) l'inflammation chronique à bas bruit a un rôle dans l'initiation du cancer (Rajput and Wilber, 2010) ; (ii) la tumorigenèse précède l'inflammation et les cellules tumorales établissant un microenvironnement inflammatoire propice à leur croissance.

a) Inflammation et initiation du cancer

Il est connu que l'importance de l'inflammation augmente avec l'âge qui est un facteur majeur de risque de cancer (Hsu, 2016). On estime que 15 à 20% des cancers se développent sous la dépendance d'une inflammation chronique ou d'infections (Balkwill and Mantovani, 2001). Par exemple, l'infection chronique à *Helicobacter pylori* induit une gastrite chronique, qui dans un certain nombre de cas, se transformera en adénocarcinome ou bien en lymphome. L'inflammation chronique (aseptique) de l'intestin comme la maladie de Crohn induit une colite qui pourra se transformer en cancer (Mantovani et al., 2008).

L'inflammation chronique induit des altérations tissulaires du parenchyme, la chronicité empêche une régénération efficace et complète du tissu. Cet état contribue à la tumorigenèse via différents mécanismes : mutagenèse spontanée, instabilité génomique ou modifications épigénétiques.

La tumorigenèse est schématisée en 4 stades : l'initiation, la croissance et la progression, l'invasion et la métastase. L'inflammation chronique a un rôle dans tous les stades de la tumorigenèse ([Rajput and Wilber, 2010](#)).

b) Microenvironnement tumoral et inflammation

Dans d'autres cas, la tumorigenèse précède l'inflammation. Les cellules tumorales établissent un terrain inflammatoire, le microenvironnement tumoral afin de soutenir la croissance tumorale ([Lin and Zhang, 2017](#)). Les deux piliers de ce microenvironnement sont les fibroblastes associés au cancer (CAFs) et les macrophages associés à la tumeur (TAMs), ([Porta et al., 2011](#)). Les CAFs et les TAMs aident les cellules tumorales à maintenir un environnement propice à leur croissance (environnement structural et métabolique) et protecteur vis-à-vis du système immunitaire (environnement inflammatoire et immunosuppresseur).

2. Le processus inflammatoire

L'inflammation peut survenir sous plusieurs formes et modalités en fonction du contexte dans lequel elle est déclenchée, de ce qui la provoque et des tissus impliqués. C'est un processus complexe, faisant intervenir de nombreux partenaires et différents niveaux de contrôle ([Rivas, 2010](#)). L'inflammation est classiquement initiée par une infection ou une lésion tissulaire. Elle peut être aussi induite par une dérégulation de l'homéostasie tissulaire. Le but de la réponse inflammatoire est de supprimer la perturbation et de restaurer la situation *quo ante*. La réponse inflammatoire régulée est bénéfique ; lorsqu'elle devient incontrôlée, elle est délétère ([Medzhitov, 2008](#)).

La réponse inflammatoire implique quatre composantes (figure 43) : des inducteurs, des senseurs qui détectent les inducteurs, des médiateurs produits par les senseurs et des tissus/cellules cibles sur lesquels les médiateurs agissent. La mort cellulaire (apoptose et pyroptose via les caspases, autophagie, oncoses et nécrose) est un élément constant de l'inflammation afin d'éliminer les cellules indésirables (Yeretssian et al., 2008). Enfin, des mécanismes de régulation inhibent et mettent fin à la réponse inflammatoire. Un effecteur important de cette régulation est l'interleukine 10 (IL10), (Iyer and Cheng, 2012).

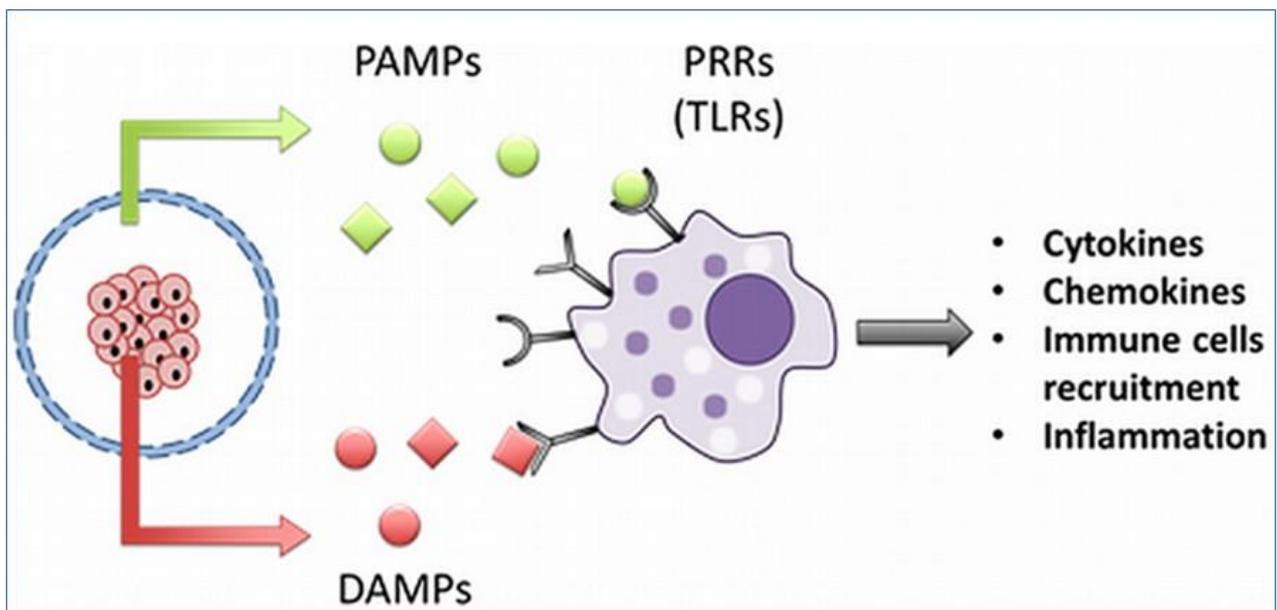


Figure 43 : La libération de PAMPs et DAMPs à partir d'îlots microencapsulés. Les impuretés telles que les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) dans l'alginate peuvent se lier aux récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR) tels que les récepteurs Toll-like (TLR) sur les cellules du système immunitaire. Cela conduit à la libération de cytokines, chimiokines, chimiotaxie. (D'après : Juárez et al., 2014).

a) Les inducteurs :

Ils sont multiples ; on peut toutefois les classer en deux catégories selon les motifs moléculaires qui seront reconnus pour induire la réponse inflammatoire (Mogensen, 2009) :

- Les organismes étrangers tels que les microorganismes, virus, bactéries, parasites qui portent des motifs conservés dans le monde microbien, les PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) mais absents des cellules mammifères.
- Des signaux de stress endogène tels que de l'acide urique, de l'ADN libre, des radicaux libres qui correspondent à des motifs appelés DAMPs (Damaged-Associated Molecular Patterns).

b) Les senseurs :

Ce sont les macrophages (issus des monocytes circulants) résidents dans les tissus mais aussi les neutrophiles et les cellules dendritiques. Ces cellules reconnaissent les inducteurs PAMPs et DAMPs grâce à des récepteurs appartenant à la superfamille des PRRs (Pattern-Recognition Receptors). Les différents types de PRRs ([tableau 8](#)) sont les : NLRs (NOD-Like Receptors), RLRs (RIG-I-Like Receptors), CLR (C-type Lectin Receptors), DNA-sensing molecules et TLRs (Toll-Like Receptors) ([Hedayat et al., 2012](#) ; [Kumar et al., 2013](#)). La signalisation induite par l'activation des PRRs (voir [figure 44](#)) provoque la transcription puis la sécrétion des médiateurs de l'inflammation (cytokines et chemokines).

<u>PRR (Pattern recognition receptor)</u>	<u>Localisation</u>	<u>Ligands</u>	<u>Les sources des ligands</u>
TLR (Toll-like receptors)	Membrane plasmatique	Lipoprotéine, ADN, ARN, endotoxine, les endogènes dangereux	Bactéries, virus, parasites, humain
NLR (NOD-like receptors)	Cytoplasme	Les endogènes dangereux, muramyl dipeptides	Humain, bactérie
CLR (C-type lectin receptors)	Membrane plasmatique	Bêta-glucans	Fongicides
RLR (Retinoic-acid-inducible gene-1- like receptors)	Cytoplasme	ARNs double brin	Virus d'ARN

Tableau 8 : Propriétés des motifs de reconnaissance des récepteurs.

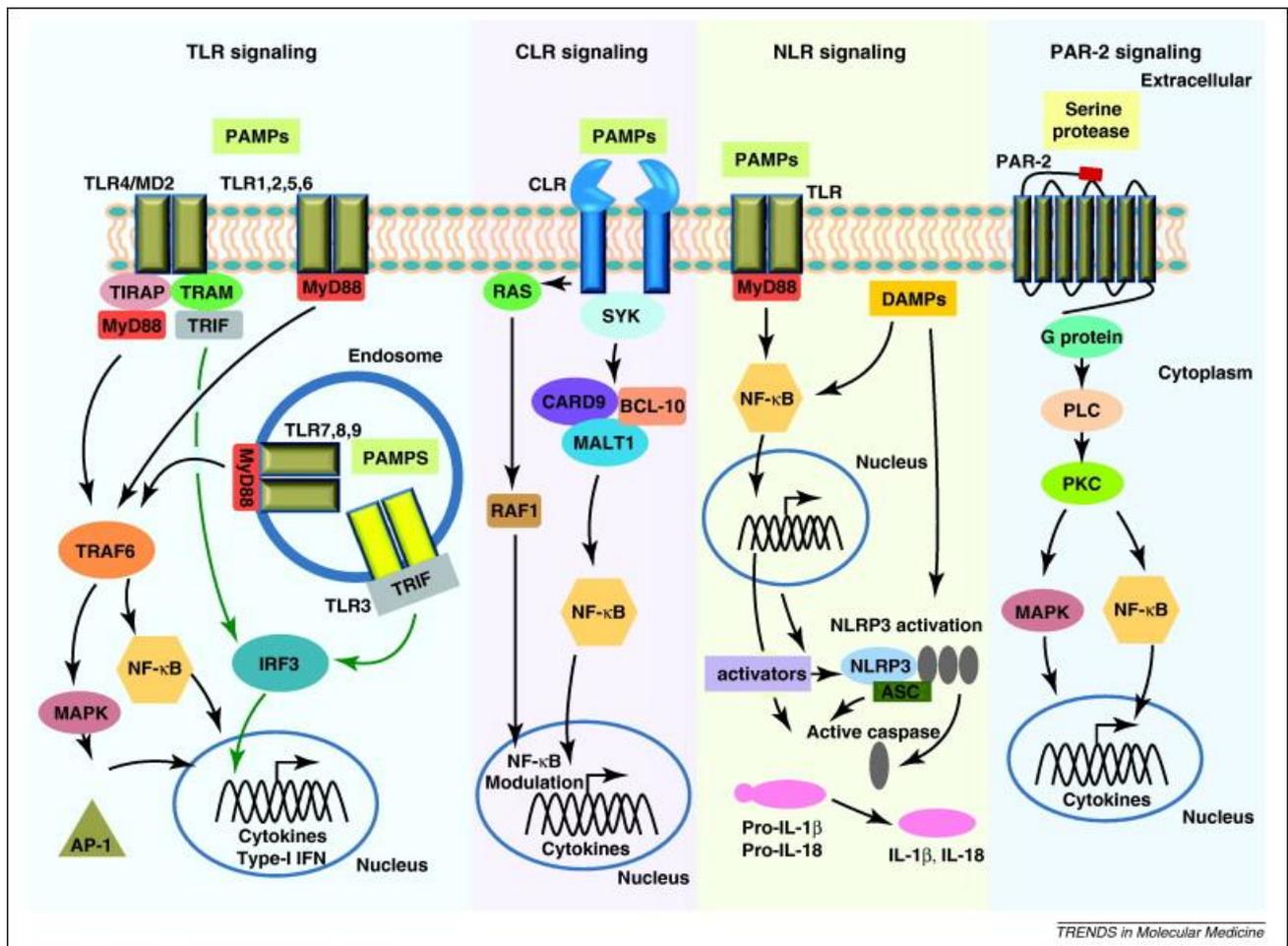


Figure 44 : Modèle simplifié du récepteur Toll-like (TLR), du récepteur de la lectine de type C (CLR), du récepteur de type NOD (NLR) et des voies de signalisation du récepteur activé par la protéinase (PAR). (Jacquet, 2011).

c) Les médiateurs :

Ils sont produits par les cellules impliquées dans la réponse inflammatoire mais peuvent aussi être originaires de la circulation sanguine (par exemple, précurseurs inactifs). Sept types de médiateurs ont été identifiés : des amines et peptides vasoactifs, des fragments issus du complément, des médiateurs lipidiques, des cytokines, des chemokines et des enzymes protéolytiques (Dmitrieva et al., 2016). Parmi les cytokines inflammatoires on peut citer : le TNF α (Tumor necrosis factor alpha), l'IL-1 β (interleukine-1 beta), l'IL-18 (interleukine-18), l'IL-12 (interleukine-12) et l'IFN γ (Interferon gamma), (Dinarello, 2010).

d) Les tissus cibles :

Ce sont, par exemple, le système vasculaire, les leucocytes.

3. Dérégulation de la réponse inflammatoire : exemple de l'inflammasome NLRP3 (NOD- Like Receptor family, Pyrin domain containing 3)

Généralement le processus inflammatoire en réponse aux agressions protège efficacement contre les pathologies toutefois, une activation inappropriée de certains senseurs (par exemple, les NLRs) contribue à l'initiation et à la progression de différentes pathologies liées à l'âge et au style de vie comme le syndrome métabolique ([Franceschi et al., 2000](#) ; [Goldberg and Dixit, 2015](#)).

Les inflammasomes sont des PRRs (Pattern Recognition Receptors) identifiés récemment ([Shao et al., 2015](#)) appartenant à la classe des NLRs (NOD-Like Receptors). Les NLRs composent une large famille de protéines multi-domaines initialement identifiées pour leur rôle dans la reconnaissance des pathogènes mais dont les fonctions sont bien plus larges comme la présentation de l'antigène, la mort cellulaire, l'inflammation et même la régulation du développement embryonnaire ([Meunier and Broz, 2017](#)). Les NLRs sont divisés en quatre groupes : NLRA, NLRB, NLRC et NLRP ([figure 45](#)). Tous partagent une structure tripartite avec un domaine N terminal contenant des domaines spécifiques à chaque sous-famille, un domaine central NACHT et un domaine C terminal contenant un domaine riche en leucine (LRR).

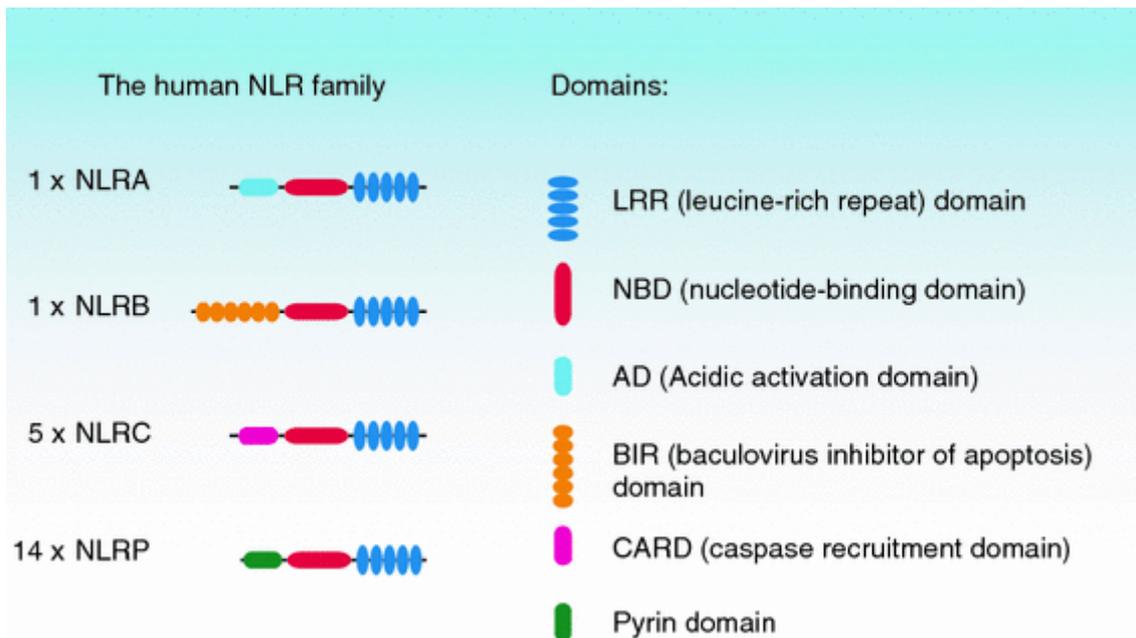


Figure 45 : Membres de la famille des protéines NLRs humaines. Les protéines de la famille des NLRs humaines sont classées en quatre sous-familles selon leur domaine N-terminal. Les NLRA contiennent un domaine acide, composé du motif CARD et d'un domaine de trans-activation. Cette famille ne contient qu'un membre qui est CIITA. Les NLRB, également appelés NAIP, contiennent un domaine baculovirus inhibitor of apoptosis protein repeat (BIR, *Baculovirus Inhibitor of apoptosis protein Repeat*). Un seul membre est connu pour les humains et sept ont été identifiés chez la souris. Les NLRC contiennent au moins un domaine CARD. Cinq membres en font partie NLRC1 ou NOD1, NLRC2 ou NOD2, NLRC3, NLRC4 et NLRC5 ; ils possèdent tous un domaine CARD sauf NOD2 qui en contient deux. Et enfin, les NLRP contiennent un domaine PYD. 14 membres sont identifiés chez l'humain et 20 chez la souris. La légende concernant la représentation des domaines, ainsi que leur signification, est présentée à droite de la figure. (D'après : *Bauernfeind et al., 2011*).

L'inflammasome le mieux caractérisé actuellement est le NLRP3. Cette protéine possède dans sa partie N terminale un domaine PYD (Pyrin Domains). L'activation de NLRP3 se fait en deux étapes (figure 46) :

- Initiation du signal où de nombreux PAMP ou DAMP sont reconnus par les récepteurs TLR
 - Ceci active la signalisation via NFκB (Nuclear Factor-Kappa B)
 - La conséquence est une augmentation de la transcription des composants de l'inflammasome dont NLRP3, pro IL1b et pro IL18

- Activation de l'inflammasome = oligomérisation de NLRP3
 - Ceci induit l'assemblage de NLRP3. Le domaine PYD de NLRP3 s'ouvre et s'associe à la protéine ASC (Apoptosis - Associated speck-like Protein) qui via son domaine CARD recrute la pro-caspase 1 (pro CASP1).
 - La formation du complexe induit le clivage de la pro CASP1, puis CASP1 clive les cytokines pro IL1b et pro IL18 qui deviennent alors actives.

Trois principaux modèles d'activation/oligomérisation de l'inflammasome NLRP3 ont été proposés :

- L'afflux d'ATP extracellulaire favorise l'efflux de K⁺ via le pore P2X7
- La liaison de PAMP ou DAMP induit la formation de ROS (Reactive Oxygen species)
- Des irritants environnementaux (silice, beta-amyloid, alum) sont phagocytés puis incorporés dans un lysosome. La rupture du lysosome est un facteur d'activation de NLRP3.

D'autres facteurs d'activation ont été décrits comme :

- L'autophagie
- La protéine TXNIP (Thioredoxin-Interacting Protein)
- Des dommages mitochondriaux

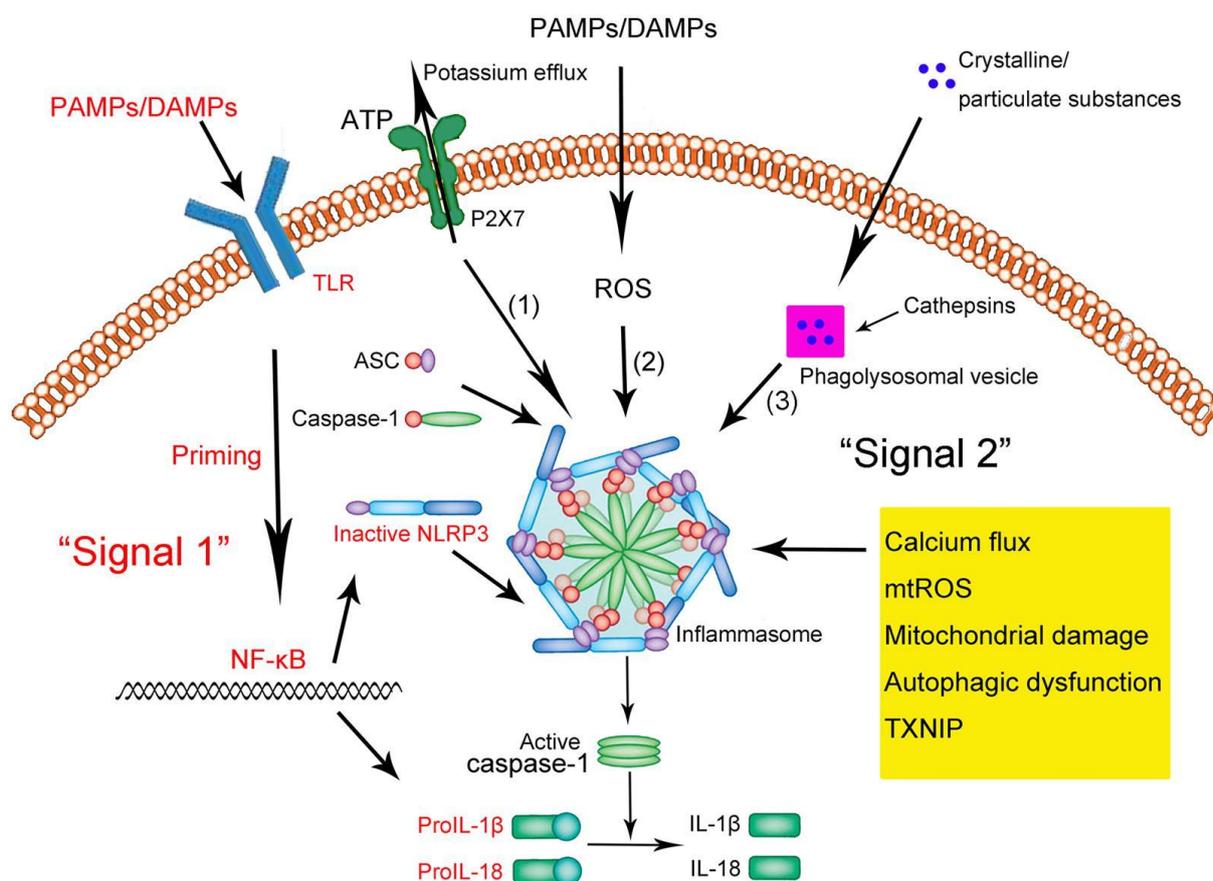


Figure 46 : Les voies d'activation de l'inflammasome NLRP3. (D'après : Shao et al., 2015).

4. L'inflammation et cancer de la prostate

La tumorigénèse prostatique a été associée à de multiples facteurs comme l'âge, la race, l'alimentation, l'hérédité et l'environnement (Karan and Dubey, 2016). L'inflammation fait partie intégrante de la pathologie prostatique. Comme il a été démontré pour d'autres cancers, elle peut contribuer à l'initiation mais aussi à la croissance tumorale. Ces dernières années, les recherches ont été actives pour comprendre le rôle de l'inflammation dans le CaP. Parce que les leucocytes sont observés dans les biopsies prostatiques, il est suggéré que la quantité ou bien le type de cellules immunitaires infiltrantes seraient une aide au diagnostic ou bien au pronostic de CaP. (Karan and Dubey, 2016). Nous présentons ici une brève synthèse des avancées de ces dernières années.

Alors que la BPH (Benign Prostatic Hyperplasia) se développe dans la zone de transition, la prostatite et le CaP se développent dans la zone périphérique. Les symptômes dominants de la BPH et du CaP sont une prolifération importante des cellules épithéliales, alors que la prostatite est principalement une maladie associée à l'inflammation. Les troubles de la prostate progressent principalement avec l'avancement de l'âge, ce dernier facteur augmentant encore le risque que la prostate soit sujette à des dommages ou des infections provoquant une inflammation ([Karan and Dubey, 2016](#)).

Plusieurs études épidémiologiques ont montré le lien entre le CaP et l'inflammation. Une analyse rétrospective sur la cohorte REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) montre que la présence d'inflammation dans une biopsie négative diminue le risque de détection subséquente de CaP ([Andriole et al., 2010](#)). Une cohorte finnoise montre une absence de lien entre CaP et inflammation dans les biopsies chez des hommes avec un PSA élevé. D'autre part, plusieurs études ont observé une association entre la prostatite clinique et le CaP ([Dennis et al., 2002](#)). Une méta-analyse récente a révélé une faible augmentation du risque relatif de CaP chez les hommes ayant des antécédents médicaux cliniques de prostatite clinique ou symptomatique ([Dennis et al., 2002](#)). A ce jour, les études épidémiologiques restent contradictoires. D'un point de vue anatomo-pathologique, certaines études suggèrent que l'incidence de l'inflammation dans la BPH et la biopsie de la prostate (cancéreuse ou non cancéreuse) est élevée et est associée à l'atrophie inflammatoire proliférative (PIA, Proliferative Inflammatory Atrophy), la prostatite, le PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia) (bas ou haut grade) et le CaP. Malgré la controverse, on peut supposer que dans le CaP, comme dans les autres cancers, l'inflammation chronique joue un rôle dans sa pathogenèse.

Il y a une dizaine d'années maintenant, DeMarzo proposait d'inclure une certaine forme d'inflammation chronique de la prostate dans le continuum de la pathogenèse du CaP, la PIA émergeant en association avec l'inflammation serait un précurseur du CaP via le PIN. ([Karan and Dubey, 2016](#)).

5. Inflammation et cancer de la prostate : l'hypothèse de l'atrophie inflammatoire proliférative (PIA)

Plusieurs évènements peuvent induire de l'inflammation dans la prostate comme des infections (virus, champignons, mycobactéries, parasites et plus rarement bactéries), des altérations hormonales, des traumatismes physiques, un reflux urinaire ou certaines habitudes alimentaires. Ces altérations induisent potentiellement des anomalies dans les cellules épithéliales. Se met en place alors, un mécanisme de défense : l'hyperplasie des cellules basales associé à un phénotype d'inflammation atrophique proliférative (PIA). L'inflammation en général et la PIA en particulier est associée à une instabilité génomique. Les cytokines libérées par les cellules inflammatoires induisent à bas bruit la prolifération des cellules épithéliales et de l'angiogenèse ainsi qu'une accumulation de modifications génomiques pouvant conduire à une transformation néoplasique de la prostate : le PIN, [figure 47](#).

L'atrophie épithéliale prostatique focale est connue depuis longtemps, elle est identifiée fréquemment dans la zone périphérique de la prostate des hommes âgés ([Franks, 1954](#) ; [Rich, 1979](#)). De nouvelles observations concernant cette entité pathologique ont attiré l'attention sur sa potentielle signification clinique ([De Marzo et al., 1999](#)). De nombreuses zones d'atrophie épithéliale sont associées à une inflammation aiguë ou chronique et contiennent des cellules épithéliales proliférant et se propageant dans la zone périphérique là où se développe le CaP de façon prédominante ([Ruska et al., 1998](#) ; [Putzi and De Marzo, 2000](#)). De telles zones sont parfois contiguës de lésions PIN (néoplasie intra-épithéliale prostatique) de haut grade ou bien de cancer débutant de faible volume ([Nakayama et al., 2003](#)). En raison de l'indice prolifératif élevé des cellules épithéliales dans ces lésions ainsi que de l'association fréquente avec l'inflammation, le terme PIA a été utilisé pour décrire ces foyers d'inflammation ([De Marzo et al., 1999](#)). Des preuves substantielles du rôle putatif de la PIA comme une lésion précurseur du CaP ont été rapportées ([Wang et al., 2015](#)).

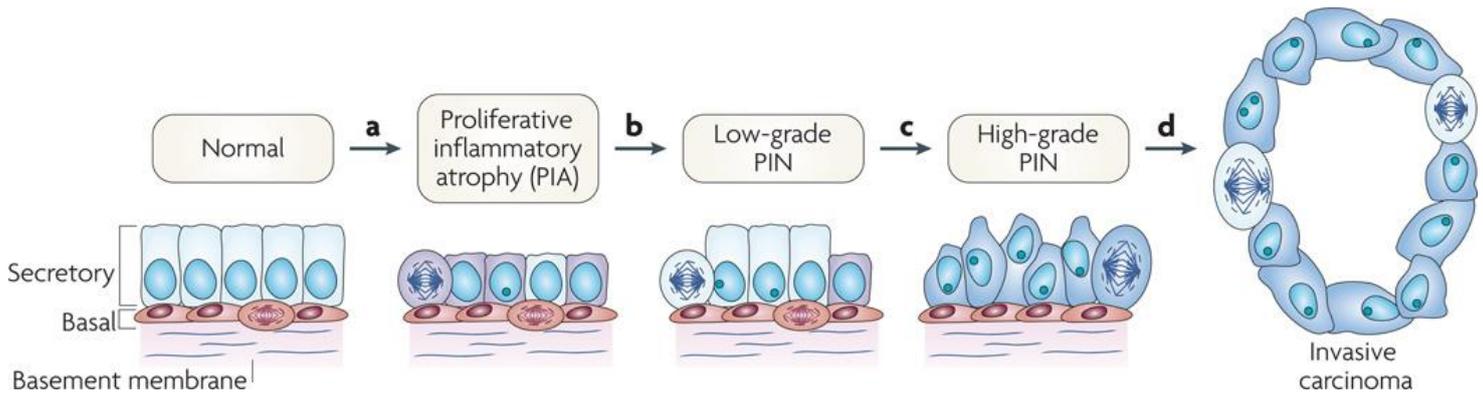


Figure 47 : *Modèle de progression précoce du néoplasie prostatique. L'hypothèse est qu'une inflammation chronique pourrait induire la formation d'une atrophie inflammatoire proliférative (PIA). La PIA génère une instabilité génomique et épigénétique. La PIA reste généralement au stade indolent mais dans certains cas peut induire une transformation en néoplasie intra-épithéliale (PIN). De même, les PIN peuvent rester indolents ou bien continuer leur progression néoplasique vers l'adénocarcinome (CaP). Les facteurs favorisant la progression de la PIA restent encore largement inconnus. (D'après : De Marzo et al., 2007).*

a) Changements génomiques somatiques dans la PIA

La PIA (Proliferative Inflammatory Atrophy) partage plusieurs anomalies génétiques caractéristiques du CaP. L'épithélium normal (même celui adjacent au cancer) ne présente pas de méthylation des îlots CpG du gène de la glutathion S-transférase P1 (GSTP1), en revanche, environ 6% des lésions PIA présentent une hyperméthylation du gène GSTP1 (Nakayama et al., 2003). La perte de l'expression de GSTP1, due à la méthylation de son promoteur, semble être l'un des premiers événements de transformation du phénotype pré néoplasique en phénotype cancéreux. En effet, l'hyperméthylation de GSTP1 est observée dans 91% du tissu tumoral avec une absence d'expression de la protéine alors que le tissu non tumoral adjacent exprime GSTP1 (Martignano et al., 2016).

Des mutations de TP53 (Tsujiimoto et al., 2002) ou du récepteur des androgènes (Tsujiimoto et al., 2004) ont été observées dans la PIA, les PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia) et l'adénocarcinome, alors qu'elles sont absentes du tissu prostatique normal. Le taux de mutation de TP53 (5%) dans la PIA est similaire à celui observé dans les PIN de haut grade (De Marzo et al., 2007).

De même, un gain de la région centromérique du chromosome 8, déterminé par hybridation *in situ* fluorescente, peut être observé dans certains échantillons de PIA, de PIN et de CaP (Shah et al., 2001 ; Macoska et al., 2000). D'un point de vue mécanistique, la diminution de l'expression de GSTP1 consécutive à l'hyperméthylation de son promoteur facilite le raccourcissement des télomères induit par les oxydants. Dans de telles conditions, les cellules sont plus susceptibles de contourner les points de contrôle de sénescence. Cela favorise le début de l'instabilité génomique et l'accumulation d'altérations de la séquence ADN (De Marzo et al., 2007).

b) Voies moléculaires modifiées dans la PIA

Plusieurs voies moléculaires clés impliquées dans le CaP sont également modifiées dans les lésions PIA. Par exemple, le niveau protéique de trois gènes suppresseurs de tumeur impliqués dans le CaP : *NKX3.1* (Li and Koeman, 2008), *CDKN1B*, qui code pour p27 et PTEN (De Marzo et al., 1999 ; van Leenders et al., 2003) sont tous dérégulés dans les lésions d'atrophie focale. Ces gènes sont très exprimés dans l'épithélium prostatique normal, et sont souvent diminués ou absents dans le PIN et le CaP. Leurs niveaux sont réduits, mais pas absents dans la PIA (van Leenders et al., 2003 ; Guo et al., 1997 ; Yang et al., 1998 ; Vivanco and Sawyers, 2002). La PIA et l'atrophie proliférative montrent également une augmentation de l'expression de la protéine BCL2 (De Marzo et al., 1999), qui est un puissant suppresseur de l'apoptose : son expression élevée est associée au CaP.

De Marzo a développé le modèle suivant (De Marzo et al., 2007) :

- Les lésions de PIA se produisent en réponse au stress micro-environnemental subi par les cellules épithéliales normales de la prostate,
- Les régions de PIA qui sont incapables de se défendre adéquatement contre les dommages causés par le stress oxydatif pourraient par la suite progresser en PIN ou CaP.

6. L'immunobiologie de l'inflammation de la prostate

La prostate normale, comme tous les autres organes, contient des cellules inflammatoires endogènes constituées de lymphocytes T et B dans le stroma et intra-épithéliaux (Theyer et al., 1992 ; Bostwick et al., 2003), des macrophages et des mastocytes. La plupart des tissus prostatiques chez l'adulte contiennent un infiltrat inflammatoire de taille et de type variable. L'immuno-phénotype de l'inflammation chronique de la BPH (Benign Prostatic Hyperplasia) et des tissus de la prostate normale (Steiner et al., 2003b ; Steiner et al., 2003a) est le suivant :

- Augmentation du nombre de cellules CD45⁺ (tous les leucocytes expriment CD45 et non-leucocytes ne le font pas).
 - 70 à 80% sont des lymphocytes T CD3⁺. Le ratio CD8/CD4 est inversé :
 - Dans les zones de tissu normal le CD8 est surexprimé, les lymphocytes T ne sont pas activés.
 - Dans les zones d'inflammation le CD4 est surexprimé et les lymphocytes T sont activés (expression HLADR classe II à 40%).
 - 10 à 15% sont CD19⁺ ou CD20⁺ lymphocytes B.
- Le nombre de macrophages est également augmenté dans ces lésions inflammatoires.

Un travail supplémentaire visant à élucider plus complètement les propriétés phénotypiques et biologiques de tous les sous-ensembles de cellules T dans la prostate est nécessaire avant de pouvoir comprendre l'importance de l'immunité cellulaire dans la carcinogenèse de la prostate.

