

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Blida- 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences Biologiques

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master 2

Option : Biologie et physiologie de la reproduction

Thème

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

Présenté par :

Soutenu le : 15/07/2021

SELLAS Nourhane

Devant le jury:

Mr. Bessaad M. A.	Maître de conférences A	U. Blida-1	Président du jury
Mme. Benazouz F.	Maître assistante A	U. Blida-1	Examinatrice
Mr.Larbi Doukara K.	Maître de conférences A	U. Blida-1	Promoteur

Année : 2020/2021

Remerciements

Avant tout je remercie " Allah" le tout puissant qui m'a aidé et m'a donnée la force et la volonté à réaliser ce modeste travail.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Monsieur BESSAAD Mohamed el Amine pour avoir accepté de présider le jury.

Je tiens à remercier également Madame BENAZOUZ Fella pour avoir accepté d'examiner le travail.

J'adresse mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance à Monsieur LARBI DOUKARA Kamel pour son encadrement, sa confiance, sa disponibilité, ses conseils, son encouragement qui m'ont permis de mener à bien cette étude, et pour son grand soutien.

Dédicace

Tout au début, je tiens à remercier le bon dieu de m'avoir donné du courage et de patience afin de réaliser ce modeste travail que je dédie à :

Ma précieuse Mère SAÏDA, la bien-aimée de mon cœur qui m'a appris à être une femme courageuse, m'a tellement aidée dans mon étude avec les sacrifices que j'ai faits pour mon éducation, ma confiance, mon amour et ne pas abandonner.

Mon cher Père SAMI, mon soutien, et ma source de bonheur, qui m'a assuré de réussir à faire tous les efforts nécessaires avec amour.

À MON Mari SLIM, c'était ma plus grande motivation.

Que Dieu les protège et me donne la force pour que je puisse leurs rendre un petit peu de leurs biens faits.

À mes chères sœurs, Hanane, Nessma et Ikram, Inchallah avec pleins de succès, courage.

À mes deuxièmes parents Fethi et Rawdha, merci pour votre soutien et votre grand amour, et à mon frère Seif.

À mes tantes, Kenza, Nacira et Nassima, merci de m'avoir soutenu et de me partager mes joies et mes peines, qui ont fait de moi ce que je suis Aujourd'hui.

À ma sœur Ibtissem, merci pour ton soutien et ton amour.

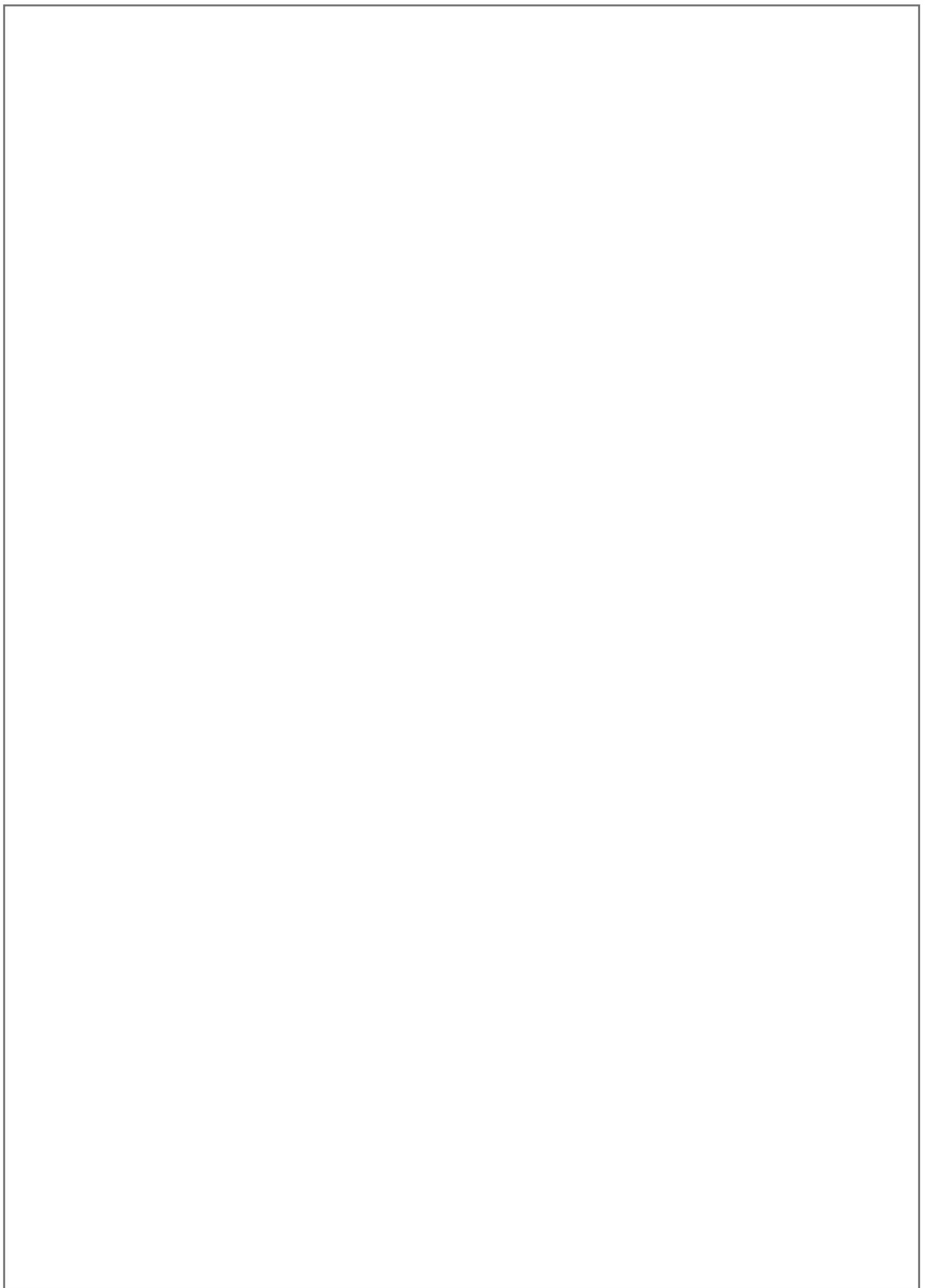
À mes frères Tahar, Abd El Nour et ma sœur Sérine, InChallah avec pleins de succès, aussi.

À mes amies Rania, Sarah, Sabrina et à tous ceux qui m'aime.

Sommaire

Introduction :	1
I. Tractus Génital mâle	2
1. Anatomie :	2
a. Généralités :	2
b. La prostate :	2
2. Composition histologique :	4
a. Epithélium prostatique :	5
b. Stroma prostatique :	5
c. Interaction épithélium-mésenchyme :	5
3. Fonctions prostatiques :	5
I. Cancer de la prostate	6
1. Données épidémiologie :	6
2. Origine du cancer de la prostate :	6
3. Facteur de risque de cancer de la prostate :	7
4. Symptôme du cancer de la prostate :	9
6. La classification du cancer :	11
a. La classification TNM :	11
b. La gradation et le score de Gleason :	13
7. Traitements du cancer de la prostate :	14
a. La prostatectomie radicale.....	14
b. La radiothérapie :.....	14
La radiothérapie externe	14
La curiethérapie :	14
c. L'hormonothérapie :	14
d. La chimiothérapie :.....	16
III. L'équilibre Nutritionnel :	17
1. Généralités :	17
2. Les graisses alimentaires :	17
3. Produits laitiers, calcium :	17
Plusieurs études ont identifié une forte relation entre une consommation élevée de produits laitiers et le risque du cancer de la prostate. 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 <i>al.</i> , 2006).	17
6. Fruits et légumes :	18
7. Thé vert :.....	19
8. Minéraux et vitamines :	19

9. La consommation de viandes rouges :.....	19
V. Matériel et Méthodes :	22
1. Le toucher rectal :	22
2. Le dosage du PSA (Antigène Prostatique Spécifique) :	23
3. La Biopsie prostatique « BP » :	24
4. Les examens du bilan d’extension :.....	26
A. Echographie Prostatique :	26
B. Tomodensitométrie (TDM) « abdominopelvienne » ou scanner	28
D. La scintigraphie osseuse :	30
VI. Résultats et discussion :	32
VII. Conclusion :	43
Références Bibliographiques :	45



Liste des figures :

Figure 1 : Structure de l'appareil reproducteur chez l'homme.....	2
Figure 2 : Localisation de la prostate dans le carrefour uro-génital.....	3
Figure 3 : Anatomie zonale de la prostate.....	4
Figure 4 : Histologie d'une glande prostatique : les différents types cellulaires constituant la glande prostatique sont représentés avec les marqueurs spécifiques à chaque type cellulaire.....	4
Figure 5 : Incidence des cancers chez les hommes en Algérie.....	6
Figure 6 : Cancer le plus fréquent chez l'homme dans les différents pays du monde.....	8
Figure 7 : Les stades du cancer de la prostate.....	11
Figure 8 : Système de Gleason.....	13
Figure 9 : Le toucher rectal.....	22
Figure 10 : Biopsies échoguidées par voie transrectale.....	24
Figure 11 : Echographie par voie sur-pubienne.....	27
Figure 12 : Echographie par voie endorectal.....	27

Liste des tableaux :

Tableau I : Les stades du cancer de la prostate.....	12
Tableau II : Les différentes molécules utilisées en France pour traiter les cancers de la prostate par hormonothérapie en première et/ou seconde ligne.....	15
Tableau III : Représentation des produits augmentant ou diminuant le risque de CaP.....	20
Tableau IV : Les résultats du test pour les hommes	23
Tableau V : Concentrations sériques de vitamine E, de sélénium, de vitamine C et de coenzyme Q10 chez les patients atteints d'un cancer de la prostate avant et après l'intervention	39

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AGPI : Acides Gras Polyinsaturés