7. Les gènes d'inflammation

L'inflammation est un processus très complexe qui comporte des centaines de gènes. Par conséquent, il existe de nombreux gènes dans les voies inflammatoires qui contribueront au développement du CaP. De nombreux gènes de l'inflammation présentent des SNP (Single Nucleotide Polymorphism) certains sont associés à un risque accru de CaP.

a) RNASEL (Ribonucléase L), MSR1 (Macrophage Scavenger Receptor 1)

Ces deux gènes impliqués dans l'immunité innée ont émergé de manière inattendue comme des gènes candidats de susceptibilité au CaP. *RNASEL* (Ribonucléase L), situé en 1q25, est une composante du système immunitaire inné requise pour ses rôles antiviraux et antiprolifératifs (Silverman, 2003 ; Hassel et al., 1993). Des mutations inactivatrices (E265X et M1I) de *RNASEL* identifient deux types de CaP familiaux : E265X présent chez les individus ayant une ascendance européenne et M1I chez les individus d'ascendance africaine (Smith et al., 1996 ; Carpten et al., 2002).

L'analyse de gènes candidats sur le chromosome 8 (8p22, zone où il y a des gains dans le CaP) a révélé plusieurs mutations inactivatrices du récepteur *MSR1* (Macrophage Scavenger Receptor 1) (Xu et al., 2002). Le gène *MSR1* code pour un homotrimère de classe A, avec une expression limitée aux macrophages. Ce récepteur est capable de lier de nombreux ligands, y compris des lipoprotéines modifiées et des bactéries Gram-négatives et Gram-positives. Les souris KO-*MSR1* sont plus sensibles aux infections bactériennes (Gough et al., 1998 ; Peiser et al., 2002). Des preuves récentes suggèrent aussi un rôle anti-inflammatoire de ce récepteur (Ozeki et al., 2006 ; Cotena et al., 2004). Une fréquence accrue de mutations de *MSR1* a été identifiée chez les hommes atteints de CaP (Rennert et al., 2005 ; Xu et al., 2002 ; Xu et al., 2003 ; Lindmark et al., 2004a) et seraient plus fréquentes chez les Afro-Américains (Sun et al., 2006).

Toutefois, ces données n'apportent pas la preuve que ces gènes sont des loci majeurs du CaP, en revanche, ils modifieraient le risque de CaP en combinaison avec des expositions environnementales.

b) TLR (Toll-Like Receptor)

Une étude suédoise (CAPS) a été menée pour évaluer l'association de SNP avec le CaP. L'homogénéité relative de la population suédoise et la grande taille de l'étude CAPS en font une plateforme idéale pour identifier les variants génétiques associées au risque de CaP. Cette étude a conduit à l'identification de plusieurs gènes liés à l'inflammation, dont *MIC1* (macrophage inhibitory cytokine 1), l'antagoniste des récepteurs de l'interleukine 1 (*IL1RN*) et des membres de la famille des récepteurs des TLR.

En tant qu'acteurs clés de l'immunité innée, les TLR reconnaissent les motifs moléculaires PAMP ([Janeway and Medzhitov, 2002](#)). Chez l'homme, 11 TLR ont été identifiés. Ils ont pour fonction la reconnaissance des pathogènes et l'activation de la cellule qui les porte. La structure des TLR est divisée en trois domaines :

- Le premier est extracellulaire, riche en leucine LRR (Leucine Rich Repeats), il est responsable de la reconnaissance des éléments pathogènes,
- le deuxième est transmembranaire,
- le dernier domaine, C terminal, est cytoplasmique et comprend une séquence TIR (Toll/IL-1 Receptor) semblable à celle du récepteur de l'IL1, elle est responsable de la transduction du signal ([Kawai and Akira, 2007](#)).

L'activation des TLR est initiée par leur liaison à des molécules ligands PAMP ou DAMP (ce qui pourrait expliquer l'intervention des TLR dans la physiopathologie de certaines pathologies, [tableau 9](#)), ([Essakalli et al., 2009](#)).

Un des TLRs les plus étudiés est le TLR4. Ce récepteur reconnaît des produits bactériens Gram-négatifs, y compris le lipopolysaccharide (Poltorak et al., 1998) et la protéine de choc thermique HSP60 (Heat Shock Proteins 60) (Ohashi et al., 2000). Dans l'étude suédoise CAPS (Zheng et al., 2004), un SNP de la région 3' UTR de *TLR4* (11381G/C) s'est avéré être associé au risque de CaP. Les porteurs des génotypes GC ou CC avaient respectivement 26% et 39% de risque accru de CaP (avant l'âge de 65 ans), par rapport aux hommes porteurs du génotype sauvage GG. Une étude nord-américaine montre que huit SNP de *TLR4* ont été associés à un risque plus faible de CaP (Chen et al., 2005). Ces données restent cependant contradictoires car l'étude suédoise CAPS n'a pas observé cette association pour le SNP *TLR4* rs15844 suggérant que l'effet des SNP varieraient selon les populations étudiées.

Bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour comprendre les conséquences biologiques des SNP, ces données suggèrent que les processus liés à l'inflammation sont importants dans le développement du CaP.

<u>TLR</u>	<u>PAMP</u>	<u>DAMPs</u>
TLR1	Lipopeptides des mycobactéries	B-défensines (hBD)
TLR2	Lipopeptides des bactéries Peptidoglycane des bactéries Gram positives Acide Lipotéichoïque (LTA) des streptocoques B -Porines des Neisseria Lipoarabinomannane des mycobactéries Zymozan des <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Phospholipomannane des <i>Candida albicans</i> Glucuronoxylomannane des <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Mutin-type transmembran glycoprotein</i> (tGPI-mutin) des trypanosomes Héماغlutinines du virus de la rougeole	Protéines du choc thermique (HSP) HMGB1
TLR3	<i>Polyinosinic-polycytidylic acid</i> (poly IC)	ARNm, HSP, HMGB1, fragments d'hyaluronane
TLR4	Lipopolysaccharides (LPS) bactériens (bactéries Gram négatif)	HMGB1

	Mannanes des champignons Glycoinositolphospholipides des parasites Protéines de l'enveloppe des virus	Fibrinonectine Surfactant A Lipoprotéines
TLR5	Flagelline des bactéries flagellées	
TLR6	Lipoprotéines des mycoplasmes LTA des streptocoques B Zymozan des <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Protéines du choc thermique (HSP) HMGB1
TLR7 et TLR8	ARN simple brin des virus à ARN	ARN simple brin
TLR9	<i>Cytosine-phosphate-guanine</i> (CPG) ADN des bactéries Hémozoïne du plasmodium L'ADN des virus	ADN
TLR10	Inconnu	Inconnu
TLR11	Bactéries à tropisme urologique <i>Profilin-like</i> de <i>Toxoplasma gondii</i>	

Tableau 9 : Ligands exogènes et endogènes des TLR. (D'après : Essakalli et al., 2009).

c) MIC1 (Macrophage Inhibitory Cytokine 1)

La cytokine MIC-1 code pour une protéine qui porte des caractéristiques proches de la superfamille du facteur de croissance β (TGF- β). MIC1 a un rôle important dans l'inflammation en régulant l'activité des macrophages. L'étude suédoise CAPS montre que le variant non synonyme H6D est associé à un risque plus faible de CaP sporadique (OR = 0,80, IC 95% = 0,66-0,97) et de CaP familial (OR = 0,61, IC 95% = 0,42- 0,89) (Lindmark et al., 2004b).

d) IL-1RN (Interleukin-1 Receptor Antagonist)

IL-1RN est un membre de la famille d'interleukine 1. C'est un récepteur antagoniste, sécrété par divers types de cellules, dont les cellules immunitaires, les cellules épithéliales et les adipocytes.

C'est un inhibiteur de l'effet pro-inflammatoire de l'IL1 α et IL1 β (Dinarello, 1994). Parmi les SNP évalués de l'IL1RN, un présentait une fréquence plus élevée (38,7%) chez les patients atteints de CaP par rapport aux témoins (33,5%) ($P = 0,009$) (Lindmark et al., 2005).

e) Autres gènes liés à l'inflammation

D'autres gènes de l'inflammation seraient liés au CaP. Par exemple, certains allèles variants d'IL10 et d'IL8 sont associés au CaP (McCarron et al., 2002).

Les taux sériques d'IL-1, d'IL-18, d'IL-6 et de MIC-1/GDF-15 sont corrélés au risque de CaP et au pronostic du cancer. Alors que le rôle de l'IL-6 dans le CaP est bien documenté, les études sur l'IL-18 sérique ou son utilité diagnostique sont encore limitées. Sur une cohorte de 149 patients, il a été montré que le taux sérique d'IL-18 était significativement plus élevé dans le CaP localement avancé que dans la BPH et les patients contrôles (Dwivedi et al., 2011). L'expression de la protéine de transport de l'IL-18 BP (Interleukin-18 Binding Protein) est augmentée chez les patients atteints de CaP de volume important, de plus un taux sérique élevé d'IL-18 BP a été corrélé avec le score de Gleason (Fujita et al., 2011). Des données cliniques suggèrent que les taux sériques de MIC-1, associés au PSA, pourraient améliorer la spécificité de la détection du CaP (Bauskin et al., 2006 ; Selander et al., 2007). A l'aide d'un modèle expérimental de rat, où l'inflammation chronique a été induite par un composé chimique (carraghénane), il a été identifié une association entre la surexpression de protéines de l'inflammasome (IL1b, CASP1 et NLRP1) et des lésions prostatiques suggérant que l'activation du complexe inflammasome peut produire un état inflammatoire similaire à la BPH chez l'homme (Chen et al., 2013 ; Kashyap et al., 2015).

Enfin, les taux sériques d'IL-6 (un des meilleurs marqueurs de l'inflammation chronique) sont élevés chez les patients atteints d'un CaP métastatique ou résistant à la castration non traité CRPC (Castration-Resistant Prostate Cancer) et sont corrélés négativement avec la survie de la tumeur et la réponse à la chimiothérapie (Nguyen et al., 2014). L'IL-6 (via les voies de signalisation impliquant STAT

(Signal Transducers and Activators of Transcription), JAK (Janus Kinase), MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases), ERK1/2 (Extracellular Signal-Regulated Kinases), PI3-K (Phosphoinositide 3-Kinase)) est capable de favoriser la prolifération cellulaire du CaP et d'inhiber l'apoptose *in vitro* et *in vivo* (Shankar et al., 2015), figure 48.

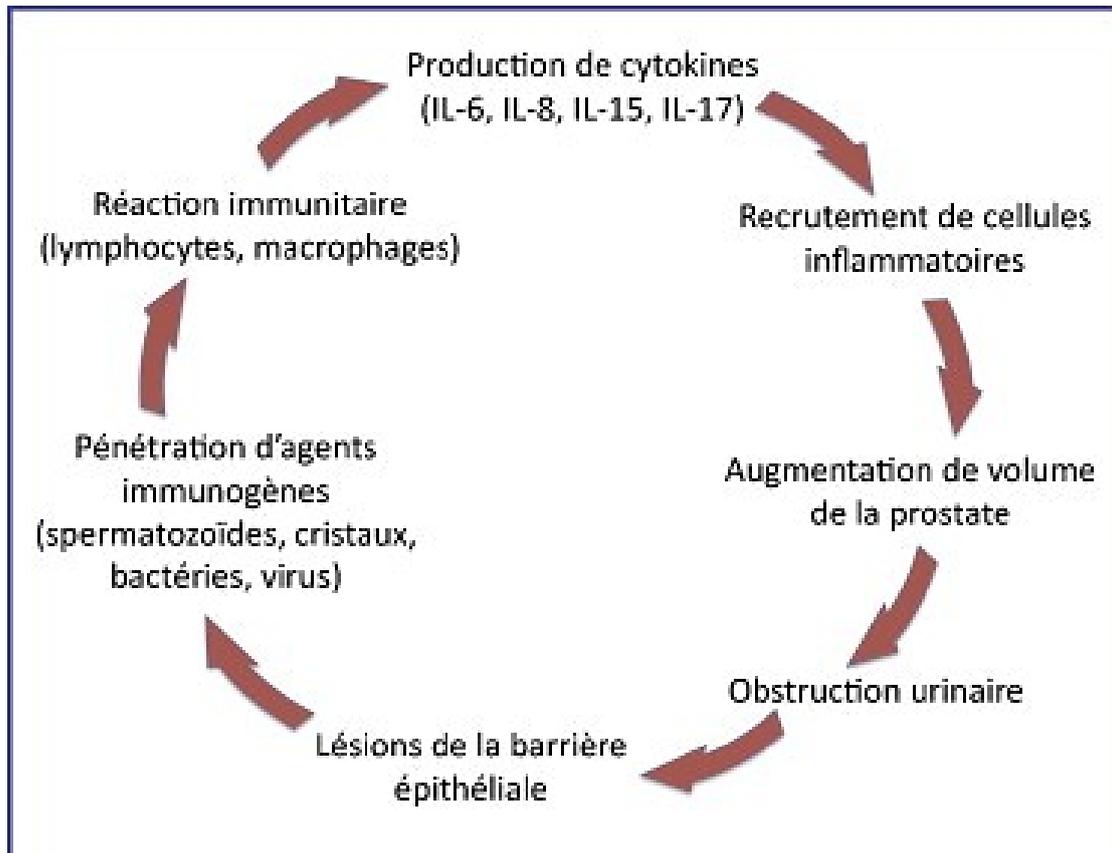


Figure 48 : Causes et conséquences d'une inflammation prostatique chronique. (Robert et al., 2010).

Objectifs

OBJECTIFS

Au cours de notre travail de thèse, nous avons développé un modèle expérimental de rats exposés pendant la période péri conception à un régime riche en graisse (SNIFF 60%, RRG/HFD) depuis le jour de gestation 7 jusqu'au jour du sevrage (jour post-natal 21), ou bien à un perturbateur endocrinien de type estrogène (Estradiol Benzoate, EB) du jour post-natal 1 à 5, ou bien à une combinaison des deux expositions. Conjointement, des animaux non exposés sont aussi élevés (contrôles). Nous nous sommes focalisée sur la descendance mâle que nous avons examinée à l'âge adulte.

Nos objectifs étaient :

- D'analyser l'effet des expositions seules et/ou combinées et d'identifier un phénotype sur le tractus génital mâle en général et sur la prostate en particulier.
- De décrypter les mécanismes de l'inflammation chronique observés dans la prostate des rats adultes

Résultats

LISTE DES PUBLICATIONS

Le travail effectué durant ma thèse a donné lieu à des publications soumises ou en préparation.

Articles (Soumis pour publication)

Article n°1 :

Combined Developmental Exposure to Estrogenic Endocrine Disruptor and Nutritional Imbalance Induces Adult Prostate Lesions: Mechanisms of Action

Katia Gharieb, Wafa Bensalem, Rachel Paul Bellon, Lilia Inoubli, Bénazir Siddeek, Jean-François Michiels, Alexandra Traverse-Glehen, Myriam Decaussin-Petrucci, Claire Mauduit, Mohamed Benahmed.

Article n°2:

Environmental and Developmental origins of the adult germ cell disease: the epigenetic miRNA-DNA methyltransferases-heat shock response pathways

Nadjem Lakhdari, Bénazir Siddeek, Lilia Inoubli, Rachel Paul Bellon, Wafa Bensalem, Katia Gharieb, Véronique Isnard, Daniel Chevallier, Emanuela Repetto, Michele Trabucchi, Jean-François Michiels, Catherine Zydorczyk, Umberto Simeoni, Chakib Nejjari, Michel Urtizbera, Claire Mauduit, Mohamed Benahmed.

Article n°3:

In Utero Exposure to Low Doses of Flutamide: Male Infertility Programming

Lilia Inoubli, Bénazir Siddeek, Katia Gharieb, Wafa Bensalem, Rachel Paul Bellon, Nadjem Lakhdari, Eric Fontas, Coralie Roger, Claire Mauduit, Mohamed Benahmed.

Articles (en préparation)

Article n°4 :

Neonatal exposure to low dose of estrogens programmed chronic inflammasome activation in adult rat prostate: molecular mechanisms.

Katia Gharieb, Wafa Bensalem, Rachel Paul Bellon, Lilia Inoubli, Bénazir Siddeek, Jean-François Michiels, Claire Mauduit, Mohamed Benahmed

Article n°5:

Developmental Epigenetic Programming of Adult Stem Spermatogonia Cells Differentiation After Neonatal Exposure to an Endocrine Disrupting compound

Wafa Bensalem, Katia Gharieb, Rachel Paul Bellon, Lilia Inoubli, Claire Mauduit, Mohamed Benahmed.

Résumé de l'article

Selon le nouveau paradigme des origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD), des facteurs environnementaux (style de vie, alimentation, exposition à des stress, des toxiques, des produits chimiques) impactent la formation de l'individu pendant le développement précoce (péri natal) construisant son capital santé futur. Ainsi, depuis les travaux de D.J. Barker, l'on sait que les maladies non-transmissibles de l'adulte (maladies chroniques ou non-communicable diseases) ont leurs racines pour une part pendant la période péri conception, le type de nutrition maternel influençant le risque de maladies métaboliques et cardiovasculaires de l'adulte. Plus largement, les maladies chroniques regroupent maintenant les maladies respiratoires, neurodégénératives, les pathologies de la reproduction et aussi certains cancers. Parallèlement aux travaux de D.J. Barker centrés sur l'impact de l'alimentation, de nombreuses études ont montré que les produits chimiques présents dans notre environnement quotidien impactent eux aussi la santé de l'individu ou bien de sa descendance. Ce sont principalement des molécules mimant les hormones endogènes, ils sont appelés les perturbateurs endocriniens. Le cancer de la prostate (CaP), cancer hormono-dépendant a des facteurs de risques à la fois hormonaux et nutritionnels. Des études épidémiologiques montrent d'une part que l'utilisation de pesticides chez les agriculteurs augmente le risque de CaP et que d'autre part l'obésité est associé à des cancers de la prostate plus agressifs. Si les facteurs de risque pour l'individu ont été bien décryptés, les études sur les effets développementaux des perturbateurs endocriniens (ayant une activité estrogénique) ou d'un régime alimentaire déséquilibré sont peu nombreuses. L'effet développemental des deux expositions combinées n'a pas encore été exploré.

Dans ce contexte, nous avons développé un modèle expérimental de rats adultes (jeunes adultes, 90 jours post-natal) exposés pendant la gestation (depuis le jour 7) jusqu'au sevrage (jour 21 post-natal) à un régime riche en graisse (RRG, 60%de graisses), ou à un estrogène (estradiol benzoate

(EB) 2,5 µg/ rat) pendant la période néonatale (du jour 1 à 5), ou bien à la combinaison des deux, pour explorer les effets sur la prostate (lobe ventral). L'exposition péri natal à l'EB ou à la combinaison EB+HFD diminue le poids de la prostate adulte. Cette anomalie est associée à une inflammation de la prostate modérée (RRG), importante (EB) ou massive (EB+HFD). L'infiltrat est composé essentiellement de macrophages et de lymphocytes T. Cette inflammation est associée à une augmentation dans la prostate du taux de cytokines pro-inflammatoires TNF α , CCL2/MCP1 (EB) mais aussi IL6 (EB+HFD). Nous nous sommes demandée si la programmation de cette inflammation prostatique serait liée à une dérégulation des inflammasomes. L'inflammasome le mieux caractérisé est NLRP3, il a pour substrat les cytokines pro-IL1 β , pro-IL18. L'exposition développementale à l'EB ou à la combinaison EB+HFD induit à l'âge adulte une activation chronique de NLRP3 identifiée par une augmentation du transcrite et de la protéine CASP1 activée. L'inflammasome est fonctionnel puisque l'on observe aussi une sur expression de ses substrats IL1 β et IL18.

En conclusion, nous montrons que l'exposition péri conception à un estrogène ou à la combinaison déséquilibre nutritionnel (RRG) + estrogène programme des lésions prostatiques chez l'animal adulte. Chez l'homme, il est suggéré que des lésions inflammatoires chroniques (atrophie proliférative inflammatoire) seraient, comme pour d'autres organes, une première étape vers le début de la carcinogenèse. Ainsi, notre modèle expérimental permettrait l'étude des étapes précoces de la tumorigenèse prostatique.

COMBINED DEVELOPMENTAL EXPOSURE TO ESTROGENIC ENDOCRINE DISRUPTOR AND NUTRITIONAL IMBALANCE INDUCES ADULT PROSTATE LESIONS: MECHANISMS OF ACTION.

Katia Gharieb^{1, 2}, Wafa Bensalem^{1, 2}, Rachel Paul Bellon^{1, 2}, Lilia Inoubli^{1, 2}, Bénazir Siddeek^{1, 2}, Jean-François Michiels³, Alexandra Traverse-Glehen^{4,5}, Myriam Decaussin-Petrucci^{4,5}, Claire MAUDUIT^{1, 4, 5}, Mohamed BENAHMED^{1, 2, 6}.

¹Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 1065, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M), Team 5, Nice F-06204, France

²Université de Nice Sophia-Antipolis, Unité de Formation et de Recherche (UFR) Médecine, Nice F-06000, France

³Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Pôle de Biologie, Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Nice F-06202, France,

⁴Université Lyon 1, UFR Médecine Lyon Sud, Lyon F-69921, France,

⁵Hospices Civils de Lyon, Hopital Lyon Sud, Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Pierre-Bénite F-69495, France,

⁶Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Département de Recherche Clinique et d'Innovation, Nice F-06001.

Corresponding author : Dr. Claire Mauduit, Inserm U1065, Team 5, Bâtiment Universitaire Archimed, C3M, 151 Route Saint-Antoine Ginestière, BP 2 3194, 06204 Nice Cedex 3, France. Tel: (33) 4 89 06 42 66; Fax (33) 4 89 06 42 60; E-mail: mauduit@univ-lyon1.fr

ABSTRACT

Increasing number of studies suggested that environmental deleterious impacts during early human development affect the risk of developing non-communicable diseases including prostate cancer (PCa) later in life. Unhealthy diet as well as environmental toxicant (such as estrogen-like endocrine disruptors) during peri conception period might increase risk factor for PCa. To test the hypothesis that combination of both exposures induces adult prostate lesions, we developed an experimental model of adult male rats exposed during gestation (from day 7) to weaning to high fat diet (HFD 60% fat), or to a xenoestrogen (estradiol benzoate, EB) from post-natal days 1 to 5, or to a combination of both. Such exposures induced decreased prostate weight in young adult (90 days) rats along with inflammatory status in the ventral lobe. More dramatic lesions were observed with the combined exposure, that induced gland destruction and massive myeloid and lymphoid infiltrate. The lesions are associated with elevated mRNA levels for TNF α , IL6 and CCL2/MCP1 pro-inflammatory cytokines while the levels of the anti-inflammatory IL10 cytokine remained unchanged. This chronic inflammation is probably linked to inflammasome activation. Indeed, we observed increased activation of NLRP3 and elevated levels of CASP1 in the EB alone or combined exposure associated with elevated mRNA levels for IL1 β and IL18, substrates for the NLRP3 complex. In conclusion, we showed that combined developmental exposure to xenoestrogens and HFD programmed prostate inflammatory lesions in young adult. Since proliferative inflammatory atrophy and chronic inflammation of prostate may drive cell to become cancer cells, our model might be useful for study onset of PCa.

Running title: Programming of adult chronic prostate inflammation

INTRODUCTION

Currently, there is an increasing worldwide trend in the burden of non-communicable diseases (NCDs) with environmental and developmental origins. These diseases, including cardiovascular, metabolic, respiratory, immune, neurodevelopmental/neurodegenerative, and reproductive diseases in addition to cancer, represent major public health problems [1, 2]. Epidemiological studies across a wide range of countries and over many years have clearly indicated that environmental deleterious impacts during early human development affect the risk of developing NCDs later in life [3]. This field is now recognized as the Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD, see <http://www.dohadsoc.org>) [3, 4]. Two major environmental factors impact the long lasting health and diseases, imbalance diet and exposure to toxicants with endocrine activity (Endocrine Disrupting Compounds, EDCs) [2]. Concerning prostate diseases, compelling data established a link between each factor and pathology.

A prospective study including 57 000 farmers identified an increased prostate cancer rate associated to exposure to pesticides, among them EDC with estrogenic activity (for a review, see [5]). Experimental models showed that exposure of male rodents to high levels of estrogens during the neonatal period leads to permanent alterations in growth and function of the prostate associated to a reduced responsiveness to androgens during adulthood [6-12]. This process, referred to as neonatal imprinting or developmental estrogenization, is associated with an increased incidence of prostatic lesions with aging, which include extensive immune cell infiltrate and epithelial cell hyperplasia and severe dysplasia similar to high grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) [11, 13, 14]. Thus, neonatal estrogenization of the rodent has evolved as a useful model for evaluating the role of endogenous and exogenous estrogens as a predisposing factor for prostatic tumor formation later in life [14, 15].

Nutritional imbalance and obesity are major health problems in modern society. It was well established now that obesity is associated with an increased risk of cancer [16], including aggressive prostate cancer [17]. A significant issue in Western society is over nutrition as a result

of the consumption of modern diets that contain high amount of fat. High fat diet has been shown to increase prostate tumor growth [18-20] and several epidemiological studies revealed the negative association between a high fat diet (HFD) and the progression of PCa [21]. It has been hypothesized that androgen metabolism, insulin-like growth factor I (IGF-I), hormonal metabolism, and free radicals are involved in the growth-promoting effect of HFD in human PCa. Furthermore, some studies showed that adipocytes of the tumor microenvironment contribute to the aggressiveness of tumor cells [22] thus reinforcing the idea that the adipose tissue participate to cancer development. Maternal exposure of rats to HFD during gestation has been shown to have long-term effects on offspring's metabolism [23], including weight gain and glucose intolerance [24]. The role of nutritional imbalance and obesity at adulthood on PCa risk is well documented, however, prostate health might depend on peri conceptional nutrition as other organs. Maternal high fat diet seems to program metabolic syndrome phenotypes in offspring [25] suggesting that gestational HFD establish an imprinting that condition future metabolic malfunctions [26], however the consequences on prostate functions have not been yet studied. If the effect of each environmental factor (HFD or estrogen-like EDC exposure) has been well studied, the effect of their combination, which is highly relevant worldwide way of life, was not yet evaluated.

Here, we focus on the possibility that early nutritional/metabolic events and toxicant exposure through combined exposure to HFD and endocrine disruption by an estrogen-like factor could be linked to adult prostate diseases.

MATERIAL AND METHODS

Animals.

The animal experiments were performed in accordance with EU legislation (Directive 2010/63/EU), and approved by a local animal care and use committee (Comité Institutionnel d'Éthique Pour l'Animal de Laboratoire -CIEPAL-Azur- Agreement number: NCE-2013-109). Pregnant Sprague Dawley rats at gestational day (GD) 7 (Janvier, Le Genest Saint Isle, France) were individually housed in temperature-controlled rooms with 12-h light/12-h dark cycles and ad libitum access to water and feed. The protocol (Protocol No. 2015-62), upon arrival, pregnant females were either fed with chow diet (R03, Safe, Augy, France, n=12) or high fat diet (SNIFF 60%, SSNIFF, Soest, Germany, so-called HFD, n=12). At birth, pups were sexed by ano-genital distance and litters were culled to 5 pups per dam by removing or adding female pups as necessary. The remaining pups were euthanized by CO₂ inhalation. From postnatal day (PND) 1 to PND 5, male pups were administered subcutaneously either Estradiol benzoate (Sigma Aldrich, Lyon, France, so-called EB) at dose of 2.5 µg/d or the vehicle (corn oil without tocopherol, Sigma Aldrich, Lyon, France). The exposures determined 4 groups: chow diet + vehicle (control, CTR), chow diet + EB (EB), high fat diet + vehicle (HFD), high fat diet + EB (EB+HFD). The diet (R03 or SNIFF60%) was given to dams until weaning (PND21). At PND21, all male rats were given R03 diet. Animals were sacrificed on PND 90 (young adults), each group contain 15 male rats.

Histology and immunohistochemistry.

Hematoxylin and eosin staining and immunohistochemistry approaches were performed on all animals [27]. Antibodies raised against AMACR(p504S)/P63 (Ventana Medical

Systems, Basel, Switzerland), IL6 (Abcam, Paris, France) and CD68 BIORAD, Marnes-la-coquette, France) were diluted 1:400 and revealed using the Kit (Kit ImmPRESS, Vector, Burlingame, CA).

Western blotting analysis.

Ventral prostate were ground in liquid nitrogen. For each sample, 20mg of tissue powder were homogenized in ice-cold hypotonic buffer (25 mM Tris-HCl, 0.1% SDS, and 1% protease inhibitor cocktail (Sigma-Aldrich, Meylan, France) and were ground with the Precellys® tissue homogenizer (Bertin Technologies, Montigny le Bretonneux, France). Protein concentration was determined with bicinchoninic acid assay (Thermo scientific, Waltham, MA). Antibodies raised against CASP1 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA), TXNIP, ETS1 (Cell Signaling technology, St Quentin en Yvelines, France), NLRP3 (Novus Biologicals, Littleton, CO) and ACTIN (1: 10,000; Jackson's Laboratory, Bar Harbor, ME) were diluted 1: 1,000 unless otherwise noted and used for immunoblotting. Membranes were scanned with a luminescent image analyzer 3000 CCD camera (Fujifilm, Dusseldorf, Germany) and quantified with the software Multi-Gauge (Fujifilm).

RNA isolation.

Total RNA was isolated from frozen powder using TRIzol reagent (Invitrogen, Cergy Pontoise, France) coupled with column purification of RNA using an RNeasy kit (Qiagen, Courtaboeuf, France) and DNase treatment. The RNA quantity was evaluated with BioTek's Synergy 2 Alpha microplate reader (Bio Tek, Colmar, France).

Real-time quantitative PCR for mRNA expression.

Complementary DNA was synthesized from tissue total RNA (1µg) as previously described [27]. A 1:20 dilution of the reverse-transcribed product was used for real-time

PCR analysis with SYBR master mix (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) as previously described [28]. The primer sequences were indicated in table 1. The data were normalized to the ActB levels.

Statistics.

Data were analyzed using GraphPad software (version 4.0; GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA), and the values are presented as box and whiskers plots min to max (with the median as a band inside and the mean as +) to account for variations among animals within a dataset. The data were determined for at least 11 animals originating from 5 different litters. Student's t-test was performed for single comparisons and an ANOVA (analysis of variance) was performed for multiple comparisons to determine whether there were significant differences between groups ($p < 0.05$). For values of $p < 0.05$, the ANOVA was followed by the Bonferroni post hoc test to determine the significance of the differences between pairs of groups.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by INSERM, University Nice-Sophia-Antipolis, ANRT and BASF Agro (CIFRE doctoral grant to WB.), CEFIC-LRI and BASF Agro (fellowships to B.S.), ANR (Grant ANR-06-SEST-13), PNRA (Grant ANR-07-PNRA-016-, PNRPE (Grant PNRPE-2009-12), the Nord Pas-de-Calais region (SER-2007) MEDDTL (Grant 11-MRES-PNRPE-1-CVS-027 2011) and ITMO cancer (ProstaMir 2013). The authors acknowledge the C3M Imaging Core Facility (Microscopy and Imaging platform Côte d'Azur, MICA) and the C3M animal room facility.

RESULTS

Combined developmental exposure to EB and HFD induces altered adult prostate phenotype.

The developmental exposure to EB, HFD or EB+HFD did not modify the body weight of male rats at adulthood (PND90, Fig.1A) while the body weight of rats fed with HFD (2.1-fold increase, $p < 0.0001$) or EB+HFD (1.9-fold increase, $p < 0.0001$) was significantly increased at PND21 (Fig. 1B). HFD did not change the relative weight of the uro-genital organs (Fig. 1C-F). Expectedly, neonatal exposure to the xeno-estrogen EB decreased the relative weight of the testes (30% decrease, $p < 0.0001$, Fig. 1C), the seminal vesicle (62% decrease, $p < 0.0001$, Fig. 1D), the cranial (55% decrease, $p < 0.05$ Fig. 1E) and ventral prostate (52% decrease, $p < 0.0001$, Fig. 1F). The combined exposure to EB and HFD decreased the relative weight of uro-genital organs in a similar way to EB alone. We further focused our observations on the ventral prostate.

Developmental EB exposure alone or combined to HFD induced a long-term inflammation of the adult prostate.

While the unexposed-control group (Fig. 2A) display normal prostate histology with few if not stromal inflammation, the other conditions showed several alterations. The neonatal exposure to EB induced a decrease in gland size with rounded-shape acini closely packed. Epithelial cell nuclei focally showed non-aligned. Only few papillae undulation are observed while focused hyperplasia was observed with a 2.4-fold increase in epithelial layer thickness. Prostate stroma exhibited fibrosis and inflammation (Fig. 2B). Developmental HFD induced mild alterations in adult rat prostate with focal prostate epithelial cell atrophy and hyperplasia along with stromal inflammation characterized by lymphocyte and plasma cell infiltration (Fig. 2C). Moreover, in some rats (2 out of 10 rats) neutrocytes are observed within the gland lumen. By contrast, the combined exposition (EB + HFD) induced major alterations of ventral prostate as a granulomatous inflammation (Fig. 2D). The glandular epithelium is largely destroyed. The inflammatory infiltrate within the stroma is largely composed of plasma cells and lymphocytes, rare neutrocytes are also seen within the gland lumen (2 out of 10 rats). An enlargement of fibromuscular thickness was also observed surrounding the remaining glands. To further characterized the inflammatory infiltrate, we carried out immunostaining or RT-qPCR for

CD68 (macrophages) and CD4, CD8 (T cells). CD68 staining was faint in the PV from control rats (Fig. 2E). While CD68 was observed in the prostate stroma from EB (Fig. 2F) and HFD (Fig. 2G) animals, in the EB+ HFD exposed rats CD68 staining highly increased (Fig. 2H). In a similar manner, CD68 mRNA expression was significantly increased in the PV from EB+HFD but unchanged in the other conditions (Fig. 3A). The CD68 increased expression in EB+HFD exposed rats was also significant versus EB or HFD exposure alone. Moreover, T lymphocyte cell markers CD4 (Fig. 3B) mRNA expression but not CD8 (Fig. 3C) were significantly increased in PV from EB-exposed rats. In the combined exposure both CD4 and CD8 mRNA levels were significantly increased (Fig. 3B, C).

The double AMCAR/P63 staining showed a regular P63 pattern of basal cell layer in control rats with the absence of AMACR staining in the cytoplasm of epithelial secretory cells (Fig. 4A). Adult rats exposed during neonatal period to EB showed P63-stained basal cells with focal depletion. Epithelial cells were AMACR positive showing punctiform staining within cytoplasm (Fig. 4B). HFD rats showed P63 basal layer associated with mild AMACR staining (Fig. 4C). EB+ HFD group showed strong P63 staining in cells surrounding remaining glands along with some focal loss (Fig. 4D). The transcript levels for AMACR (Fig. 4E) and GSTP1 (Fig.4F) were unchanged in the different conditions.

To further characterized the inflammatory process, we measured some markers as IL6, TNFa and CCL2 (also known as MCP1). The mRNA expression of IL6 was significantly increased in PV from rats exposed to the mix EB+HFD (6.8-fold, $p < 0.01$, Fig. 5A) but not to EB or HFD alone. TNFa expression showed significant increased after development exposure to EB (2.2-fold, $p < 0.01$) or the mix EB+HFD (5.4-fold, $p < 0.0006$) but not to HFD alone (Fig. 5B). CCL2/MCP1 mRNA levels were with significantly increased after neonatal EB (2.6-fold, $p = 0.0001$) or combined exposure (2.8-fold, $p < 0.0001$), but not HFD alone (Fig. 5C). IL10 mRNA levels, a cytokine that inhibits the inflammatory response, were unchanged in the different conditions (Fig. 5D).

Developmental EB exposure alone or combined to HFD induced a chronic activation of inflammasome in the adult prostate.

Inflammasome activation is characterized by IL1b and IL18 up-regulated expression and activation. While IL18 mRNA expression is significantly increased in the PV from rats exposed to EB (1.6-fold, $p = 0.04$), HFD (1.8-fold, $p = 0.03$) or EB+HFD (2.0-fold, $p = 0.002$)

(Fig. 6A), the IL1b transcripts were increased only with the combine exposure (5.4-fold, $p=0.007$, Fig. 6B). IL1b expression was unchanged with developmental HFD or EB exposure alone (Fig. 6B). IL18 and IL1b activation results from CASP1 induction. Here, CASP1 mRNA expression is significantly increased in the PV from rats exposed to EB (4.4-fold, $p=0.01$), HFD (3.1-fold, $p=0.01$) or EB+HFD (4.7-fold, $p=0.002$, Fig. 6C). At protein levels, CASP1 (active CASP1) expression was significantly increased when rats were exposed to EB (1.2-fold increase, $p=0.03$) but unchanged after HFD or EB+HFD exposures (Fig. 6D).

The activation of CASP1 involves the formation of inflammasome complex comprising the NLRP3 partner. In a similar manner, NLRP3 transcript expression is significantly increased in the PV from rats exposed to EB (3.7-fold, $p=0.03$) and EB+HFD (4.4-fold, $p=0.002$), while unchanged in HFD exposure (Fig. 7A). At protein levels, NLRP3 was significantly increased following HFD (1.4-fold increase, $p=0.002$) or EB+HFD (1.0-fold increase, $p=0.009$) exposure but unchanged after EB exposure alone (Fig. 7B). The canonical activation of NLRP3 involves two signals, the priming via the Toll-like receptor 4 (TLR4) through NF κ B signaling and several intrinsic factors such as TXNIP, ETS1 and HMGB1. The transcript expression for TLR4 was unchanged (Fig. 7B). TXNIP mRNA levels were increased with the combined EB+HFD (2.6-fold, $p=0.002$) and with EB alone (1.6-fold, $p=0.02$) exposure but not with developmental overfeeding (Fig. 7C). TXNIP protein levels were significantly increased only with the combine exposure (1.5-fold increase, $p=0.002$) (Fig. 7E). While HMGB1 mRNA levels were decreased (39% decrease, $p=0.03$) after EB exposure (Fig. 8A), the ETS1 transcripts (Fig. 8B) and protein (Fig. 8C) were increased after EB (2.1-fold, $p=0.004$ for mRNA, 1.5-fold increase, $p<0.0001$ for proteins) or combined exposure (3.7-fold, $p<0.0003$ for mRNA, 1.9-fold increase, $p=0.01$ for proteins).

DISCUSSION

A major challenge and burden for human health is the continuous increase of non-communicable diseases (NCDs) including cardiovascular diseases (48%), cancer (21%), chronic respiratory diseases (12%) and diabetes (4%) that makes now NCDs the first cause of death [29]. NCDs have common risk factors including ageing, physical inactivity, tobacco/alcohol, unhealthy diet, that induce high blood sugar, raised blood pressure, overweight/obesity and abnormal blood lipids. Among NCDs, Prostate cancer (PCa) is the second most common cancer and the fifth leading cause of death from cancer in men [30]. From epidemiological studies, strong evidences linked way of life (diet) and environmental factors (chemical compounds) to prostate diseases. On one hand, increased PCa risk was associated to obesity at middle and late adulthood ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$), to increase red meat and saturated fatty acid intake (for a review see, [31]). On the other hand, occupational exposure to pesticides (including compounds with estrogenic activities) in the farming communities was linked to increase prostate cancer incidence. If NCD risk, among which PCa, was linked to individual life style (environmental factors and diet at adulthood), a novel concept raised, funded on the hypothesis that the risk to develop chronic diseases later in life is programmed by perinatal exposure (imbalance nutrition, environmental toxicants), [2, 4, 32, 33]. To date, only few if no evidence links such developmental combined exposure and prostate diseases or PCa. In this context, we developed an experimental model, where male rats are exposed to over feeding (HFD, 60% fat from gestational day 7 to weaning), or to neonatal exposure to an estrogen (EB from PND 1 to 5) or a combination of both exposures. 17 β -estradiol-3-benzoate (EB) is a ubiquitous environmental agent. It is an estradiol analog commonly used in livestock for inducing weight gain and synchronizing estrus cycles in heifers and cattle [34].

Here, in young (PND90) adult male rats, we observed a phenotype resulting from the developmental exposure to EB, HFD or combination of both exposures. HFD exposure induced a significant weight gain at the end of exposure (PND21) while at adulthood, 69 days after the end of exposure, the body weight was back to control (for a summary, see table 2). With a similar protocol, it was observed a weight gain in the animals at PND 150 (129 days after the end of exposure) suggesting the long-lasting effects of maternal obesogenic environment on offspring body weight [35]. When the only two conditions, control and HFD were analyzed (with student t test), as in the protocol of Pileggi et al., we

observed, at PND90, a slight significant increase (1.1-fold increase, $p < 0.01$) in body weight of HFD exposed rats, suggesting that our data are in keeping with the literature. The EB exposure did not modify body weight neither at PND21 nor PND90. In literature, a link between E2-like EDCs (including Bisphenol A (BPA), phthalates, persistent organic pollutants such as DDT) exposure and overweight, glucose intolerance in experimental animals or larger waist circumference in children (for a review, see [5]). The long-lasting effects of estrogen-like EDC (among which BPA and DES) on offspring body weight have been well studied (for a review, see [36]). The synthetic findings are that the adult effect depends on (i) exposure dose, increased body weight was observed at low but not higher doses, defining non-monotonic curve response (for reviews, see [5, 36]); (ii) gender effect, increased body-weight was more persistent in females than males at adulthood [36]; (iii) exposure window and type of EDC with a permanent increase in body weight in male offspring when BPA exposure occurred during gestation or neonatal period and transient (until weaning) effect when DES exposure occurred during neonatal period [36]. In the present study, the absence of obesogenic effect with EB are closer to DES effect, along with the fact that EB and DES have strong estrogenic activities compared to BPA.

The combined exposure (EB+HFD) increased (1.9-fold) body weight compared to control rats at PND21. The combined exposure was not additive since EB reduced significantly the effect of HFD. This last effect is maintained at PND 90. The role of estrogens in body weight regulation is complex and not yet well understood. A possible explanation is that developmental exposure to estrogens or E2-like decreases, in male offspring, lean body mass and bone mineral content even adipose tissue [37]. For example, high phytoestrogen diet (containing high levels of genistein as well as daidzein) resulted in decreased adiposity, increased energy expenditure, and improved glucose and lipid metabolism [36].

While the long-lasting effects on body weight are mild, we observed here clear alterations in male reproductive tract at adulthood. Expectedly, neonatal exposure to EB decreases the relative weight of testes, seminal vesicle and prostate lobes (as we previously described, [27, 38]). The accessory glands that produces seminal fluid are particularly affected since their development is on dependence on hormones (for review, see [5]). In contrast, peri-conception HFD exposure did not change testes and accessory gland weight as previously reported [39]. The combined exposure to HFD+EB decreased testes and accessory gland weight in a similar pattern as EB exposure alone. Developmental exposure

to EB alters testis weight because it induces chronic apoptosis of adult germ cells, as previously described [27]. For prostate gland, since on one hand HFD at adulthood and on the other hand EB exposure (neonatal and adult) are involved in increased prostate cancer risk, we focused our study on this organ. At morphology level, we observed that neonatal exposure to EB induced alteration in adult ventral prostate. The glands of the ventral prostate lobe were reduced in size, presented round-shape with few or no undulations in the lumen. Stromal compartment is increased with fibrosis and inflammation. These histological features reach the criteria for post-atrophic hyperplasia as described by DeMarzo [40, 41]. Even if punctiform staining for AMACR was observed in epithelial cell cytoplasm, glandular cells do not display cellular or nuclear abnormalities, moreover basal cells are regularly present around the glands, so we did not observe PIN (high or low grade). In literature, following early estrogenic exposures experimental studies predict marked abnormalities in the adult prostate including increased susceptibility to adult-onset carcinogenesis [11]. Ventral prostates of neonatally estrogenized rats with high dose (25ug EB, ten-fold the dose used in our study) revealed disorganization of the epithelium with loss of basal/apical orientation, epithelial hyperplasia, inflammatory cell infiltrates and a relative increase in stromal elements at PND 90 [11]. By 18–22 months of age, ventral and dorsal lobes exhibited extensive hyperplasia, moderate-to-high grade PIN. Moreover, in the prostate ventral from adult estrogenized-rats (first “hit”) which were given testosterone implants for 6 months (second “hit”), a 100% incidence of high-grade PIN was observed by 18 months of age [11]. These findings suggest that early high-dose estrogen imprinting may be a predisposing factor to malignant transformation of the prostate gland in the aging male. The prostate pre-neoplasia or adenocarcinoma described above are in response to pharmacologic levels of estrogens and in aging animals (18 months versus 3 months for the present study). Here, with a EB dose ten-fold lower and a single “hit” (neonatal estrogenization only), we observed alterations before the onset of carcinogenesis, and tried to analyze if a concomitant exposure to HFD might worsen the estrogenic imprinting of the prostate.

Maternal HFD induced mild histological alterations of ventral prostate at adulthood. The major features are focal epithelium hyperplasia and stromal inflammation (lymphocytes and plasma cells) close to the criteria of simple atrophy (SA). In contrast, the combined exposure induced dramatic

histological alterations with major massive stromal inflammation formed by a monomorphic lymphocyte infiltration. The glandular epithelium is largely destroyed, the remaining glands displayed thicken basal membrane. Characterization of the white blood cell infiltrate showed an increased CD4+ but not CD8+ T cells or macrophages (CD68) in adult prostate from EB exposed rats, while in the EB+HFD condition, prostatic tissue showed an increased macrophages numbers as well as CD4 and CD8 (T cells) mRNA levels. Maternal overfeeding alone did not significantly increase inflammatory cells compared to control. However, an additive effect on macrophage infiltrate was observed in EB+HFD exposure versus EB or HFD alone. Indeed, HFD+EB exposure has additive effects to induce a massive white blood cell infiltrate resulting in a granulomatous inflammation. The lesions observed mimic a prostatitis [10]. Prostatitis is observed in 11-16% men under 50 years. In more than 90% of cases, the prostatitis is aseptic [42]. The presence of WBC within prostate tissue is a marker however with several limits since WBC are also present in prostate fluid as asymptomatic men as well as neutrocytes and macrophages are observed in gland lumen in BPH, prostatitis and asymptomatic men [42]. In this context, characterization of inflammation at molecular level is necessary.

In the present model, we showed that combined exposure to EB+HFD worsen the effects of EB in terms of chronic inflammation in young adult rats without formation of PINs. In light of literature, the question was whether our model can mimic onset of prostate cancer in the context of NCDs. Long-term chronic inflammation is linked to the development of cancer in several organs (stomach, liver, large bowel). Concerning prostate cancer, the role of inflammation remains a debatable issue. While a 5-year follow up study based on prostate needle biopsies established that chronic inflammation accounts for nearly 20% of prostate cancer development, other studies report no significant association between prostate inflammation and prostate cancer development (for a revue see, [43]). However, from emerging epidemiological, histopathological and molecular evidences, DeMarzo propose the hypothesis that chronic inflammation induces cellular injury causing a proliferative inflammatory atrophy (PIA). PIA is associated with molecular changes, genetic instability that may progress into low and high-grade PIN and further invasive adenocarcinoma [41].

It is noteworthy that several features displayed by EB+HFD exposure in our model are potentially pro tumorigenic such as (i) increased number CD4+ and CD8+T cells; (ii) increased macrophage (CD68)

number, primed in M2 pathway. Indeed, tumor associated macrophages induced by IL3 and IL4 (M2 pathway, macrophages secreting TNF α , IL1b and IL6) promote tissue remodeling that favors tumor promotion. To assess at molecular level, the inflammatory process, we analyzed cytokine expression in the adult ventral prostate. While developmental over-feeding did not modify pro-inflammatory cytokines levels in the adult prostate, neonatal EB exposure increased TNF α and CCL2 expression. The additive action of combined exposure was again observed since greater increase was identified for TNF α , CCL2 and IL6 expression. The pro-inflammatory cytokine action is probably not counterbalanced since the IL10 (anti-inflammatory) expression remained unchanged in the different conditions. Such an aseptic inflammation is a consequence of pro-inflammatory molecule increased expression and probably also inflammasomes activation in myeloid and lymphoid cells. We evaluated here the levels of IL1b and IL18, end-products of NLRP3 inflammasome activation. Both cytokines are increased with developmental exposure to EB or EB+HFD. IL18 and more specifically IL1b are the most important inflammatory mediators. IL1b, released by monocytes, macrophages or dendritic cells, activates acute response via CRP, IL6 and TNF production. Pro-IL1b and pro-IL18 occurs through CASP1/NLRP3 inflammasome control. Indeed, in sterile inflammation, macrophages detect molecular damages (DAMPs) using pattern-recognition sensors (PRR) including Toll-like receptors (TLR). DAMPs recognition induces oligomerization of inflammasomes. NLRP3 is the most characterized inflammasome. Through activation, NLRP3 associates with apoptosis-associated speck-like protein (ASC) that recruits proCASP1 via its CARD domain. The association of these different molecules induces the inflammasome complex formation that cleaves proCASP1. The active CASP1 then cleaves the pro-cytokines IL1b and IL18 (for a review see, [44]). In our model, we observed an increased expression of CASP1 transcripts after EB or EB+HFD exposures, along with the active CASP1 expression in the combined exposure. A similar pattern was observed for NLRP3 suggesting the inflammasome complex is chronically activated in ventral prostate from young adult rats. In maternal over-nutrition exposure alone, the inflammatory cytokines and the inflammasome NLRP3 complex remained unchanged. The NLRP3 activation seemed not to involve TLR4 priming since it remained unchanged in the different conditions. In contrast, it may be linked to the increased expression of intrinsic factors such as TXNIP and ETS1.

HFD and nutrient excess at adulthood are known to generate DAMPs that activate NLRP3 inflammasome, consequently IL1b and IL18 by immune cell infiltrating adipose tissue producing then a chronic inflammation status [45]. Unhealthy diet is associated to chronic inflammation not only for the individual but also for the progeny since maternal over nutrition induces increased expression of IL6 and IL1b in muscle of offspring [35]. Moreover, maternal obesity in mice induced increased intestinal permeability and chronic elevated IL1b, IL18 and CASP1 in offspring suggesting a programming of chronic inflammatory status by gestational obesity [46]. Together, these data suggest a chronic inflammation programming by unhealthy diet during developmental period of the organism.

Concerning estrogen administration at adulthood, it was associated in several experimental model to decreased inflammasome activity [47], such an effect is driven through ESR2/ERb receptor while ESR1/ERa receptor has an opposite action (increased inflammasome activity) [48]. In the present study, neonatal EB exposure induces long-term NLRP3 activation. A possible explanation is the neonatal estrogenic imprinting modify the estrogen responsiveness. An evidence supporting such a hypothesis is the elevated levels of ESR1/ERa in our model after EB exposure (data not shown). Finally, we not found, to date, publication related to inflammasome expression after combined HFD+EB (or E2-like) exposure. However, here, we extend the evidences from other organs or single exposition reported above to ventral prostate. The combined developmental exposure to EB+HFD programmed a dramatic inflammation of ventral prostate with profound tissue damages linked to chronic activation of NLRP3 activation. Our data might explain some aseptic prostatitis observed in men without risk factors. Sprague Dawley male rats at the opposite Noble rat strain do not commonly perform PCa at young adult age. The remaining question is, wil such an exposure induces, in older Sprague Dawley rats, prostate carcinogenesis? However, our model remains relevant to study the programming by Western way-of-life of PIA in the prostate and potentially its evolution to PIN or further to PCa.

In conclusion, here, we demonstrated that the combined developmental exposure to EB and HFD programmed a severe inflammation in young adult ventral prostate. This chronic inflammatory state is driven by NLRP3 inflammasome activation.

LEGEND TO FIGURES

Figure 1. Developmental exposure to xenoestrogen endocrine disruptor and high fat diet induced and an uro-genital phenotype in adult male rats.

Males rats were exposed to chow diet (CTRL) or high fat diet (SNIF60%, HFD) from GD7 to PND 21. After birth, pups were exposed to vehicle (CTRL) or EB (2.5 ug) from PND 1 to PND5. The rats were weighted at (A) PND90 and (B) PND21. After euthanasia, the relative weight of the uro-genital organs was measured: (C) testes, (D) seminal vesicles, (E) cranial and (F) ventral prostate lobes. The data are presented as box and whiskers plots min to max (with the median as a band inside and the mean as +) of at least 11 animals originating from 5 different litters.

Figure 2. Developmental exposure to estradiol benzoate and nutritional imbalance induced histology modification in adult rat ventral prostate.

Five micron ventral prostate slices were stained with hematoxylin and eosin (A) Control unexposed male rats showed normal prostate histology within epithelial glands and stroma; (B) the ventral prostate tissue from male rats exposed to EB displayed epithelium hyperplasia and stromal inflammation characterized by lymphocytes and plasma cells; (C) developmental HFD exposure induced focal dilatation in glands and stromal inflammation ; (D) the combined exposure (EB+HFD) induced a dramatic chronic inflammation that infiltrates the prostate stroma and largely destroyed epithelium. CD68 (macrophage-specific) staining was conducted on ventral prostate from adult rats developmentally unexposed (E) or exposed to (F) EB, (G) HFD or (H) the combination of both. CD68 was visualized as brown staining staining within cytoplasm. Slides were counter stained with hematoxylin (blue nuclei).

Figure 3. Developmental exposure to estradiol benzoate and nutritional imbalance induced chronic inflammatory status in adult rat prostate.

Males rats were exposed to chow diet (CTRL) or high fat diet (SNIF60%, HFD) from GD7 to PND 21. After birth, pups were exposed to vehicle (CTRL) or EB (2.5 ug) from PND 1 to PND5. The mRNA expression within the prostate ventral lobe was evaluated by RT-qPCR for (A) CD68, (B) CD4 and (C) CD8. The data are presented as box and whiskers plots min to max (with the median as a band inside and the mean as +) of at least 11 animals originating from 5 different litters.

Figure 4. Developmental exposure to estradiol benzoate and nutritional imbalance induced functional alteration of adult rat prostate epithelial cells.

AMACR/P63 double staining was conducted on ventral prostate from adult rats developmentally unexposed (A) or exposed to (B) EB, (C) HFD or (D) the combination of both. P63 was visualized as brown staining within the nucleus of basal epithelial cells while AMACR is observed as brown punctiform staining within secretory epithelial cells cytoplasm. Slides were counter stained with hematoxylin (blue nuclei). The mRNA expression within the prostate ventral lobe was evaluated by RT-qPCR for (E) AMACR, and (F) GSTP1. The data are presented as box and whiskers plots min to max (with the median as a band inside and the mean as +) of at least 11 animals originating from 5 different litters.

Figure 5. Developmental exposure to estradiol benzoate and nutritional imbalance increased inflammation molecule expression within adult rat prostate.

Males rats were exposed to chow diet (CTRL) or high fat diet (SNIF60%, HFD) from GD7 to PND 21. After birth, pups were exposed to vehicle (CTRL) or EB (2.5 ug) from PND 1 to PND5. The mRNA expression within the prostate ventral lobe was evaluated by RT-qPCR for (A) IL6 (Interleukine 6), (B) TNFa (Tumor Necrosis Factor) (C) CCL2 (Chemokine

ligand 2), **(D)** IL10 (Interleukine 10). The data are presented as box and whiskers plots min to max (with the median as a band inside and the mean as +) of at least 11 animals originating from 5 different litters.

Figure 6. Developmental exposure to estradiol benzoate and nutritional imbalance induced long-term increase in inflammasome molecule expression in adult rat prostate.

Males rats were exposed to chow diet (CTRL) or high fat diet (SNIF60%, HFD) from GD7 to PND 21. After birth, pups were exposed to vehicle (CTRL) or EB (2.5 ug) from PND 1 to PND5. The mRNA expression within the prostate ventral lobe was evaluated by RT-qPCR for **(A)** IL18 (Interleukine 18), **(B)** IL1b (Interleukine 1 beta), **(C)** CASP1 (Caspase1), **(D)** the active CASP1 protein levels were evaluated by western blotting, a representative blot was shown. The data are presented as box and whiskers plots min to max (with the median as a band inside and the mean as +) of at least 11 animals originating from 5 different litters.

Figure 7. Developmental exposure to estradiol benzoate and nutritional imbalance induced long-term increase in inflammasome molecule expression in adult rat prostate.

Males rats were exposed to chow diet (CTRL) or high fat diet (SNIF60%, HFD) from GD7 to PND 21. After birth, pups were exposed to vehicle (CTRL) or EB (2.5 ug) from PND 1 to PND5. The mRNA expression within the prostate ventral lobe was evaluated by RT-qPCR for **(A)** NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) **(B)** the NLRP3 protein levels were evaluated by western blotting, a representative blot was shown, **(C)** TLR4 (Toll Like Receptor 4), **(D)** TXNIP (Thioredoxin Interacting Protein), **(D)** the TXNIP protein levels were evaluated by western blotting, a representative blot was shown. The

data are presented as box and whiskers plots min to max (with the median as a band inside and the mean as +) of at least 11 animals originating from 5 different litters.

Figure 8. Developmental exposure to estradiol benzoate and nutritional imbalance induced long-term increase in inflammasome molecule expression in adult rat prostate.

Males rats were exposed to chow diet (CTRL) or high fat diet (SNIF60%, HFD) from GD7 to PND 21. After birth, pups were exposed to vehicle (CTRL) or EB (2.5 ug) from PND 1 to PND5. The mRNA expression within the prostate ventral lobe was evaluated by RT-qPCR for **(A)** HMGB1 (high-mobility group box 1), **(B)** ETS1 (ETS Proto-Oncogene 1, Transcription Factor), **(C)** the ETS1 protein levels were evaluated by western blotting, a representative blot was shown. The data are presented as box and whiskers plots min to max (with the median as a band inside and the mean as +) of at least 11 animals originating from 5 different litters.

REFERENCES

1. Hanson MA, Low FM, Gluckman PD. Epigenetic epidemiology: the rebirth of soft inheritance. *Ann Nutr Metab* 58 Suppl 2 8-15 (2011).
2. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health* 11 42 (2012).
3. Heindel JJ, Balbus J, Birnbaum L *et al.* Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences. *Endocrinology* 156(10), 3416-3421 (2015).
4. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 2(8663), 577-580 (1989).
5. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE *et al.* EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev* er20151010 (2015).
6. Naslund MJ, Coffey DS. The differential effects of neonatal androgen, estrogen and progesterone on adult rat prostate growth. *J Urol* 136(5), 1136-1140 (1986).
7. Rajfer J, Coffey DS. Sex steroid imprinting of the immature prostate. Long-term effects. *Invest Urol* 16(3), 186-190 (1978).
8. Prins GS. Neonatal estrogen exposure induces lobe-specific alterations in adult rat prostate androgen receptor expression. *Endocrinology* 130(6), 3703-3714 (1992).
9. Prins GS, Woodham C, Lepinske M, Birch L. Effects of neonatal estrogen exposure on prostatic secretory genes and their correlation with androgen receptor expression in the separate prostate lobes of the adult rat. *Endocrinology* 132(6), 2387-2398 (1993).
10. Tang WY, Morey LM, Cheung YY, Birch L, Prins GS, Ho SM. Neonatal exposure to estradiol/bisphenol A alters promoter methylation and expression of Nsbp1 and Hpcal1 genes and transcriptional programs of Dnmt3a/b and Mbd2/4 in the rat prostate gland throughout life. *Endocrinology* 153(1), 42-55 (2012).
11. Prins GS, Birch L, Tang WY, Ho SM. Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging. *Reprod Toxicol* 23(3), 374-382 (2007).
12. Nelles JL, Hu WY, Prins GS. Estrogen action and prostate cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab* 6(3), 437-451 (2011).
13. Pylkkanen L, Makela S, Valve E, Harkonen P, Toikkanen S, Santti R. Prostatic dysplasia associated with increased expression of c-myc in neonatally estrogenized mice. *J Urol* 149(6), 1593-1601 (1993).
14. Santti R, Newbold RR, Makela S, Pylkkanen L, Mclachlan JA. Developmental estrogenization and prostatic neoplasia. *Prostate* 24(2), 67-78 (1994).
15. Bern HA. Epithelial Metaplasia in the Prostate and Other Genital Structures of Male Mammals. *Natl Cancer Inst Monogr* 12 43-45 (1963).
16. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 4(8), 579-591. (2004).
17. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and Prostate Cancer: Weighing the Evidence. *Eur Urol* (2012).
18. Huang M, Narita S, Numakura K *et al.* A high-fat diet enhances proliferation of prostate cancer cells and activates MCP-1/CCR2 signaling. *Prostate* 72(16), 1779-1788 (2012).

19. Llaverias G, Danilo C, Wang Y *et al.* A Western-type diet accelerates tumor progression in an autochthonous mouse model of prostate cancer. *Am J Pathol* 177(6), 3180-3191 (2010).
20. Venkateswaran V, Klotz LH. Diet and prostate cancer: mechanisms of action and implications for chemoprevention. *Nat Rev Urol* 7(8), 442-453 (2010).
21. Davies NJ, Batehup L, Thomas R. The role of diet and physical activity in breast, colorectal, and prostate cancer survivorship: a review of the literature. *Br J Cancer* 105 Suppl 1 S52-73 (2011).
22. Dirat B, Bochet L, Dabek M *et al.* Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer Res* 71(7), 2455-2465 (2011).
23. Sun B, Purcell RH, Terrillion CE, Yan J, Moran TH, Tamashiro KL. Maternal high-fat diet during gestation or suckling differentially affects offspring leptin sensitivity and obesity. *Diabetes* 61(11), 2833-2841 (2011).
24. Ainge H, Thompson C, Ozanne SE, Rooney KB. A systematic review on animal models of maternal high fat feeding and offspring glycaemic control. *Int J Obes (Lond)* 35(3), 325-335 (2011).
25. Burgueno AL, Cabrerizo R, Gonzales Mansilla N, Sookoian S, Pirola CJ. Maternal high-fat intake during pregnancy programs metabolic-syndrome-related phenotypes through liver mitochondrial DNA copy number and transcriptional activity of liver PPARGC1A. *J Nutr Biochem* 24(1), 6-13 (2013).
26. Gallou-Kabani C, Gabory A, Tost J *et al.* Sex- and diet-specific changes of imprinted gene expression and DNA methylation in mouse placenta under a high-fat diet. *PLoS One* 5(12), e14398 (2010).
27. Meunier L, Siddeek B, Vega A *et al.* Perinatal Programming of Adult Rat Germ Cell Death After Exposure to Xenoestrogens: Role of microRNA miR-29 Family in the Down-Regulation of DNA Methyltransferases and Mcl-1. *Endocrinology* 153(4), 1936-1947 (2012).
28. Siddeek B, Lakhdari N, Inoubli L *et al.* Developmental epigenetic programming of adult germ cell death disease: Polycomb protein EZH2-miR-101 pathway. *Epigenomics* 8(11), 1459-1479 (2016).
29. Who. Global status report on noncommunicable diseases 2014. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> (2014).
30. Iarc. Prostate Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. (2012).
31. Capurso C, Vendemiale G. The Mediterranean Diet Reduces the Risk and Mortality of the Prostate Cancer: A Narrative Review. *Front Nutr* 4 38 (2017).
32. Mauduit C, Siddeek B, Benahmed M. [Developmental and environmental origin of male infertility: role of endocrine disruptors]. *Med Sci (Paris)* 32(1), 45-50 (2016).
33. Grandjean P, Barouki R, Bellinger DC *et al.* Life-Long Implications of Developmental Exposure to Environmental Stressors: New Perspectives. *Endocrinology* EN20151350 (2015).
34. Cheong A, Zhang X, Cheung YY *et al.* DNA methylome changes by estradiol benzoate and bisphenol A links early-life environmental exposures to prostate cancer risk. *Epigenetics* 11(9), 674-689 (2016).
35. Pileggi CA, Segovia SA, Markworth JF *et al.* Maternal conjugated linoleic acid supplementation reverses high-fat diet-induced skeletal muscle atrophy and inflammation in adult male rat offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 310(5), R432-439 (2016).

36. Rubin BS, Soto AM. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. *Mol Cell Endocrinol* 304(1-2), 55-62 (2009).
37. Fagnant HS, Uzumcu M, Buckendahl P, Dunn MG, Shupper P, Shapses SA. Fetal and neonatal exposure to the endocrine disruptor, methoxychlor, reduces lean body mass and bone mineral density and increases cortical porosity. *Calcif Tissue Int* 95(6), 521-529 (2014).
38. Mathews E, Braden TD, Williams CS, Williams JW, Bolden-Tiller O, Goyal HO. Mal-development of the penis and loss of fertility in male rats treated neonatally with female contraceptive 17alpha-ethinyl estradiol: a dose-response study and a comparative study with a known estrogenic teratogen diethylstilbestrol. *Toxicol Sci* 112(2), 331-343 (2009).
39. Rodriguez-Gonzalez GL, Vega CC, Boeck L *et al.* Maternal obesity and overnutrition increase oxidative stress in male rat offspring reproductive system and decrease fertility. *Int J Obes (Lond)* 39(4), 549-556 (2015).
40. De Marzo AM, Platz EA, Epstein JI *et al.* A working group classification of focal prostate atrophy lesions. *Am J Surg Pathol* 30(10), 1281-1291 (2006).
41. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S *et al.* Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 7(4), 256-269 (2007).
42. Dellabella M, Milanese G, Sigala S *et al.* The role of the prostatic stroma in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Inflamm Res* 58(12), 829-836 (2009).
43. Veeranki S. Role of inflammasomes and their regulators in prostate cancer initiation, progression and metastasis. *Cell Mol Biol Lett* 18(3), 355-367 (2013).
44. Shao BZ, Xu ZQ, Han BZ, Su DF, Liu C. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol* 6 262 (2015).
45. Rheinheimer J, De Souza BM, Cardoso NS, Bauer AC, Crispim D. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. *Metabolism* 74 1-9 (2017).
46. Xue Y, Wang H, Du M, Zhu MJ. Maternal obesity induces gut inflammation and impairs gut epithelial barrier function in nonobese diabetic mice. *J Nutr Biochem* 25(7), 758-764 (2014).
47. Zendedel A, Monnik F, Hassanzadeh G *et al.* Estrogen Attenuates Local Inflammasome Expression and Activation after Spinal Cord Injury. *Mol Neurobiol* (2017).
48. Shi J, Zhao W, Ying H *et al.* Estradiol inhibits NLRP3 inflammasome in fibroblast-like synoviocytes activated by lipopolysaccharide and adenosine triphosphate. *Int J Rheum Dis* (2017).

Gene name	SEQUENCE
<i>Casp1</i>	F : TTCTGGAGCTTCAGTCAGGTC R : AATGCGCCACCTTCTTTGTT
<i>Il1b</i>	F : GCTACCTATGTCTTGCCCGT R : TCACACACTAGCAGGTCGTC
<i>Txnip</i>	F : AGTTCCAGTTCATGCCTCCG R : GATGAGTCGTCCCTGAAGGC
<i>Il6</i>	F : AAGCCAGAGTCATTCAGAGCAA R : GCATTGGAAGTTGGGGTAGGA
<i>Tnfa</i>	F : CTCGAGTGACAAGCCCGTAG R : GCAGCCTTGCCCTGAAGA
<i>Tlr4</i>	F : TCCAGAGCCGTTGGTGTATC R : AGAAGATGTGCCTCCCCAGA
<i>Ets1</i>	F : CCAGTCGTGGTAAACTCGGG R : CTCGGAGTCGAAGCTGTCAT
<i>Nlrp3</i>	F : GTGACGCTCTGTGAGGTTCT R : TCAGCTCAGGCTTTTCCTCC
<i>Hmgb1</i>	ID : RNO002377062
<i>Ccl2/Mcp1</i>	F : CAGCAGGTGTCCCAAAGAAGC R : AGGTGCTGAAGTCCTTAGGGTTG
<i>Cd68</i>	F : GCCAAAGCTTCTGTTGCGGA R : AGAGATTGGTCACTGGCGCA
<i>Cd4</i>	F : CTTTCTGGTTTTACGGGGC R : TTGTGGCTTTTCTGCATCCG
<i>Cd8</i>	F : AATGGGATTGGGCTTCGCCT R : TGCAAACACGCCTTCGGTTC
<i>Il18</i>	F : CAACCGCAGTAATACGGAGC R : GATTCGTTGGCTGTTGCGTC
<i>Il10</i>	F : CCCTCTGGATACAGCTGCGAC R : CTCATTCATGGCCTGTAGACACC
<i>Actb</i>	F : AGCCTCGCCTTTGCCG3 R : CTGGTGCCTGGGGCG3

Table 1. Sequences of oligonucleotides used for RT-qPCR (the sequences are indicated from 5' to 3') or reference of Taq Man assay.

	EB vs. CTR	HFD vs. CTR	EB+HFD vs. CTR
Phenotype			
Body weight (PND90)	NS	I (t-test)	NS
Body weight (PND21)	NS	I	I
Testis weight	D	NS	D
Seminal vesicle weight	D	NS	D
Cranial prostate weight	D	NS	D
Ventral prostate weight	D	NS	D
Inflammation			
<i>Cd8</i>	NS	NS	I
<i>Cd4</i>	I	NS	I
<i>Cd8</i>	NS	NS	I
<i>Amacr</i>	NS	NS	NS
<i>Gstp1</i>	NS	NS	NS
<i>Il6</i>	NS	NS	I
<i>Tnfa</i>	I	NS	I
<i>Ccl2</i>	I	NS	I
<i>Il10</i>	NS	NS	NS
Inflammasome			
<i>Il18</i>	I	I	I
<i>Il1b</i>	NS	NS	I
<i>Casp1</i>	I	I	I
Active CASP1	I	NS	I
<i>Nlrp3</i>	I	NS	I
NLRP3	NS	I	I
<i>Tlr4</i>	NS	NS	NS
<i>Txnip</i>	I	NS	I

TXNIP	NS	NS	I
<i>Hmgb1</i>	D	NS	NS
<i>Ets1</i>	I	NS	I
ETS1	I	NS	I

Table 2. Summary of the data obtained in adult ventral prostate from rats exposed during gestation and lactation to High Fat Diet or exposed during neonatal period (post-natal day 1 to 5) to estradiol benzoate or to a combined exposure (EB+HFD). The data are compared to unexposed rats, CTR (NS: non-significant, D: significant decreased expression, I: significant increased expression).