AR : Androgen Receptor

BPA : Bisphenol A

BPH : Benign Prostatic Hyperplasia

CAFs : Fibroblastes Associés au Cancer

CaP : Cancer de la Prostate

CLRs : C-type Lectin Receptors

CRPC : Castration-Resistant Prostate Cancer

CSCs : Cancer stem cells

DAMPs : Damaged-Associated Molecular Patterns

DBD : DNA binding domain

DHA : Acide Docosahexaénoïque

DHT 5 α -Dihydrotestérone

Dnmt3a/3b DNA Methyltransferases

EB : Estradiol Benzoate

EE : Ethinyl Œstradiol

EFSA : European Food Safety Authority

EGF : Epidermal Growth Factor

EPA : Acide Eicosapentaénoïque

ER : Estrogen receptors

ERE : Estrogen Response Element

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

GSTP1 : Glutathione S-Transferase P1

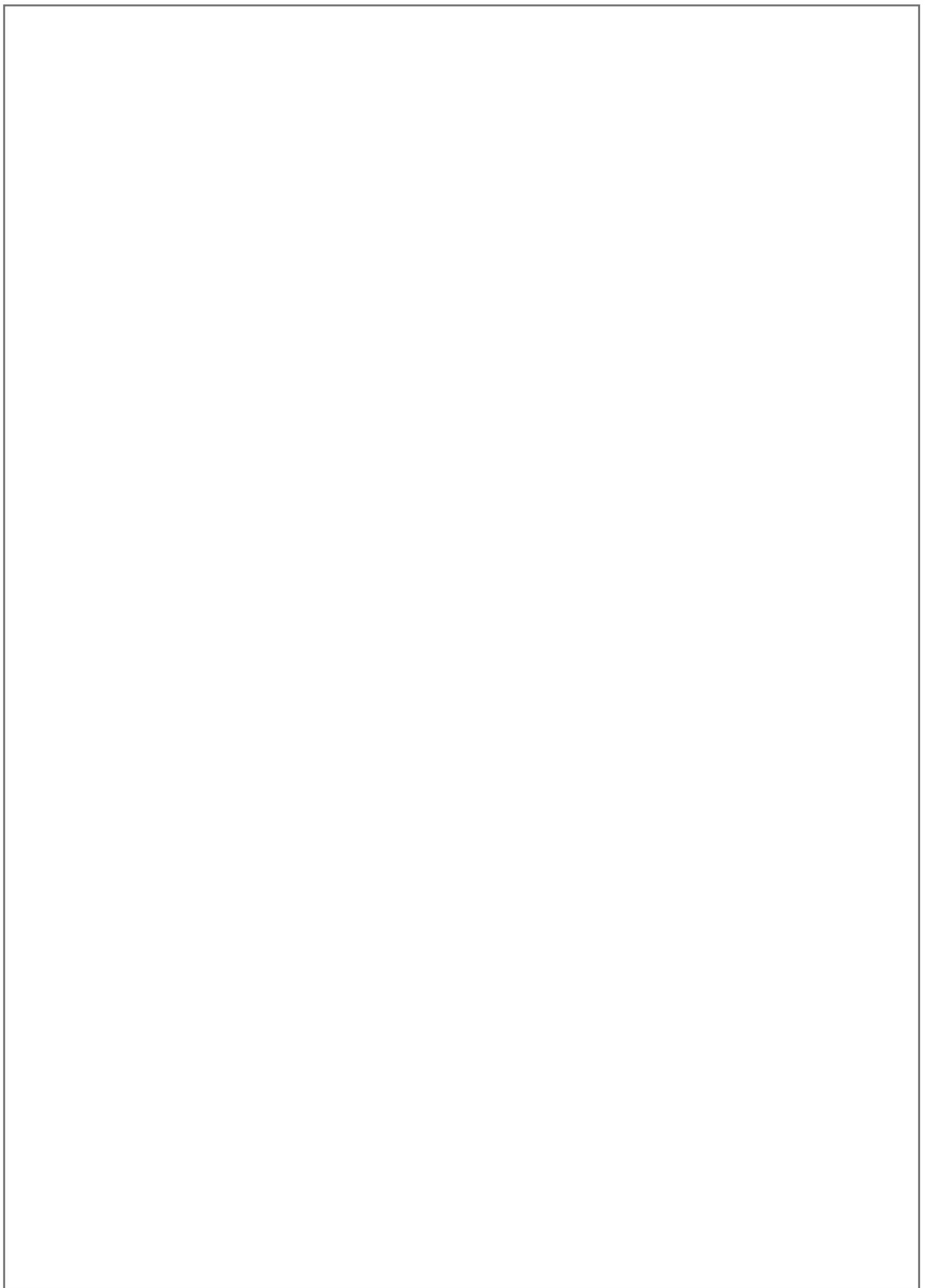
HCA : Acide Hétérocyclique

HDPE Polyéthylène Haute Densité

HGF : Hormone Growth Factor

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
IMC : L'indice de masse corporelle
LBD : ligand binding domain
LRR : Domaine Riche en Leucine
MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase
Mbd2 : Methyl-CpG Binding Domain proteins
MSP : Microsminoprotein-beta
NLRs : NOD-Like Receptors
NLS : Nuclear Localization Sequence
NOD : Non-Obese Diabetic
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
PC : Prostate Crâniale
PCA3 : Prostate Cancer Antigen 3
PCaP : Predisposing for Prostate Cancer

PCB : Polychlorobiphényles
PEs : Perturbateurs Endocriniens
PG1 : Prostate cancer susceptibility Gene 1
PHI : Prostate Health Index
PI3-K : Phosphoinositide 3-Kinase
PIA : Proliferative Inflammatory Atrophy
PIN : Prostatic Intraepithelial Neoplasia
PR : Progesterone Receptor
Pro PSA : Précurseur inactif du PSA
PSA : Prostate Specific Antigen
PTHrP : ParaThyroid Hormone related-Protein
RR : Risque Relatif
RT : Récepteurs des hormones Thyroïdiennes
SCID : Severe Combined Immunodeficiency
T : Testostérone
t PSA : Forme total du PSA
TAMs : Macrophages Associés à la Tumeur
TGF : Transforming Growth Factor
TLRs : Toll-Like Receptors
TNFa : Tumor Necrosis Factor alpha
TR : Toucher Rectal
t-TDI : Temporary Tolerable Daily Intak
TXNIP : Thioredoxin-Interacting Protein



RESUME

Le cancer de la prostate pose un véritable problème de santé publique car l'étiologie et l'évolution de la maladie sont encore mal comprises. Le cancer de la prostate en Algérie est le 5ème cancer, le plus fréquent de l'homme de plus de 50 ans avec une incidence de 1037 cas diagnostiqués en 2014.

L'objectif principal de la présente étude est de déterminer une possible association entre les facteurs de risque du cancer de la prostate, le régime alimentaire en particulier, en évaluant dans la diète les niveaux en lipides, la prise de caroténoïdes, la prise de suppléments de vitamines et de minéraux.

La première étape du diagnostic repose sur un examen clinique : le toucher rectal, la répétition du dosage du PSA et la biopsie prostatique. Ensuite, on a les examens du bilan d'extension comme l'échographie prostatique (Endorectale/pelvienne), IRM prostatique, Tomodensitométrie.

D'après l'étude de synthèse de plusieurs articles qui traitaient de notre sujet, on a pu constater qu'il existe une relation statistiquement significative entre l'âge et le cancer de prostate (Benatta et *al.*, 2012), l'effet de la vitamine D en réduisant le volume de prostate et les niveaux de PSA (Khatami et *al.*, 2020), une consommation plus élevée de thé vert réduisait significativement le risque de cancer de la prostate (Guo et *al.*, 2017).

L'équilibre alimentaire joue un rôle important en influençant le cancer de la prostate. Le diagnostic précoce et le bon diagnostic fournit le bon traitement.

Mots clés : Cancer de la prostate ; Caroténoïdes ; Biopsie prostatique ; L'équilibres alimentaires ; Le toucher rectal ; Le dosage du PSA (Antigène Prostatique Spécifique) ; L'échographie prostatique (Endorectale/pelvienne), IRM prostatique, Tomodensitométrie.

Summary

Prostate cancer poses a real public health problem because the etiology and course of the disease are still poorly understood. In Algeria, prostate cancer is the 5th cancer, the most common in men over 50, with an incidence of 1037 cases diagnosed in 2014.

The main objective of the present study is to determine a possible association between the risk factors of prostate cancer, the diet in particular, by evaluating the lipid levels in the diet, the intake of carotenoids, the intake of supplements vitamins and minerals.

The first stage of the diagnosis is based on a clinical examination: the rectal examination, the repetition of the PSA dosage and the prostate biopsy. Then we have the extension workup exams such as prostate ultrasound (Endorectal / pelvic), prostate MRI, CT scan.

According to the review of several articles that dealt with our subject, it was found that there is a statistically significant relationship between age and prostate cancer (Benatta et *al.*, 2012), the effect of vitamin D by reducing prostate volume and PSA levels (Khatami et *al.*, 2020), higher consumption of green tea significantly reduced the risk of prostate cancer (Guo et *al.*, 2017).

A healthy diet plays an important role in influencing prostate cancer. Early diagnosis and the right diagnosis provides the right treatment.

Keywords: Prostate cancer; Carotenoids; Prostate biopsy; Food balances; Rectal examination; PSA (Specific Prostatic Antigen) assay; Prostate ultrasound (Endorectal / pelvic), prostate MRI, CT scan.

الملخص

يشكل سرطان البروستات مشكلة صحية عامة حقيقية لأن مسببات المرض ومساره لا يزالان غير مفهومين بشكل جيد. يحتل سرطان البروستات في الجزائر المرتبة الخامسة بين أكثر أنواع السرطانات شيوعاً بين الرجال فوق سن الخمسين مع حدوث 1037 حالة تم تشخيصها في عام 2014

الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تحديد العلاقة المحتملة بين عوامل خطر الإصابة بسرطان البروستات ، والنظام الغذائي على وجه الخصوص ، من خلال تقييم مستويات الدهون في النظام الغذائي ، وتناول الكاروتينات ، وتناول المكملات الغذائية والفيتامينات والمعادن.

تعتمد المرحلة الأولى من التشخيص على الفحص السريري: الفحص الرقمي للمستقيم ، وتكرار جرعة المستضد البروستاتي النوعي وخزعة البروستاتا. ثم لدينا فحوصات التمديد مثل الموجات فوق الصوتية للبروستاتا (داخل المستقيم / الحوض) ، تصوير البروستاتا بالرنين المغناطيسي ، التصوير المقطعي المحوسب.

وفقاً لمراجعة العديد من المقالات التي تناولت موضوعنا، فقد وجد أن هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين العمر وسرطان البروستات، وتأثير فيتامين D عن طريق تقليل حجم البروستاتا ومستويات PSA (Khatami et al. 2020) ، قلل استهلاك الشاي الأخضر بشكل كبير من خطر الإصابة بسرطان البروستات (Guo et al.2017).

يلعب النظام الغذائي الصحي دوراً مهماً في التأثير على سرطان البروستاتا. يوفر التشخيص المبكر والتشخيص الصحيح العلاج المناسب.

الكلمات المفتاحية: سرطان البروستات. الكاروتينات. خزعة البروستات، توازن الغذاء، فحص المستقيم؛ مقايصة PSA (مستضد البروستاتا النوعي)؛ تصوير البروستات بالموجات فوق الصوتية (داخل المستقيم / الحوض) ، تصوير البروستات بالرنين المغناطيسي ، التصوير المقطعي المحوسب .

Introduction

Introduction :

Introduction :

Le cancer de la prostate (CaP) est un cancer fréquent touchant la prostate, une glande de l'appareil reproducteur de l'homme. Le cancer se développe à partir des tissus de la prostate quand des cellules y mutent et se multiplient de façon incontrôlée. Celles-ci peuvent ensuite s'étendre (se métastaser) en migrant de la prostate jusqu'à d'autres parties du corps, particulièrement les os et les ganglions lymphatiques du pelvis. Il est le deuxième cancer le plus courant et la cinquième cause de décès par cancer chez les hommes (Iarc, 2012).

Ces dernières années ont été marquées par une progression spectaculaire du nombre de cancers de la prostate diagnostiqués précocement et accessibles au traitement curatif. La possibilité offerte d'un diagnostic à un stade précoce et curable a logiquement ouvert la voie au dépistage afin de réduire la mortalité élevée du cancer de prostate.

A partir d'études épidémiologiques, de données fortes relient le mode de vie (régime alimentaire), l'âge (vieillesse), les antécédents familiaux et les facteurs environnementaux (composés chimiques) aux pathologies de la prostate (Capurso et Vendemiaie, 2017).

Alors, qu'est-ce que c'est qu'une prostate ?

- Qu'elle est sa composition : structure interne ?
- Quelle est son rôle dans le corps humain : à quel besoin elle permet de répondre ?
- Qu'est-ce qu'on veut dire par "cancer de la prostate", ses origines, ses symptômes ?
- Existe-il un traitement, qu'il soit curatif ou préventif, du cancer de la prostate ?
- Quelle est l'importance de l'élément nutritionnel dans l'aggravation/prévention du cancer de la prostate ?

*Dans cette étude, on va essayer de répondre aux différentes questions posées ci-dessus

L'objectif principal de la présente étude est de déterminer une possible association entre les facteurs de risque du cancer de la prostate, le régime alimentaire en particulier, en évaluant dans la diète les niveaux en lipides, la prise de caroténoïdes, la prise de suppléments de vitamines et de minéraux.

I. Tractus Génital mâle.

1. Anatomie :

a. Généralités :

L'appareil reproducteur mâle (figure 1) est constitué : de deux testicules (gonade mâle), des voies excrétrices (épididymes, canaux déférents) permettant la sécrétion des spermatozoïdes vers l'extérieur, des glandes annexes (vésicules séminales, prostate et glandes de Cowper) sécrétrice du liquide qui permet de constituer, avec les spermatozoïdes, le sperme et du tractus uro-génital, formé par l'utérus (prostatique, périnéal et pénien) qui s'ouvre à l'extérieur par le méat urinaire (Doin,1998).

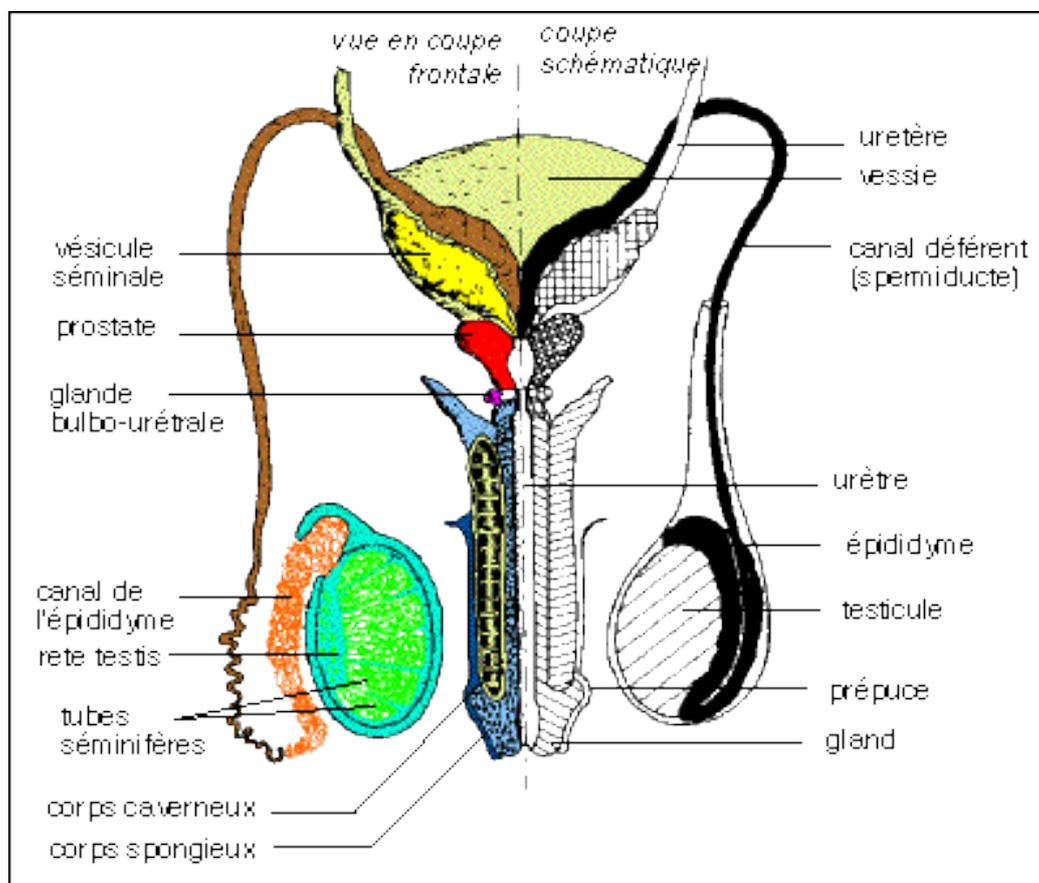


Figure 1 : Structure de l'appareil reproducteur chez l'homme (*in* Doin, 1998).