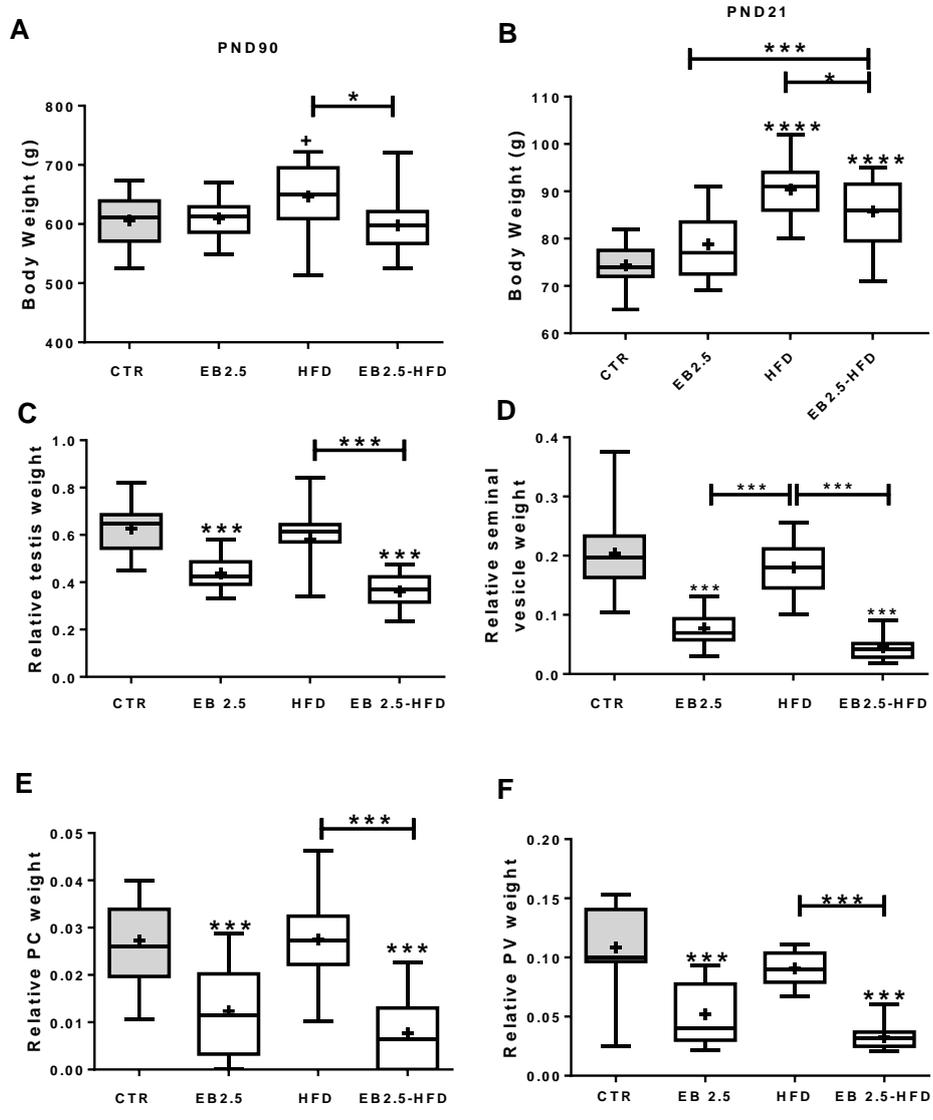


Figure 1

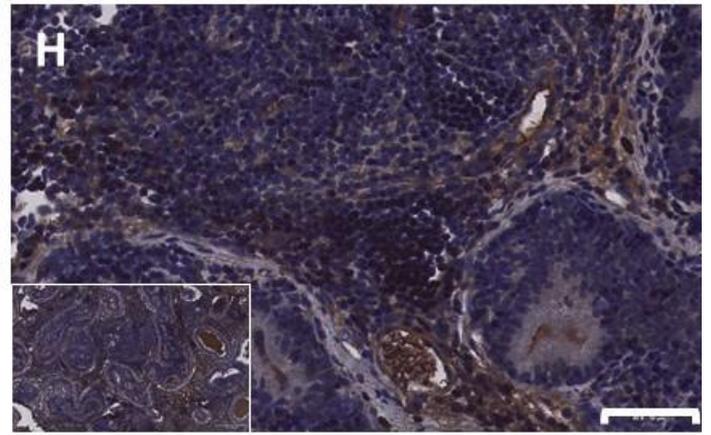
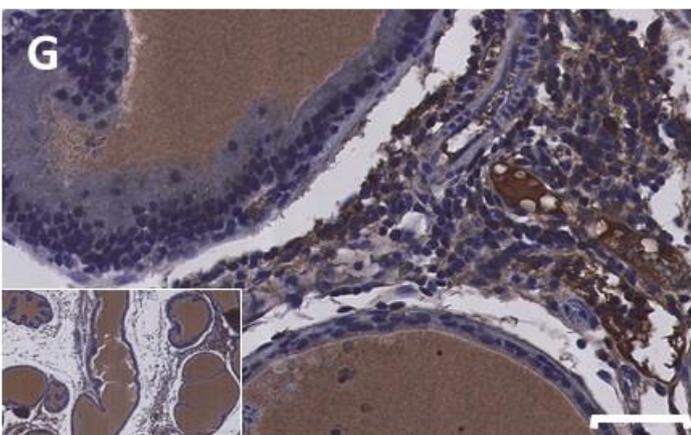
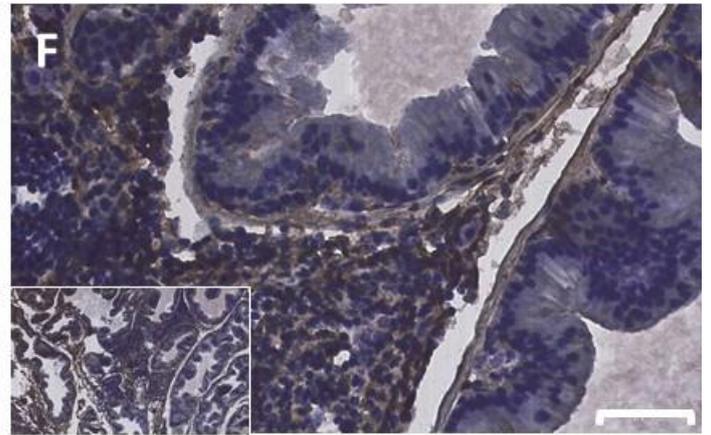
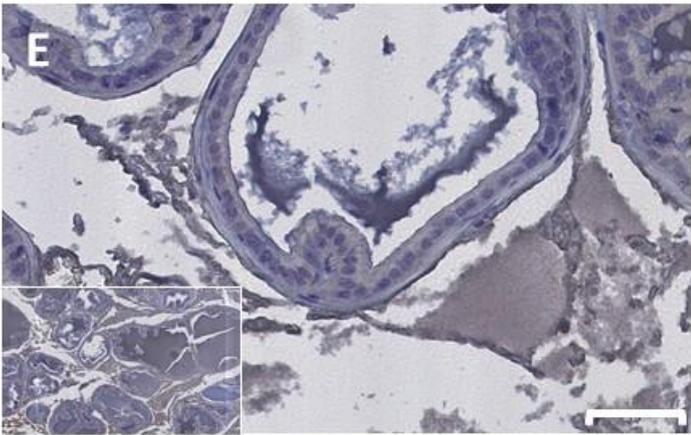
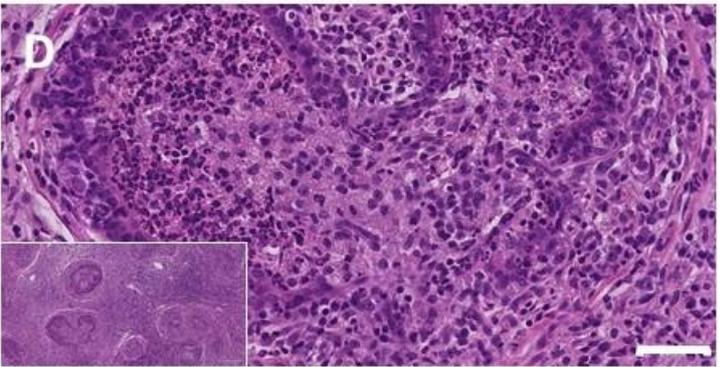
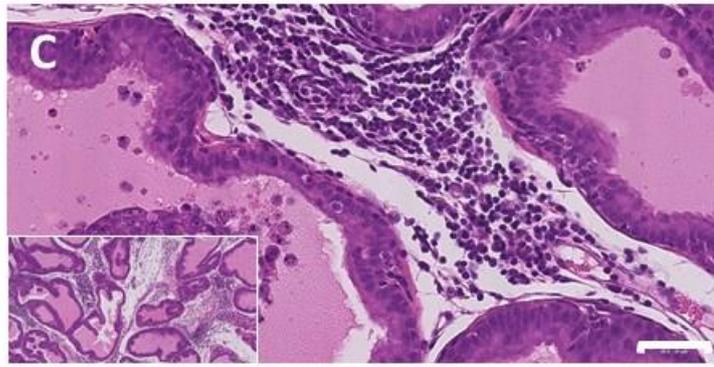
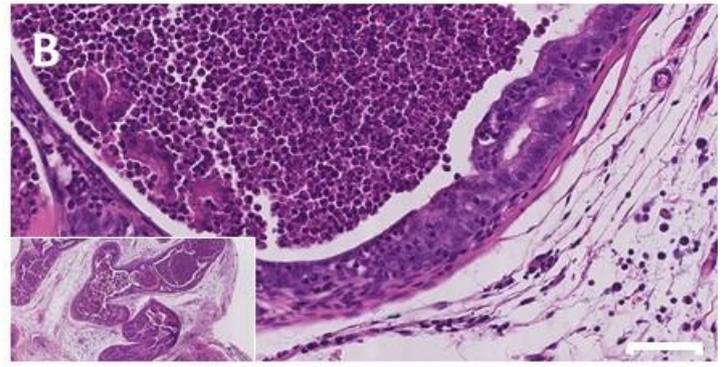
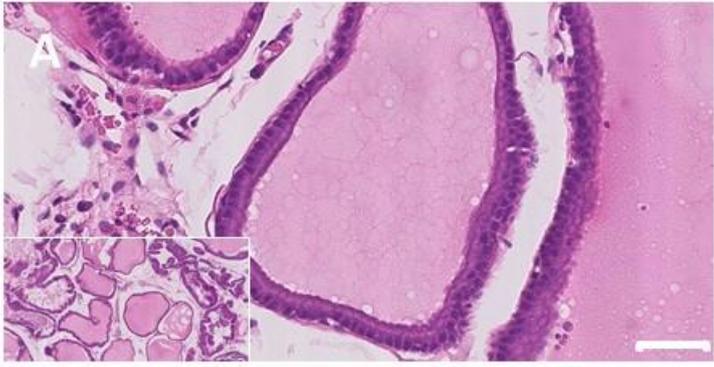


Figure 2

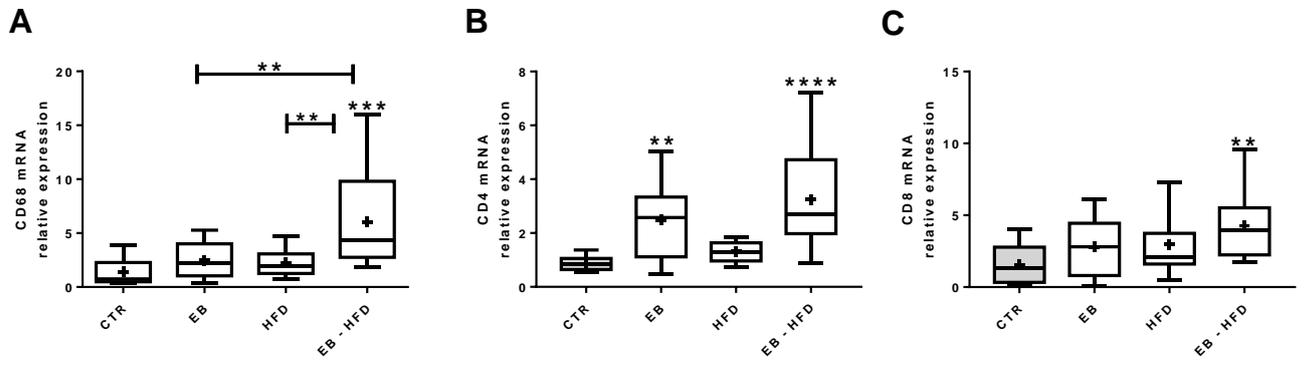


Figure 3

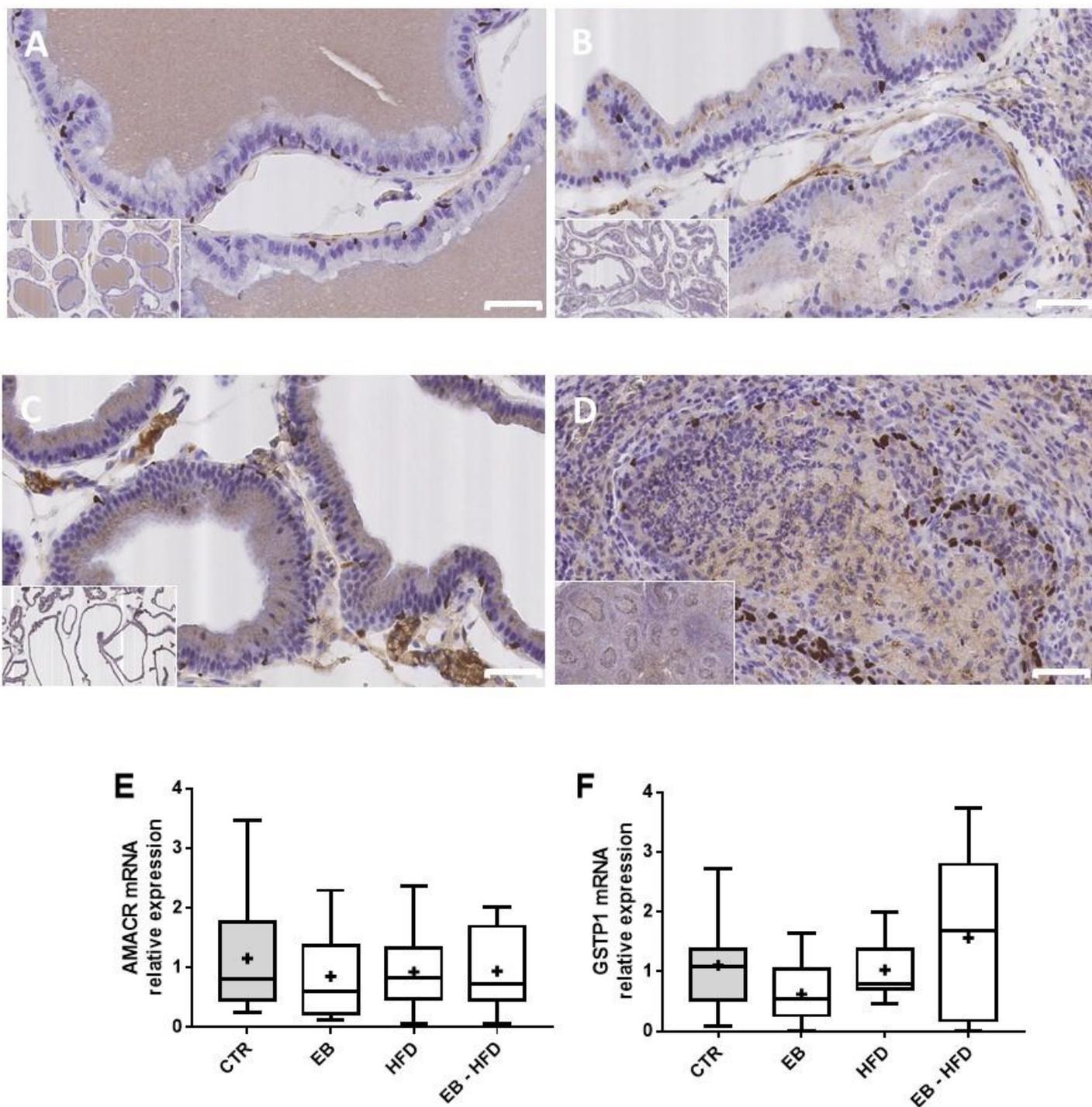


Figure 4

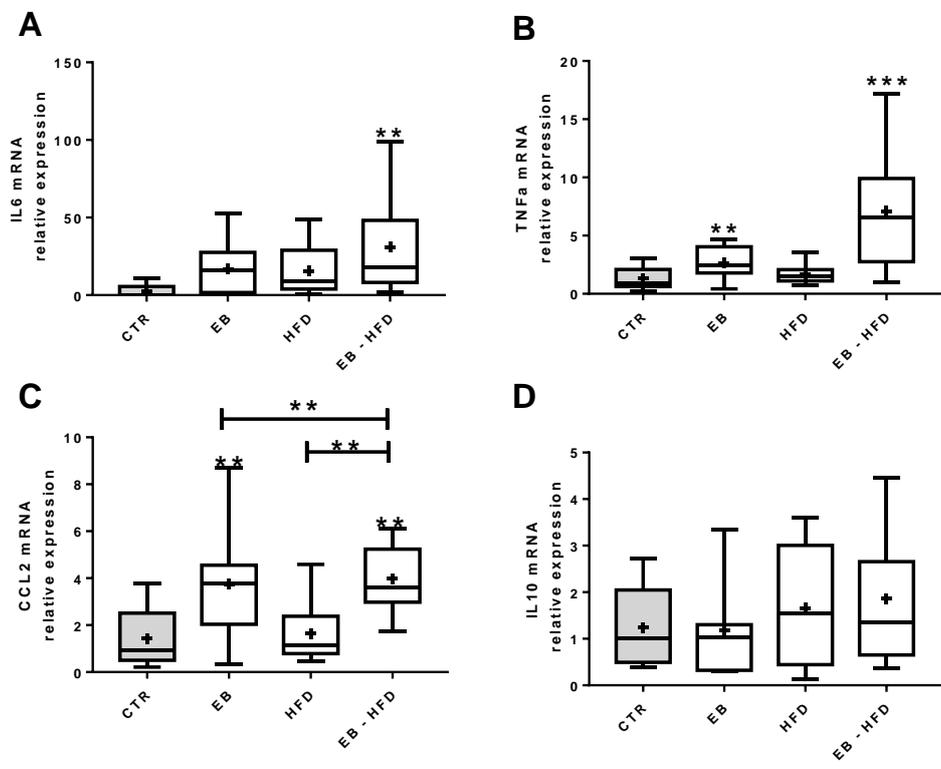


Figure 5

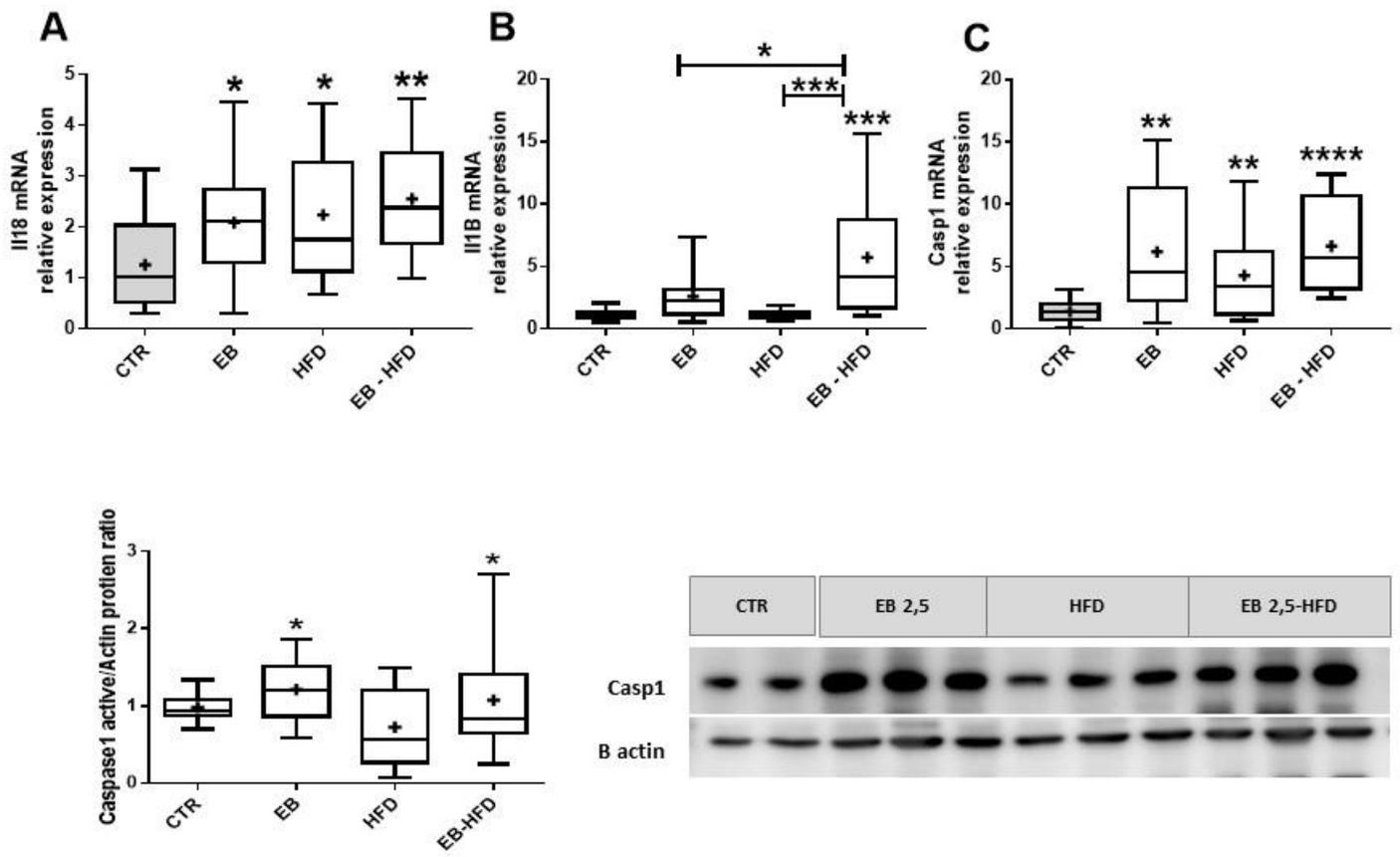


Figure 6

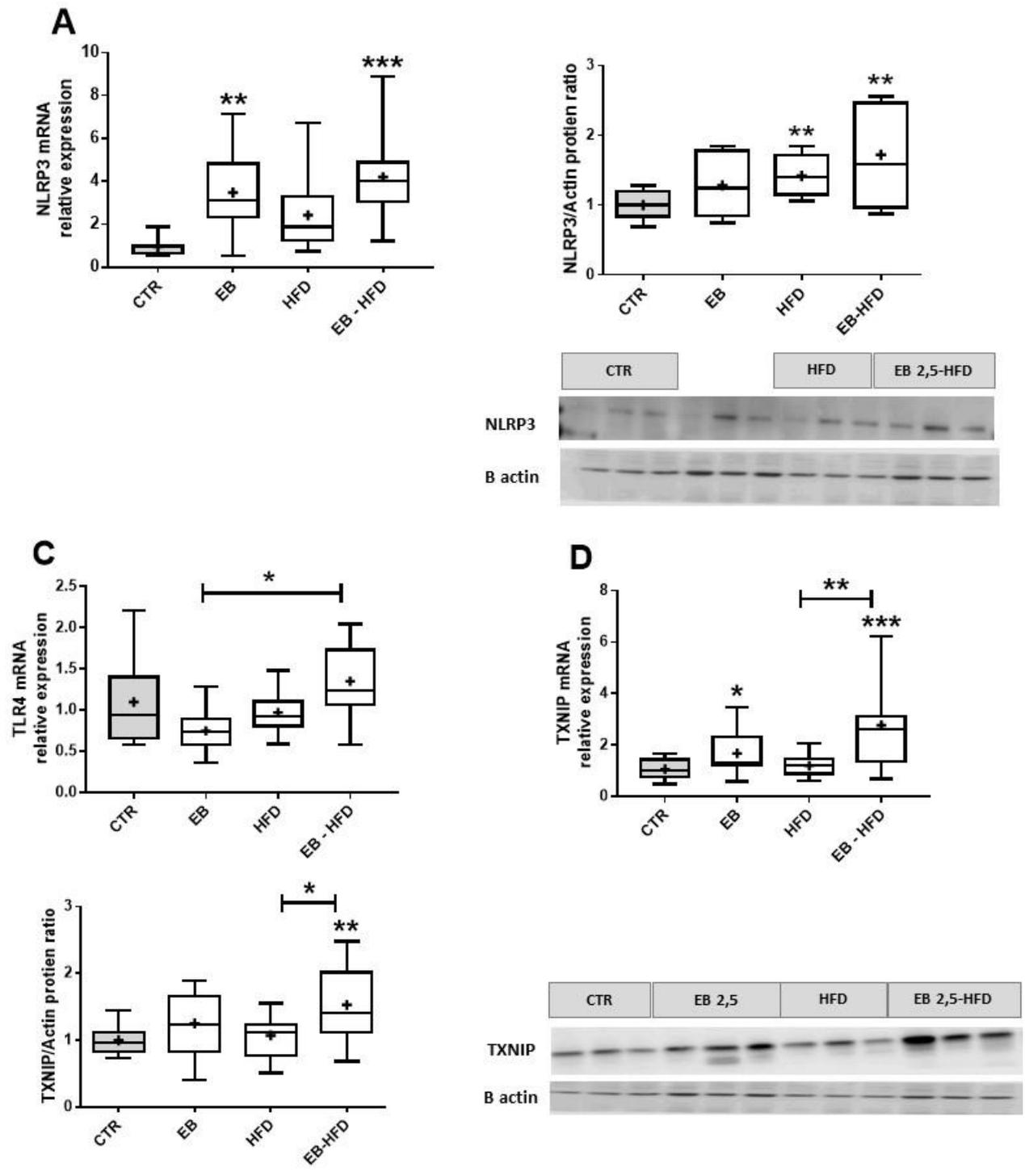


Figure 7

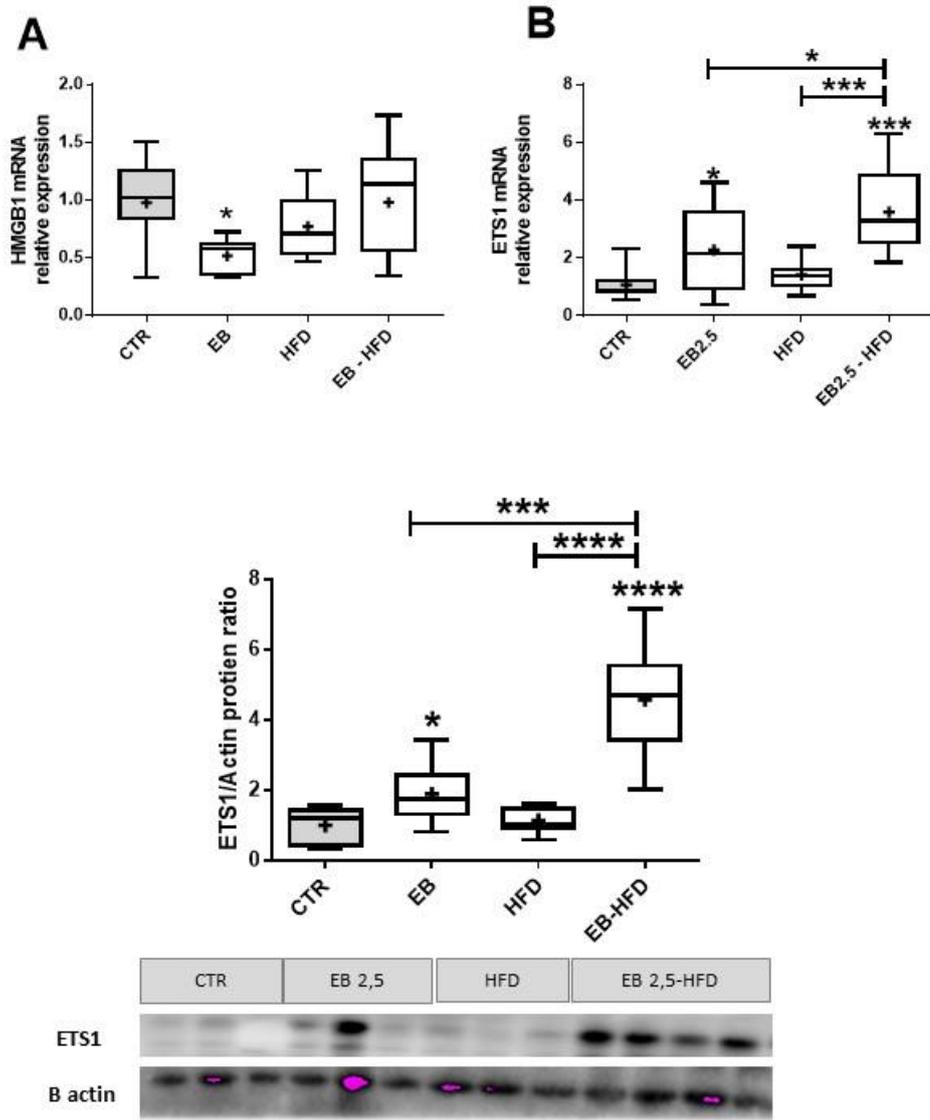


Figure 8

Discussion

DISCUSSION :

L'augmentation constante des maladies non transmissibles (MNT, non-communicable diseases - NCD) ou maladies chroniques de l'adulte, que sont les maladies cardiovasculaires (48%), le cancer (21%), les maladies respiratoires chroniques (12%) et le diabète (4%), constitue un défi majeur pour la santé humaine. En effet, ces maladies sont la première cause de décès à la fois dans les pays à haut et bas revenus ([Who. 2014](#)). Les maladies chroniques ont des facteurs de risque communs : vieillissement, inactivité physique, tabac / alcool, alimentation déséquilibrée, hyperglycémie, élévation de la tension artérielle, surpoids / obésité et lipides sanguins élevés. Si, jusque dans les années 1990, les facteurs de risques listés ci-dessus étaient liés à l'individu lui-même, les travaux de l'épidémiologiste D.J. Barker montrèrent que les maladies chroniques pouvaient être programmées beaucoup plus tôt et que le type d'alimentation auquel l'individu est exposé pendant la période intra-utérine influence sa santé pour toute sa vie. En plus des aspects nutritionnels, il s'est avéré que l'exposition à des molécules chimiques (principalement synthétisées par l'homme) affectaient aussi la santé future de l'individu. Ainsi, les perturbateurs endocriniens (PE), molécules mimant l'action ou s'opposant aux effets de nos hormones endogènes sont très largement présents dans notre environnement (au moins 800 molécules PE dans notre environnement). Les œstrogène-mimétiques et les anti-androgènes sont les plus nombreux. Les PE affectent les organes du système reproducteur mais aussi le système immunitaire, le métabolisme. Pour les PE aussi, la période périnatale est la plus vulnérable. Ainsi, dans le concept de « l'origine développementale de la santé et des maladies » (DOHaD : Developmental Origin of Health and Diseases), les facteurs environnementaux auxquels l'individu est exposé pendant le développement précoce (péri natal) impactent la formation de l'individu construisant son capital santé futur. Ces facteurs sont très variés : alimentation, stress, toxiques, produits chimiques, perturbateurs endocriniens. La santé de l'adulte serait programmée via ces différentes expositions, selon des mécanismes modulables (permettant la résilience) que sont les mécanismes épigénétiques.

Le cancer est, par le rang, la deuxième pathologie chronique de l'adulte. Le cancer de la prostate (CaP) est le deuxième cancer le plus courant et la cinquième cause de décès par cancer chez les hommes (Iarc. 2012). A partir d'études épidémiologiques, de données fortes reliant le mode de vie (régime alimentaire) et les facteurs environnementaux (composés chimiques) aux pathologies de la prostate. D'une part, l'augmentation du risque de CaP est associée à l'obésité à l'âge adulte (IMC > 35kg / m²), à une consommation de viande et d'acides gras saturés élevée (voir revue, Capurso and Vendemiale, 2017). D'autre part, l'exposition professionnelle aux pesticides (y compris les composés ayant des activités oestrogéniques) dans les communautés agricoles (mais aussi les personnes vivant dans les régions agricoles) est associée à l'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate. Les données ci-dessus décrivent les risques liés au mode de vie individuel (facteurs environnementaux et régime alimentaire à l'âge adulte). Selon le concept de DOHaD, le risque de CaP pourrait être associé aux expositions périnatales (Barouki et al., 2012 ; Barker et al., 1989 ; Mauduit et al., 2016 ; Grandjean et al., 2015). En effet, il a été décrit et analysé par le groupe de G. Prins que l'exposition néonatale à un œstrogène-mimétique induit chez le rat âgé une transformation néoplasique de la prostate (PIN, Prostatic Intraepithelial Neoplasia) (Prins et al., 2015). Concernant le risque de CaP associé à une alimentation déséquilibrée pendant le développement ou bien une exposition combinée œstrogène-mimétiques et déséquilibre alimentaire, les données sont rares voire inexistantes à ce jour. Dans ce contexte, nous avons développé un modèle expérimental où des rats mâles sont exposés à une suralimentation (régime riche en graisse (HFD) avec 60% de lipides depuis le jour de gestation 7 jusqu'au sevrage), ou bien à une exposition néonatale à un œstrogène (estradiol benzoate EB du 1^o à 5^o jour après la naissance), ou bien à une combinaison des deux expositions. Le 17β-estradiol-3-benzoate (EB) est un agent environnemental omniprésent. C'est un analogue de l'estradiol couramment utilisé chez le bétail pour induire un gain de poids (dans certains pays) et synchroniser les cycles d'œstrus chez les génisses et les bovins (Cheong et al., 2016). L'analyse de la prostate est réalisée 90 jours après la naissance chez les jeunes adultes.

Nous avons observé, chez les rats mâles, un phénotype adulte résultant de l'exposition développementale à l'EB, l'HFD ou une combinaison des deux expositions. L'exposition à l'HFD induit un gain de poids significatif en fin d'exposition (jour 21) alors qu'à l'âge adulte, 69 jours après la fin de

l'exposition, le poids corporel est revenu au niveau du contrôle (pour un résumé des données, voir [tableau 2](#)). Avec un protocole similaire, un gain de poids a été observé chez les animaux à l'âge de 150 jours (129 jours après la fin de l'exposition) suggérant les effets durables de l'environnement obésogène maternel sur le poids corporel de la progéniture ([Pileggi et al., 2016](#)). Lorsque nous analysons seulement les conditions contrôle versus HFD avec le test statistique t de Student (et non l'ANOVA réalisée avec les 4 conditions), comme dans le protocole de [Pileggi et al.](#), nos données sont en accord avec la littérature, en effet, nous observons une augmentation significative (1,1 fois, $p < 0,01$) du poids des rats mâles exposés à l'HFD à l'âge adulte. L'exposition à l'EB n'induit pas un gain de poids corporel à 21 ni à 90 jours. Dans la littérature, les PE ayant une activité œstrogène-mimétique (y compris le bisphénol A (BPA), les phtalates, les polluants organiques persistants tels que le DDT) induisent un surpoids, une intolérance au glucose chez les animaux de laboratoire ou un tour de taille plus important chez les enfants (pour revue voir, [Gore et al., 2015](#)). Les effets à long terme PE de type œstrogène (parmi lesquels le BPA et le DES) sur le poids corporel de la progéniture ont été largement décrits (pour une revue voir, [Rubin and Soto, 2009](#)). La synthèse de ces données est que l'effet à l'âge adulte dépend (i) de la dose d'exposition : une augmentation du poids corporel a été observée à des doses faibles mais non à des doses élevées, définissant des courbes de réponse non monotone (pour les revues, [Gore et al., 2015](#) ; [Rubin and Soto, 2009](#)); (ii) du genre : l'augmentation du poids corporel est plus persistante chez les femelles que chez les mâles à l'âge adulte ([Rubin and Soto, 2009](#)) ; (iii) de la fenêtre d'exposition et du type de PE, avec une augmentation permanente du poids chez les descendants mâles lorsque l'exposition au BPA est survenue pendant la gestation ou la période néonatale et transitoire (jusqu'à sevrage) lorsqu'une exposition au DES se produit pendant la période néonatale ([Rubin and Soto, 2009](#)). Dans notre étude, nous n'observons pas d'effet obésogène de l'EB. Ces observations sont plus proches des effets DES, rappelons que l'EB et le DES ont de fortes activités œstrogéniques par rapport au BPA.