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 Lowslay (1915), le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par McNeal (1968).

Tractus Génital mâle.

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).

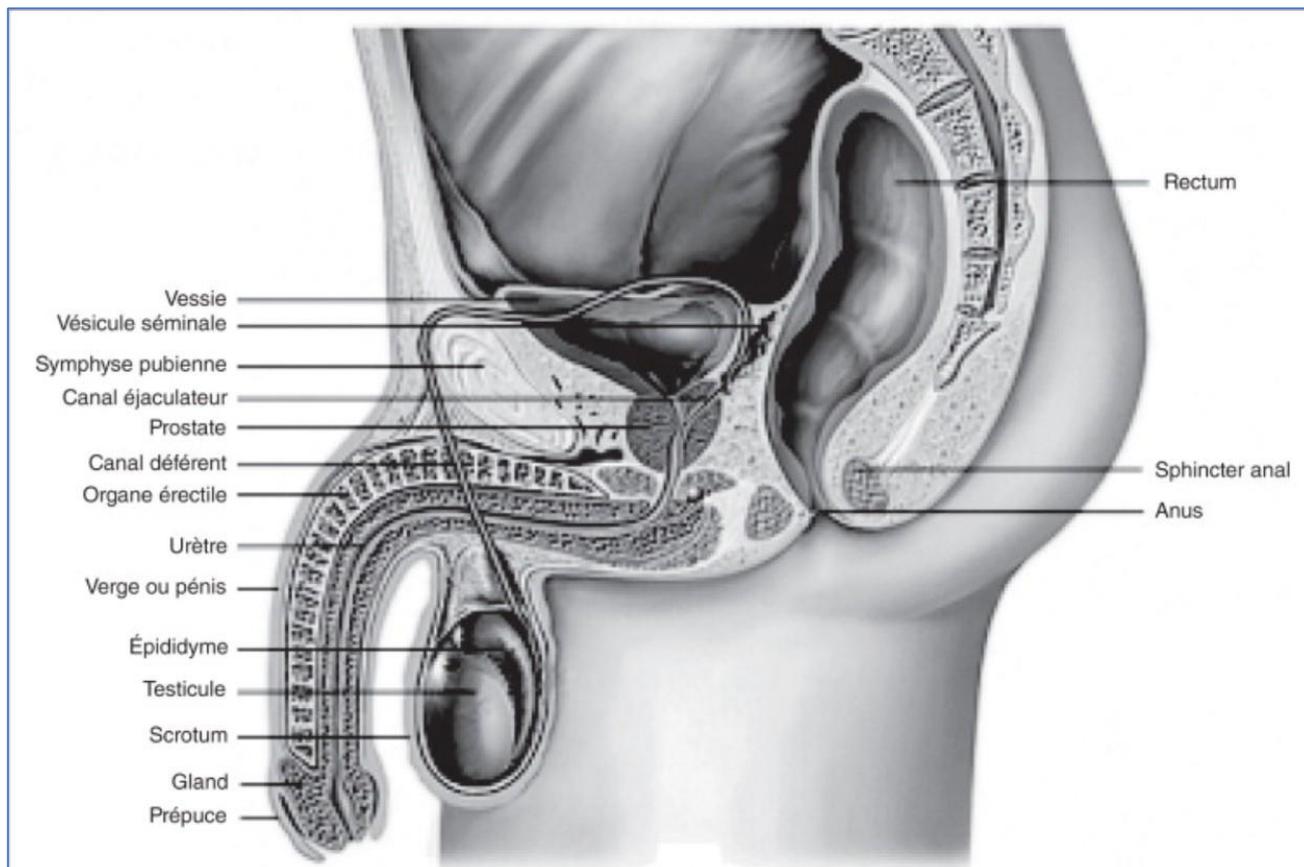


Figure 2 : Localisation de la prostate dans le carrefour uro-génital.

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 (figure 3), 3 zones glandulaires et une zone non glandulaire (McNeal, 1981) :

La zone périphérique, la partie la plus large contenant 75% du tissu glandulaire de la prostate, 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.

Stroma fibro-musculaire (zone non glandulaire), constitue un tiers de la prostate et est essentiellement constitué de tissu musculaire lisse et tissu fibreux dense.

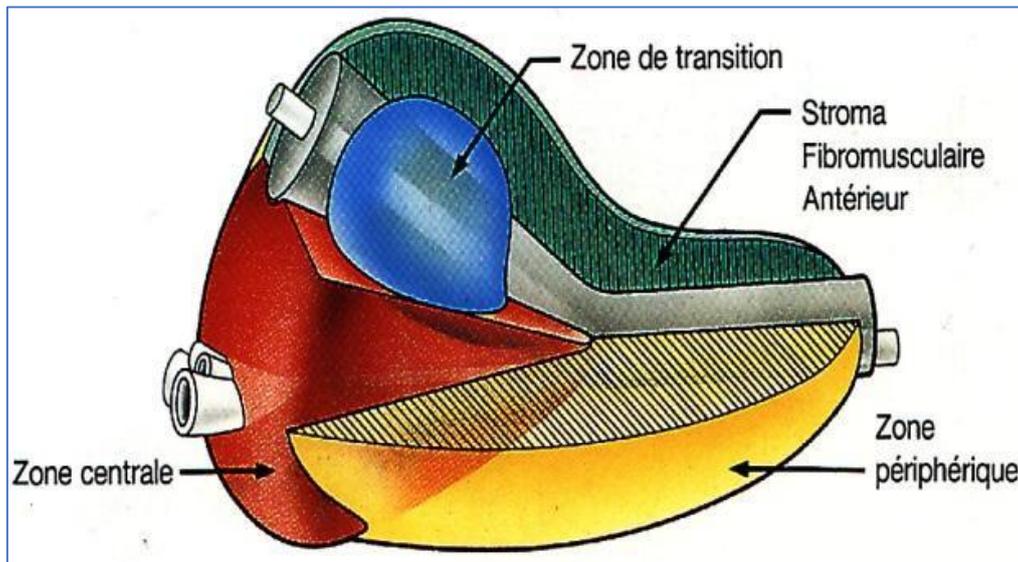


Figure 3 : Anatomie zonale de la prostate (McNeal, 1981).

Bien que ne présentant de capsule anatomiquement, la prostate est limitée par un ensemble de couches compressées de tissu musculaire lisse (McNeal, 1988).

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 4) (Marker et *al.*, 2003).

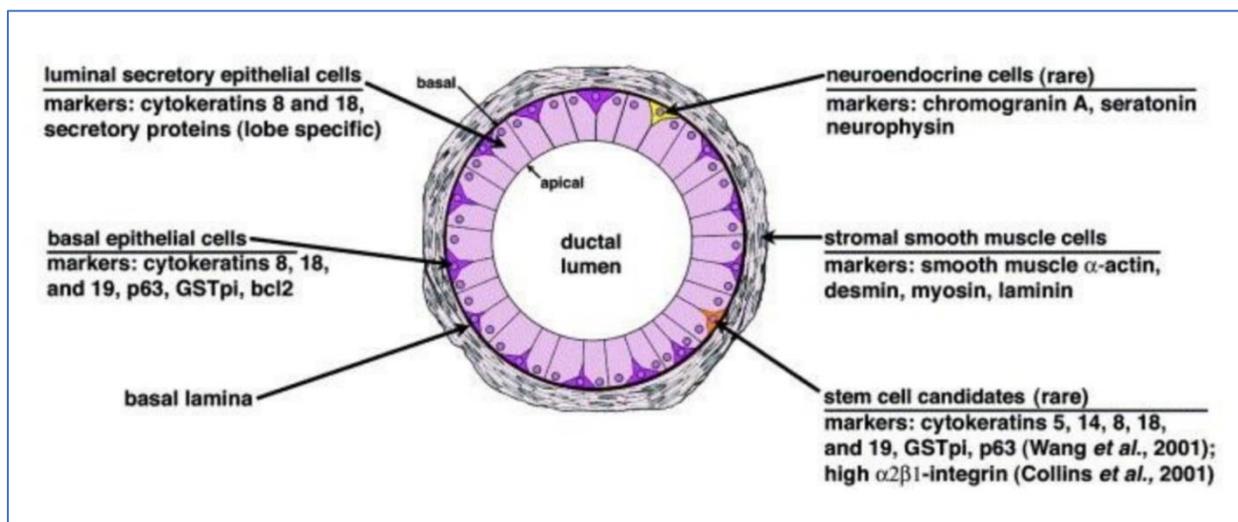


Figure 4 : Histologie d'une glande prostatique : les différents types cellulaires constituant la glande prostatique sont représentés avec les marqueurs spécifiques à chaque type cellulaire (Marker et *al.*, 2003).

Tractus Génital mâle.

a. Epithélium prostatique :

Les glandes prostatiques matures comprennent trois types de cellules principales : Les cellules épithéliales basales, 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 (Isaacs et Coffey, 1989).

b. 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 (Marker et *al.*, 2003). Le stroma comprend également des cellules endothéliales, dendritiques, nerveuses et quelques lymphocytes.

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 stroma les et favorise la libération des facteurs de croissance qui agiront directement sur les cellules épithéliales promouvant ainsi leur différenciation (Planz et *al.*, 1998).

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 qui 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 (Cornu et Cussenot, 2011).

Elle contient les canaux éjaculateurs, la jonction entre l'urètre (venant de la vessie), le canal déférent (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 (Cornu et Cussenot, 2011).

I. Cancer de la prostate

1. Données épidémiologie :

Selon l'organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2014), le CaP est le second cancer le plus fréquent chez les hommes après le cancer du poumon. Près de 70% des cas (759000) se produisent dans les régions développées.

Les taux sont plus élevés en Australie, Nouvelle-Zélande, l'Amérique du Nord, Europe de l'ouest et du Nord, selon l'OMS (2014), en Algérie le cancer de la prostate est le 5ème cancer (figure 5), le plus fréquent chez l'homme avec une incidence de 1037 cas diagnostiqués en 2014.

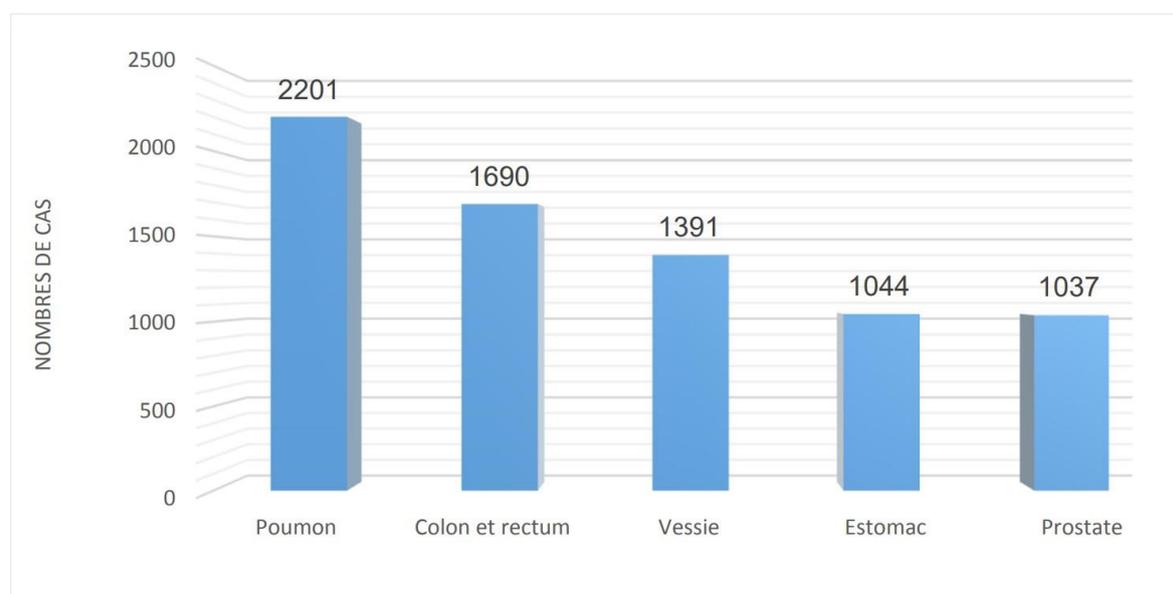


Figure 5 : Incidence des cancers chez les hommes en Algérie (OMS, 2014).