L'exposition combinée (EB + HFD) augmente (1,9 fois) le poids corporel comparé aux rats témoins à 21 jours. L'exposition combinée n'a pas d'effet additif puisque l'EB réduit significativement l'effet de l'HFD. Le rôle des œstrogènes dans la régulation du poids corporel est complexe et n'est pas encore bien compris. Une explication possible est que l'exposition développementale aux œstrogènes ou œstrogène-mimétiques

diminue, chez dans la descendance mâle, la masse corporelle maigre et la teneur minérale osseuse, de même que le tissu adipeux (Fagnant et al., 2014). Par exemple, un régime riche en phyto-œstrogènes (contenant des niveaux élevés de génistéine et de daidzéine) entraîne une diminution de l'adiposité, une augmentation de la dépense énergétique et une amélioration du métabolisme du glucose et des lipides (Rubin and Soto, 2009).

Alors que les effets à long terme sur le poids corporel sont modérés, nous avons observé dans notre étude des altérations claires de l'appareil reproducteur masculin à l'âge adulte. Comme attendu, l'exposition néonatale à l'EB diminue le poids relatif des testicules, des vésicules séminales et des lobes de la prostate (précédemment décrit dans un travail du laboratoire Meunier et al., 2012 ; Mathews et al., 2009). Les glandes accessoires qui produisent le liquide séminal sont particulièrement touchées car leur développement est dépendant des hormones (pour revue, Gore et al., 2015). En revanche, l'exposition à l'HFD pendant la période péri-conception n'a pas modifié le poids des testicules ni des glandes accessoires, comme rapporté précédemment (Rodríguez-González et al., 2015). L'exposition combinée HFD+EB diminue le poids des testicules et des glandes accessoires selon un schéma similaire à celui de l'exposition à l'EB seule. L'exposition développementale à l'EB modifie le poids des testicules car il induit une apoptose chronique des cellules germinales adultes, comme décrit précédemment (Meunier et al., 2012).

Pour la glande prostatique, puisque d'une part les déséquilibres alimentaires et l'obésité à l'âge adulte et d'autre part l'exposition aux PE œstrogène-mimétiques (néonatale et adulte) sont impliqués dans le risque accru de cancer de la prostate, nous avons concentré notre étude sur cet organe. Au niveau de la morphologie, l'exposition néonatale à l'EB induit une altération de la prostate ventrale adulte. Les glandes du lobe de la prostate ventrale sont de taille réduite, présentant une forme arrondie avec peu ou pas d'ondulations dans la lumière. Le compartiment stromal augmente et présente de la fibrose et de l'inflammation. Ces caractéristiques histologiques correspondent aux critères de l'hyperplasie post-atrophique décrite par DeMarzo (De Marzo et al., 2006 , De Marzo et al., 2007). De plus, si une coloration punctiforme du marquage AMACR a été observée dans le cytoplasme des cellules épithéliales, les cellules glandulaires ne présentent pas d'anomalies cellulaires ou nucléaires. Les cellules basales (identifiées par le

marquage P63) sont régulièrement présentes autour des glandes. Nous n'observons pas de lésions néoplasiques dans notre modèle. Dans la littérature, après une exposition estrogénique précoce, des anomalies marquées de la prostate adulte sont observées, y compris une susceptibilité accrue à la carcinogenèse à l'âge adulte (Prins et al., 2007). Dans les prostates ventrales de rats exposés à de fortes doses (25ug EB, dix fois la dose utilisée dans notre étude) il est observé une désorganisation de l'épithélium avec perte d'orientation basale / apicale, hyperplasie épithéliale, infiltrats de cellules inflammatoires et une augmentation relative des éléments stromaux à PND 90 (Prins et al., 2007). À l'âge de 18-22 mois, les lobes ventraux et dorsaux présentent une hyperplasie étendue, des PIN de moyen ou haut grade. De plus, dans la prostate ventrale de rats adultes, exposés pendant la période néonatale aux œstrogène-mimétiques (premier évènement), auxquels on a administré des implants de testostérone pendant 6 mois (second évènement), il est observé à l'âge de 18 mois 100% de PIN de haut grade (Prins et al., 2007). Ces résultats suggèrent que l'empreinte précoce d'une forte dose d'œstrogène peut être un facteur prédisposant à la transformation maligne de la prostate chez le rat mâle âgé. La pré-néoplasie de la prostate ou l'adénocarcinome décrits ci-dessus sont en réponse aux niveaux pharmacologiques des œstrogènes et chez les animaux âgés (18 mois contre 3 mois pour notre étude). Ici, avec une dose d'EB dix fois plus faible et une seule exposition (œstrogénisation néonatale, un seul évènement), nous avons observé des altérations qui pourraient précéder la carcinogenèse et essayé d'analyser si une exposition concomitante à l'HFD pourrait aggraver l'empreinte œstrogénique de la prostate.

L'HFD maternel provoque de légères altérations histologiques de la prostate ventrale à l'âge adulte. Les principales caractéristiques sont l'hyperplasie focale de l'épithélium et l'inflammation stromale (lymphocytes et plasmocytes) proches des critères de l'atrophie simple (SA). En revanche, l'exposition combinée (EB+HFD) induit des altérations histologiques dramatiques avec une inflammation stromale massive formée par une infiltration lymphocytaire monomorphe. L'épithélium glandulaire est en grande partie détruit, les glandes restantes présentent un épaississement de la membrane basale. La caractérisation de l'infiltrat inflammatoire montre une augmentation des lymphocytes T CD4 + mais pas des CD8 + ni de macrophages (CD68) dans la prostate adulte de rats exposés à EB, tandis que dans l'exposition combinée, le tissu prostatique présentait une augmentation à la fois du nombre de macrophages et du

niveau d'ARN CD4+ et CD8+. En revanche, la suralimentation maternelle seule n'augmente pas le nombre de cellules inflammatoires par rapport au contrôle. Toutefois, un effet additif sur l'infiltrat des macrophages a été observé dans l'exposition EB + HFD versus EB ou HFD seul (table 2). En somme, l'exposition combinée HFD + EB a des effets additifs pour induire un infiltrat massif entraînant une inflammation granulomateuse de la prostate. Les lésions observées imitent une prostatite (Tang et al., 2012). La prostatite est observée chez 11-16% des hommes de moins de 50 ans. Dans plus de 90% des cas, la prostatite est aseptique (Dellabella et al., 2009). La présence de leucocytes dans le tissu prostatique est un marqueur avec plusieurs limites puisque les leucocytes sont également présents dans le liquide prostatique d'hommes asymptomatiques. Les neutrocytes et les macrophages sont aussi observés dans la lumière des glandes dans la BPH, la prostatite et des hommes asymptomatiques (Dellabella et al., 2009). Il est nécessaire dans ces conditions de caractériser l'inflammation au niveau moléculaire.

Nous montrons ici que l'exposition combinée à l'EB+HFD aggrave les effets de l'EB en terme d'inflammation chronique chez les jeunes rats adultes, sans formation de PIN. À la lumière de la littérature, la question était de savoir si notre modèle mime les étapes pré cancéreuses de la prostate dans le contexte des maladies chronique de l'adulte. L'inflammation chronique est liée au développement du cancer dans plusieurs organes (estomac, foie, gros intestin). Concernant la carcinogenèse de la prostate, le rôle de l'inflammation reste un sujet discuté. Alors qu'une étude de suivi de 5 ans basée sur des biopsies de prostate a établi que l'inflammation chronique est présente dans 20% des CaP, d'autres études rapportent l'absence d'association significative entre l'inflammation de la prostate et le CaP. Cependant, à partir de données épidémiologiques, histopathologiques et moléculaires, DeMarzo propose l'hypothèse que l'inflammation chronique induit des lésions cellulaires provoquant une atrophie inflammatoire proliférative (PIA). La PIA est associée à des changements moléculaires, à une instabilité génétique pouvant évoluer vers un PIN de faible puis de haut grade puis éventuellement vers un adénocarcinome invasif (De Marzo et al., 2007).

Il est à noter que notre modèle d'exposition combinée présente plusieurs caractéristiques potentiellement pro tumorigènes telles que (i) l'augmentation du nombre de lymphocytes T CD4 + et CD8 + ; (ii) l'augmentation du nombre de macrophages (CD68), engagés dans la voie M2. En effet, les

macrophages associés aux tumeurs stimulés par les interleukines IL3 et IL4 (voie M2, macrophages sécrétant TNF α , IL1b et IL6) favorisent le remodelage tissulaire qui lui-même induit la progression tumorale.

Pour évaluer au niveau moléculaire, le processus inflammatoire, nous avons analysé l'expression de cytokines dans la prostate ventrale adulte. Alors que l'HFD n'a pas modifié les niveaux de cytokines pro-inflammatoires dans la prostate adulte, l'exposition néonatale à l'EB augmente l'expression de TNF α et de CCL2. L'action additive de l'exposition combinée a été de nouveau observée car une augmentation plus importante a été identifiée pour l'expression du TNF α , du CCL2 et de l'IL6. L'action des cytokines pro-inflammatoires n'est probablement pas contrecarrée puisque l'expression de l'IL10 (anti-inflammatoire) reste inchangée dans les différentes conditions.

Une telle inflammation aseptique est une conséquence de l'augmentation de l'expression de molécules pro-inflammatoires et probablement aussi de l'activation des inflammasomes dans les cellules myéloïdes et lymphoïdes. Nous avons évalué ici les niveaux de IL1b et IL18, produits finaux de l'activation de l'inflammasome NLRP3. Les deux cytokines sont augmentées avec l'exposition développementale à l'EB ou EB + HFD. IL18 et plus spécifiquement IL1b sont des médiateurs inflammatoires importants. IL1b, libérée par les monocytes, les macrophages ou les cellules dendritiques, active la réponse aiguë via la production de CRP, IL6 et TNF. L'activation des pro-interleukines IL1b et IL18 est sous le contrôle du complexe inflammasome CASP1 / NLRP3. En effet, dans l'inflammation stérile, les macrophages détectent les dommages moléculaires (DAMP) en utilisant des capteurs de reconnaissance de motifs (PRR) incluant les récepteurs Toll-like (TLR). La reconnaissance de DAMP induit l'oligomérisation des inflammasomes. NLRP3 est l'inflammasome le mieux caractérisé. Sous l'impulsion d'un signal (TLR4, ou bien des signaux intrinsèques, voir plus loin), NLRP3 s'oligomérisent et s'associe à la protéine ASC, celle-ci recrute la proCASP1 via son domaine CARD. L'association de ces différentes molécules induit la formation du complexe inflammasome dans lequel se clive la proCASP1. La CASP1 active clive à son tour les pro-cytokines IL1b et IL18 (pour une revue voir, [Shao et al., 2015](#)). Dans notre modèle, nous avons observé une augmentation de l'expression des transcrits CASP1 dans les conditions EB et EB+HFD ainsi qu'une augmentation de l'expression de la protéine active (EB+HFD). Nous observons des résultats similaires pour NLRP3 suggérant

que le complexe inflammasome est activé de manière chronique dans la prostate ventrale de jeunes rats adultes. Dans l'exposition d'HFD maternelle seule, les cytokines inflammatoires et le complexe inflammasome NLRP3 restent inchangés. L'activation de NLRP3 ne semble pas impliquer TLR4 car son expression reste inchangée dans les différentes conditions. En revanche, l'activation de NLRP3 serait liée à l'expression accrue de facteurs intrinsèques tels que TXNIP et ETS1.

Il est connu que l'HFD et l'excès de nutriments à l'âge adulte génèrent des DAMP qui activent l'inflammasome NLRP3, par conséquent IL1b et IL18 dans les leucocytes infiltrant le tissu adipeux, produisant alors un état inflammatoire chronique (Rheinheimer et al., 2017). Un régime alimentaire déséquilibré est associé à une inflammation chronique non seulement chez l'individu mais aussi chez la progéniture, car une suralimentation maternelle induit une augmentation de l'expression de l'IL6 et de l'IL1b dans le muscle de la descendance (Pileggi et al., 2016). De plus, l'obésité maternelle chez les souris induit une augmentation de la perméabilité intestinale et une augmentation chronique de l'IL1b, de l'IL18 et de la CASP1 chez les descendants, suggérant une programmation de l'état inflammatoire chronique par obésité gestationnelle (Xue et al., 2014). L'ensemble de ces données suggère une programmation de l'inflammation chronique par un régime alimentaire déséquilibré au cours de la période de développement de l'organisme. Toutefois, dans notre modèle, la suralimentation périnatale ne provoque pas de phénotype inflammatoire dans la prostate. En revanche, cette exposition induit une programmation qui est révélée par l'exposition combinée (HFD+EB) avec un phénotype d'inflammation exacerbée dans la prostate par rapport à l'exposition EB seule.

Concernant l'administration d'œstrogènes à l'âge adulte, elle est associée dans plusieurs modèles expérimentaux à une diminution de l'activité inflammasome (Zendedel et al., 2017), un tel effet étant provoqué par le récepteur ESR2 / ER β tandis que le récepteur ESR1 / ER α a une action opposée (augmentation de l'activité inflammasome) (Shi et al., 2017). Dans notre étude, l'exposition néonatale à l'EB induit une activation à long terme du NLRP3. Une explication possible est que l'empreinte œstrogénique néonatale modifie la réponse aux œstrogènes. Une preuve à l'appui d'une telle hypothèse est le niveau élevé d'expression ESR1 / ER α dans notre modèle après l'exposition à l'EB (données non

présentées). Enfin, nous n'avons pas trouvé, à ce jour, de publication décrivant l'expression de l'inflammasome après l'exposition combinée HFD + EB (ou E2-like). Cependant, ici, nous étendons les données obtenues dans d'autres organes à la prostate ou bien obtenues avec les expositions uniques (EB ou bien HFD). Nous montrons que l'exposition pendant le développement à EB + HFD programme une inflammation dramatique de la prostate ventrale avec des dommages tissulaires profonds liés à l'activation chronique de NLRP3. Nos données pourraient expliquer certaines prostatites aseptiques observées chez les hommes sans facteurs de risque. Les rats mâles Sprague Dawley contrairement à de la souche de rats Noble sont moins susceptibles de développer un adénocarcinome prostatique à l'âge adulte ou bien chez le rat âgé. Une question ouverte est la possibilité que les rats Sprague Dawley âgés exposés à l'EB+HFD présentent un début de carcinogenèse prostatique. Toutefois, notre modèle reste pertinent pour étudier la programmation par le mode de vie occidental de la PIA dans la prostate et précurseur potentiellement du PIN voire du CaP.

En conclusion, nous avons démontré que l'exposition périnatale combinée EB+HFD programme une inflammation sévère dans la prostate ventrale de l'adulte jeune. Cet état inflammatoire chronique est lié à l'activation de l'inflammasome NLRP3.

	EB vs. CTR	HFD vs. CTR	EB+HFD vs. CTR
Phenotype			
Body weight (PND90)	NS	I (t-test)	NS
Body weight (PND21)	NS	I	I
Testis weight	D	NS	D
Seminal vesicle weight	D	NS	D
Cranial prostate weight	D	NS	D
Ventral prostate weight	D	NS	D
Inflammation			
<i>Cd8</i>	NS	NS	I

<i>Cd4</i>	I	NS	I
<i>Cd8</i>	NS	NS	I
<i>Amacr</i>	NS	NS	NS
<i>Gstp1</i>	NS	NS	NS
<i>Il6</i>	NS	NS	I
<i>Tnfa</i>	I	NS	I
<i>Ccl2</i>	I	NS	I
<i>Il10</i>	NS	NS	NS
Inflammasome			
<i>Il18</i>	I	I	I
<i>Il1b</i>	NS	NS	I
<i>Casp1</i>	I	I	I
Active CASP1	I	NS	I
<i>Nlrp3</i>	I	NS	I
NLRP3	NS	I	I
<i>Tlr4</i>	NS	NS	NS
<i>Txnip</i>	I	NS	I
TXNIP	NS	NS	I
<i>Hmgb1</i>	D	NS	NS
<i>Ets1</i>	I	NS	I
ETS1	I	NS	I

Table 2 : Synthèse des résultats obtenus avec notre modèle expérimental de rats mâles exposés pendant la période périnatale à un régime riche en graisse (HFD, du jour 7 de la gestation jusqu'à la fin de la lactation), ou bien exposés pendant la période néonatale (jours 1 à 5) à l'estradiol benzoate (EB) ou bien à une exposition combinée (EB+HFD). Les données sont comparées aux rats non exposés (CTR). Légende : NS : non-significatif, D : expression significativement diminuée, I : expression significativement augmentée.

Conclusion

&

Perspectives

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre travail a donc permis de montrer que l'exposition néonatale à un oestrogène ou à la combinaison d'un régime riche en graisse (HFD) et d'une exposition à un oestrogène (EB) programme des lésions prostatiques chez l'animal adulte. Chez l'homme, il est suggéré que des lésions inflammatoires chroniques (atrophie proliférative inflammatoire) seraient, comme pour d'autres organes, une première étape vers le début de la carcinogenèse.

Notre modèle expérimental permettrait l'étude des étapes précoces de la tumorigenèse prostatique. Ce travail devrait se poursuivre selon les axes suivants :

- Décrire un / des mécanisme (s) épigénétique (s), qui sous-tend (ent) le phénotype inflammatoire dans les lésions prostatiques, en particulier les micro-ARNs.
- Raffiner le modèle expérimental en ajoutant un second "hit"/évènement d'exposition aux perturbateurs endocriniens de type oestrogénique pour obtenir le phénotype de cancer de la prostate.
- Valider les résultats obtenus dans notre modèle expérimental en termes de profils de micro-ARNs sur une cohorte (existante au laboratoire) de patients atteints de CaP.

Références

Bibliographiques

1. Ablin, R.J., Soanes, W.A., Bronson, P., and Witebsky, E. (1970). Precipitating antigens of the normal human prostate. *J. Reprod. Fertil.* 22, 573–574.
2. Abrahamsson, P.A. (1996). Neuroendocrine differentiation and hormone-refractory prostate cancer. *Prostate. Suppl.* 6, 3–8.
3. Alavanja, M.C.R., Samanic, C., Dosemeci, M., Lubin, J., Tarone, R., Lynch, C.F., Knott, C., Thomas, K., Hoppin, J.A., Barker, J., et al. (2003). Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am. J. Epidemiol.* 157, 800–814.
4. Almeida, M.I., Almeida, N.G., Carvalho, K.L., Gonçalves, G. a. A., Silva, C.N., Santos, E.A., Garcia, J.C., and Vargas, E.A. (2012). Co-occurrence of aflatoxins B₁, B₂, G₁ and G₂, ochratoxin A, zearalenone, deoxynivalenol, and citreoviridin in rice in Brazil. *Food Addit. Contam. Part Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* 29, 694–703.
5. Andersson, S.O., Wolk, A., Bergström, R., Giovannucci, E., Lindgren, C., Baron, J., and Adami, H.O. (1996). Energy, nutrient intake and prostate cancer risk: a population-based case-control study in Sweden. *Int. J.*
6. Andriole, G.L., Bostwick, D.G., Brawley, O.W., Gomella, L.G., Marberger, M., Montorsi, F., Pettaway, C.A., Tammela, T.L., Teloken, C., Tindall, D.J., et al. (2010). Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 362, 1192–1202. *Cancer* 68, 716–722.
7. Anway, M.D., Cupp, A.S., Uzumcu, M., and Skinner, M.K. (2005). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 308, 1466–1469.
8. Arai, Y., Mori, T., Suzuki, Y., and Bern, H.A. (1983). Long-term Effects of Perinatal Exposure to Sex Steroids and Diethylstilbestrol on the Reproductive System of Male Mammals. In *International Review of Cytology*, G.H. Bourne, J.F. Danielli, and K.W. Jeon, eds. (Academic Press), pp. 235–268.
9. Aronson, W.J., Glaspy, J.A., Reddy, S.T., Reese, D., Heber, D., and Bagga, D. (2001). Modulation of omega-3/omega-6 polyunsaturated ratios with dietary fish oils in men with prostate cancer. *Urology* 58, 283–288.
10. Aronson, K.J., Wilson, J.W.L., Hamel, M., Diarsvitri, W., Fan, W., Woolcott, C., Heaton, J.P.W., Nickel, J.C., Macneily, A., and Morales, A. (2010). Plasma organochlorine levels and prostate cancer risk. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 20, 434–445.
11. Aumüller, G., Leonhardt, M., Janssen, M., Konrad, L., Bjartell, A., and Abrahamsson, P.A. (1999). Neurogenic origin of human prostate endocrine cells. *Urology* 53, 1041–1048.
12. Aune, D., Navarro Rosenblatt, D.A., Chan, D.S.M., Vieira, A.R., Vieira, R., Greenwood, D.C., Vatten, L.J., and Norat, T. (2015). Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 101, 87–117.

13. Auprich, M., Bjartell, A., Chun, F.K.-H., de la Taille, A., Freedland, S.J., Haese, A., Schalken, J., Stenzl, A., Tombal, B., and van der Poel, H. (2011). Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur. Urol.* *60*, 1045–1054.
14. Avissar-Whiting, M., Veiga, K.R., Uhl, K.M., Maccani, M.A., Gagne, L.A., Moen, E.L., and Marsit, C.J. (2010). Bisphenol A exposure leads to specific microRNA alterations in placental cells. *Reprod. Toxicol.* *Elmsford N 29*, 401–406.
15. Balk, E., Chung, M., Chew, P., Ip, S., Raman, G., Kupelnick, B., Tatsioni, A., Sun, Y., Devine, D., and Lau, J. (2005). Effects of Soy on Health Outcomes: Summary (Agency for Healthcare Research and Quality (US)).
16. Basen-Engquist, K., and Chang, M. (2011). Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr. Oncol. Rep.* *13*, 71–76.
17. Band, P.R., Abanto, Z., Bert, J., Lang, B., Fang, R., Gallagher, R.P., and Le, N.D. (2011). Prostate cancer risk and exposure to pesticides in British Columbia farmers. *The Prostate* *71*, 168–183.
18. Barker, D.J., Winter, P.D., Osmond, C., Margetts, B., and Simmonds, S.J. (1989). Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet Lond. Engl.* *2*, 577–580.
19. Barker, D.J. (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* *311*, 171–174.
20. Barker, D.J.P. (2007). The origins of the developmental origins theory. *J. Intern. Med.* *261*, 412–417.
21. Barouki, R., Gluckman, P.D., Grandjean, P., Hanson, M., and Heindel, J.J. (2012). Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ. Health Glob. Access Sci. Source* *11*, 42.
22. Barry, K.H., Koutros, S., Berndt, S.I., Andreotti, G., Hoppin, J.A., Sandler, D.P., Burdette, L.A., Yeager, M., Freeman, L.E.B., Lubin, J.H., et al. (2011). Genetic Variation in Base Excision Repair Pathway Genes, Pesticide Exposure, and Prostate Cancer Risk. *Environ. Health Perspect.* *119*, 1726–1732.
23. Barry, K.H., Koutros, S., Andreotti, G., Sandler, D.P., Burdette, L.A., Yeager, M., Beane Freeman, L.E., Lubin, J.H., Ma, X., Zheng, T., et al. (2012). Genetic variation in nucleotide excision repair pathway genes, pesticide exposure and prostate cancer risk. *Carcinogenesis* *33*, 331–337.
24. Basen-Engquist, K., and Chang, M. (2011). Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr. Oncol. Rep.* *13*, 71–76.
25. Bauernfeind, F., Ablasser, A., Bartok, E., Kim, S., Schmid-Burgk, J., Cavlar, T., and Hornung, V. (2011). Inflammasomes: current understanding and open questions. *Cell. Mol. Life Sci.* *68*, 765–783.
26. Baulieu, E.E. (2002). Androgens and aging men. *Mol. Cell. Endocrinol.* *198*, 41–49.

27. Bauskin, A.R., Brown, D.A., Kuffner, T., Johnen, H., Luo, X.W., Hunter, M., and Breit, S.N. (2006). Role of macrophage inhibitory cytokine-1 in tumorigenesis and diagnosis of cancer. *Cancer Res.* 66, 4983–4986.
28. Belhassen, H., Jiménez-Díaz, I., Arrebola, J.P., Ghali, R., Ghorbel, H., Olea, N., and Hedili, A. (2015). Zearalenone and its metabolites in urine and breast cancer risk: a case-control study in Tunisia. *Chemosphere* 128, 1–6.
29. Benbrahim-Tallaa, L., and Waalkes, M.P. (2008). Inorganic Arsenic and Human Prostate Cancer. *Environ. Health Perspect.* 116, 158–164.
30. Bensalah, K., Montorsi, F., and Shariat, S.F. (2007). Challenges of cancer biomarker profiling. *Eur. Urol.* 52, 1601–1609.
31. Berger, S.L., Kouzarides, T., Shiekhatar, R., and Shilatifard, A. (2009). An operational definition of epigenetics. *Genes Dev.* 23, 781–783.
32. Berthon, P., Valeri, A., Cohen-Akenine, A., Drelon, E., Paiss, T., Wöhr, G., Latil, A., Millasseau, P., Mellah, I., Cohen, N., et al. (1998). Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am. J. Hum. Genet.* 62, 1416–1424.
33. Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature* 447, 396–398.
34. Birmingham, J.M., Busik, J.V., Hansen-Smith, F.M., and Fenton, J.I. (2009). Novel mechanism for obesity-induced colon cancer progression. *Carcinogenesis* 30, 690–697.
35. Blomme, E.A., Sugimoto, Y., McCauley, L.K., Lin, Y.C., Capen, C.C., and Rosol, T.J. (1998). Stromal and epithelial cells of the canine prostate express parathyroid hormone-related protein, but not the PTH/PTHrP receptor. *The Prostate* 36, 110–120.
36. Bonkhoff, H., Stein, U., and Remberger, K. (1994). The proliferative function of basal cells in the normal and hyperplastic human prostate. *The Prostate* 24, 114–118.
37. Bonkhoff, H. (1998). Neuroendocrine cells in benign and malignant prostate tissue: morphogenesis, proliferation, and androgen receptor status. *Prostate. Suppl.* 8, 18–22.
38. Bonkhoff, H., Fixemer, T., Hunsicker, I., and Remberger, K. (1999). Estrogen receptor expression in prostate cancer and premalignant prostatic lesions. *Am. J. Pathol.* 155, 641–647.
39. Bonkhoff, H., Fixemer, T., Hunsicker, I., and Remberger, K. (2001). Progesterone receptor expression in human prostate cancer: correlation with tumor progression. *The Prostate* 48, 285–291.
40. Bonorden, M.J.L., Grossmann, M.E., Ewing, S.A., Rogozina, O.P., Ray, A., Nkhata, K.J., Liao, D.J., Grande, J.P., and Cleary, M.P. (2012). Growth and Progression of TRAMP Prostate Tumors in Relationship to Diet and Obesity. *Prostate Cancer* 2012, 543970.
41. Bosetti, C., Micelotta, S., Dal Maso, L., Talamini, R., Montella, M., Negri, E., Conti, E., Franceschi, S., and La Vecchia, C. (2004). Food groups and risk of prostate cancer in Italy. *Int. J. Cancer* 110, 424–428.

42. Bostwick, D.G., Pacelli, A., and Lopez-Beltran, A. (1996). Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. *The Prostate* 29, 117–134.
43. Bostwick, D.G., de la Roza, G., Dundore, P., Corica, F.A., and Iczkowski, K.A. (2003). Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate. *The Prostate* 55, 187–193.
44. Bouskine, A., Nebout, M., Brücker-Davis, F., Benahmed, M., and Fenichel, P. (2009). Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. *Environ. Health Perspect.* 117, 1053–1058.
45. Bradford, T.J., Tomlins, S.A., Wang, X., and Chinnaiyan, A.M. (2006). Molecular markers of prostate cancer. *Urol. Oncol.* 24, 538–551.
46. Brandt, J.Z., Silveira, L.T.R., Grassi, T.F., Anselmo-Franci, J.A., Fávoro, W.J., Felisbino, S.L., Barbisan, L.F., and Scarano, W.R. (2014). Indole-3-carbinol attenuates the deleterious gestational effects of bisphenol A exposure on the prostate gland of male F1 rats. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* 43, 56–66.
47. Bromer, J.G., Zhou, Y., Taylor, M.B., Doherty, L., and Taylor, H.S. (2010). Bisphenol-A exposure in utero leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 24, 2273–2280.
48. Buschemeyer, W.C., and Freedland, S.J. (2007). Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. *Eur. Urol.* 52, 331–343.
49. Bussemakers, M.J., van Bokhoven, A., Verhaegh, G.W., Smit, F.P., Karthaus, H.F., Schalken, J.A., Debruyne, F.M., Ru, N., and Isaacs, W.B. (1999). DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res.* 59, 5975–5979.
50. Bygbjerg, I.C. (2012). Double burden of noncommunicable and infectious diseases in developing countries. *Science* 337, 1499–1501.
51. Calafat, A.M., Ye, X., Wong, L.-Y., Reidy, J.A., and Needham, L.L. (2008). Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ. Health Perspect.* 116, 39–44.
52. Calle, E.E., and Kaaks, R. (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat. Rev. Cancer* 4, 579–591.
53. Calderon-Gierszal, E.L., and Prins, G.S. (2015). Directed Differentiation of Human Embryonic Stem Cells into Prostate Organoids In Vitro and its Perturbation by Low-Dose Bisphenol A Exposure. *PloS One* 10, e0133238.
54. Caldwell, R.W., Tuite, J., Stob, M., and Baldwin, R. (1970). Zearalenone Production by *Fusarium* Species 1. *Appl. Microbiol.* 20, 31–34.

55. Cancel-Tassin, G., Latil, A., Valéri, A., Mangin, P., Fournier, G., Berthon, P., and Cussenot, O. (2001). PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* 9, 135–142.
56. Capurso, C., and Vendemiale, G. (2017). The Mediterranean Diet Reduces the Risk and Mortality of the Prostate Cancer: A Narrative Review. *Front. Nutr.* 4, 38.
57. Carpten, J., Nupponen, N., Isaacs, S., Sood, R., Robbins, C., Xu, J., Faruque, M., Moses, T., Ewing, C., Gillanders, E., et al. (2002). Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat. Genet.* 30, 181–184.
58. Carruba, G. (2006). Estrogens and Mechanisms of Prostate Cancer Progression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1089, 201–217.
59. Carruba, G. (2007). Estrogen and prostate cancer: an eclipsed truth in an androgen-dominated scenario. *J. Cell. Biochem.* 102, 899–911.
60. Carter, B.S., Beaty, T.H., Steinberg, G.D., Childs, B., and Walsh, P.C. (1992). Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 89, 3367–3371.
61. Cary, K.C., and Cooperberg, M.R. (2013). Biomarkers in prostate cancer surveillance and screening: past, present, and future. *Ther. Adv. Urol.* 5, 318–329.
62. Castro, B., Sánchez, P., Torres, J.M., Preda, O., del Moral, R.G., and Ortega, E. (2013). Bisphenol A exposure during adulthood alters expression of aromatase and 5 α -reductase isozymes in rat prostate. *PloS One* 8, e55905.
63. Catalona, W.J., Partin, A.W., Slawin, K.M., Brawer, M.K., Flanigan, R.C., Patel, A., Richie, J.P., deKernion, J.B., Walsh, P.C., Scardino, P.T., et al. (1998). Use of the Percentage of Free Prostate-Specific Antigen to Enhance Differentiation of Prostate Cancer From Benign Prostatic Disease: A Prospective Multicenter Clinical Trial. *JAMA* 279, 1542–1547.
64. Cederroth, C.R., Schaad, O., Descombes, P., Chambon, P., Vassalli, J.-D., and Nef, S. (2007). Estrogen receptor alpha is a major contributor to estrogen-mediated fetal testis dysgenesis and cryptorchidism. *Endocrinology* 148, 5507–5519.
65. Chadwick, C.C., Chippari, S., Matelan, E., Borges-Marcucci, L., Eckert, A.M., Keith, J.C., Albert, L.M., Leathurby, Y., Harris, H.A., Bhat, R.A., et al. (2005). Identification of pathway-selective estrogen receptor ligands that inhibit NF-kappaB transcriptional activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 2543–2548.
66. Chang, C.S., Kokontis, J., and Liao, S.T. (1988). Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptors. *Science* 240, 324–326.
67. Chen, C.-S., Chang, P.-J., Lin, W.-Y., Huang, Y.-C., and Ho, D.-R. (2013). Evidences of the inflammasome pathway in chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome in an animal model. *The Prostate* 73, 391–397.

68. Chen, Y.-C., Giovannucci, E., Lazarus, R., Kraft, P., Ketkar, S., and Hunter, D.J. (2005). Sequence variants of Toll-like receptor 4 and susceptibility to prostate cancer. *Cancer Res.* 65, 11771–11778.
69. Cheong, A., Zhang, X., Cheung, Y.-Y., Tang, W.-Y., Chen, J., Ye, S.-H., Medvedovic, M., Leung, Y.-K., Prins, G.S., and Ho, S.-M. (2016). DNA methylome changes by estradiol benzoate and bisphenol A links early-life environmental exposures to prostate cancer risk. *Epigenetics* 11, 674–689.
70. Cheung, M.R., Kang, J., Ouyang, D., and Yeung, V. (2014). Association between urinary cadmium and all cause, all cancer and prostate cancer specific mortalities for men: an analysis of national health and nutrition examination survey (NHANES III) data. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* 15, 483–488.
71. Chevalier, D., Debeuf, C., Joubrel, G., Kocken, M., and Planchenault, N. (2016). Les aliments au soja : consommation en France, qualités nutritionnelles et données scientifiques récentes sur la santé. *OCL* 23, D405.
72. Cho, H., Kim, S.J., Park, H.-W., Oh, M.-J., Yu, S.Y., Lee, S.Y., Park, C., Han, J., Oh, J.-H., Hwang, S.Y., et al. (2010). A relationship between miRNA and gene expression in the mouse Sertoli cell line after exposure to bisphenol A. *BioChip J.* 4, 75–81.
73. Cho, H.J., Kwon, G.T., Park, H., Song, H., Lee, K.W., Kim, J.-I., and Park, J.H.Y. (2015). A high-fat diet containing lard accelerates prostate cancer progression and reduces survival rate in mice: possible contribution of adipose tissue-derived cytokines. *Nutrients* 7, 2539–2561.
74. Christensen, B.C., and Marsit, C.J. (2011). Epigenomics in Environmental Health. *Front. Genet.* 2.
75. Christensen, C.H., Platz, E.A., Andreotti, G., Blair, A., Hoppin, J.A., Koutros, S., Lynch, C.F., Sandler, D.P., and Alavanja, M.C.R. (2010). Coumaphos Exposure and Incident Cancer among Male Participants in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ. Health Perspect.* 118, 92–96.
76. Christensson, A., Björk, T., Nilsson, O., Dahlén, U., Matikainen, M.T., Cockett, A.T., Abrahamsson, P.A., and Lilja, H. (1993). Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J. Urol.* 150, 100–105.
77. Chung, W.K., and Leibel, R.L. (2006). The links between obesity, leptin, and prostate cancer. *Cancer J. Sudbury Mass* 12, 178–181.
78. Clark, L.C., Combs, G.F., Turnbull, B.W., Slate, E.H., Chalker, D.K., Chow, J., Davis, L.S., Glover, R.A., Graham, G.F., Gross, E.G., et al. (1996). Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 276, 1957–1963.
79. Clarke, M.F., and Fuller, M. (2006). Stem cells and cancer: two faces of eve. *Cell* 124, 1111–1115.

80. Cockburn, M., Mills, P., Zhang, X., Zadnick, J., Goldberg, D., and Ritz, B. (2011). Prostate Cancer and Ambient Pesticide Exposure in Agriculturally Intensive Areas in California. *Am. J. Epidemiol.* *173*, 1280–1288.
81. Coffey, D.S., and Walsh, P.C. (1990). Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. North Am.* *17*, 461–475.
82. Collins, A.T., Berry, P.A., Hyde, C., Stower, M.J., and Maitland, N.J. (2005). Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res.* *65*, 10946–10951.
83. Collins, A.T., and Maitland, N.J. (2006). Prostate cancer stem cells. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* *1990 42*, 1213–1218.
84. Corder, E.H., Guess, H.A., Hulka, B.S., Friedman, G.D., Sadler, M., Vollmer, R.T., Lobaugh, B., Drezner, M.K., Vogelman, J.H., and Orentreich, N. (1993). Vitamin D and prostate cancer: a prediagnostic study with stored sera. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* *2*, 467–472.
85. Cosset, J.-M., Cussenot, O., and Haab, F. (2008). *Le cancer de la prostate: Prise en charge de la maladie et de ses séquelles* (John Libbey Eurotext).
86. Cotena, A., Gordon, S., and Platt, N. (2004). The class A macrophage scavenger receptor attenuates CXC chemokine production and the early infiltration of neutrophils in sterile peritonitis. *J. Immunol. Baltim. Md 1950 173*, 6427–6432.
87. Cowin, P.A., Gold, E., Aleksova, J., O’Bryan, M.K., Foster, P.M.D., Scott, H.S., and Risbridger, G.P. (2010). Vinclozolin exposure in utero induces postpubertal prostatitis and reduces sperm production via a reversible hormone-regulated mechanism. *Endocrinology 151*, 783–792.
88. Crews, D., Gillette, R., Scarpino, S.V., Manikkam, M., Savenkova, M.I., and Skinner, M.K. (2012). Epigenetic transgenerational inheritance of altered stress responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *109*, 9143–9148.
89. Cunha, G.R., Ricke, W., Thomson, A., Marker, P.C., Risbridger, G., Hayward, S.W., Wang, Y.Z., Donjacour, A.A., and Kurita, T. (2004). Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* *92*, 221–236.
90. Cussenot, O., and Cancel-Tassin, G. (2004). Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. *médecine/sciences 20*, 562–568.
91. Delclos, K.B., Bucci, T.J., Lomax, L.G., Latendresse, J.R., Warbritton, A., Weis, C.C., and Newbold, R.R. (2001). Effects of dietary genistein exposure during development on male and female CD (Sprague-Dawley) rats. *Reprod. Toxicol. Elmsford N 15*, 647–663.
92. Dellabella, M., Milanese, G., Sigala, S., d’Anzeo, G., Arrighi, N., Bodei, S., and Muzzonigro, G. (2009). The role of the prostatic stroma in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Inflamm. Res. Off. J. Eur. Histamine Res. Soc.* *Al 58*, 829–836.

93. De Marzo, A.M., Marchi, V.L., Epstein, J.I., and Nelson, W.G. (1999). Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am. J. Pathol.* *155*, 1985–1992.
94. De Marzo, A.M., Platz, E.A., Epstein, J.I., Ali, T., Billis, A., Chan, T.Y., Cheng, L., Datta, M., Egevad, L., Ertoy-Baydar, D., et al. (2006). A working group classification of focal prostate atrophy lesions. *Am. J. Surg. Pathol.* *30*, 1281–1291.
95. De Marzo, A.M., Platz, E.A., Sutcliffe, S., Xu, J., Grönberg, H., Drake, C.G., Nakai, Y., Isaacs, W.B., and Nelson, W.G. (2007). Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat. Rev. Cancer* *7*, 256–269.
96. Deneo-Pellegrini, H., Ronco, A.L., De Stefani, E., Boffetta, P., Correa, P., Mendilaharsu, M., and Acosta, G. (2012). Food groups and risk of prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control CCC* *23*, 1031–1038.
97. Dennis, L.K., Lynch, C.F., and Torner, J.C. (2002). Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* *60*, 78–83.
98. Derouiche, S., Warnier, M., Mariot, P., Gosset, P., Mauroy, B., Bonnal, J.-L., Slomianny, C., Delcourt, P., Prevarskaya, N., and Roudbaraki, M. (2013). Bisphenol A stimulates human prostate cancer cell migration via remodelling of calcium signalling. *SpringerPlus* *2*, 54.
99. Desai, M., Beall, M., and Ross, M.G. (2013). Developmental origins of obesity: programmed adipogenesis. *Curr. Diab. Rep.* *13*, 27–33.
100. Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L.C., Hauser, R., Prins, G.S., Soto, A.M., Zoeller, R.T., and Gore, A.C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* *30*, 293–342.
101. Dieckmann, W.J., Davis, M.E., Rynkiewicz, L.M., and Pottinger, R.E. (1953). Does the Administration of Diethylstilbestrol during Pregnancy have Therapeutic Value?*†. *Am. J. Obstet. Gynecol.* *66*, 1062–1081.
102. Dinarello, C.A. (1994). The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* *8*, 1314–1325.
103. Dinarello, C.A. (2010). IL-1: discoveries, controversies and future directions. *Eur. J. Immunol.* *40*, 599–606.
104. Dirat, B., Bochet, L., Dabek, M., Daviaud, D., Dauvillier, S., Majed, B., Wang, Y.Y., Meulle, A., Salles, B., Le Gonidec, S., et al. (2011). Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer Res.* *71*, 2455–2465.
105. Dmitrieva, O.S., Shilovskiy, I.P., Khaitov, M.R., and Grivennikov, S.I. (2016). Interleukins 1 and 6 as Main Mediators of Inflammation and Cancer. *Biochem. Biokhimiia* *81*, 80–90.
106. Doherty, L.F., Bromer, J.G., Zhou, Y., Aldad, T.S., and Taylor, H.S. (2010). In utero exposure to diethylstilbestrol (DES) or bisphenol-A (BPA) increases EZH2 expression in the

- mammary gland: an epigenetic mechanism linking endocrine disruptors to breast cancer. *Horm. Cancer* *1*, 146–155.
107. Dolinoy, D.C., Huang, D., and Jirtle, R.L. (2007). Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *104*, 13056–13061.
 108. Doshi, T., Mehta, S.S., Dighe, V., Balasinor, N., and Vanage, G. (2011). Hypermethylation of estrogen receptor promoter region in adult testis of rats exposed neonatally to bisphenol A. *Toxicology* *289*, 74–82.
 109. Driscoll, S.G., and Taylor, S.H. (1980). Effects of prenatal maternal estrogen on the male urogenital system. *Obstet. Gynecol.* *56*, 537–542.
 110. Drisse, M.-N.B. (2016). Environnements précoces, origines précoces de la santé et des maladies. *médecine/sciences* *32*, 9–10.
 111. Dupont, C., Armant, D.R., and Brenner, C.A. (2009). Epigenetics: Definition, Mechanisms and Clinical Perspective. *Semin. Reprod. Med.* *27*, 351–357.
 112. Dwivedi, S., Goel, A., Natu, S.M., Mandhani, A., Khattri, S., and Pant, K.K. (2011). Diagnostic and prognostic significance of prostate specific antigen and serum interleukin 18 and 10 in patients with locally advanced prostate cancer: a prospective study. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* *12*, 1843–1848.
 113. Eckersberger, E., Finkelstein, J., Sadri, H., Margreiter, M., Taneja, S.S., Lepor, H., and Djavan, B. (2009). Screening for Prostate Cancer: A Review of the ERSPC and PLCO Trials. *Rev. Urol.* *11*, 127–133.
 114. Eisenberger, M.A., Blumenstein, B.A., Crawford, E.D., Miller, G., McLeod, D.G., Loehrer, P.J., Wilding, G., Sears, K., Culkin, D.J., Thompson, I.M., et al. (1998). Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* *339*, 1036–1042.
 115. Ekman, P. (2000). The prostate as an endocrine organ: androgens and estrogens. *Prostate. Suppl.* *10*, 14–18.
 116. Ellem, S.J., and Risbridger, G.P. (2007). Treating prostate cancer: a rationale for targeting local oestrogens. *Nat. Rev. Cancer* *7*, 621–627.
 117. Ellem, S.J., and Risbridger, G.P. (2010). Aromatase and regulating the estrogen:androgen ratio in the prostate gland. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* *118*, 246–251.
 118. Endo, F., Monsees, T.K., Akaza, H., Schill, W.B., and Pflieger-Bruss, S. (2003). Effects of single non-ortho, mono-ortho, and di-ortho chlorinated biphenyls on cell functions and proliferation of the human prostatic carcinoma cell line, LNCaP. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* *17*, 229–236.
 119. Essakalli, M., Atouf, O., Bennani, N., Benseffaj, N., Ouadghiri, S., and Brick, C. (2009). Toll-like récepteurs. *Pathol. Biol.* *57*, 430–438.

120. Fagnant, H.S., Uzumcu, M., Buckendahl, P., Dunn, M.G., Shupper, P., and Shapses, S.A. (2014). Fetal and Neonatal Exposure to the Endocrine Disruptor, Methoxychlor, Reduces Lean Body Mass and Bone Mineral Density and Increases Cortical Porosity. *Calcif. Tissue Int.* *95*, 521–529.
121. Fair, W.R., Fleshner, N.E., and Heston, W. (1997). Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology* *50*, 840–848.
122. Faqi, A.S., Johnson, W.D., Morrissey, R.L., and McCormick, D.L. (2004). Reproductive toxicity assessment of chronic dietary exposure to soy isoflavones in male rats. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* *18*, 605–611.
123. Feldman, B.J., and Feldman, D. (2001). The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat. Rev. Cancer* *1*, 34–45.
124. Filipiak, E., Walczak-Jedrzejowska, R., Oszukowska, E., Guminska, A., Marchlewska, K., Kula, K., and Slowikowska-Hilczer, J. (2009). Xenoestrogens diethylstilbestrol and zearalenone negatively influence pubertal rat's testis. *Folia Histochem. Cytobiol.* *47*, 113–120.
125. Fitzpatrick, J.M., Schulman, C., Zlotta, A.R., and Schröder, F.H. (2009). Prostate cancer: a serious disease suitable for prevention. *BJU Int.* *103*, 864–870.
126. Fixemer, T., Remberger, K., and Bonkhoff, H. (2003). Differential expression of the estrogen receptor beta (ERbeta) in human prostate tissue, premalignant changes, and in primary, metastatic, and recurrent prostatic adenocarcinoma. *The Prostate* *54*, 79–87.
127. Fontana, L., Klein, S., and Holloszy, J.O. (2006). Long-term low-protein, low-calorie diet and endurance exercise modulate metabolic factors associated with cancer risk. *Am. J. Clin. Nutr.* *84*, 1456–1462.
128. Foran, C.M., Peterson, B.N., and Benson, W.H. (2002). Transgenerational and developmental exposure of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) to ethinylestradiol results in endocrine and reproductive differences in the response to ethinylestradiol as adults. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* *68*, 389–402.
129. Fournier, G., Valeri, A., Mangin, P., and Cussenot, O. (2004). Cancer de la prostate. *Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. Ann. Urol.* *38*, 187–206.
130. Frampton, J.E., and Lyseng-Williamson, K.A. (2009). Degarelix. *Drugs* *69*, 1967–1976.
131. Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., and De Benedictis, G. (2000). Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* *908*, 244–254.
132. Franklin, R.B., and Costello, L.C. (2007). Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers. *Arch. Biochem. Biophys.* *463*, 211–217.
133. Franks, L.M. (1954). Atrophy and hyperplasia in the prostate proper. *J. Pathol. Bacteriol.* *68*, 617–621.

134. Fry, P.M., Hudson, D.L., O'Hare, M.J., and Masters, J.R. (2000). Comparison of marker protein expression in benign prostatic hyperplasia in vivo and in vitro. *BJU Int.* 85, 504–513.
135. Fujisawa, T., Endo, H., Tomimoto, A., Sugiyama, M., Takahashi, H., Saito, S., Inamori, M., Nakajima, N., Watanabe, M., Kubota, N., et al. (2008). Adiponectin suppresses colorectal carcinogenesis under the high-fat diet condition. *Gut* 57, 1531–1538.
136. Fujita, K., Ewing, C.M., Isaacs, W.B., and Pavlovich, C.P. (2011). Immunomodulatory IL-18 binding protein is produced by prostate cancer cells and its levels in urine and serum correlate with tumor status. *Int. J. Cancer* 129, 424–432.
137. Galeone, C., Pelucchi, C., Levi, F., Negri, E., Franceschi, S., Talamini, R., Giacosa, A., and La Vecchia, C. (2006). Onion and garlic use and human cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 84, 1027–1032.
138. Gann, P.H., Hennekens, C.H., Sacks, F.M., Grodstein, F., Giovannucci, E.L., and Stampfer, M.J. (1994). Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 86, 281–286.
139. Gann, P.H., Ma, J., Giovannucci, E., Willett, W., Sacks, F.M., Hennekens, C.H., and Stampfer, M.J. (1999). Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res.* 59, 1225–1230.
140. Gillette, R., Miller-Crews, I., Nilsson, E.E., Skinner, M.K., Gore, A.C., and Crews, D. (2014). Sexually dimorphic effects of ancestral exposure to vinclozolin on stress reactivity in rats. *Endocrinology* 155, 3853–3866.
141. Giovannucci, E., Ascherio, A., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., and Willett, W.C. (1995). Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 87, 1767–1776.
142. Gleason, D.F., and Mellinger, G.T. (1974). Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J. Urol.* 111, 58–64.
143. Goldberg, E.L., and Dixit, V.D. (2015). Drivers of age-related inflammation and strategies for healthspan extension. *Immunol. Rev.* 265, 63–74.
144. Goldstein, A.S., Lawson, D.A., Cheng, D., Sun, W., Garraway, I.P., and Witte, O.N. (2008). Trop2 identifies a subpopulation of murine and human prostate basal cells with stem cell characteristics. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 20882–20887.
145. Goodman, J.I., Augustine, K.A., Cunningham, M.L., Dixon, D., Dragan, Y.P., Falls, J.G., Rasoulpour, R.J., Sills, R.C., Storer, R.D., Wolf, D.C., et al. (2010). What do we need to know prior to thinking about incorporating an epigenetic evaluation into safety assessments? *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 116, 375–381.
146. Goodwin, W.E., and Cummings, R.H. (1984). Squamous metaplasia of the verumontanum with obstruction due to hypertrophy: long-term effects of estrogen on the prostate in an aging male-to-female transsexual. *J. Urol.* 131, 553–554.

147. Gore, A.C., Chappell, V.A., Fenton, S.E., Flaws, J.A., Nadal, A., Prins, G.S., Toppari, J., and Zoeller, R.T. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr. Rev.* *36*, E1–E150.
148. Gough, P.J., Greaves, D.R., and Gordon, S. (1998). A naturally occurring isoform of the human macrophage scavenger receptor (SR-A) gene generated by alternative splicing blocks modified LDL uptake. *J. Lipid Res.* *39*, 531–543.
149. Goyal, H.O., Robateau, A., Braden, T.D., Williams, C.S., Srivastava, K.K., and Ali, K. (2003). Neonatal estrogen exposure of male rats alters reproductive functions at adulthood. *Biol. Reprod.* *68*, 2081–2091.
150. Grandjean, P., Barouki, R., Bellinger, D.C., Casteleyn, L., Chadwick, L.H., Cordier, S., Etzel, R.A., Gray, K.A., Ha, E.-H., Junien, C., et al. (2015). Life-Long Implications of Developmental Exposure to Environmental Stressors: New Perspectives. *Endocrinology* *156*, 3408–3415.
151. Grivennikov, S.I., Greten, F.R., and Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* *140*, 883–899.
152. Grönberg, H., Damber, L., and Damber, J.E. (1994). Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J. Urol.* *152*, 1484-1487; discussion 1487-1489.
153. Grönberg, H. (2003). Prostate cancer epidemiology. *Lancet Lond. Engl.* *361*, 859–864.
154. Gruen, M.L., Hao, M., Piston, D.W., and Hasty, A.H. (2007). Leptin requires canonical migratory signaling pathways for induction of monocyte and macrophage chemotaxis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* *293*, C1481-1488
155. Guerrero-Bosagna, C., Settles, M., Lucker, B., and Skinner, M.K. (2010). Epigenetic transgenerational actions of vinclozolin on promoter regions of the sperm epigenome. *PloS One* *5*.
156. Guerrero-Bosagna, C., Covert, T.R., Haque, M.M., Settles, M., Nilsson, E.E., Anway, M.D., and Skinner, M.K. (2012). Epigenetic transgenerational inheritance of vinclozolin induced mouse adult onset disease and associated sperm epigenome biomarkers. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* *34*, 694–707.
157. Guo, Y., Sklar, G.N., Borkowski, A., and Kyprianou, N. (1997). Loss of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27(Kip1) protein in human prostate cancer correlates with tumor grade. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* *3*, 2269–2274.
158. Härkönen, P. (2003). Paracrine prolactin may cause prostatic problems. *Endocrinology* *144*, 2266–2268.
159. Harris, H.A., Albert, L.M., Leathurby, Y., Malamas, M.S., Mewshaw, R.E., Miller, C.P., Kharode, Y.P., Marzolf, J., Komm, B.S., Winneker, R.C., et al. (2003). Evaluation of an estrogen receptor-beta agonist in animal models of human disease. *Endocrinology* *144*, 4241–4249.

160. Hassel, B.A., Zhou, A., Sotomayor, C., Maran, A., and Silverman, R.H. (1993). A dominant negative mutant of 2-5A-dependent RNase suppresses antiproliferative and antiviral effects of interferon. *EMBO J.* *12*, 3297–3304.
161. Hauser, R., Meeker, J.D., Duty, S., Silva, M.J., and Calafat, A.M. (2006). Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiol. Camb. Mass* *17*, 682–691.
162. Hauser, R., and Sokol, R. (2008). Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult male. *Fertil. Steril.* *89*, e59-65.
163. Hedayat, M., Takeda, K., and Rezaei, N. (2012). Prophylactic and therapeutic implications of toll-like receptor ligands. *Med. Res. Rev.* *32*, 294–325.
164. Heijmans, B.T., Tobi, E.W., Lumey, L.H., and Slagboom, P.E. (2009). The epigenome: archive of the prenatal environment. *Epigenetics* *4*, 526–531.
165. Heindel, J.J. (2005). The fetal basis of adult disease: Role of environmental exposures—introduction. *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* *73*, 131–132.
166. Heinlein, C.A., and Chang, C. (2002). The roles of androgen receptors and androgen-binding proteins in nongenomic androgen actions. *Mol. Endocrinol. Baltim. Md* *16*, 2181–2187.
167. Heinonen, O.P., Albanes, D., Virtamo, J., Taylor, P.R., Huttunen, J.K., Hartman, A.M., Haapakoski, J., Malila, N., Rautalahti, M., Ripatti, S., et al. (1998). Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J. Natl. Cancer Inst.* *90*, 440–446.
168. Herbst, A.L., Ulfelder, H., and Poskanzer, D.C. (1971). Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N. Engl. J. Med.* *284*, 878–881.
169. Herbst, A.L., Ulfelder, H., Poskanzer, D.C., and Longo, L.D. (1999). Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. 1971. *Am. J. Obstet. Gynecol.* *181*, 1574–1575.
170. Hestbjerg, H., Nielsen, K.F., Thrane, U., and Elmholt, S. (2002). Production of trichothecenes and other secondary metabolites by *Fusarium culmorum* and *Fusarium equiseti* on common laboratory media and a soil organic matter agar: an ecological interpretation. *J. Agric. Food Chem.* *50*, 7593–7599.
171. Hsu, T. (2016). Educational initiatives in geriatric oncology - Who, why, and how? *J. Geriatr. Oncol.* *7*, 390–396.
172. Ho, S.-M., Tang, W.-Y., de Frausto, J.B., and Prins, G.S. (2006). Developmental Exposure to Estradiol and Bisphenol A Increases Susceptibility to Prostate Carcinogenesis and Epigenetically Regulates Phosphodiesterase Type 4 Variant 4. *Cancer Res.* *66*, 5624–5632.

173. Ho, S.-M., Cheong, A., Lam, H.-M., Hu, W.-Y., Shi, G.-B., Zhu, X., Chen, J., Zhang, X., Medvedovic, M., Leung, Y.-K., et al. (2015). Exposure of Human Prostatospheres to Bisphenol A Epigenetically Regulates SNORD Family Noncoding RNAs via Histone Modification. *Endocrinology* *156*, 3984–3995.
174. Hoedemaeker, R.F., Vis, A.N., and Van Der Kwast, T.H. (2000). Staging prostate cancer. *Microsc. Res. Tech.* *51*, 423–429.
175. Horvath, L.G., Henshall, S.M., Lee, C.S., Head, D.R., Quinn, D.I., Makela, S., Delprado, W., Golovsky, D., Brenner, P.C., O'Neill, G., et al. (2001). Frequent loss of estrogen receptor-beta expression in prostate cancer. *Cancer Res.* *61*, 5331–5335.
176. Hou, L., Zhang, X., Wang, D., and Baccarelli, A. (2012). Environmental chemical exposures and human epigenetics. *Int. J. Epidemiol.* *41*, 79–105.
177. Hsu, P.-C., Pan, M.-H., Li, L.-A., Chen, C.-J., Tsai, S.-S., and Guo, Y.L. (2007). Exposure in utero to 2,2',3,3',4,6'-hexachlorobiphenyl (PCB 132) impairs sperm function and alters testicular apoptosis-related gene expression in rat offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* *221*, 68–75.
178. Hsu, T.-I., Hsu, C.-H., Lee, K.-H., Lin, J.-T., Chen, C.-S., Chang, K.-C., Su, C.-Y., Hsiao, M., and Lu, P.-J. (2014). MicroRNA-18a is elevated in prostate cancer and promotes tumorigenesis through suppressing STK4 in vitro and in vivo. *Oncogenesis* *3*, e99.
179. Hu, W.-Y., Shi, G.-B., Lam, H.-M., Hu, D.-P., Ho, S.-M., Madueke, I.C., Kajdacsy-Balla, A., and Prins, G.S. (2011). Estrogen-initiated transformation of prostate epithelium derived from normal human prostate stem-progenitor cells. *Endocrinology* *152*, 2150–2163.
180. Huang, L., Pu, Y., Alam, S., Birch, L., and Prins, G.S. (2004). Estrogenic regulation of signaling pathways and homeobox genes during rat prostate development. *J. Androl.* *25*, 330–337.
181. Hueza, I.M., Raspantini, P.C.F., Raspantini, L.E.R., Latorre, A.O., and Górnjak, S.L. (2014). Zearalenone, an Estrogenic Mycotoxin, Is an Immunotoxic Compound. *Toxins* *6*, 1080–1095.
182. Hudson, D.L., Guy, A.T., Fry, P., O'Hare, M.J., Watt, F.M., and Masters, J.R. (2001). Epithelial cell differentiation pathways in the human prostate: identification of intermediate phenotypes by keratin expression. *J. Histochem. Cytochem. Off. J. Histochem. Soc.* *49*, 271–278.
183. Huggins, C., and Hodges, C.V. (1941). Studies on Prostatic Cancer. I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *Cancer Res.* *1*, 293–297.
184. Huggins, C., and Hodges, C.V. (1972). Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA. Cancer J. Clin.* *22*, 232–240.

185. Hurt, E.M., Kawasaki, B.T., Klarmann, G.J., Thomas, S.B., and Farrar, W.L. (2008). CD44+CD24- prostate cells are early cancer progenitor/stem cells that provide a model for patients with poor prognosis. *Br. J. Cancer* *98*, 756–765.
186. Huss, W.J., Gray, D.R., Werdin, E.S., Funkhouser, W.K., and Smith, G.J. (2004). Evidence of pluripotent human prostate stem cells in a human prostate primary xenograft model. *The Prostate* *60*, 77–90.
187. Huttner, W.B., Gerdes, H.H., and Rosa, P. (1991). The granin (chromogranin/secretogranin) family. *Trends Biochem. Sci.* *16*, 27–30.
188. Iarc. Prostate Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. (2012).
189. Imamov, O., Morani, A., Shim, G.-J., Omoto, Y., Thulin-Andersson, C., Warner, M., and Gustafsson, J.-A. (2004). Estrogen receptor beta regulates epithelial cellular differentiation in the mouse ventral prostate. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *101*, 9375–9380.
190. Imperato-McGinley, J., and Zhu, Y.-S. (2002). Androgens and male physiology the syndrome of 5 α -reductase-2 deficiency. *Mol. Cell. Endocrinol.* *198*, 51–59.
191. Inserm Les œstrogènes ont un effet indirect sur la croissance tumorale.
192. Institute of Medicine (2014). *Veterans and Agent Orange: Update 2012* (Washington, DC: The National Academies Press).
193. Isaacs, J.T., and Coffey, D.S. (1981). Changes in dihydrotestosterone metabolism associated with the development of canine benign prostatic hyperplasia. *Endocrinology* *108*, 445–453.
194. Isaacs, J.T., and Coffey, D.S. (1989). Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate. Suppl.* *2*, 33–50.
195. Iyer, S.S., and Cheng, G. (2012). Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease. *Crit. Rev. Immunol.* *32*, 23–63.
196. Jacquet, A. (2011). The role of innate immunity activation in house dust mite allergy. *Trends Mol. Med.* *17*, 604–611.
197. Janeway, C.A., and Medzhitov, R. (2002). Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.* *20*, 197–216.
198. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Murray, T., and Thun, M.J. (2008). Cancer statistics, 2008. *CA. Cancer J. Clin.* *58*, 71–96.
199. Jenster, G., van der Korput, H.A., van Vroonhoven, C., van der Kwast, T.H., Trapman, J., and Brinkmann, A.O. (1991). Domains of the human androgen receptor involved in steroid binding, transcriptional activation, and subcellular localization. *Mol. Endocrinol. Baltim. Md* *5*, 1396–1404.

200. Jian, L., Xie, L.P., Lee, A.H., and Binns, C.W. (2004). Protective effect of green tea against prostate cancer: a case-control study in southeast China. *Int. J. Cancer* *108*, 130–135.
201. Jian, L., Du, C.-J., Lee, A.H., and Binns, C.W. (2005). Do dietary lycopene and other carotenoids protect against prostate cancer? *Int. J. Cancer* *113*, 1010–1014.
202. Jiao, J., Hindoyan, A., Wang, S., Tran, L.M., Goldstein, A.S., Lawson, D., Chen, D., Li, Y., Guo, C., Zhang, B., et al. (2012). Identification of CD166 as a Surface Marker for Enriching Prostate Stem/Progenitor and Cancer Initiating Cells. *PLoS ONE* *7*.
203. Juan, C., Ritieni, A., and Mañes, J. (2013). Occurrence of Fusarium mycotoxins in Italian cereal and cereal products from organic farming. *Food Chem.* *141*, 1747–1755.
204. Juárez, P., Alberto, G., Spasojevic, M., Faas, M.M., and de Vos, P. (2014). Immunological and Technical Considerations in Application of Alginate-Based Microencapsulation Systems. *Front. Bioeng. Biotechnol.* *2*.
205. Junien, C., Panchenko, P., Pirola, L., Amarger, V., Kaeffer, B., Parnet, P., Torrisani, J., Jimenez, F.B., Jammes, H., and Gabory, A. Le nouveau paradigme de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD) - Épigénétique, environnement : preuves et chaînons manquants. *médecine/sciences* *32*, 27–34.
206. Kahn, H.S., Narayan, K.V., and Valdez, R. (1998). Prenatal exposure to famine and health in later life. *The Lancet* *351*, 1360–1361.
207. Kanda, H., Tateya, S., Tamori, Y., Kotani, K., Hiasa, K., Kitazawa, R., Kitazawa, S., Miyachi, H., Maeda, S., Egashira, K., et al. (2006). MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J. Clin. Invest.* *116*, 1494–1505.
208. Kangwan, N., Park, J.-M., Kim, E.-H., and Hahm, K.B. (2014). Chemoquiescence for ideal cancer treatment and prevention: where are we now? *J. Cancer Prev.* *19*, 89–86.
209. Karan, D., and Dubey, S. (2016). From Inflammation to Prostate Cancer: The Role of Inflammasomes. *Adv. Urol.* *2016*, 3140372.
210. Karami, S., Andreotti, G., Koutros, S., Barry, K.H., Moore, L.E., Han, S., Hoppin, J.A., Sandler, D.P., Lubin, J.H., Burdette, L.A., et al. (2013). Pesticide exposure and inherited variants in vitamin D pathway genes in relation to prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* *22*, 1557–1566.
211. Karayi, M.K., Neal, D.E., and Markham, A.F. (2000). Current status of linkage studies in hereditary prostate cancer. *BJU Int.* *86*, 659–669.
212. Kashyap, M., Pore, S., Wang, Z., Gingrich, J., Yoshimura, N., and Tyagi, P. (2015). Inflammasomes are important mediators of prostatic inflammation associated with BPH. *J. Inflamm. Lond. Engl.* *12*.

213. Kastner, P., Krust, A., Turcotte, B., Stropp, U., Tora, L., Gronemeyer, H., and Chambon, P. (1990). Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J.* 9, 1603–1614.
214. Kato, H., Furuhashi, T., Tanaka, M., Katsu, Y., Watanabe, H., Ohta, Y., and Iguchi, T. (2006). Effects of bisphenol A given neonatally on reproductive functions of male rats. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* 22, 20–29.
215. Kavlock, R., and Cummings, A. (2005). Mode of action: inhibition of androgen receptor function--vinclozolin-induced malformations in reproductive development. *Crit. Rev. Toxicol.* 35, 721–726.
216. Kawai, T., and Akira, S. (2007). Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors. *Trends Mol. Med.* 13, 460–469.
217. Kelce, W.R., Lambright, C.R., Gray, L.E., and Roberts, K.P. (1997). Vinclozolin and p,p'-DDE alter androgen-dependent gene expression: in vivo confirmation of an androgen receptor-mediated mechanism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 142, 192–200.
218. Kesse, E., Bertrais, S., Astorg, P., Jaouen, A., Arnault, N., Galan, P., and Hercberg, S. (2006). Dairy products, calcium and phosphorus intake, and the risk of prostate cancer: results of the French prospective SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants) study. *Br. J. Nutr.* 95, 539–545.
219. Kester, M.H., Bulduk, S., Tibboel, D., Meinl, W., Glatt, H., Falany, C.N., Coughtrie, M.W., Bergman, A., Safe, S.H., Kuiper, G.G., et al. (2000). Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated PCB metabolites: a novel pathway explaining the estrogenic activity of PCBs. *Endocrinology* 141, 1897–1900.
220. Key, T.J., Appleby, P.N., Travis, R.C., Albanes, D., Alberg, A.J., Barricarte, A., Black, A., Boeing, H., Bueno-de-Mesquita, H.B., Chan, J.M., et al. (2015). Carotenoids, retinol, tocopherols, and prostate cancer risk: pooled analysis of 15 studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 102, 1142–1157.
221. Kim, H.S., Han, S.Y., Yoo, S.D., Lee, B.M., and Park, K.L. (2001). Potential estrogenic effects of bisphenol-A estimated by in vitro and in vivo combination assays. *J. Toxicol. Sci.* 26, 111–118.
222. Kim, I.-H., Son, H.-Y., Cho, S.-W., Ha, C.-S., and Kang, B.-H. (2003). Zearalenone induces male germ cell apoptosis in rats. *Toxicol. Lett.* 138, 185–192.
223. Kim, S.B., Kanno, A., Ozawa, T., Tao, H., and Umezawa, Y. (2007). Nongenomic activity of ligands in the association of androgen receptor with SRC. *ACS Chem. Biol.* 2, 484–492.
224. Klarmann, G.J., Hurt, E.M., Mathews, L.A., Zhang, X., Duhagon, M.A., Mistree, T., Thomas, S.B., and Farrar, W.L. (2009). Invasive Prostate Cancer Cells Are Tumor Initiating Cells That Have A Stem Cell-Like Genomic Signature. *Clin. Exp. Metastasis* 26, 433–446.

225. Klotz, L., Boccon-Gibod, L., Shore, N.D., Andreou, C., Persson, B.-E., Cantor, P., Jensen, J.-K., Olesen, T.K., and Schröder, F.H. (2008). The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 102, 1531–1538.
226. Kobayashi, N., Barnard, R.J., Said, J., Hong-Gonzales, J., Corman, D.M., Ku, M., Doan, N.B., Gui, D., Elashoff, D., Cohen, P., et al. (2008). Effect of low-fat diet on development of prostate cancer and Akt phosphorylation in the Hi-Myc-transgenic mouse model. *Cancer Res.* 68, 3066–3073.
227. Koehler, K.F., Helguero, L.A., Haldosén, L.-A., Warner, M., and Gustafsson, J.-A. (2005). Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta. *Endocr. Rev.* 26, 465–478.
228. Kolonel, L.N., Hankin, J.H., Whittemore, A.S., Wu, A.H., Gallagher, R.P., Wilkens, L.R., John, E.M., Howe, G.R., Dreon, D.M., West, D.W., et al. (2000). Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 9, 795–804.
229. Kooiman, G.G., Martin, F.L., Williams, J.A., Grover, P.L., Phillips, D.H., and Muir, G.H. (2000). The influence of dietary and environmental factors on prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 3, 256–258.
230. Koutros, S., Beane Freeman, L.E., Berndt, S.I., Andreotti, G., Lubin, J.H., Sandler, D.P., Hoppin, J.A., Yu, K., Li, Q., Burdette, L.A., et al. (2010). Pesticide use modifies the association between genetic variants on chromosome 8q24 and prostate cancer. *Cancer Res.* 70, 9224–9233.
231. Koutros, S., Berndt, S.I., Hughes Barry, K., Andreotti, G., Hoppin, J.A., Sandler, D.P., Yeager, M., Burdett, L.A., Yuenger, J., Alavanja, M.C.R., et al. (2013a). Genetic susceptibility loci, pesticide exposure and prostate cancer risk. *PloS One* 8, e58195.
232. Koutros, S., Beane Freeman, L.E., Lubin, J.H., Heltshe, S.L., Andreotti, G., Barry, K.H., DellaValle, C.T., Hoppin, J.A., Sandler, D.P., Lynch, C.F., et al. (2013b). Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 177, 59–74.
233. Kovanecz, I., Gelfand, R., Masouminia, M., Gharib, S., Segura, D., Vernet, D., Rajfer, J., Li, D.K., Kannan, K., and Gonzalez-Cadavid, N.F. (2014). Oral Bisphenol A (BPA) given to rats at moderate doses is associated with erectile dysfunction, cavernosal lipofibrosis and alterations of global gene transcription. *Int. J. Impot. Res.* 26, 67–75.
234. Kowalska, K., Habrowska-Górczyńska, D.E., Domińska, K., and Piastowska-Ciesielska, A.W. (2017). The dose-dependent effect of zearalenone on mitochondrial metabolism, plasma membrane permeabilization and cell cycle in human prostate cancer cell lines. *Chemosphere* 180, 455–466.