2. Origine du cancer de la prostate :

La plupart des CaP ont pour origine des lésions précancéreuses de l'épithélium prostatique. C'est la dysplasie intra-canaulaire ou néoplasie intra-épithéliale prostatique (PIN, Prostatic Intraepithelial Neoplasia) (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 (Vandenbos et *al.*, 2004).

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 (Huggins and Hodges, 1941 ; Eisenberger et *al.*, 1998).

Un taux chroniquement élevé d'œstrogènes a été associé à un risque accru de cancer de la prostate (Modugno et *al.*, 2001).

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).

Une cellule pro-génitrice peut être à l'origine d'une tumeur. L'accumulation de mutations pendant la tumorigénèse provoquerait l'émergence de cellules cancéreuses souches (CSC) (Visvader, 2011).

Dans ce modèle, seules les CSC sont capables maintenir la tumorigénèse. Ainsi, l'origine cellulaire correspondant à l'initiation de la tumeur (cellule pro-génitrice) est différente de celle correspondant à la progression de la tumeur (cellule cancéreuse souche) (Visvader, 2011).

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).

3. Facteur de risque de cancer de la prostate :

L'influence de l'âge sur l'incidence du cancer de la prostate est expliquée par des analyses d'autopsie, qui ont indiqué que les hommes de plus de 85 ans auraient eu un cancer de la prostate résultant d'une diminution de taux d'androgène au cours du vieillissement (Sakr et *al.*, 1993; Algarté-Génin et *al.*, 2004; Raynaud, 2006).

Sauf que, l'incidence du cancer de la prostate peut être différente par rapport aux appartenances ethniques des individus. Chez les hommes afro-américains le cancer de la prostate est le plus exprimé au niveau mondial par rapport à celui des blanc-américains malgré une similitude de mode de vie et alimentation (Bostwick et *al.*, 2004; Rebbeck, 2017).

Egalement, le cancer de la prostate a montré le taux d'hérédité rapporté le plus élevé de tous les cancers majeurs (Lichtenstein et *al.*, 2000; Verhage et *al.*, 2004; Hjelmborg et *al.*, 2014; Mucci et *al.*, 2016).

Des études de liaison l'hérédité familiale et le CaP ont été faites sur des populations d'origine européenne, ces études ont réussi à identifier quelques régions, parmi ces régions on trouve 1q24-25 (HPC1, hereditary prostate cancer 1) (Carter et *al.*, 1992; Cooney et *al.*, 1997; Berry et *al.*, 2000), 1q42-43 (PCaP, Predisposing for Prostate Cancer) (Neuhausen et *al.*, 1999; Berry et *al.*, 2000; Xu et *al.*, 2001).

Cependant, beaucoup parmi ces régions ont été validé à travers des populations ethniques et géographiques (figure 6), suggérons des origines communes entre quelques CaP héréditaires (Rebbeck, 2017).

Ainsi que des loci associés à des formes familiales agressives de la maladie. ce qui souligne l'hétérogénéité génétique de la prédisposition héréditaire au CaP (Cancel-Tassin *et al.*, 2001; Cussenot et Cancel-Tassin, 2004).

La relation entre le cancer de la prostate et l'alimentation, que celle-ci peut être un facteur de risque important dans les cancers prostatiques. Les aliments ont été distribués les aliments protectrices contre le cancer et des aliments inductrices au cancer de la prostate. la consommation riche de grasses mono-saturées et saturées, la vitamine A et le manque de la vitamine D est considéré comme un facteur de risque d'augmentation d'incidence du cancer de la prostate (Bostwick *et al.*, 2004).

Par contre l'alimentation riche en fruits, légumes, soja et de la vitamine E est considéré comme des facteurs de diminution de risque de cancer (Damber et Aus, 2008), plus que d'autres facteurs nutritionnelles qui ont des effets protecteurs vis-à-vis au cancer de la prostate, tels que le zinc et le sélénium qui jouent un rôle d'inhibiteurs de la carcinogénèse ou le lycopène comme antioxydants (Bostwick *et al.*, 2004) cet aspect sera détaillé dans le chapitre du déséquilibre nutritionnel.

Il est évidemment mis en évidence que la carcinogénèse du CaP est établie par le rôle primordial des androgènes (Shen et Abate-Shen, 2010), exprimé par la corrélation des concentrations élevées de la testostérone et la DHT avec le risque de CaP (Bostwick *et al.*, 2004). Aussi que des perturbations hormonales endocriniennes sont associées à une augmentation des risques de développer un CaP (Prins *et al.*, 2007).

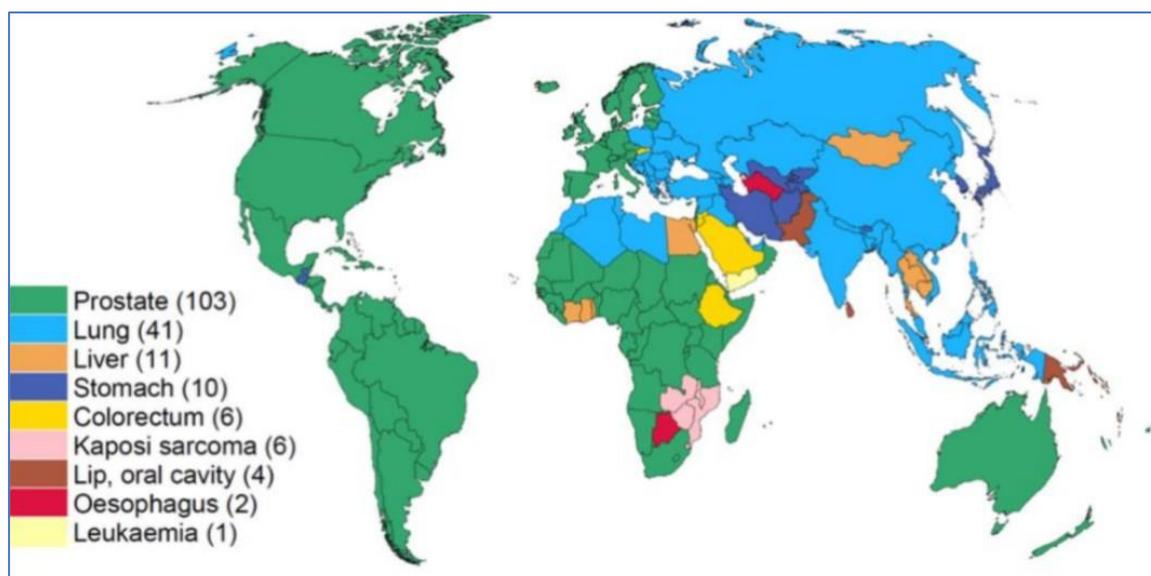


Figure 6 : Cancer le plus fréquent chez l'homme dans les différents pays du monde (OMS, 2012).

4. Symptôme du cancer de la prostate :

Cancer de la prostate localisé : patients asymptomatiques le plus souvent.

Cancer de la prostate localement avancé : symptômes du bas appareil urinaire (troubles mictionnels irritatifs ou obstructifs) et hématurie macroscopique pouvant être le signe d'un envahissement urétral ou vésical (col ou trigone) par le cancer de la prostate ou bien les symptômes d'un adénome de la prostate associé au cancer.

Cancer de la prostate métastatique :

- Altération de l'état générale (anorexie, perte de poids).
- Métastases osseuses le plus souvent : douleurs ou trouble neurologique évoquant une compression médullaire (métastase vertébrale ou épидурite métastatique) tels que des paresthésies, une diminution de la force musculaire des membres inférieurs, une incontinence urinaire ou fécale.
- Symptomatologie en rapport avec un autre site métastatique : hépatique, pulmonaire, cérébral (Roupret et Seisen, 2016).

5. L'inflammation et cancer de la prostate :

Généralités :

Un lien entre le cancer et l'inflammation a été proposé dès 1863 par 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 (Balkwill et Mantovani, 2001 ; Porta et *al.*, 2011).

L'inflammation et cancer de la prostate :

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 et Dubey, 2016).

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 et Dubey, 2016).

Cancer de la prostate

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 finlandaise 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 de prostatite clinique ou symptomatique (Dennis et al., 2002).

A ce jour, les études épidémiologiques restent cliniques et 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, des chercheurs proposaient 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 et Dubey, 2016).

6. La classification du cancer :

a. La classification TNM :

Cette classification permet de classer les cancers de la prostate en fonction de leurs extensions (stade T), de la présence ou pas de métastases dans les ganglions avoisinant de la prostate (Stade N) et de la présence ou non de métastases à distance (Stade M) (Hoedemaeker et al., 2000).

Ce système de groupement par stades aide à définir le meilleur traitement possible, en tenant compte d'autres facteurs (Figure 7 et Tableau I) (Hoedemaeker et al., 2000).

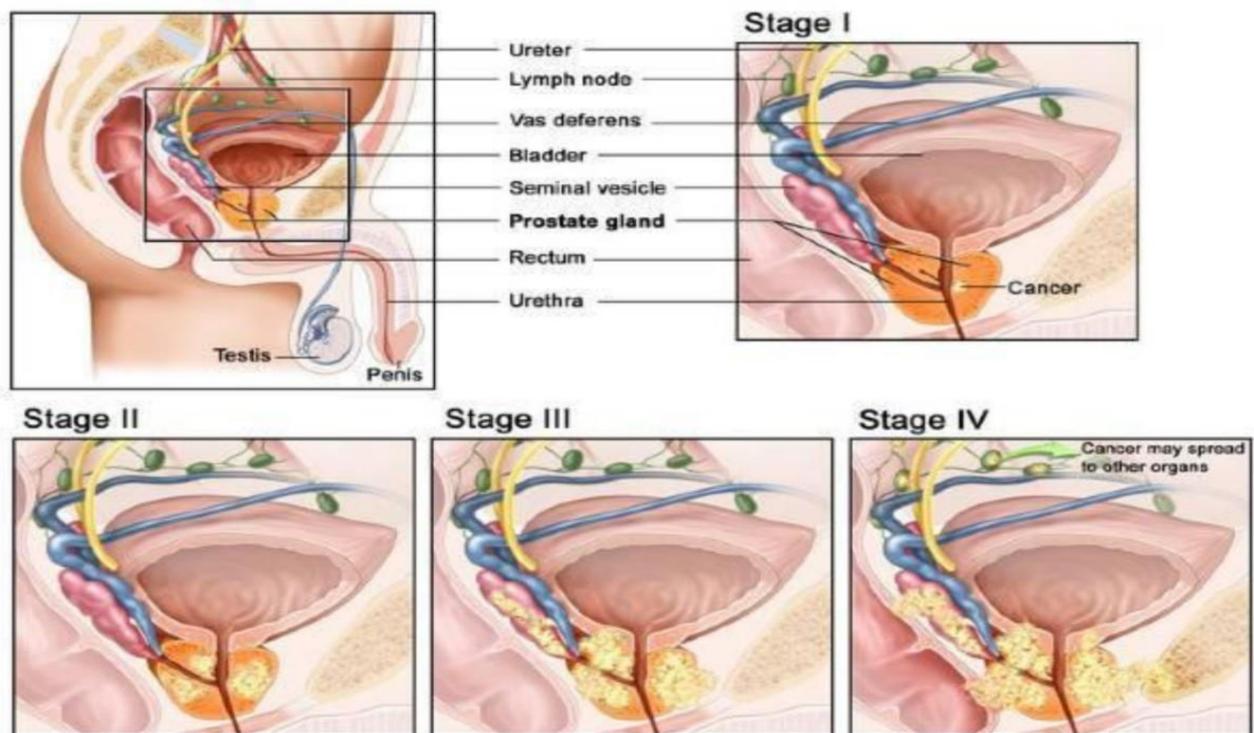


Figure 7 : Les stades du cancer de la prostate (Hoedemaeker et al., 2000).

Tableau I : Les stades du cancer de la prostate (Hoedemaeker et *al.*, 2000).

T correspond à «tumeur» (primitive). Les chiffres de 0 à 4 permettent de décrire sa taille et son étendue. Plus le chiffre est élevé, plus la tumeur s'est propagée.
T1 Tumeur indétectable, ni cliniquement, ni par imagerie
T1a Tumeur de découverte fortuite lors d'un examen histologique représentant moins de 5% du tissu réséqué.
T1b Tumeur de découverte fortuite lors d'un examen histologique représentant plus de 5% du tissu réséqué.
T1c Tumeur identifiée par biopsie à l'aiguille, par exemple dans le cas d'antigène prostatique spécifique (PSA) élevé.
T2 Tumeur limitée à la glande prostatique
T2a Tumeur envahissant la moitié ou moins d'un seul lobe.
T2b Tumeur envahissant plus de la moitié d'un lobe mais pas les deux lobes.
T2c Tumeur envahissant les deux lobes.
T3 Extension tumorale au-delà de la capsule prostatique
T3a Extension extra capsulaire (uni- ou bilatérale) incluant l'envahissement microscopique du col vésical.
T3b Tumeur envahissant la ou les vésicule(s) séminale(s).
T4 Tumeur fixée ou envahissant des structures adjacentes autres que les vésicules séminales : sphincter externe, rectum, muscles élévateurs et/ou paroi pelvienne.
N désigne les ganglions lymphatiques (en anglais nodes).
NX Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
N0 Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
N1 Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
M désigne les métastases présentes dans d'autres organes. On les appelle aussi «métastases à distance».
M0 Pas de métastases à distance.
M1 Métastases à distance
M1a Adénopathie(s) non régionale(s).
M1b Os.
M1c Autres localisations.

b. La gradation et le score de Gleason :

L'agressivité des tumeurs prostatiques est mesurée par un système proposé par Gleason en 1966 qui se repose sur les critères histologique (Gleason et Mellinger, 1974) (figure 8).

Les grades tumoraux sont classées suit :

Un score allant de 1 (pour les formes différenciées et peu agressive) à 5 (pour les tumeurs qui présentent une population cellulaire atypique, peu différenciées et plus encline à la dissémination métastatique).

Le score est calculé par la somme des deux foyers tumoraux les plus présents lors des analyses anatomo-pathologique: les tumeurs de grade 2 à 4 sont considérées comme des bas grades de malignité, celle de 5 à 7 sont de grade intermédiaire et les scores de 8 à 10 sont de haut grade, les plus agressifs et évolutifs (Molinié, 2008). Cette classification est considérée comme très subjective puisqu'elle dépend à l'analyse cytologique effectuée par les pathologistes.

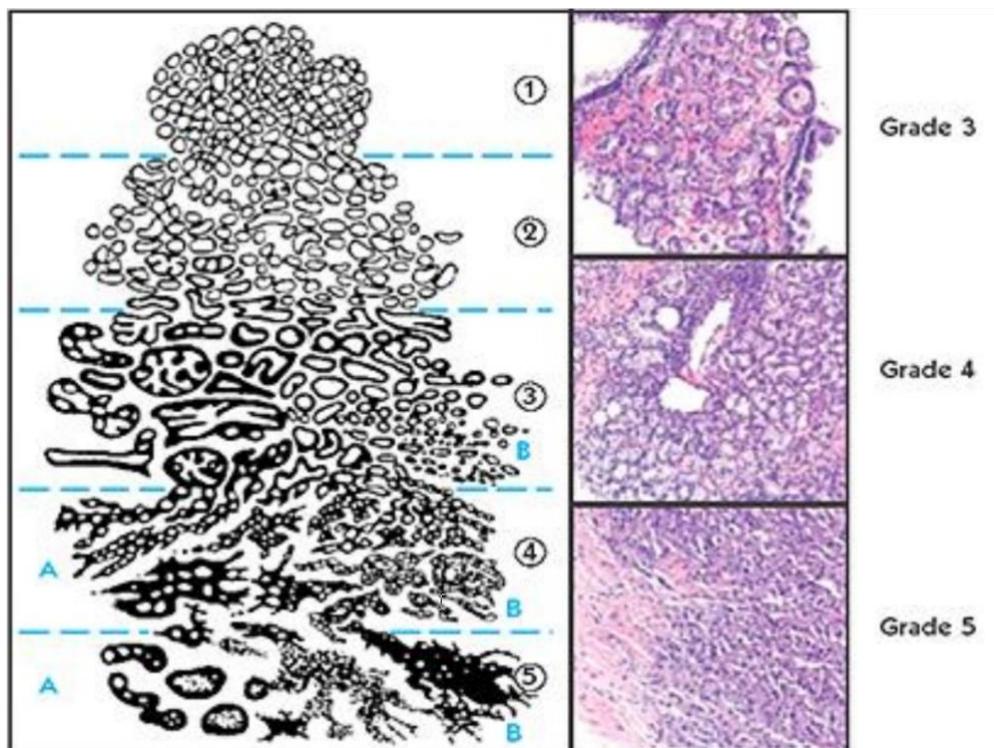


Figure 8 : Système de Gleason (Salomon, 2014).

7. Traitements du cancer de la prostate :

D'après les dernières recommandations en onco-urologie du CCAFU pour le cancer de la prostate, les modalités thérapeutiques sont les suivantes (leur choix dépend de la situation clinique) (Salomon et *al.*, 2013) :

a. La prostatectomie radicale :

C'est l'un des traitements de référence du cancer de la prostate localisé chez les patients dont l'espérance de vie, estimée par l'âge et les polyopathologies associées, est supérieure ou égale à 10 ans. Après 70 ans, la morbidité compétitive augmente et rend le bénéfice de la chirurgie plus discutable par rapport aux autres alternatives thérapeutiques (Walsh, 2005).

b. La radiothérapie :

La radiothérapie externe : Une radiothérapie externe « classique » sur la prostate et les vésicules séminales en 35 à 40 séances, en 7 à 8 semaines (INC, 2016).

La curiethérapie : Des grains radioactifs sont implantés de façon définitive dans la prostate par voie transpérinéale écho-guidée. Cette irradiation « *in situ* » permet d'administrer des doses supérieures à la radiothérapie externe avec une marge de sécurité de 2 à 3 mm. Le double objectif est d'obtenir davantage d'efficacité anti-tumorale et moins d'effets secondaires sur les tissus sains à proximité (INC, 2016).

c. L'hormonothérapie :

Le blocage androgénique complet (BAC) associe l'inhibition de la sécrétion testiculaire de testostérone et l'inhibition des effets biologiques des androgènes rémanents avec un anti- androgène.

L'association d'une hormonothérapie à une radiothérapie est le traitement radiothérapeutique de référence des tumeurs localement avancées ou à haut risque en l'absence de poly-pathologies associées. Elle améliore la survie sans progression clinique et biologique et la survie globale des cancers localement avancés par rapport à une hormonothérapie seule. Il existe plusieurs traitements d'hormonothérapie (Huggins et Hodges, 1972) (Tableau II) :

Tableau II : Les différentes molécules utilisées en France pour traiter les cancers de la prostate par hormonothérapie en première et/ou seconde ligne (Klotz et *al.*, 2008 ; Frampton et Lyseng-Williamson, 2009 ; Persson et *al.*, 2009).

<u>Catégories</u>	<u>Molécules</u>	<u>Mécanismes d'actions</u>
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

d. La chimiothérapie :

Le cancer de la prostate est peu chimio-sensible. Mais la chimiothérapie a une place reconnue dans les cancers de la prostate résistants à la castration (CPRC). Si son indication n'est pas discutable dans les formes métastatiques symptomatiques, Il n'y a pas d'indication à une chimiothérapie chez les patients non métastatiques (Tannock et *al.*, 2004).

Autres traitements :

- **Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) :** Le principe de cette technique, mise au point et développée à partir de 1992, est d'appliquer par voie endorectale des ultrasons de haute intensité (Ablatherm ®) qui conduisent à une nécrose décoagulation intra-prostatique (Rio-Schmidt, 2012).

- **Cryochirurgie :** Cette technique, mise au point dans son principe actuel en 1994, utilise des cryosondes introduites par voie périnéale sous contrôle échographique endorectal, avec mise en place simultanée d'une sonde urétrale et d'une irrigation pour le réchauffement urétral (Rio-Schmidt, 2012).

III. L'équilibre Nutritionnel :

1. Généralités :

Le cancer de la prostate est lié à plusieurs facteurs de risque, 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 (voir tableau III).

Les principaux facteurs nutritionnels impliqués dans le cancer de la prostate :

2. Les graisses alimentaires :

Les graisses saturées (beurre, crème, huile de palme), 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).

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, un apport élevé en acide linoléique (*Omega-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 et Vendemiaie, 2017).

3. Produits laitiers, calcium :

Plusieurs études ont identifié une forte relation entre une consommation élevée de produits laitiers et le risque du cancer de la prostate. 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).

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.

4. La vitamine D :

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 ($RR \leq 1$), (Stacewicz-Sapuntzakis et *al.*, 2008). Il existe une relation inverse entre l'exposition aux UV, l'apport en vitamine D, et la mortalité par cancer en général (Corder et *al.*, 1993).

III. L'équilibre Nutritionnel :

5. 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).

6. Fruits et légumes :

• **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 vitamines A tels que le Lycopène, pigment principal des tomates et l'Astaxanthine, pigment principal des crustacées.

Les caroténoïdes (sources majeures : courges et carottes) partagent de nombreuses propriétés physio-chimiques dont des propriétés anti-oxidantes surtout marquées pour le Lycopène (Tomates et pastèque).

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).

• **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).

• **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).

• **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).

• **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).

III. L'équilibre Nutritionnel :

7. 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).

8. Minéraux et vitamines :

Le sélénium : La concentration en sélénium, élément essentiel (les champignons, et la noix du Brésil, les huîtres et certain poissons (thon...)), 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. Un supplément en sélénium réduit de 63 % le risque de cancer de la prostate (Clark et *al.*, 1996).

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 (Heinonen et *al.*, 1998).

Le zinc : La 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 et Costello, 2007).

9. La consommation de viandes rouges :

Un rapport de l'Institut américain de recherche sur le cancer (AICR) (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 et Vendemiaie, 2017).

Ceci serait lié au mode de cuisson (viande rouge grillée ou frite). En effet, ce type de cuisson à haute température génère la formation d'amines hétérocyclique (HCA) ou d'hydrocarbonés 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 (Heinonen et *al.*, 1998).

III. L'équilibre Nutritionnel :

Tableau III : Représentation des produits augmentant ou diminuant le risque de CaP (Capurso et Vendemiale, 2017).

<u>Produit</u>	<u>Risque du cancer de la prostate (Risque Relatif (RR) et Odds ratio (OR))</u>	<u>Référence</u>
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 palmiste)	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)

Matériel et Méthodes

V. Matériel et Méthodes :

1. Le toucher rectal :

La première étape du diagnostic repose sur un examen clinique, le toucher rectal - dont l'abréviation la plus utilisée est le TR - et la répétition du dosage du PSA.

Il doit être réalisé de manière systématique, la vessie du patient étant vide, l'index du médecin explore le volume, la consistance et la régularité de la glande (**Figure 9**).

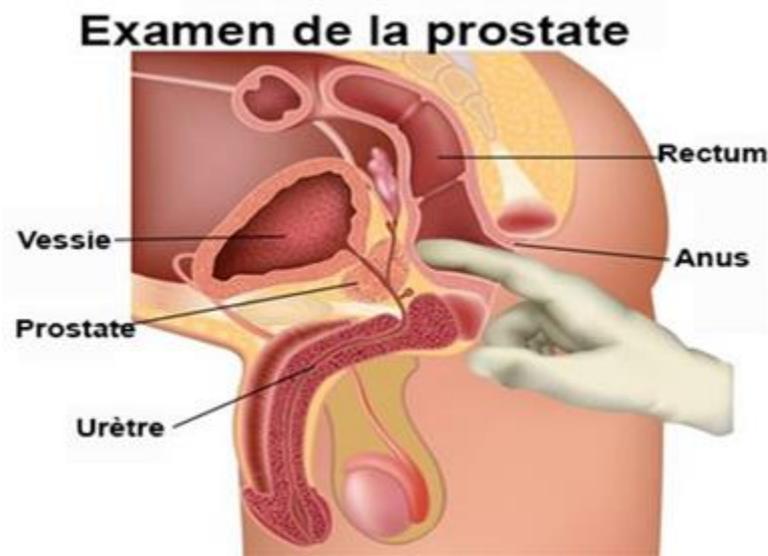


Figure 9 : Le toucher rectal (Odeh et *al.*, 1990).

Toute anomalie au toucher rectal évoquant la possibilité d'un cancer de la prostate doit indiquer la réalisation de biopsies écho-guidées, même si le taux de PSA est normal (Joguet, 2008).

Le patient est debout penché en avant ou allongé sur le dos sur la table d'examen, cuisses et genoux légèrement fléchis, ou sur le côté, puis le médecin introduit par l'anus son doigt couvert d'un gant et lubrifié. Il palpe alors la face postérieure de la prostate, le médecin va s'assurer que la prostate est bien souple.

D'éventuelles zones plus dures pourraient indiquer la présence de zones cancéreuses. Un examen normal ne permet pas d'exclure complètement la présence d'un cancer. Une tumeur de la zone antérieure ou bien une tumeur centrale peuvent ne pas être détectées par un toucher rectal car cette zone n'est pas accessible. Le toucher rectal ne dure que quelques instants. Il est indolore, tout au plus ressent-on une envie passagère d'aller à la selle.