235. Krijnen, J.L., Janssen, P.J., Ruizeveld de Winter, J.A., van Krimpen, H., Schröder, F.H., and van der Kwast, T.H. (1993). Do neuroendocrine cells in human prostate cancer express androgen receptor? *Histochemistry* *100*, 393–398.
236. Krinsky, N.I. (1998). Overview of lycopene, carotenoids, and disease prevention. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y. N* *218*, 95–97.
237. van Kruijsdijk, R.C.M., van der Wall, E., and Visseren, F.L.J. (2009). Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* *18*, 2569–2578.
238. Kubota, K., Ohsako, S., Kurosawa, S., Takeda, K., Qing, W., Sakaue, M., Kawakami, T., Ishimura, R., and Tohyama, C. (2003). Effects of vinclozolin administration on sperm production and testosterone biosynthetic pathway in adult male rat. *J. Reprod. Dev.* *49*, 403–412.
239. Kuiper, G.G., Enmark, E., Peltö-Huikko, M., Nilsson, S., and Gustafsson, J.A. (1996). Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *93*, 5925–5930.
240. Kuiper, G.G., Lemmen, J.G., Carlsson, B., Corton, J.C., Safe, S.H., van der Saag, P.T., van der Burg, B., and Gustafsson, J.A. (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* *139*, 4252–4263.
241. Kumar, A., Pandey, R.K., Miller, L.J., Singh, P.K., and Kanwar, M. (2013). Müller Glia in Retinal Innate Immunity: A perspective on their roles in endophthalmitis. *Crit. Rev. Immunol.* *33*, 119–135.
242. Kurahashi, N., Iwasaki, M., Sasazuki, S., Otani, T., Inoue, M., Tsugane, S., and Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group (2007). Soy product and isoflavone consumption in relation to prostate cancer in Japanese men. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* *16*, 538–545.
243. Kurahashi, N., Inoue, M., Iwasaki, M., Sasazuki, S., Tsugane, A.S., and Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group (2008). Dairy product, saturated fatty acid, and calcium intake and prostate cancer in a prospective cohort of Japanese men. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* *17*, 930–937.
244. Lacorte, L.M., Delella, F.K., Porto Amorim, E.M., Justulin, L.A., Godinho, A.F., Almeida, A.A., Felipe Pinheiro, P.F., Amorim, R.L., and Felisbino, S.L. (2011). Early changes induced by short-term low-dose cadmium exposure in rat ventral and dorsolateral prostates. *Microsc. Res. Tech.* *74*, 988–997.
245. Lam, J.S., Leppert, J.T., Vemulapalli, S.N., Shvarts, O., and Belldegrun, A.S. (2006). Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J. Urol.* *175*, 27–34.
246. Lambright, C., Ostby, J., Bobseine, K., Wilson, V., Hotchkiss, A.K., Mann, P.C., and Gray, L.E. (2000). Cellular and molecular mechanisms of action of linuron: an antiandrogenic

- herbicide that produces reproductive malformations in male rats. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 56, 389–399.
247. Leblanc, J.-C., Tard, A., Volatier, J.-L., and Verger, P. (2005). Estimated dietary exposure to principal food mycotoxins from the first French Total Diet Study. *Food Addit. Contam.* 22, 652–672.
248. Lee, H.J., Chattopadhyay, S., Gong, E.-Y., Ahn, R.S., and Lee, K. (2003). Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 75, 40–46.
249. van Leenders, G., Dijkman, H., Hulsbergen-van de Kaa, C., Ruiter, D., and Schalken, J. (2000). Demonstration of intermediate cells during human prostate epithelial differentiation in situ and in vitro using triple-staining confocal scanning microscopy. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* 80, 1251–1258.
250. van Leenders, G.J.L.H., Gage, W.R., Hicks, J.L., van Balken, B., Aalders, T.W., Schalken, J.A., and De Marzo, A.M. (2003). Intermediate cells in human prostate epithelium are enriched in proliferative inflammatory atrophy. *Am. J. Pathol.* 162, 1529–1537.
251. Leng, L., Chen, X., Li, C.-P., Luo, X.-Y., and Tang, N.-J. (2014). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure and prostate cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Public Health* 128, 207–213.
252. Leung, Y.-K., Lam, H.-M., Wu, S., Song, D., Levin, L., Cheng, L., Wu, C.-L., and Ho, S.-M. (2010). Estrogen receptor beta2 and beta5 are associated with poor prognosis in prostate cancer, and promote cancer cell migration and invasion. *Endocr. Relat. Cancer* 17, 675–689.
253. Li, D., Zhou, Z., Qing, D., He, Y., Wu, T., Miao, M., Wang, J., Weng, X., Ferber, J.R., Herrinton, L.J., et al. (2010). Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 25, 519–527.
254. Li, J., Sejas, D.P., Burma, S., Chen, D.J., and Pang, Q. (2007). Nucleophosmin suppresses oncogene-induced apoptosis and senescence and enhances oncogenic cooperation in cells with genomic instability. *Carcinogenesis* 28, 1163–1170.
255. Li, S., Washburn, K.A., Moore, R., Uno, T., Teng, C., Newbold, R.R., McLachlan, J.A., and Negishi, M. (1997). Developmental exposure to diethylstilbestrol elicits demethylation of estrogen-responsive lactoferrin gene in mouse uterus. *Cancer Res.* 57, 4356–4359.
256. Li, Y., and Koeman, K.S. (2008). Decreased NKX3.1 protein expression in focal prostatic atrophy, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: Association with Gleason score and chromosome 8p deletion: Bethel CR, Faith D, Li X, Guan B, Hicks JL, Lan F, Jenkins RB, Bieberich CJ, De Marzo AM, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 26, 108.
257. Lin, C., and Zhang, J. (2017). Inflammasomes in Inflammation-Induced Cancer. *Front. Immunol.* 8.

258. Lindmark, F., Jonsson, B.-A., Bergh, A., Stattin, P., Zheng, S.L., Meyers, D.A., Xu, J., and Grönberg, H. (2004a). Analysis of the macrophage scavenger receptor 1 gene in Swedish hereditary and sporadic prostate cancer. *The Prostate* 59, 132–140.
259. Lindmark, F., Zheng, S.L., Wiklund, F., Bensen, J., Bälter, K.A., Chang, B., Hedelin, M., Clark, J., Stattin, P., Meyers, D.A., et al. (2004b). H6D polymorphism in macrophage-inhibitory cytokine-1 gene associated with prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 96, 1248–1254.
260. Lindmark, F., Zheng, S.L., Wiklund, F., Bälter, K.A., Sun, J., Chang, B., Hedelin, M., Clark, J., Johansson, J.-E., Meyers, D.A., et al. (2005). Interleukin-1 receptor antagonist haplotype associated with prostate cancer risk. *Br. J. Cancer* 93, 493–497.
261. Lippman, S.M., Klein, E.A., Goodman, P.J., Lucia, M.S., Thompson, I.M., Ford, L.G., Parnes, H.L., Minasian, L.M., Gaziano, J.M., Hartline, J.A., et al. (2009). Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 301, 39–51.
262. Liu, A.Y., Nelson, P.S., van den Engh, G., and Hood, L. (2002). Human prostate epithelial cell-type cDNA libraries and prostate expression patterns. *The Prostate* 50, 92–103.
263. Llaverias, G., Danilo, C., Wang, Y., Witkiewicz, A.K., Daumer, K., Lisanti, M.P., and Frank, P.G. (2010). A Western-type diet accelerates tumor progression in an autochthonous mouse model of prostate cancer. *Am. J. Pathol.* 177, 3180–3191.
264. Lonergan, P.E., and Tindall, D.J. (2011). Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *J. Carcinog.* 10, 20.
265. Long, R.M., Morrissey, C., Fitzpatrick, J.M., and Watson, R.W.G. (2005). Prostate epithelial cell differentiation and its relevance to the understanding of prostate cancer therapies. *Clin. Sci. Lond. Engl.* 1979 108, 1–11.
266. Lowsley, O.S. (1915). THE PROSTATE GLAND IN OLD AGE. *Ann. Surg.* 62, 716–737.
267. Lorand, T., Vigh, E., and Garai, J. (2010). Hormonal Action of Plant Derived and Anthropogenic Non-Steroidal Estrogenic Compounds: Phytoestrogens and Xenoestrogens. *Curr. Med. Chem.* 17, 3542–3574.
268. Lorenzo, J. (2003). A new hypothesis for how sex steroid hormones regulate bone mass. *J. Clin. Invest.* 111, 1641–1643.
269. Lu, Q.Y., Hung, J.C., Heber, D., Go, V.L., Reuter, V.E., Cordon-Cardo, C., Scher, H.I., Marshall, J.R., and Zhang, Z.F. (2001). Inverse associations between plasma lycopene and other carotenoids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 10, 749–756.
270. Lubahn, D.B., Joseph, D.R., Sullivan, P.M., Willard, H.F., French, F.S., and Wilson, E.M. (1988). Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. *Science* 240, 327–330.

271. Macoska, J.A., Trybus, T.M., and Wojno, K.J. (2000). 8p22 loss concurrent with 8c gain is associated with poor outcome in prostate cancer. *Urology* 55, 776–782.
272. Mahajan, R., Bonner, M.R., Hoppin, J.A., and Alavanja, M.C.R. (2006). Phorate exposure and incidence of cancer in the agricultural health study. *Environ. Health Perspect.* 114, 1205–1209.
273. Maitland, N.J., and Collins, A. (2005). A tumour stem cell hypothesis for the origins of prostate cancer. *BJU Int.* 96, 1219–1223.
274. Malik, A., Afaq, F., Sarfaraz, S., Adhami, V.M., Syed, D.N., and Mukhtar, H. (2005). Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 14813–14818.
275. Marker, P.C., Donjacour, A.A., Dahiya, R., and Cunha, G.R. (2003). Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. *Dev. Biol.* 253, 165–174.
276. Martignano, F., Gurioli, G., Salvi, S., Calistri, D., Costantini, M., Gunelli, R., De Giorgi, U., Foca, F., and Casadio, V. (2016). GSTP1 Methylation and Protein Expression in Prostate Cancer: Diagnostic Implications. *Dis. Markers* 2016, 4358292.
277. Mathews, E., Braden, T.D., Williams, C.S., Williams, J.W., Bolden-Tiller, O., and Goyal, H.O. (2009). Mal-development of the penis and loss of fertility in male rats treated neonatally with female contraceptive 17alpha-ethinyl estradiol: a dose-response study and a comparative study with a known estrogenic teratogen diethylstilbestrol. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 112, 331–343.
278. Masutomi, N., Shibutani, M., Takagi, H., Uneyama, C., Takahashi, N., and Hirose, M. (2003). Impact of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life. *Toxicology* 192, 149–170.
279. Mauduit, C., Lakhdari, N., Siddeek, B., Inoubli, L., Isnard, V., and Benahmed, M. (2015). Exposition néonatale aux perturbateurs endocriniens estrogéniques : programmation de l'infertilité masculine par des mécanismes épigénétiques. *Morphologie* 99, 156–157.
280. Mauduit, C., Siddeek, B., and Benahmed, M. (2016). [Developmental and environmental origin of male infertility: role of endocrine disruptors]. *Med. Sci. MS* 32, 45–50.
281. Matzkin, H., and Soloway, M.S. (1992). Immunohistochemical evidence of the existence and localization of aromatase in human prostatic tissues. *The Prostate* 21, 309–314.
282. Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454, 428–435.
283. McCarron, S.L., Edwards, S., Evans, P.R., Gibbs, R., Dearnaley, D.P., Dowe, A., Southgate, C., Easton, D.F., Eeles, R.A., and Howell, W.M. (2002). Influence of cytokine gene polymorphisms on the development of prostate cancer. *Cancer Res.* 62, 3369–3372.

284. McNeal, J.E. (1968). Regional morphology and pathology of the prostate. *Am. J. Clin. Pathol.* *49*, 347–357.
285. McNeal, J.E. (1981). The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate* *2*, 35–49.
286. McNeal, J.E. (1988). Normal histology of the prostate. *Am. J. Surg. Pathol.* *12*, 619–633.
287. McPherson, S.J., Wang, H., Jones, M.E., Pedersen, J., Iismaa, T.P., Wreford, N., Simpson, E.R., and Risbridger, G.P. (2001). Elevated androgens and prolactin in aromatase-deficient mice cause enlargement, but not malignancy, of the prostate gland. *Endocrinology* *142*, 2458–2467.
288. McPherson, S.J., Ellem, S.J., Patchev, V., Fritzscheier, K.H., and Risbridger, G.P. (2006). The role of Eralpha and ERbeta in the prostate: insights from genetic models and isoform-selective ligands. *Ernst Schering Found. Symp. Proc.* 131–147.
289. Meikar, O., Da, M.R., and Kotaja, N. (2013). Epigenetic regulation of male germ cell differentiation. *Subcell. Biochem.* *61*, 119–138.
290. Mellinger, G.T., Gleason, D., and Bailar, J. (1967). The histology and prognosis of prostatic cancer. *J. Urol.* *97*, 331–337.
291. Meunier, L., Siddeek, B., Vega, A., Lakhdari, N., Inoubli, L., Bellon, R.P., Lemaire, G., Mauduit, C., and Benahmed, M. (2012). Perinatal programming of adult rat germ cell death after exposure to xenoestrogens: role of microRNA miR-29 family in the down-regulation of DNA methyltransferases and Mcl-1. *Endocrinology* *153*, 1936–1947.
292. Meunier, E., and Broz, P. (2017). Evolutionary Convergence and Divergence in NLR Function and Structure. *Trends Immunol.* *38*, 744–757.
293. Meyer, T.E., Coker, A.L., Sanderson, M., and Symanski, E. (2007). A case–control study of farming and prostate cancer in African-American and Caucasian men. *Occup. Environ. Med.* *64*, 155–160.
294. Modugno, F., Weissfeld, J.L., Trump, D.L., Zmuda, J.M., Shea, P., Cauley, J.A., and Ferrell, R.E. (2001). Allelic variants of aromatase and the androgen and estrogen receptors: toward a multigenic model of prostate cancer risk. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* *7*, 3092–3096.
295. Mogensen, T.H. (2009). Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.* *22*, 240–273, Table of Contents.
296. Mohamed, S.I.A., Jantan, I., and Haque, M.A. (2017). Naturally occurring immunomodulators with antitumor activity: An insight on their mechanisms of action. *Int. Immunopharmacol.* *50*, 291–304.
297. Molinié, B., and Georgel, P. (2009). Genetic and epigenetic regulations of prostate cancer by genistein. *Drug News Perspect.* *22*, 247–254.

298. Montani, C., Penza, M., Jeremic, M., Biasiotto, G., La Sala, G., De Felici, M., Ciana, P., Maggi, A., and Di Lorenzo, D. (2008). Genistein is an Efficient Estrogen in the Whole-Body throughout Mouse Development. *Toxicol. Sci.* *103*, 57–67.
299. Montani, C., Penza, M., Jeremic, M., Rando, G., Ciana, P., Maggi, A., La Sala, G., De Felici, M., and Di Lorenzo, D. (2009). Estrogen receptor-mediated transcriptional activity of genistein in the mouse testis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* *1163*, 475–477.
300. Moreira, A.C., Silva, A.M., Santos, M.S., and Sardão, V.A. (2014). Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* *143*, 61–71.
301. Morganti, G., Gianferrari, L., Cresseri, A., Arrigoni, G., and Lovati, G. (1956). RECHERCHES CLINICO-STATISTIQUES ET GÉNÉTIQUES SUR LES NÉOPLASIES DE LA VESSIE. *Hum. Hered.* *6*, 306–307.
302. Morrison, H., Savitz, D., Semenciw, R., Hulka, B., Mao, Y., Morison, D., and Wigle, D. (1993). Farming and prostate cancer mortality. *Am. J. Epidemiol.* *137*, 270–280.
303. Mullins, J.K., and Loeb, S. (2012). Environmental exposures and prostate cancer. *Urol. Oncol.* *30*, 216–219.
304. Murphy, B.C., Pienta, K.J., and Coffey, D.S. (1992). Effects of extracellular matrix components and dihydrotestosterone on the structure and function of human prostate cancer cells. *The Prostate* *20*, 29–41.
305. Murugesan, P., Muthusamy, T., Balasubramanian, K., and Arunakaran, J. (2008). Polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) inhibits testosterone biosynthesis and antioxidant enzymes in cultured rat Leydig cells. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* *25*, 447–454.
306. Nagao, T., Saito, Y., Usumi, K., Kuwagata, M., and Imai, K. (1999). Reproductive function in rats exposed neonatally to bisphenol A and estradiol benzoate. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* *13*, 303–311.
307. Nakayama, M., Bennett, C.J., Hicks, J.L., Epstein, J.I., Platz, E.A., Nelson, W.G., and De Marzo, A.M. (2003). Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection. *Am. J. Pathol.* *163*, 923–933.
308. Naslund, M.J., Strandberg, J.D., and Coffey, D.S. (1988). The role of androgens and estrogens in the pathogenesis of experimental nonbacterial prostatitis. *J. Urol.* *140*, 1049–1053.
309. Nef, S., Shipman, T., and Parada, L.F. (2000). A molecular basis for estrogen-induced cryptorchidism. *Dev. Biol.* *224*, 354–361.
310. Nellesmann, C., Dalgaard, M., Lam, H.R., and Vinggaard, A.M. (2003). The Combined Effects of Vinclozolin and Procymidone Do Not Deviate from Expected Additivity in Vitro and in Vivo. *Toxicol. Sci.* *71*, 251–262.

311. Nelles, J.L., Hu, W.-Y., and Prins, G.S. (2011). Estrogen action and prostate cancer. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 6, 437–451.
312. Nevalainen, M.T., Härkönen, P.L., Valve, E.M., Ping, W., Nurmi, M., and Martikainen, P.M. (1993). Hormone regulation of human prostate in organ culture. *Cancer Res.* 53, 5199–5207.
313. Nevalainen, M.T., Valve, E.M., Ingleton, P.M., and Härkönen, P.L. (1996). Expression and hormone regulation of prolactin receptors in rat dorsal and lateral prostate. *Endocrinology* 137, 3078–3088.
314. Nevalainen, M.T., Valve, E.M., Ingleton, P.M., Nurmi, M., Martikainen, P.M., and Harkonen, P.L. (1997). Prolactin and prolactin receptors are expressed and functioning in human prostate. *J. Clin. Invest.* 99, 618–627.
315. Newbold, R.R., Padilla-Banks, E., and Jefferson, W.N. (2006). Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. *Endocrinology* 147, S11-17.
316. Nguyen, D.P., Li, J., and Tewari, A.K. (2014). Inflammation and prostate cancer: the role of interleukin 6 (IL-6). *BJU Int.* 113, 986–992.
317. Ni, J., Cozzi, P., Hao, J., Duan, W., Graham, P., Kearsley, J., and Li, Y. (2014). Cancer stem cells in prostate cancer chemoresistance. *Curr. Cancer Drug Targets* 14, 225–240.
318. Nieman, K.M., Kenny, H.A., Penicka, C.V., Ladanyi, A., Buell-Gutbrod, R., Zillhardt, M.R., Romero, I.L., Carey, M.S., Mills, G.B., Hotamisligil, G.S., et al. (2011). Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat. Med.* 17, 1498–1503.
319. Nojima, D., Li, L.C., Dharia, A., Perinchery, G., Ribeiro-Filho, L., Yen, T.S., and Dahiya, R. (2001). CpG hypermethylation of the promoter region inactivates the estrogen receptor-beta gene in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 92, 2076–2083.
320. Ogawa, S., Taylor, J.A., Lubahn, D.B., Korach, K.S., and Pfaff, D.W. (1996). Reversal of sex roles in genetic female mice by disruption of estrogen receptor gene. *Neuroendocrinology* 64, 467–470.
321. Ohashi, K., Burkart, V., Flohé, S., and Kolb, H. (2000). Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor-4 complex. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* 164, 558–561.
322. Ohtake, F., Baba, A., Takada, I., Okada, M., Iwasaki, K., Miki, H., Takahashi, S., Kouzmenko, A., Nohara, K., Chiba, T., et al. (2007). Dioxin receptor is a ligand-dependent E3 ubiquitin ligase. *Nature* 446, 562–566.
323. Osório-Costa, F., Rocha, G.Z., Dias, M.M., and Carvalheira, J.B.C. (2009). Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and cancer. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 53, 213–226.

324. Ozeki, Y., Tsutsui, H., Kawada, N., Suzuki, H., Kataoka, M., Kodama, T., Yano, I., Kaneda, K., and Kobayashi, K. (2006). Macrophage scavenger receptor down-regulates mycobacterial cord factor-induced proinflammatory cytokine production by alveolar and hepatic macrophages. *Microb. Pathog.* *40*, 171–176.
325. Palapattu, G.S., Sutcliffe, S., Bastian, P.J., Platz, E.A., De Marzo, A.M., Isaacs, W.B., and Nelson, W.G. (2005). Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis* *26*, 1170–1181.
326. Palmer, J.R., Herbst, A.L., Noller, K.L., Boggs, D.A., Troisi, R., Titus-Ernstoff, L., Hatch, E.E., Wise, L.A., Strohsnitter, W.C., and Hoover, R.N. (2009). Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Environ. Health Glob. Access Sci. Source* *8*, 37.
327. Parsons, J.K., Newman, V.A., Mohler, J.L., Pierce, J.P., Flatt, S., and Marshall, J. (2008). Dietary modification in patients with prostate cancer on active surveillance: a randomized, multicentre feasibility study. *BJU Int.* *101*, 1227–1231.
328. Parveen, M., Zhu, Y., and Kiyama, R. (2009). Expression profiling of the genes responding to zearalenone and its analogues using estrogen-responsive genes. *FEBS Lett.* *583*, 2377–2384.
329. Pasquali, D., Staibano, S., Prezioso, D., Franco, R., Esposito, D., Notaro, A., De Rosa, G., Bellastella, A., and Sinisi, A.A. (2001). Estrogen receptor beta expression in human prostate tissue. *Mol. Cell. Endocrinol.* *178*, 47–50.
330. Patrawala, L., Calhoun, T., Schneider-Broussard, R., Li, H., Bhatia, B., Tang, S., Reilly, J.G., Chandra, D., Zhou, J., Claypool, K., et al. (2006). Highly purified CD44+ prostate cancer cells from xenograft human tumors are enriched in tumorigenic and metastatic progenitor cells. *Oncogene* *25*, 1696–1708.
331. Peiser, L., De Winther, M.P.J., Makepeace, K., Hollinshead, M., Coull, P., Plested, J., Kodama, T., Moxon, E.R., and Gordon, S. (2002). The class A macrophage scavenger receptor is a major pattern recognition receptor for *Neisseria meningitidis* which is independent of lipopolysaccharide and not required for secretory responses. *Infect. Immun.* *70*, 5346–5354.
332. Persson, B.-E., Kold Olesen, T., and Jensen, J.-K. (2009). Degarelix: a new approach for the treatment of prostate cancer. *Neuroendocrinology* *90*, 235–244.
333. Pileggi, C.A., Segovia, S.A., Markworth, J.F., Gray, C., Zhang, X.D., Milan, A.M., Mitchell, C.J., Barnett, M.P.G., Roy, N.C., Vickers, M.H., et al. (2016). Maternal conjugated linoleic acid supplementation reverses high-fat diet-induced skeletal muscle atrophy and inflammation in adult male rat offspring. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* *310*, R432–R439.
334. Planz, B., Wang, Q., Kirley, S.D., Lin, C.W., and McDougal, W.S. (1998). Androgen responsiveness of stromal cells of the human prostate: regulation of cell proliferation and keratinocyte growth factor by androgen. *J. Urol.* *160*, 1850–1855.

335. Poltorak, A., He, X., Smirnova, I., Liu, M.Y., Van Huffel, C., Du, X., Birdwell, D., Alejos, E., Silva, M., Galanos, C., et al. (1998). Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 282, 2085–2088.
336. Porta, C., Riboldi, E., and Sica, A. (2011). Mechanisms linking pathogens-associated inflammation and cancer. *Cancer Lett.* 305, 250–262.
337. Power, C., Kuh, D., and Morton, S. (2013). From developmental origins of adult disease to life course research on adult disease and aging: insights from birth cohort studies. *Annu. Rev. Public Health* 34, 7–28.
338. Prajapati, A., Rao, A., Patel, J., Gupta, S., and Gupta, S. (2014). A single low dose of cadmium exposure induces benign prostate hyperplasia like condition in rat: A novel benign prostate hyperplasia rodent model. *Exp. Biol. Med.* 239, 829–841.
339. Prins, G.S., Birch, L., and Greene, G.L. (1991). Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinology* 129, 3187–3199.
340. Prins, G.S., and Birch, L. (1995). The developmental pattern of androgen receptor expression in rat prostate lobes is altered after neonatal exposure to estrogen. *Endocrinology* 136, 1303–1314.
341. Prins, G.S., Birch, L., Couse, J.F., Choi, I., Katzenellenbogen, B., and Korach, K.S. (2001). Estrogen imprinting of the developing prostate gland is mediated through stromal estrogen receptor alpha: studies with alphaERKO and betaERKO mice. *Cancer Res.* 61, 6089–6097.
342. Prins, G.S., Birch, L., Tang, W.-Y., and Ho, S.-M. (2007). Developmental Estrogen Exposures Predispose to Prostate Carcinogenesis with Aging. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* 23, 374–382.
343. Prins, G.S. (2008). Endocrine disruptors and prostate cancer risk. *Endocr. Relat. Cancer* 15, 649–656.
344. Prins, G.S., Tang, W.-Y., Belmonte, J., and Ho, S.-M. (2008). Developmental exposure to bisphenol A increases prostate cancer susceptibility in adult rats: epigenetic mode of action is implicated. *Fertil. Steril.* 89, e41.
345. Prins, G.S., and Korach, K.S. (2008). The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids* 73, 233–244.
346. Prins, G.S., and Ho, S.-M. (2010). Early-life estrogens and prostate cancer in an animal model. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 1, 365–370.
347. Prins, G.S., Ye, S.-H., Birch, L., Ho, S., and Kannan, K. (2011). Serum bisphenol A pharmacokinetics and prostate neoplastic responses following oral and subcutaneous exposures in neonatal Sprague-Dawley rats. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* 31, 1–9.
348. Prins, G.S., Hu, W.-Y., Shi, G.-B., Hu, D.-P., Majumdar, S., Li, G., Huang, K., Nelles, J.L., Ho, S.-M., Walker, C.L., et al. (2014). Bisphenol A promotes human prostate stem-

progenitor cell self-renewal and increases in vivo carcinogenesis in human prostate epithelium. *Endocrinology* 155, 805–817.

349. Prins, G.S., Calderon-Gierszal, E.L., and Hu, W.-Y. (2015). Stem Cells as Hormone Targets That Lead to Increased Cancer Susceptibility. *Endocrinology* 156, 3451–3457.
350. Psaltopoulou, T., Kosti, R.I., Haidopoulos, D., Dimopoulos, M., and Panagiotakos, D.B. (2011). Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies. *Lipids Health Dis.* 10, 127.
351. Putz, O., Schwartz, C.B., Kim, S., LeBlanc, G.A., Cooper, R.L., and Prins, G.S. (2001a). Neonatal low- and high-dose exposure to estradiol benzoate in the male rat: I. Effects on the prostate gland. *Biol. Reprod.* 65, 1496–1505.
352. Putz, O., Schwartz, C.B., LeBlanc, G.A., Cooper, R.L., and Prins, G.S. (2001b). Neonatal Low- and High-Dose Exposure to Estradiol Benzoate in the Male Rat: II. Effects on Male Puberty and the Reproductive Tract. *Biol. Reprod.* 65, 1506–1517.
353. Putzi, M.J., and De Marzo, A.M. (2000). Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 56, 828–832.
354. Pylkkänen, L., Mäkelä, S., Valve, E., Härkönen, P., Toikkanen, S., and Santti, R. (1993). Prostatic dysplasia associated with increased expression of c-myc in neonatally estrogenized mice. *J. Urol.* 149, 1593–1601.
355. Qin, J., Liu, X., Laffin, B., Chen, X., Choy, G., Jeter, C.R., Calhoun-Davis, T., Li, H., Palapattu, G.S., Pang, S., et al. (2012). The PSA(-/lo) prostate cancer cell population harbors self-renewing long-term tumor-propagating cells that resist castration. *Cell Stem Cell* 10, 556–569.
356. Quignot, N., Desmots, S., Barouki, R., and Lemazurier, E. (2012). A comparison of two human cell lines and two rat gonadal cell primary cultures as in vitro screening tools for aromatase modulation. *Toxicol. Vitro Int. J. Publ. Assoc. BIBRA* 26, 107–118.
357. Rajput, S., and Wilber, A. (2010). Roles of inflammation in cancer initiation, progression, and metastasis. *Front. Biosci. Sch. Ed.* 2, 176–183.
358. Reiter, E., Hennuy, B., Bruyninx, M., Cornet, A., Klug, M., McNamara, M., Closset, J., and Hennen, G. (1999). Effects of pituitary hormones on the prostate. *The Prostate* 38, 159–165.
359. Rennert, H., Zeigler-Johnson, C.M., Addya, K., Finley, M.J., Walker, A.H., Spangler, E., Leonard, D.G.B., Wein, A., Malkowicz, S.B., and Rebbeck, T.R. (2005). Association of susceptibility alleles in ELAC2/HPC2, RNASEL/HPC1, and MSR1 with prostate cancer severity in European American and African American men. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 14, 949–957.

360. Rheinheimer, J., de Souza, B.M., Cardoso, N.S., Bauer, A.C., and Crispim, D. (2017). Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. *Metabolism*. *74*, 1–9.
361. Rich, A.R. (1979). On the frequency of occurrence of occult carcinoma of the prostate. *CA. Cancer J. Clin.* *29*, 115–119.
362. Richardson, G.D., Robson, C.N., Lang, S.H., Neal, D.E., Maitland, N.J., and Collins, A.T. (2004). CD133, a novel marker for human prostatic epithelial stem cells. *J. Cell Sci.* *117*, 3539–3545.
363. Richter, C.A., Birnbaum, L.S., Farabollini, F., Newbold, R.R., Rubin, B.S., Talsness, C.E., Vandenberg, J.G., Walser-Kuntz, D.R., and vom Saal, F.S. (2007a). In Vivo Effects of Bisphenol A in Laboratory Rodent Studies. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* *24*, 199–224.
364. Richter, C.A., Taylor, J.A., Ruhlen, R.L., Welshons, W.V., and Vom Saal, F.S. (2007b). Estradiol and Bisphenol A stimulate androgen receptor and estrogen receptor gene expression in fetal mouse prostate mesenchyme cells. *Environ. Health Perspect.* *115*, 902–908.
365. Ricke, W.A., Wang, Y., and Cunha, G.R. (2007). Steroid hormones and carcinogenesis of the prostate: the role of estrogens. *Differ. Res. Biol. Divers.* *75*, 871–882.
366. Ricke, W.A., McPherson, S.J., Bianco, J.J., Cunha, G.R., Wang, Y., and Risbridger, G.P. (2008). Prostatic hormonal carcinogenesis is mediated by in situ estrogen production and estrogen receptor alpha signaling. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* *22*, 1512–1520.
367. Risbridger, G., Wang, H., Young, P., Kurita, T., Wang, Y.Z., Lubahn, D., Gustafsson, J.A., Cunha, G., and Wong, Y.Z. (2001). Evidence that epithelial and mesenchymal estrogen receptor-alpha mediates effects of estrogen on prostatic epithelium. *Dev. Biol.* *229*, 432–442.
368. Risbridger, G.P., Bianco, J.J., Ellem, S.J., and McPherson, S.J. (2003). Oestrogens and prostate cancer. *Endocr. Relat. Cancer* *10*, 187–191.
369. Risbridger, G.P., Ellem, S.J., and McPherson, S.J. (2007). Estrogen action on the prostate gland: a critical mix of endocrine and paracrine signaling. *J. Mol. Endocrinol.* *39*, 183–188.
370. Rivas, F. (2010). In this Issue: Inflammation. *Cell* *140*, 755,757.
371. Roberts, D.L., Dive, C., and Renehan, A.G. (2010). Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu. Rev. Med.* *61*, 301–316.
372. Robert, G., Salagierski, M., Schalken, J.A., and Taille, A. de L. (2010). Inflammation et hyperplasie bénigne de la prostate : cause ou conséquence ?
/data/revues/11667087/v20i6/S1166708710001041/.
373. Rodríguez-González, G.L., Vega, C.C., Boeck, L., Vázquez, M., Bautista, C.J., Reyes-Castro, L.A., Saldaña, O., Lovera, D., Nathanielsz, P.W., and Zambrano, E. (2015). Maternal

- obesity and overnutrition increase oxidative stress in male rat offspring reproductive system and decrease fertility. *Int. J. Obes.* 2005 *39*, 549–556.
374. Rogan, W.J., Gladen, B.C., Hung, K.L., Koong, S.L., Shih, L.Y., Taylor, J.S., Wu, Y.C., Yang, D., Ragan, N.B., and Hsu, C.C. (1988). Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* *241*, 334–336.
375. Romero Otero, J., Garcia Gomez, B., Campos Juanatey, F., and Toujier, K.A. (2014). Prostate cancer biomarkers: an update. *Urol. Oncol.* *32*, 252–260.
376. Rosen, M.B., Wilson, V.S., Schmid, J.E., and Gray, L.E. (2005). Gene expression analysis in the ventral prostate of rats exposed to vinclozolin or procymidone. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* *19*, 367–379.
377. Rozet, F., Hennequin, C., Beauval, J.-B., Beuzeboc, P., Cormier, L., Fromont, G., Mongiat-Artus, P., Ouzzane, A., Ploussard, G., Azria, D., et al. (2016). Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Prog. En Urol.* *27*, S95–S143.
378. Rubin, B.S., and Soto, A.M. (2009). Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. *Mol. Cell. Endocrinol.* *304*, 55.
379. Ruder, A.M., Hein, M.J., Hopf, N.B., and Waters, M.A. (2014). Mortality among 24,865 workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) in three electrical capacitor manufacturing plants: a ten-year update. *Int. J. Hyg. Environ. Health* *217*, 176–187.
380. Ruffion, A., Al-Sakkaf, K.A., Brown, B.L., Eaton, C.L., Hamdy, F.C., and Dobson, P.R.M. (2003). The survival effect of prolactin on PC3 prostate cancer cells. *Eur. Urol.* *43*, 301–308.
381. Ruska, K.M., Sauvageot, J., and Epstein, J.I. (1998). Histology and cellular kinetics of prostatic atrophy. *Am. J. Surg. Pathol.* *22*, 1073–1077.
382. Russo, M., Russo, G.L., Daglia, M., Kasi, P.D., Ravi, S., Nabavi, S.F., and Nabavi, S.M. (2016). Understanding genistein in cancer: The “good” and the “bad” effects: A review. *Food Chem.* *196*, 589–600.
383. Rybak, A.P., He, L., Kapoor, A., Cutz, J.-C., and Tang, D. (2011). Characterization of sphere-propagating cells with stem-like properties from DU145 prostate cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta* *1813*, 683–694.
384. Safe, S., Wormke, M., and Samudio, I. (2000). Mechanisms of inhibitory aryl hydrocarbon receptor-estrogen receptor crosstalk in human breast cancer cells. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* *5*, 295–306.
385. Saffarini, C.M., McDonnell-Clark, E.V., Amin, A., Huse, S.M., and Boekelheide, K. (2015). Developmental Exposure to Estrogen Alters Differentiation and Epigenetic Programming in a Human Fetal Prostate Xenograft Model. *PLOS ONE* *10*, e0122290.
386. Saini, S. (2016). PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. *Cell. Oncol. Dordr.* *39*, 97–106.

387. Salian, S., Doshi, T., and Vanage, G. (2009a). Impairment in protein expression profile of testicular steroid receptor coregulators in male rat offspring perinatally exposed to Bisphenol A. *Life Sci.* 85, 11–18.
388. Salian, S., Doshi, T., and Vanage, G. (2009b). Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring. *Life Sci.* 85, 742–752.
389. Salomon, L. (2014). Le score de Gleason pour les nuls. *Prog. En Urol. - FMC* 24, F13–F15.
390. di Sant’Agnese, P.A. (1998). Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: An update. *The Prostate* 36, 74–79.
391. Sartori, D.A., and Chan, D.W. (2014). Biomarkers in prostate cancer: what’s new? *Curr. Opin. Oncol.* 26, 259–264.
392. Savolainen, S., Pakarainen, T., Huhtaniemi, I., Poutanen, M., and Mäkelä, S. (2007). Delay of Postnatal Maturation Sensitizes the Mouse Prostate to Testosterone-Induced Pronounced Hyperplasia. *Am. J. Pathol.* 171, 1013–1022.
393. Sawada, N., Iwasaki, M., Inoue, M., Itoh, H., Sasazuki, S., Yamaji, T., Shimazu, T., Tsugane, S., and Japan Public Health Center Based Prospective (JPHC) Study Group (2010). Plasma organochlorines and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: a nested case-control study. *Environ. Health Perspect.* 118, 659–665.
394. Schaid, D.J., McDonnell, S.K., Blute, M.L., and Thibodeau, S.N. (1998). Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 62, 1425–1438.
395. Schothorst, R.C., and van Egmond, H.P. (2004). Report from SCOOP task 3.2.10 “collection of occurrence data of Fusarium toxins in food and assessment of dietary intake by the population of EU member states”: Subtask: trichothecenes. *Toxicol. Lett.* 153, 133–143.
396. Schrager, S., and Potter, B.E. (2004). Diethylstilbestrol exposure. *Am. Fam. Physician* 69, 2395–2400.
397. Schröder, F.H., Hugosson, J., Roobol, M.J., Tammela, T.L.J., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., et al. (2009). Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N. Engl. J. Med.* 360, 1320–1328.
398. Schuurman, A.G., Goldbohm, R.A., Brants, H.A.M., and van den Brandt, P.A. (2002). A prospective cohort study on intake of retinol, vitamins C and E, and carotenoids and prostate cancer risk (Netherlands). *Cancer Causes Control CCC* 13, 573–582.
399. Schwartz, G.G., Hill, C.C., Oeler, T.A., Becich, M.J., and Bahnson, R.R. (1995). 1,25-Dihydroxy-16-ene-23-yne-vitamin D3 and prostate cancer cell proliferation in vivo. *Urology* 46, 365–369.
400. Sciarra, A., Mariotti, G., Gentile, V., Voria, G., Pastore, A., Monti, S., and Di Silverio, F. (2003). Neuroendocrine differentiation in human prostate tissue: is it detectable and treatable? *BJU Int.* 91, 438–445.

401. Seachrist, D.D., Bonk, K.W., Ho, S.-M., Prins, G.S., Soto, A.M., and Keri, R.A. (2016). A Review of the Carcinogenic Potential of Bisphenol A. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* 59, 167–182.
402. Selander, K.S., Brown, D.A., Sequeiros, G.B., Hunter, M., Desmond, R., Parpala, T., Risteli, J., Breit, S.N., and Jukkola-Vuorinen, A. (2007). Serum macrophage inhibitory cytokine-1 concentrations correlate with the presence of prostate cancer bone metastases. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 16, 532–537.
403. Selvakumar, K., Sheerin Banu, L., Krishnamoorthy, G., Venkataraman, P., Elumalai, P., and Arunakaran, J. (2011). Differential expression of androgen and estrogen receptors in PCB (Aroclor 1254)-exposed rat ventral prostate: Impact of alpha-tocopherol. *Exp. Toxicol. Pathol.* 63, 105–112.
404. Shah B, Sha D, Xie D, Mohler ER, 3ème, Berger JS. La relation entre le diabète, le syndrome métabolique et l'activité plaquettaire mesurée par le volume moyen de plaquettes: l'Enquête nationale sur l'évaluation de la santé et de la nutrition, 1999-2004. *Soins du diabète.* 2012; 35 : 1074-1078.
405. Shah, R., Mucci, N.R., Amin, A., Macoska, J.A., and Rubin, M.A. (2001). Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: neoplastic precursor or innocent bystander? *Am. J. Pathol.* 158, 1767–1773.
406. Shah, S.R., Freedland, S.J., Aronson, W.J., Kane, C.J., Presti, J.C., Amling, C.L., and Terris, M.K. (2009). Exposure to Agent Orange is a significant predictor of prostate-specific antigen (PSA)-based recurrence and a rapid PSA doubling time after radical prostatectomy. *BJU Int.* 103, 1168–1172.
407. Shao, B.-Z., Xu, Z.-Q., Han, B.-Z., Su, D.-F., and Liu, C. (2015). NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front. Pharmacol.* 6.
408. Shankar, E., Bhaskaran, N., MacLennan, G.T., Liu, G., Daneshgari, F., and Gupta, S. (2015). Inflammatory Signaling Involved in High-Fat Diet Induced Prostate Diseases. *J. Urol. Res.* 2.
409. Sharifi, N., Kawasaki, B.T., Hurt, E.M., and Farrar, W.L. (2006). Stem cells in prostate cancer: resolving the castrate-resistant conundrum and implications for hormonal therapy. *Cancer Biol. Ther.* 5, 901–906.
410. Shi, J., Zhao, W., Ying, H., Zhang, Y., Du, J., Chen, S., Li, J., and Shen, B. (2017). Estradiol inhibits NLRP3 inflammasome in fibroblast-like synoviocytes activated by lipopolysaccharide and adenosine triphosphate. *Int. J. Rheum. Dis.*
411. Shimizu, H., Ross, R.K., Bernstein, L., Yatani, R., Henderson, B.E., and Mack, T.M. (1991). Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br. J. Cancer* 63, 963–966.
412. Siddeek, B., Lakhdari, N., Inoubli, L., Paul-Bellon, R., Isnard, V., Thibault, E., Bongain, A., Chevallier, D., Repetto, E., Trabucchi, M., et al. (2016). Developmental

- epigenetic programming of adult germ cell death disease: Polycomb protein EZH2–miR-101 pathway. *Epigenomics* 8, 1459–1479.
413. Signoretti, S., and Loda, M. (2001). Estrogen Receptor β in Prostate Cancer. *Am. J. Pathol.* 159, 13–16.
414. Silverman, R.H. (2003). Implications for RNase L in prostate cancer biology. *Biochemistry (Mosc.)* 42, 1805–1812.
415. Simental, J.A., Sar, M., Lane, M.V., French, F.S., and Wilson, E.M. (1991). Transcriptional activation and nuclear targeting signals of the human androgen receptor. *J. Biol. Chem.* 266, 510–518.
416. Singh, R.P., Tyagi, A.K., Dhanalakshmi, S., Agarwal, R., and Agarwal, C. (2004). Grape seed extract inhibits advanced human prostate tumor growth and angiogenesis and upregulates insulin-like growth factor binding protein-3. *Int. J. Cancer* 108, 733–740.
417. Ślusarz, A., Jackson, G.A., Day, J.K., Shenouda, N.S., Bogener, J.L., Browning, J.D., Fritsche, K.L., MacDonald, R.S., Besch-Williford, C.L., and Lubahn, D.B. (2012). Aggressive Prostate Cancer Is Prevented in ER α KO Mice and Stimulated in ER β KO TRAMP Mice. *Endocrinology* 153, 4160–4170.
418. Smith, J.R., Freije, D., Carpten, J.D., Grönberg, H., Xu, J., Isaacs, S.D., Brownstein, M.J., Bova, G.S., Guo, H., Bujnovszky, P., et al. (1996). Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 274, 1371–1374.
419. Sohoni, P., and Sumpter, J.P. (1998). Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *J. Endocrinol.* 158, 327–339.
420. Sokoll, L.J., Sanda, M.G., Feng, Z., Kagan, J., Mizrahi, I.A., Broyles, D.L., Partin, A.W., Srivastava, S., Thompson, I.M., Wei, J.T., et al. (2010). A Prospective, Multicenter, NCI EDNRN Study of [-2]proPSA: Improving Prostate Cancer Detection and Correlating with Cancer Aggressiveness. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 19, 1193–1200.
421. Song, C., Kanthasamy, A., Anantharam, V., Sun, F., and Kanthasamy, A.G. (2010). Environmental Neurotoxic Pesticide Increases Histone Acetylation to Promote Apoptosis in Dopaminergic Neuronal Cells: Relevance to Epigenetic Mechanisms of Neurodegeneration. *Mol. Pharmacol.* 77, 621–632.
422. Song, C., Kanthasamy, A., Jin, H., Anantharam, V., and Kanthasamy, A.G. (2011). Paraquat induces epigenetic changes by promoting histone acetylation in cell culture models of dopaminergic degeneration. *Neurotoxicology* 32, 586–595.
423. Stacewicz-Sapuntzakis, M., Borthakur, G., Burns, J.L., and Bowen, P.E. (2008). Correlations of dietary patterns with prostate health. *Mol. Nutr. Food Res.* 52, 114–130.
424. Steiner, G.E., Newman, M.E., Paikl, D., Stix, U., Memaran-Dagda, N., Lee, C., and Marberger, M.J. (2003a). Expression and function of pro-inflammatory interleukin IL-17 and

- IL-17 receptor in normal, benign hyperplastic, and malignant prostate. *The Prostate* 56, 171–182.
425. Steiner, G.E., Stix, U., Handisurya, A., Willheim, M., Haitel, A., Reithmayr, F., Paikl, D., Ecker, R.C., Hrachowitz, K., Kramer, G., et al. (2003b). Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* 83, 1131–1146.
426. Stouder, C., and Paoloni-Giacobino, A. (2011). Specific transgenerational imprinting effects of the endocrine disruptor methoxychlor on male gametes. *Reprod. Camb. Engl.* 141, 207–216.
427. Sun, J., Hsu, F.-C., Turner, A.R., Zheng, S.L., Chang, B.-L., Liu, W., Isaacs, W.B., and Xu, J. (2006). Meta-analysis of association of rare mutations and common sequence variants in the MSR1 gene and prostate cancer risk. *The Prostate* 66, 728–737.
428. Susiarjo, M., Sasson, I., Mesaros, C., and Bartolomei, M.S. (2013). Bisphenol A Exposure Disrupts Genomic Imprinting in the Mouse. *PLOS Genet.* 9, e1003401.
429. Suzuki, H., Okihara, K., Miyake, H., Fujisawa, M., Miyoshi, S., Matsumoto, T., Fujii, M., Takihana, Y., Usui, T., Matsuda, T., et al. (2008). Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J. Urol.* 180, 921–927.
430. Swedenborg, E., Rüegg, J., Mäkelä, S., and Pongratz, I. (2009). Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement in metabolic disorders. *J. Mol. Endocrinol.* 43, 1–10.
431. Tang, W., Morey, L.M., Cheung, Y.Y., Birch, L., Prins, G.S., and Ho, S. (2012). Neonatal exposure to estradiol/bisphenol A alters promoter methylation and expression of Nsbp1 and Hpcal1 genes and transcriptional programs of Dnmt3a/b and Mbd2/4 in the rat prostate gland throughout life. *Endocrinology* 153, 42–55.
432. Tannock, I.F., Osoba, D., Stockler, M.R., Ernst, D.S., Neville, A.J., Moore, M.J., Armitage, G.R., Wilson, J.J., Venner, P.M., Coppin, C.M., et al. (1996). Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 14, 1756–1764.
433. Tannock, I.F., de Wit, R., Berry, W.R., Horti, J., Pluzanska, A., Chi, K.N., Oudard, S., Théodore, C., James, N.D., Turesson, I., et al. (2004). Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 351, 1502–1512.
434. Tarapore, P., Ying, J., Ouyang, B., Burke, B., Bracken, B., and Ho, S.-M. (2014). Exposure to bisphenol A correlates with early-onset prostate cancer and promotes centrosome amplification and anchorage-independent growth in vitro. *PLoS One* 9, e90332.

435. Tena-Sempere, M., Navarro, J., Pinilla, L., González, L.C., Huhtaniemi, I., and Aguilar, E. (2000). Neonatal exposure to estrogen differentially alters estrogen receptor alpha and beta mRNA expression in rat testis during postnatal development. *J. Endocrinol.* *165*, 345–357.
436. Teng, Y., Manavalan, T.T., Hu, C., Medjakovic, S., Jungbauer, A., and Klinge, C.M. (2013). Endocrine disruptors fludioxonil and fenhexamid stimulate miR-21 expression in breast cancer cells. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* *131*, 71–83.
437. Tenover, J.L. (1999). Testosterone replacement therapy in older adult men. *Int. J. Androl.* *22*, 300–306.
438. Theyer, G., Kramer, G., Assmann, I., Sherwood, E., Preinfalk, W., Marberger, M., Zechner, O., and Steiner, G.E. (1992). Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* *66*, 96–107.
439. Thomas, S.M., and Brugge, J.S. (1997). Cellular functions regulated by Src family kinases. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* *13*, 513–609.
440. Tilghman, S.L., Bratton, M.R., Segar, H.C., Martin, E.C., Rhodes, L.V., Li, M., McLachlan, J.A., Wiese, T.E., Nephew, K.P., and Burow, M.E. (2012). Endocrine disruptor regulation of microRNA expression in breast carcinoma cells. *PLoS One* *7*, e32754.
441. Tokar, E.J., Benbrahim-Tallaa, L., Ward, J.M., Lunn, R., Sams, R.L., and Waalkes, M.P. (2010). Cancer in experimental animals exposed to arsenic and arsenic compounds. *Crit. Rev. Toxicol.* *40*, 912–927.
442. Tong, M.-H., Mitchell, D., Evanoff, R., and Griswold, M.D. (2011). Expression of Mirlet7 Family MicroRNAs in Response to Retinoic Acid-Induced Spermatogonial Differentiation in Mice. *Biol. Reprod.* *85*, 189–197.
443. Tomlins, S.A., Day, J.R., Lonigro, R.J., Hovelson, D.H., Siddiqui, J., Kunju, L.P., Dunn, R.L., Meyer, S., Hodge, P., Groskopf, J., et al. (2016). Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur. Urol.* *70*, 45–53.
444. Toppari, J. (2008). Environmental endocrine disruptors. *Sex. Dev. Genet. Mol. Biol. Evol. Endocrinol. Embryol. Pathol. Sex Determin. Differ.* *2*, 260–267.
445. Tostain, J., Rossi, D., and Martin, P.M. (2004). [Physiology of androgens in adult men]. *Progres En Urol. J. Assoc. Francaise Urol. Soc. Francaise Urol.* *14*, 639–660.
446. Treas, J., Tyagi, T., and Singh, K.P. (2013). Chronic exposure to arsenic, estrogen, and their combination causes increased growth and transformation in human prostate epithelial cells potentially by hypermethylation-mediated silencing of MLH1. *The Prostate* *73*, 1660–1672.
447. Tsujimoto, Y., Takayama, H., Nonomura, N., Okuyama, A., and Aozasa, K. (2002). Postatrophic hyperplasia of the prostate in Japan: histologic and immunohistochemical features and p53 gene mutation analysis. *The Prostate* *52*, 279–287.

448. Tsujimoto, Y., Takakuwa, T., Takayama, H., Nishimura, K., Okuyama, A., Aozasa, K., and Nonomura, N. (2004). In situ shortening of CAG repeat length within the androgen receptor gene in prostatic cancer and its possible precursors. *The Prostate* 58, 283–290.
449. Turati, F., Rossi, M., Pelucchi, C., Levi, F., and La Vecchia, C. (2015). Fruit and vegetables and cancer risk: a review of southern European studies. *Br. J. Nutr.* 113 *Suppl* 2, S102-110.
450. Untergasser, G., Rumpold, H., Plas, E., Witkowski, M., and Berger, P. (2001). Seminal plasma factors induce in vitro PRL secretion in smooth muscle cells of the human prostate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 5577–5584.
451. Uzumcu, M., Zama, A.M., and Oruc, E. (2012). Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: Gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod. Domest. Anim. Zuchthyg.* 47, 338–347.
452. Valeri, A., Briollais, L., Azzouzi, R., Fournier, G., Mangin, P., Berthon, P., Cussenot, O., and Demenais, F. (2003). Segregation Analysis of Prostate Cancer in France: Evidence for Autosomal Dominant Inheritance and Residual Brother-brother Dependence. *Ann. Hum. Genet.* 67, 125–137.
453. Valkenburg, K.C., and Williams, B.O. (2011). Mouse models of prostate cancer. *Prostate Cancer* 2011, 895238.
454. Vandenberg, L.N., Maffini, M.V., Sonnenschein, C., Rubin, B.S., and Soto, A.M. (2009). Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr. Rev.* 30, 75–95.
455. Vandebos, F., Chevallier, D., and Michiels, J.-F. (2004). Cancers de la prostate: classification histopathologique. *ONCOLOGIE* 6, 385–393.
456. Vander Griend, D.J., Karthaus, W.L., Dalrymple, S., Meeker, A., DeMarzo, A.M., and Isaacs, J.T. (2008). The role of CD133 in normal human prostate stem cells and malignant cancer-initiating cells. *Cancer Res.* 68, 9703–9711.
457. Van Maele-Fabry, G., Libotte, V., Willems, J., and Lison, D. (2006). Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes Control CCC* 17, 353–373.
458. Verhagen, A.P., Aalders, T.W., Ramaekers, F.C., Debruyne, F.M., and Schalken, J.A. (1988). Differential expression of keratins in the basal and luminal compartments of rat prostatic epithelium during degeneration and regeneration. *The Prostate* 13, 25–38.
459. Vermeulen, A., Kaufman, J.M., Goemaere, S., and van Pottelberg, I. (2002). Estradiol in elderly men. *Aging Male Off. J. Int. Soc. Study Aging Male* 5, 98–102.
460. Vezina, C.M., Lin, T.-M., and Peterson, R.E. (2009). AHR signaling in prostate growth, morphogenesis, and disease. *Biochem. Pharmacol.* 77, 566–576.

461. Villers, A., Soulié, M., and Culine, S. (2004). Épidémiologie et dépistage du cancer de la prostate. *ONCOLOGIE* 6, 245–250.
462. Visvader, J.E. (2011). Cells of origin in cancer. *Nature* 469, 314–322.
463. Vivanco, I., and Sawyers, C.L. (2002). The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2, 489–501.
464. Vlaeminck-Guillem, V., Ruffion, A., André, J., Devonec, M., and Paparel, P. (2010). Urinary Prostate Cancer 3 Test: Toward the Age of Reason? *Urology* 75, 447–453.
465. Walker, C.L., and Ho, S. (2012). Developmental reprogramming of cancer susceptibility. *Nat. Rev. Cancer* 12.
1. Walker, W.H., and Cheng, J. (2005). FSH and testosterone signaling in Sertoli cells. *Reprod. Camb. Engl.* 130, 15–28.
 2. Walsh, P.C. (2005). Hedgehog Signalling in Prostate Regeneration, Neoplasia and Metastasis. *J. Urol.* 173, 1169.
 3. Wang, Y., Hao, C., Fu, B., Liu, W., Zhou, X., Zeng, T., Guo, J., and Wang, G. (2015). A novel method to identify and isolate proliferative inflammatory atrophy (PIA) clusters and to extract high-quality PIA RNA. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 8, 3987–3993.
 4. Warita, K., Mitsuhashi, T., Sugawara, T., Tabuchi, Y., Tanida, T., Wang, Z.-Y., Matsumoto, Y., Yokoyama, T., Kitagawa, H., Miki, T., et al. (2010). Direct effects of diethylstilbestrol on the gene expression of the cholesterol side-chain cleavage enzyme (P450scc) in testicular Leydig cells. *Life Sci.* 87, 281–285
 5. Weihua, Z., Makela, S., Andersson, L.C., Salmi, S., Saji, S., Webster, J.I., Jensen, E.V., Nilsson, S., Warner, M., and Gustafsson, J.A. (2001). A role for estrogen receptor beta in the regulation of growth of the ventral prostate. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 6330–6335.
 6. Weisberg, S.P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R.L., and Ferrante, A.W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 112, 1796–1808.
 7. Weisburger, J.H. (2000). Eat to live, not live to eat. *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif* 16, 767–773.
 8. Wennbo, H., Kindblom, J., Isaksson, O.G., and Törnell, J. (1997). Transgenic mice overexpressing the prolactin gene develop dramatic enlargement of the prostate gland. *Endocrinology* 138, 4410–4415.
 9. Wernert, N., Seitz, G., and Achtstätter, T. (1987). Immunohistochemical investigation of different cytokeratins and vimentin in the prostate from the fetal period up to adulthood and in prostate carcinoma. *Pathol. Res. Pract.* 182, 617–626.
 10. Wernert, N., Kern, L., Heitz, P., Bonkhoff, H., Goebbels, R., Seitz, G., Inniger, R., Remberger, K., and Dhom, G. (1990). Morphological and immunohistochemical

investigations of the utriculus prostaticus from the fetal period up to adulthood. *The Prostate* 17, 19–30.

11. Wetherill, Y.B., Akingbemi, B.T., Kanno, J., McLachlan, J.A., Nadal, A., Sonnenschein, C., Watson, C.S., Zoeller, R.T., and Belcher, S.M. (2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* 24, 178–198.
12. Who. Global status report on noncommunicable diseases 2014. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> (2014).
13. Wisniewski, A.B., Klein, S.L., Lakshmanan, Y., and Gearhart, J.P. (2003). Exposure to genistein during gestation and lactation demasculinizes the reproductive system in rats. *J. Urol.* 169, 1582–1586.
14. Wolf, C., Lambright, C., Mann, P., Price, M., Cooper, R.L., Ostby, J., and Gray, L.E. (1999). Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol. Ind. Health* 15, 94–118.
15. Wolin, K.Y., Carson, K., and Colditz, G.A. (2010). Obesity and cancer. *The Oncologist* 15, 556–565.
16. Wolstenholme, J.T., Goldsby, J.A., and Rissman, E.F. (2013). Transgenerational effects of prenatal bisphenol A on social recognition. *Horm. Behav.* 64, 833–839.
17. Wong, C., Kelce, W.R., Sar, M., and Wilson, E.M. (1995). Androgen receptor antagonist versus agonist activities of the fungicide vinclozolin relative to hydroxyflutamide. *J. Biol. Chem.* 270, 19998–20003.
18. Wu Ct, null, and Morris, J.R. (2001). Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science* 293, 1103–1105.
19. Wu, K., Spiegelman, D., Hou, T., Albanes, D., Allen, N.E., Berndt, S.I., van den Brandt, P.A., Giles, G.G., Giovannucci, E., Goldbohm, R.A., et al. (2016). Associations between unprocessed red and processed meat, poultry, seafood and egg intake and the risk of prostate cancer: A pooled analysis of 15 prospective cohort studies. *Int. J. Cancer* 138, 2368–2382.
20. Xu, J., Zheng, S.L., Komiya, A., Mychaleckyj, J.C., Isaacs, S.D., Hu, J.J., Sterling, D., Lange, E.M., Hawkins, G.A., Turner, A., et al. (2002). Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nat. Genet.* 32, 321–325.
21. Xu, J., Zheng, S.L., Komiya, A., Mychaleckyj, J.C., Isaacs, S.D., Chang, B., Turner, A.R., Ewing, C.M., Wiley, K.E., Hawkins, G.A., et al. (2003). Common sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Am. J. Hum. Genet.* 72, 208–212.

22. Xu, X., Kreye, E., Kuo, C.B., and Walker, A.M. (2001). A molecular mimic of phosphorylated prolactin markedly reduced tumor incidence and size when DU145 human prostate cancer cells were grown in nude mice. *Cancer Res.* *61*, 6098–6104.
23. Xu, X., Dong, F., Yang, Y., Wang, Y., Wang, R., and Shen, X. (2015). Sex-specific effects of long-term exposure to bisphenol-A on anxiety- and depression-like behaviors in adult mice. *Chemosphere* *120*, 258–266.
24. Xu, Y., Tokar, E.J., Person, R.J., Orihuela, R.G., Ngalame, N.N.O., and Waalkes, M.P. (2013). Recruitment of normal stem cells to an oncogenic phenotype by noncontiguous carcinogen-transformed epithelia depends on the transforming carcinogen. *Environ. Health Perspect.* *121*, 944–950.
25. Xue, Y., Verhofstad, A., Lange, W., Smedts, F., Debruyne, F., de la Rosette, J., and Schalken, J. (1997). Prostatic neuroendocrine cells have a unique keratin expression pattern and do not express Bcl-2: cell kinetic features of neuroendocrine cells in the human prostate. *Am. J. Pathol.* *151*, 1759–1765.
26. Xue, Y., Smedts, F., Debruyne, F.M., de la Rosette, J.J., and Schalken, J.A. (1998). Identification of intermediate cell types by keratin expression in the developing human prostate. *The Prostate* *34*, 292–301.
27. Xue, Y., Wang, H., Du, M., and Zhu, M.-J. (2014). Maternal obesity induces gut inflammation and impairs gut epithelial barrier function in nonobese diabetic mice. *J. Nutr. Biochem.* *25*, 758–764.
28. Yan, L., and Spitznagel, E.L. (2005). Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men. *Int. J. Cancer* *117*, 667–669.
29. Yang, C.-Y., Chang, C.-C., and Chiu, H.-F. (2008). Does arsenic exposure increase the risk for prostate cancer? *J. Toxicol. Environ. Health A* *71*, 1559–1563.
30. Yang, J., Zhang, Y., Wang, Y., and Cui, S. (2007a). Toxic effects of zearalenone and alpha-zearalenol on the regulation of steroidogenesis and testosterone production in mouse Leydig cells. *Toxicol. Vitro Int. J. Publ. Assoc. BIBRA* *21*, 558–565.
31. Yang, J.Y., Wang, G.X., Liu, J.L., Fan, J.J., and Cui, S. (2007b). Toxic effects of zearalenone and its derivatives alpha-zearalenol on male reproductive system in mice. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* *24*, 381–387.
32. Yang, R.M., Naitoh, J., Murphy, M., Wang, H.J., Phillipson, J., deKernion, J.B., Loda, M., and Reiter, R.E. (1998). Low p27 expression predicts poor disease-free survival in patients with prostate cancer. *J. Urol.* *159*, 941–945.
33. Yeretssian, G., Labbé, K., and Saleh, M. (2008). Molecular regulation of inflammation and cell death. *Cytokine* *43*, 380–390.
34. Yu, W.J., Lee, B.J., Nam, S.Y., Ahn, B., Hong, J.T., Do, J.C., Kim, Y.C., Lee, Y.S., and Yun, Y.W. (2004). Reproductive disorders in pubertal and adult phase of the male rats exposed to vinclozolin during puberty. *J. Vet. Med. Sci.* *66*, 847–853.

35. Yun, E.-J., Zhou, J., Lin, C.-J., Hernandez, E., Fazli, L., Gleave, M., and Hsieh, J.-T. (2016). Targeting Cancer Stem Cells in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* *22*, 670–679.
36. Zendedel, A., Mönnink, F., Hassanzadeh, G., Zaminy, A., Ansar, M.M., Habib, P., Slowik, A., Kipp, M., and Beyer, C. (2017). Estrogen Attenuates Local Inflammation Expression and Activation after Spinal Cord Injury. *Mol. Neurobiol.*
37. Zheng, S.L., Augustsson-Bälter, K., Chang, B., Hedelin, M., Li, L., Adami, H.-O., Bensen, J., Li, G., Johnsson, J.-E., Turner, A.R., et al. (2004). Sequence variants of toll-like receptor 4 are associated with prostate cancer risk: results from the Cancer Prostate in Sweden Study. *Cancer Res.* *64*, 2918–2922
38. Zhu, Y., Mapuskar, K.A., Marek, R.F., Xu, W., Lehmler, H.-J., Robertson, L.W., Hornbuckle, K.C., Spitz, D.R., and Aykin-Burns, N. (2013). A new player in environmentally induced oxidative stress: polychlorinated biphenyl congener, 3,3'-dichlorobiphenyl (PCB11). *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* *136*, 39–50.
39. Zhu, Y.-S. (2005). Molecular Basis of Steroid Action in the Prostate. *Cellscience* *1*, 27–55.
40. Zhu, Y.-S., and Sun, G.-H. (2005). 5 α -Reductase Isozymes in the Prostate. *J. Med. Sci. Taipei Taiwan* *25*, 1–12.
41. Zhu, X., Leav, I., Leung, Y.-K., Wu, M., Liu, Q., Gao, Y., McNeal, J.E., and Ho, S.-M. (2004). Dynamic regulation of estrogen receptor-beta expression by DNA methylation during prostate cancer development and metastasis. *Am. J. Pathol.* *164*, 2003–2012.
42. Zinedine, A., Soriano, J.M., Moltó, J.C., and Mañes, J. (2007). Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: an oestrogenic mycotoxin. *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* *45*, 1–18.
43. Zondek, T., Mansfield, M.D., Attree, S.L., and Zondek, L.H. (1986). Hormone levels in the foetal and neonatal prostate. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* *112*, 447–456.

Résumé de la thèse

Les maladies chroniques de l'adulte (maladies cardiovasculaires, cancers, maladies respiratoires et diabète) tuent chaque année dans le monde 38 millions de personnes dont 16 millions avant l'âge de 70 ans. Jusqu'aux années 1990, l'origine de ces pathologies étaient associée au style de vie de l'individu : consommation de tabac, d'alcool, inactivité physique et/ou régime alimentaire déséquilibré. Depuis l'élaboration du concept de DOHaD, identifiant les origines développementales de la santé et des maladies, de nombreuses données montrent que les maladies chroniques de l'adulte ont, en partie, une origine très précoce pendant la période péri conceptionnelle (*in utero*, premières années de la vie). L'exposition, à cette période, à des déséquilibres alimentaires, des toxiques, des produits chimiques synthétiques perturbant les hormones endogènes (perturbateurs endocriniens, PEs) impacterait l'organisme en développement via des modifications épigénétiques qui retiennent la mémoire des facteurs environnementaux auxquels sont soumis les individus. Toutefois, les phénotypes et les mécanismes impliqués sont encore loin d'être décryptés. Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressée aux effets développementaux sur la prostate. En effet, le cancer de la prostate (CaP) est la deuxième cause de cancer et la 5^e cause de mort par cancer dans le monde. Les données de la littérature montrent que les déséquilibres alimentaires (régime riche en graisse, HFD) et les PEs œstrogène-mimétiques sont des facteurs de risque pour ce cancer chez l'individu adulte.

Nous avons développé un modèle expérimental de rats (jeunes adultes, 90 jours post-natal) exposés pendant la gestation jusqu'au sevrage à un HFD (60% de graisses), ou à un estrogène (estradiol benzoate, EB) pendant la période néonatale, ou bien à la combinaison des deux, pour explorer les effets sur la prostate (lobe ventral). L'exposition péri natale à l'EB ou à la combinaison EB+HFD diminue le poids de la prostate adulte. Cette anomalie est associée à une inflammation de la prostate modérée (HFD), importante (EB) ou massive (EB+HFD). L'infiltrat est composé essentiellement de macrophages et de lymphocytes T. Cette inflammation est associée à une augmentation dans la prostate du taux de cytokines pro-inflammatoires TNF α , CCL2/MCP1 (EB) mais aussi IL-6 (EB+HFD) ainsi qu'à une dérégulation de l'inflammasome NLRP3. NLRP3 est activé de façon chronique puisque l'on observe une sur expression de ses substrats IL-1b et IL-18.

En conclusion, nous montrons que l'exposition péri conception à un estrogène ou à la combinaison HFD+EB programme des lésions prostatiques chez l'animal adulte. Chez l'homme, il est suggéré que des lésions inflammatoires chroniques (atrophie proliférative inflammatoire) seraient, comme pour d'autres organes, une première étape vers le début de la carcinogenèse. Ainsi, notre modèle expérimental permettrait l'étude des étapes précoces de la tumorigenèse prostatique.

Abstract

Non-communicable diseases (NCDs) including cardiovascular diseases, cancers, respiratory diseases and diabetes kill 38 million people worldwide every year, 16 million of them before the age of 70. Until the 1990s, the origin of these pathologies was associated with the lifestyle of the individual: consumption of tobacco, alcohol, physical inactivity and an unbalanced diet. Since the development of the concept of DOHaD, identifying the developmental origins of health and disease, number of evidence showed that NCDs have, in part, an early origin during the peri-conception period (*in utero*, first years of life). Exposure during this period to food imbalances, toxic chemicals, synthetic chemicals disrupting endogenous hormones (endocrine disruptors, EDCs) may impact the developing body through epigenetic changes imprinted by the environmental factors to which individuals are exposed. However, the phenotypes and mechanisms involved are still far from being decrypted. During this thesis, we focused on developmental effects on the prostate. In fact, prostate cancer (PCa) is the second leading cause of cancer and the fifth leading cause of death by cancer in the world. Data from the literature shows that dietary imbalances (High Fat Diet, HFD) and estrogen-like EDCs are risk factors for this cancer.

We developed an experimental model of rats (young adults, 90 days postnatal) exposed during pregnancy until weaning to HFD (60% fat), or estrogen (estradiol benzoate, EB) during the neonatal period, or a combination of both, to explore the effects on the prostate (ventral lobe). Peri-natal exposure to EB or EB + HFD reduces the weight of the adult prostate. This abnormality is associated with low (HFD), moderate (EB) or massive (EB + HFD) prostate inflammation. The infiltrate is composed mainly of macrophages and T lymphocytes. This inflammation is associated with an increase in the prostate of pro-inflammatory cytokine TNF α , CCL2 / MCP1 (EB) but also IL-6 (EB + HFD) as well as a deregulation of the NLRP3 inflammasome. NLRP3 is chronically activated since its substrates IL-1b and IL-18 were over expressed.

In conclusion, we show that peri-conception exposure to an estrogen or HFD + EB combination programs prostatic lesions in adult animals. In men, it is suggested that chronic inflammatory lesions (proliferative inflammatory atrophy) would, as for other organs, be a first step towards the onset of carcinogenesis. Thus, our experimental model is relevant for the study of the early stages of prostatic tumorigenesis.