V. Matériel et Méthodes :

2. Le dosage du PSA (Antigène Prostatique Spécifique) :

Une prise de sang permet de déterminer sa concentration qui se mesure en nano-grammes (milliardièmes de gramme) par millilitre (ng/ml). Le taux considéré comme normal est généralement inférieur à 4 ng/ml. Plusieurs facteurs peuvent conduire à une augmentation de PSA comme l'âge, une infection de la prostate ou la présence de cellules cancéreuses, les irritations de la prostate ou par les biopsies, prise de médicaments qui affectent le résultat du test (Dutastéride, finastéride) (Lamy, 2015).

Tableau IV : Les résultats du test pour les hommes (Bradford et *al.*, 2006) :

Les valeurs	Les résultats
0 – 2,5 ng/ml	Le résultat sain.
2,6 – 4 ng/ml	Le résultat est relativement sûr.
4 – 10 ng/ml	Le résultat est suspect envers le cancer.
> 10 ng/ml	Le résultat est grave vis-à-vis du cancer de la prostate.

En 2009, deux études importantes, ERSPC (European Randomised study of Screening for Prostate Cancer) et PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian) ont montré :

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 parfaits 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 et Chan, 2014 ; Bensalah et *al.*, 2007).

V. Matériel et Méthodes :

3. La Biopsie prostatique « BP » :

Les biopsies sont le seul examen permettant d'affirmer en cas de positivité le cancer de la prostate (**Figure 10**). Elles sont donc indiquées en cas de suspicion de cancer sur le toucher rectal ou en cas de progression ou d'élévation du taux de PSA (Bradford et *al.*, 2006).

La biopsie de la prostate consiste à introduire une fine aiguille dans la prostate, par voie transrectale, afin de prélever une douzaine de fragments prostatiques à différents endroits de la glande. Ces échantillons sont ensuite analysés par microscopie afin de rechercher la présence de cellules cancéreuses (Bradford et *al.*, 2006).

La voie transpérinéale est une alternative à la voie transrectale, en cas d'impossibilité d'accéder au canal anal (sténose anale, amputation anorectale...). L'anesthésie dans ce cas doit être générale ou locorégionale.

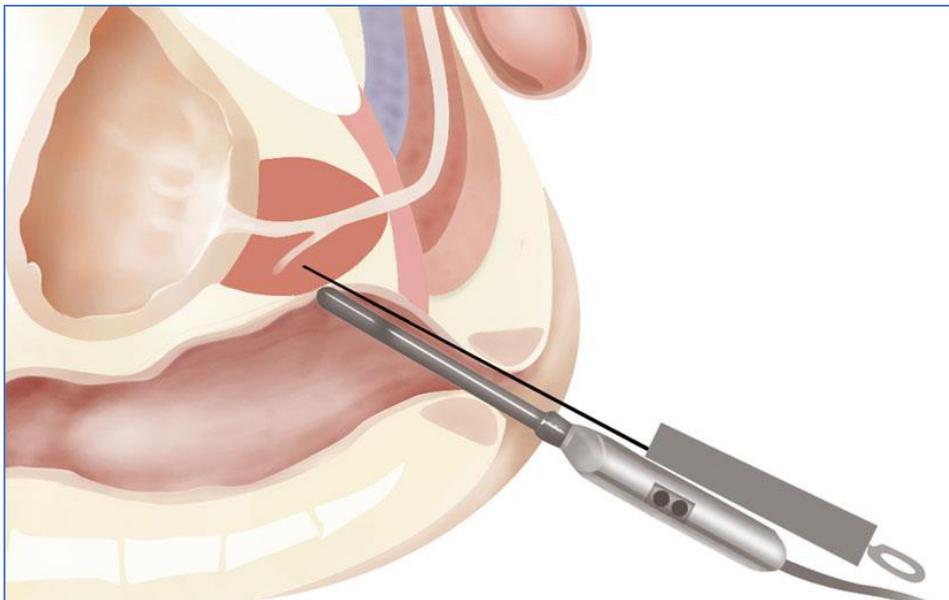


Figure 10 : Biopsies écho-guidées par voie transrectale (Djavan, 2010).

Avant l'installation et le début du geste, il est essentiel d'avoir vérifié le dossier : identité du patient, absence de contre-indication (infectieuse ou hémorragique) préparation du patient (antibioprophylaxie et lavement éventuel), les sources d'erreur sont nombreuses. On peut alors installer le patient, indifféremment en décubitus latéral ou en décubitus dorsal, selon les habitudes du chirurgien.

V. Matériel et Méthodes :

L'examen commence par un toucher rectal, permettant de bien explorer la glande, sa consistance, l'existence d'une induration éventuelle. Puis la sonde d'échographie recouverte de la gaine de protection adaptée (marquage CE) et lubrifiée est introduite par voie transrectale.

En pratique, ce prélèvement demande une quinzaine de minutes : il est réalisé dans le cadre de soins externes souvent sous anesthésie locale (ou rarement générale). Sous antibioprophylaxie et après lavement rectal (Mignard, 2010).

Un lavement rectal est nécessaire avant le début de l'intervention. Durant le prélèvement, le geste de l'opérateur est guidé par un appareil appelé sonde d'échographie endorectale (qui sera clipper sur la sonde et une aiguille à biopsie) et à l'aide d'un pistolet automatique qui prélève avec une aiguille spéciale les carottes biopsiques (l'aiguille de ponction de 18 Gauge doit être à usage unique, elle est manipulée à l'aide d'un boîtier à déclenchement automatique) (LNCC, 2009).

L'examen commence par un toucher rectal, permettant de bien explorer la glande, sa consistance, l'existence d'une induration éventuelle. Puis la sonde d'échographie recouverte de la gaine de protection adaptée (marquage CE) et lubrifiée est introduite par voie transrectale.

Chaque carotte biopsique doit être conditionnée de façon à pouvoir être clairement identifiée et envoyée au pathologiste avec des renseignements cliniques (données du toucher rectal, valeur du PSA, traitement par inhibiteurs de la 5-alpha réductase).

❖ Si la biopsie ne met pas de cellules cancéreuses en évidence, c'est qu'il n'y a pas de cancer ou qu'il n'a pas pu être décelé grâce aux prélèvements (faux négatif). Un suivi est alors planifié : selon les cas, la réalisation d'un dosage du taux de PSA ou d'une nouvelle biopsie est envisagée ultérieurement. En cas d'évolution, une IRM peut être programmée avant de pratiquer une nouvelle biopsie.

❖ Si la biopsie met en évidence la présence de cellules cancéreuses, le diagnostic de cancer est confirmé. Des examens complémentaires peuvent alors être prescrits, leur objectif est de déterminer la structure de la tumeur et son degré d'évolution et d'agressivité. Ces éléments sont essentiels pour déterminer le traitement le plus approprié à chaque patient (Sartori et Chan, 2014 ; Bensalah et *al.*, 2007).

L'observation microscopique des échantillons prélevés lors de la biopsie permet d'établir un indice pronostique de l'agressivité de la tumeur (Salomon, 2014) :

✓ Le score de Gleason, il varie entre 2 pour les formes les moins agressives, et 10 pour les formes les plus agressives. Plus ce score est élevé, plus le bilan d'extension s'avère nécessaire.

✓ Le nombre de biopsies positives sur la totalité des biopsies réalisées.

✓ La longueur d'envahissement du cancer sur les biopsies.

✓ L'infiltration ou l'envahissement de la capsule et des espaces péri-prostatiques.

V. Matériel et Méthodes :

Les complications :

Le patient doit être informé des risques liés à la réalisation de biopsies (Djavan, 2010) :

- Rétention d'urine.
- Douleurs périnéales.
- Malaise vagal, hypotension.
- Prostatite aiguë (2 % des biopsies), septicémie, décès par choc septique.
- Complications hémorragiques (urétrorragie, rectorragie, hémospémie, hématurie), en particulier chez les patients sous anticoagulant ou sous antiagrégant plaquettaire.

4. Les examens du bilan d'extension :

A. Echographie Prostatique :

L'échographie est une technique d'imagerie médicale qui repose sur l'utilisation d'ultrasons, il faut utiliser une sonde endorectale de 7 à 10MHz, ce qui permet (Pigot, 2018) :

- D'avoir une analyse complète de la glande (dimensions, échostructure et anomalies des contours).
- Précise le volume prostatique, qui a tendance à augmenter avec l'âge, ce qui peut entraîner une gêne urinaire (hypertrophie bénigne de la prostate).
- Examen de référence pour guider les biopsies prostatiques.
- Peut-être sensibilisée par injection de microbulles, élastographie ou fusion d'images (IRM).

V. Matériel et Méthodes :

L'échographie examine en profondeur les tissus de l'organisme à l'aide d'ultrasons émis par une sonde. Ces ondes sont celles qu'utilisent les radars, on ne peut pas les entendre et elles sont indolores.

L'échographie de la prostate ne nécessite aucune préparation ni aucune anesthésie, peut se faire de deux façons (**Figure 11, 12**) :

- **Par voie sus-pubienne** : par voie externe, en plaçant la sonde au-dessus du pubis.
- **Par voie endorectale** : par voie interne, en introduisant la sonde dans le rectum, elle est plus précise et permet d'obtenir une image de meilleure qualité de la prostate. Elle permet aussi d'évaluer plus précisément le volume de la glande ainsi que sa « texture » et celle des glandes annexes (vésicules séminales).



Figure11 : Echographie par voie sur-pubienne (Kassogué et *al.*, 2019).

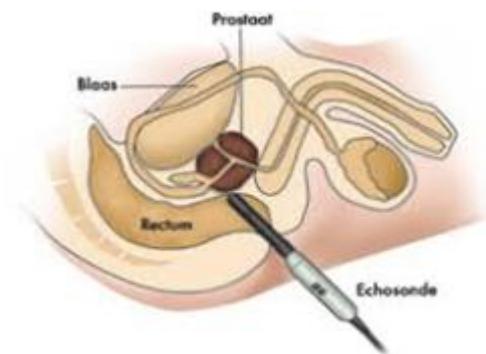


Figure 12 : Echographie par voie endorectal (Alain Dana et *al.*, 1998).

Pour réaliser l'échographie endorectale, on utilise une sonde allongée (en forme de crayon), recouverte d'un préservatif et lubrifiée. Celle-ci est introduite peu profondément dans l'anus, le patient étant couché sur le côté, les genoux repliés.

B. Tomodensitométrie (TDM) « abdominopelvienne » ou scanner (Goossens et *al.*, 2013) :

TDM ou scanner à rayons X, cette technique d'imagerie médicale réalisée par un radiologue, est un examen radiologique qui permet d'obtenir des coupes très fines de la prostate et des organes voisins sous forme d'images numériques. Elle permet de déterminer l'extension de la tumeur aux ganglions pelviens et abdominaux.

Le patient va allonger sur une table qui se déplace à travers un anneau qui contient un tube à rayons X et un ensemble de détecteurs :

Le faisceau de rayons X tourne autour du patient ; les détecteurs à rayons X recueillent les caractéristiques des faisceaux qui ont traversé le corps du patient ; analysées par un ordinateur, ces informations vont permettre la création d'une image. C'est en effet un algorithme mathématique de reconstruction d'image qui permet d'obtenir la vue de l'organe.

Les organes peuvent être étudiés individuellement. La tomodensitométrie permet ainsi de reconstituer des images en 2D ou en 3D des différentes structures anatomiques. La taille minimale de détection des lésions, notamment, est grandement améliorée avec le scanner.

- **Utiliser un produit de contraste (Lefkopoul et *al.*, 2008) :**

Afin d'améliorer la visibilité des tissus, un produit de contraste contenant de l'iode est fréquemment utilisé. Il est administré par voie orale ou intraveineuse. L'injection doit être adaptée au patient, au dispositif impliqué et au contexte clinique. En pratique, les doses injectées doivent être basées sur le poids du patient.

Ce produit de contraste est une substance qui assombrit certaines parties du corps. Le but étant de les rendre visibles sur les clichés prend lors de l'examen (produits de contraste iodés), il est nécessaire de surveiller les risques de réactions allergiques, qui sont présentes quelle que soit la voie d'administration et la dose.

Le scanner est de déceler au sein de ces organes diverses anomalies telles que : des hémorragies, des tumeurs ; des kystes ; des infections. Par ailleurs, il peut aider au suivi de certains traitements, notamment en cancérologie.

Il peut être supplanté par l'IRM ayant les mêmes performances pour l'extension ganglionnaire.

C. IRM prostatique (Imagerie par Résonance Magnétique) (Renard et *al.*, 2015):

Il faut retirer le pantalon, et garder le T-shirt s'il ne comporte pas d'éléments métalliques (ou bien une chemise à usage unique). Retirer les appareils dentaires et auditifs, les ceinture et les chaussures ; il faudra retirer également tous les bijoux s'ils ne sont pas en or ou en argent, piercings, montre ainsi que tous les objets de poches : clés, pièces, portefeuille, carte de crédit, etc.

Réaliser une injection de Spasfon par une voie veineuse, l'intérêt étant de diminuer les mouvements du péristaltisme intestinal améliorant ainsi la qualité des images.

Puis, il faut allonger sur le dos et on dispose sur le bas ventre une antenne (matériel nécessaire à l'obtention des images), et croisés les bras sur la poitrine. Sans effectuer de mouvements au niveau du pelvis et du rectum dans le tunnel, la zone d'étude se plaçant toujours au centre.

C'est une méthode de référence pour le diagnostic du cancer de la prostate, en complément des méthodes de dépistage du cancer de la prostate (dosage du PSA, toucher rectal, biopsies et score de Gleason), une série d'examens complémentaires déterminera si le cancer est localisé à la glande (bilan d'extension) ou bien s'il est étendu (Lemaitre et *al.*, 2009).

- Outre le toucher rectal, la valeur du PSA et les résultats de la biopsie prostatique, une IRM prostatique multiparamétrique associant séquences morphologiques T2 (plan axial et sagittal) et séquences Fonctionnelles de Diffusion et de Perfusion (1,5 ou 3 Tesla), peut permettre de mieux apprécier une extension péri-prostatique. Cet examen doit être réalisé à distance de la biopsie (idéalement 8 semaines plus tard) (Salomon et *al.*, 2015).

- Une IRM multiparamétrique, est indiquée après une première série de biopsies négatives afin d'orienter les prélèvements sur la ou les zones suspectes (Salomon et *al.*, 2015).

- Une IRM (ou TDM) pelvienne peut également mettre en évidence une extension ganglionnaire. Elle est indiquée en cas de stade supérieur ou égal à T2a, taux de PSA >10ng/ml, et de score de Gleason supérieur ou égal à 7, elle est optionnelle pour les tumeurs à faible risque (Van Thielen et *al.*, 2013).

- La détection tumorale avant une première série de biopsies prostatiques est en cours d'évaluation (Poncelet et *al.*, 2013).

- L'IRM osseuse, axiale ou médullaire, est supérieure à la scintigraphie osseuse pour la détection des métastases osseuses car elle détecte les localisations secondaires avant que l'ostéoblastose ne soit perceptible à la scintigraphie osseuse, mais elle reste difficilement réalisable pour les volumes étendus (Renard-Penna, 2018).

IRM prostate : les options thérapeutiques pour guérir le cancer de la prostate.

V. Matériel et Méthodes :

Parmi les différentes méthodes permettant de guérir le cancer localisé de la prostate figure l'HIFU, traitement à Ultrasons focalisés de Haute intensité, s'adressant aux patients atteints d'un cancer de stade T1 et T2 (Gordetsky et *al.*, 2019).

Après un IRM de la prostate pour localiser le cancer dans la prostate, l'HIFU permet de détruire les cellules cancéreuses et donc, le cancer, lors d'une intervention d'une durée d'1h30 à 2h30. Ce traitement est nettement plus court comparé à des sessions de rayons classiques (pouvant aller jusqu'à 2 mois) et est répétable en cas de récurrence (Gordetsky et *al.*, 2019).

D. La scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse est un examen d'imagerie médicale qui consiste à injecter une substance (marqueur) dans l'organisme et à observer la réaction produite. Elle est notamment indiquée pour identifier des métastases chez les patients atteints d'un cancer. Une fois injecté, le marqueur se fixe sur les cellules anormalement actives telles que les cellules cancéreuses.

Ainsi, il est possible de localiser une métastase à partir de l'image reconstruite et permet de s'assurer que le cancer n'a pas atteint les os. La scintigraphie est de moins en moins pratiquée depuis l'apparition de l'IRM (INC, 2021).

Elle est recommandée dans le bilan initial en cas de douleurs osseuses, de tumeur localement avancée (>T3), de taux de PSA >10 ng/ml, ou de score de Gleason >7.

La prise en charge du cancer de la prostate sur le plan diagnostique et thérapeutique doit faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire (RCP=Réunion de Concertation Pluridisciplinaire).

Toujours plus fréquente aujourd'hui pour poser un diagnostic de tumeur de la prostate ou déceler des métastases, la tomographie par émission de positons (TEP ou TEP-IRM) présente la particularité d'examiner le corps en entier et de mettre en évidence tant les différents types de tissus, d'os et de ganglions lymphatiques que les processus métaboliques (Renard et *al.*, 2015).

Résultats et Discussion

VI. Résultats et discussion :

En raison de l'épidémie Corona COVID-19, nous n'avons pas pu effectuer notre travail pratique, nous avons donc fait une étude de synthèse de plusieurs articles qui traitaient de notre sujet.

D'après Benatta et *al.*, (2012) en Algérie, les données recueillies ont été utilisées pour construire un échantillon de 331 biopsies, l'âge moyen des patients biopsies était de 70.4 ± 8.7 ans avec une limite inférieure de 33 ans, une limite supérieure de 94 ans, les effectifs les plus importants sont enregistrés dans les tranches d'âge de plus de 60 ans.

Alors que, 49.2% des biopsies ont révélé un adénocarcinome de la prostate, alors que plus de la moitié des biopsies n'ont pas montré de lésion maligne (Benatta et *al.*, 2012).

Le toucher rectal a suspecté un cancer de prostate chez 41.69 (138 sur 331) patients qui ont eu des biopsies de prostate, et 44.20% des hypertrophies prostatiques suspectées au Toucher rectal étaient histologiquement malignes (Benatta et *al.*, 2012).

Le dosage du PSA pré-biopsie était disponible à 56,19 %, le PSA moyen chez les sujets ayant subi des biopsies de la prostate était de 42,2 ng/ml avec un écart type de 68,36 ng/ml.

Un taux de PSA supérieur à 10 ng/ml constituait 72,57 % du PSA enregistré dans notre série, et la positivité des biopsies varie selon le taux de PSA avant biopsie : il existe une tendance positive entre un PSA plus élevé et une positivité de la biopsie (p non significatif). Dans leur série, le pourcentage de biopsies positives était de 41,66 % (21/48) lorsque le PSA était compris entre 4 et 10 ng/mL, et ce taux est de 33,33 % (45/135) lorsque le PSA dépasse 10 ng/mL. Il existe une relation statistiquement significative entre l'âge et le cancer (Benatta et *al.*, 2012).

La majorité des cancers sont retrouvés chez les sujets de plus de 70 ans, le taux de biopsies positives augmentant avec l'âge (Benatta et *al.*, 2012).

Le nombre de carottes biopsiques noté pour 163 biopsies, était de 12 pour 129 biopsies (79.14% des 129 biopsies exploitées et 39% du total des 331 biopsies). Sur les 162 scores de Gleason notés, ils ont obtenu 4 scores de 4,25 (15%) scores de 5, 13 scores de 6,86 (52%) scores de 7,12 scores de 8,20 (12%) scores de 9, et 2 scores de 10. Sur les 47 scores notés par l'anatomo-pathologiste 28 (59.7%) avaient un score 7 de Gleason, 8.6% avaient un score inférieur à 7, le taux de scores supérieur à 7 était de 31.8% (Benatta et *al.*, 2012).

VI. Résultats et discussion :

Travis et *al.*, (2016) ont met des données étaient disponibles jusqu'à 6875 cas de PCa et 8104 témoins provenant de six études avec un temps de suivi moyen de 8,9 ans (écart-type : 7,3 ans). L'âge moyen des participants témoins lors du prélèvement sanguin variait de 48,6 à 62,1 ans, et l'IMC moyen variait de 25,7 à 28,3 kg/m². Entre 13% et 40% des participants témoins étaient des fumeurs actuels, sauf dans ATBC (100%), qui a recruté tous les fumeurs, et CARET (52%), qui a recruté des fumeurs actuels et anciens gros.

Les dates de collecte de sang variaient entre 1981 et 2008. Il y avait une variation substantielle entre les études dans le temps entre la collecte de sang et le diagnostic de PCa : >50 % des cas ont été diagnostiqués > 5 ans après la collecte de sang dans ATBC, EPIC, Janus et NSHDC (Travis et *al.*, 2016).

En revanche, tous les cas de ProtecT et 82 % des cas de CARET ont été diagnostiqués dans les 5 ans suivant le prélèvement sanguin. Dans toutes les études 66 % des cas ont été diagnostiqués chez des hommes âgés de 60 ans, la plupart des cas étant diagnostiqués avec une maladie localisée (> 50 %) et de bas grade (> 85 %), si connu (Travis et *al.*, 2016) .

Des concentrations plus élevées de folate et de vitamine B12 ont été associées à une légère augmentation du risque de PCa, sans preuve d'hétérogénéité entre les études (Travis et *al.*, 2016) .

L'association avec le folate variait selon le grade tumoral ; une concentration plus élevée en folate était associée à un risque élevé de maladie de haut grade, et pas d'association pour la maladie de bas grade. Suggère un rôle possible du folate dans la progression du PCa cliniquement pertinent et justifie une enquête plus approfondie (Travis et *al.*, 2016) .

Il n'y avait aucune preuve d'hétérogénéité dans l'association du folate avec le risque par stade ou de la vitamine B 12 avec le risque par stade ou grade de la maladie. L'utilisation de mesures d'échantillons sanguins uniques des concentrations de folate et de B 12 est une limitation (Travis et *al.*, 2016).

Le folate, une vitamine obtenue à partir d'aliments et de suppléments, est important pour maintenir la santé des cellules. Dans cette étude, cependant, les hommes ayant des taux sanguins de folate plus élevés étaient plus à risque de cancer de la prostate de haut grade (plus agressif) que les hommes ayant des taux de folate plus faibles. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour étudier le rôle possible du folate dans la progression de cette maladie (Travis et *al.*, 2016).

VI. Résultats et discussion :

D'après Watts *et al.*, (2018), un total de 20 études, comprenant 6933 cas et 12 088 témoins, étaient éligibles pour cette analyse. L'âge moyen au moment du prélèvement sanguin dans chaque étude variait de 33,8 à 76,2 ans (moyenne globale = 59,8 ans, écart type [ET] = 11,5 ans), et l'année du prélèvement sanguin variait de 1959 à 2004. Les participants à l'étude étaient majoritairement d'origine ethnique blanche. Le délai moyen entre le prélèvement sanguin et le diagnostic était de 6,8 ans, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 67,9 ans (ET = 7,2) et la plupart des cas ont été diagnostiqués entre 1995 et 1999 (39 %). Le cancer de la prostate était majoritairement localisé (55%) et/ou de bas grade (68%) (Watts *et al.*, 2018).

- Associations entre la concentration calculée de testostérone libre circulante et le risque de cancer de la prostate :

Les hommes dans le dixième le plus bas de testostérone libre avaient un risque plus faible de cancer de la prostate par rapport aux hommes dans n'importe quel autre dixième de la distribution. Ils ont ensuite combiné les dixièmes en un plus petit nombre de catégories (1, 2–4, 5–7, 8–10) ; ici, les hommes du dixième le plus bas présentaient un risque inférieur de 23 % par rapport aux hommes du 8e au 10e dixième (Watts *et al.*, 2018).

Deux études (Prostate Cancer Prevention Trial [PCPT] et Prostate, Lung, Colorectal, et Ovarian Cancer Screening Trial) ont inclus un dépistage organisé du cancer de la prostate (25 % des participants), mais il n'y avait aucune preuve d'hétérogénéité entre les études qui incluaient le dépistage organisé et celles qui n'en incluaient pas.

La concentration de PSA lors du prélèvement sanguin était disponible pour 48 % des ensembles appariés. Dans ce sous-ensemble, les hommes ayant un faible taux de testostérone libre présentaient un risque réduit de cancer de la prostate ; un ajustement supplémentaire pour le PSA a atténué l'association à zéro.

Chez les hommes avec des données pour IGF-I et C-peptide, un ajustement supplémentaire pour ces analyses n'a fait aucune différence appréciable dans les associations (résultats non montrés).

Il y avait des preuves d'hétérogénéité selon le grade tumoral ; une faible concentration de testostérone libre circulante était associée à un risque réduit de cancer de la prostate de bas grade, alors qu'il y avait une augmentation non significative du risque de cancer de la prostate de haut grade. Il n'y avait aucune preuve d'hétérogénéité dans l'association selon le stade tumoral, l'agressivité, l'ère du PSA ou d'autres caractéristiques.

VI. Résultats et discussion :

L'étude de Chahdi et *al.*, (2011) en Maroc, ont inclus 6 patients avec un âge moyen de 72 ans et 6 mois, 3 patients présentaient une différenciation neuroendocrine lors de l'échappement. Les 3 patients sans différenciation neuroendocrine, avaient des métastases osseuses au diagnostic.

La PSA initiale était 83,40ng/ml en moyenne et la PSA en échappement était en moyenne de 161,23ng/ml pour ce groupe, pour le groupe avec différenciation neuroendocrine, ces valeurs étaient respectivement de 21,95ng/ml et 37,55 ng/ml. Deux des 6 patients ont présenté une baisse de score de Gleason après hormonothérapie. Le délai moyen d'échappement était de 19 mois pour le groupe en différenciation neuroendocrine, contre 17 mois pour le groupe sans différenciation neuroendocrine (Chahdi et *al.*, 2011).

Ils retiendront une diminution constante de la taille de la prostate après une hormonothérapie. En ce qui concerne une tumeur de la prostate, les altérations histologiques sont liées à plusieurs facteurs (Chahdi et *al.*, 2011):

- La taille et la densité tumorales seront considérablement réduites chez environ 92 % des patients qui bénéficient d'un blocage androgénique complet.
- Les marges de résection ne sont positives que dans 22 % des cancers sous hormonothérapie, contre 43 % des cancers de la prostate non traités.
- L'envahissement capsulaire touche 41 % des cancers traités aux hormones contre 63 % des cas non traités.

Tous ces éléments contribueront à la régression du stade clinique et pathologique. Ceci peut être trouvé dans 10 à 54% des cas de cancer de la prostate traités aux hormones.

Ces 3 éléments ne feront pas l'objet d'une comparaison dans le cadre de notre étude, puisqu'aucun des patients inclus n'a bénéficié d'un traitement chirurgical après hormonothérapie.

Le dernier paramètre de transformation histologique, le plus important, est représenté par la différenciation neuroendocrine.

Elle apparaîtrait dans 40 à 100 % des cancers de la prostate hormono-résistants. Il s'agirait d'après Shariff et Ather, 2006 ; d'une voie alternative selon laquelle le cancer de la prostate pourrait échapper au contrôle hormonal (Chahdi et *al.*, 2011).

Hirano et *al.* (2004) ont démontré que la différenciation neuroendocrine était d'autant plus importante, qu'il s'agissait d'un cancer de la prostate hormono-résistant ayant subi une longue durée de thérapie hormonale. La signification pronostique de cette différenciation neuroendocrine reste controversée.

VI. Résultats et discussion :

L'hormonothérapie avec ses différentes modalités est devenue un élément majeur de l'arsenal thérapeutique palliatif des cancers de la prostate aux stades localement avancé et métastatique.

Cependant, il peut se produire un phénomène d'échappement biologique puis clinique dont la différenciation neuroendocrine reste le mécanisme estimé responsable de cet échec thérapeutique (Hirano *et al.*, 2004).

Sharifi-Zahabi *et al.* (2020) en Iran ont fait une hypothèse sur la consommation de GTC a des effets plus bénéfiques sur le niveau de PSA par rapport aux boissons au thé vert, potentiellement en raison de l'activité antioxydante plasmatique plus élevée des suppléments de thé vert pur (sous forme d'extrait de thé vert ou de sa catéchine totale) par rapport au thé vert boire. De plus, un taux sérique inférieur de PSA.

Observé dans Lane *et al.*,(2018), avec la comparaison à d'autres études incluses, pourrait être considérée comme une autre raison de l'effet non significatif de la boisson au thé vert sur le taux de PSA.

Compte tenu de la situation géographique, notre analyse de sous-groupe a révélé un effet de réduction significatif du thé vert/GTC sur le taux de PSA chez les sujets masculins américains par rapport aux non-Américains, et des études observationnelles ont rapporté que la consommation de thé vert était associée à une réduction du risque de PCa de 38 % Population asiatique.

Guo *et al.*, (2017) dans une méta-analyse d'études de cohorte ou cas-témoins et d'ECR, ont montré qu'une consommation plus élevée de thé vert (plus de 7 tasses/jour) réduisait significativement le risque de PCa. Suggérant que le taux sérique de base de PSA est peut-être impliqué dans la réponse à la supplémentation en thé vert.

D'après Khatami *et al.*, (2020) en Iran, la population étudiée était composée de 108 hommes (n = 54 par groupe). Les participants du groupe témoin avaient un âge moyen de 56 ± 9 ans et l'âge moyen des participants du groupe d'intervention était de 57 ± 9 ans. L'IMC moyen dans le groupe d'intervention était de 27 ± 3 et dans le groupe témoin, il était de 27 ± 4 . Il y avait une différence significative entre le niveau d'éducation des deux groupes. Dans le groupe d'intervention, 27,8 % des participants avaient une formation universitaire, alors que seulement 5,6 % du groupe témoin avait une formation universitaire. Cette différence a été prise en considération pour l'analyse de régression en tant que facteur de confusion (Khatami *et al.*, 2020).

VI. Résultats et discussion :

Les volumes prostatiques moyens dans le groupe vitamine D avant et après intervention étaient respectivement de 39 ± 20 et 37 ± 21 cc ; ces volumes dans le groupe témoin étaient de 33 ± 15 et 36 ± 16 cc, respectivement. Dans le groupe témoin, le volume moyen de la prostate était supérieur de $4,65 \text{ cm}^3$ au volume moyen de la prostate dans le groupe d'intervention (IC à 95 %).

Cette différence était indépendante de l'évaluation échographique du volume prostatique avant l'intervention. Au début de l'étude, le volume moyen de la prostate du groupe témoin était supérieur de $0,97 \text{ cc}$ à celui du groupe d'intervention (Khatami et al., 2020).

Selon les résultats échographiques primaire et secondaire dans les deux groupes. Le volume de la prostate dans le groupe d'intervention était significativement plus petit que dans le groupe témoin en fonction de l'âge et du diabète (Khatami et al., 2020).

Les taux moyens de PSA dans le groupe vitamine D avant et après intervention étaient respectivement de $1,8 \pm 1,7$ et $1,6 \pm 1,6 \text{ ng/ml}$; ces volumes dans le groupe témoin étaient respectivement de $2,6 \pm 7$ et $3 \pm 8 \text{ ng/ml}$. Le taux moyen de PSA était supérieur de $0,45 \text{ ng/ml}$ dans le groupe témoin par rapport au groupe d'intervention (Khatami et al., 2020).

Cette différence était indépendante du taux moyen de PSA avant intervention, qui était supérieur de 1 ng/ml dans le groupe témoin. Le PSA dans le groupe d'intervention était significativement inférieur à celui du groupe témoin en fonction de l'âge et du diabète (Khatami et al., 2020).

Le score IPSS moyen dans le groupe d'intervention au départ (temps 0) était de 7 ± 6 . Trois mois après le début de l'étude (temps 1), le score IPSS moyen était de $5,6 \pm 5,6$ et à la fin de l'étude (temps 2), c'était 5 ± 5 (Khatami et al., 2020).

Dans le groupe témoin, l'IPSS moyen au début de l'étude (temps 0) était de 6 ± 4 . Trois mois après le début de l'étude (temps 1), le score IPSS moyen était de 6 ± 4 et à la fin de l'étude. Étude (temps 2), il était de 5 ± 4 (Khatami et al., 2020).

Des mesures répétées ont été utilisées pour évaluer l'effet de la supplémentation en vitamine D sur les changements du score IPSS avec l'âge et le diabète. L'analyse des résultats de la variance a montré que la quantité de changement ou de diminution du score IPSS dans le groupe d'intervention était significativement plus élevée que dans le groupe témoin en termes d'âge et de diabète (Khatami et al., 2020).

VI. Résultats et discussion :

D'après Byrne et *al.*, en 2019 (Oxford), les données de 1871 cas et de 1871 témoins appariés ont été incluses dans les analyses. L'âge médian au moment du prélèvement sanguin était de 58 ans et, pour les cas, le délai médian entre le prélèvement sanguin et le diagnostic était de 8,3 ans.

La concentration moyenne de MSP (ng/ml) lors du prélèvement sanguin ne différait pas significativement entre les cas et les témoins. La concentration moyenne de PSA (ng/ml) mesurée lors du prélèvement sanguin était environ trois fois plus élevée chez les cas que chez les témoins.

La concentration de MSP chez les témoins était plus élevée chez les hommes plus âgés lors de la collecte de sang, non mariés, avec un IMC normal/faible ou une consommation d'alcool faible, et qui avaient un niveau d'instruction plus élevé (Byrne et *al.*, 2019).

Par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé, les hommes qui fumaient plus de 15 cigarettes par jour présentaient des concentrations de MSP 30 % plus élevées (Byrne et *al.*, 2019).

La concentration de PSA était positivement associée à l'âge au moment du prélèvement sanguin et au niveau d'instruction, et négativement associée à un IMC plus élevé et au diabète.

Les concentrations de MSP et de PSA étaient positivement corrélées dans les cas et les témoins (Byrne et *al.*, 2019).

La concentration de MSP n'était pas associée au risque de cancer de la prostate après ajustement en fonction de l'âge au moment du prélèvement sanguin et de l'IMC. Cependant, après ajustement pour le PSA, la concentration de MSP était associée au risque de cancer de la prostate (Byrne et *al.*, 2019).

Il y avait des preuves d'hétérogénéité dans l'association selon le temps jusqu'au diagnostic (avec une association plus forte chez les hommes diagnostiqués dans les 8,5 ans de l'inclusion), l'âge au moment du diagnostic et pays de recrutement. Il n'y avait pas d'hétérogénéité significative du risque selon le statut tabagique (Byrne et *al.*, 2019).

L'association du MSP avec le cancer de la prostate ne différait pas selon le stade ou le grade de la tumeur, ou l'âge au moment du prélèvement sanguin. Les résultats n'ont pas été sensiblement modifiés et aucune hétérogénéité significative n'a été observée avec un grade élevé défini comme le score de Gleason ≥ 7 (Byrne et *al.*, 2019).

VI. Résultats et discussion :

Dans l'étude de Hoenjet et *al.*, en 2004 (Les Pays-Bas), 50 patients avec une augmentation des taux sériques de PSA après prostatectomie radicale ou radiothérapie curative, et trente patients sans traitement curatif en raison de comorbidité ou d'une diminution de l'espérance de vie ont été inclus dans l'étude. Aucun patient présentant des métastases ganglionnaires régionales n'a été inclus. Il n'y avait aucune différence dans les paramètres de base entre les sous-groupes.

Cinq patients ont été exclus pour avoir eu un sérum PSA > 40 mg/l. à la moyenne de référence aux semaines 2, 1 et 0. Au cours de l'étude, un patient est décédé d'un infarctus mésentérique, non lié à cette étude. Quatre patients ont arrêté de participer au cours de l'étude en raison d'un manque de motivation. En conséquence, 70 patients étaient disponibles pour analyse. Quatre-vingts patients ont été inclus dans l'étude ; L'âge moyen des patients inclus était de 73,9 ans (extrêmes 54-85 ans) (Hoenjet et *al.*, 2004).

Le temps de doublement du PSA avant l'étude était de 68 mois pour le groupe d'intervention et de 51 mois pour le groupe placebo, la différence n'était pas statistiquement significative (Hoenjet et *al.*, 2004).

Ils ont utilisé le dosage immunologique PSA Elecsys 1010/1020, Roche Suisse. La variabilité charge à charge au cours de la période d'étude était d'environ 3 %. La variabilité intra-essai médiane était d'environ 2 % et la variabilité d'une semaine à l'autre d'environ 3 %. Sur la base de la collecte des suppléments restants auprès des patients à la fin de l'étude, l'observance a été estimée à > 90 % chez les 70 patients qui ont terminé l'étude. Les suppléments ont été bien tolérés et aucun effet secondaire n'a été signalé par aucun des participantes (Hoenjet et *al.*, 2004).

Les valeurs sériques de vitamine E, de sélénium, de vitamine C et de coenzyme Q10 avant et après l'intervention sont présentées dans le tableau IV (Hoenjet et *al.*, 2004).

Tableau V: Concentrations sériques de vitamine E, de sélénium, de vitamine C et de coenzyme Q10 chez les patients atteints d'un cancer de la prostate avant et après l'intervention (Hoenjet et *al.*, 2004).

	Serum concentrations					
	Group	Number of patients	Before intervention	After intervention	Change	<i>p</i> -value
Vitamin E (μmol/mmol triglycerides)	Verum	28	23 [20–26]	32 [27–38]	9 [5–13]	0.001
	Placebo	28	21 [18–24]	20 [17–23]	–1 [–4–1]	
Selenium (μg/l)	Verum	14	104 [92–116]	164 [134–194]	60 [29–91]	<0.001
	Placebo	15	97 [89–105]	86 [68–105]	–10 [–28–7]	
Vitamin C (μmol/l)	Verum	14	32 [19–44]	24 [9–38]	–8 [–24–8]	0.76
	Placebo	15	24 [16–32]	19 [12–27]	–5 [–12–2]	
Coenzyme Q10 (μg/l)	Verum	14	1452 [1133–1771]	2630 [2148–3113]	1178 [573–1783]	<0.001
	Placebo	14	1420 [1108–1732]	1067 [932–1202]	–353 [–697–(–8)]	

Values represent means [95% confidence intervals], and *p*-values refer to the difference in change between the verum and placebo group.

VI. Résultats et discussion :

Dans le groupe d'intervention, les taux plasmatiques de vitamine E, de sélénium et de coenzyme Q10 ont augmenté de manière significative au cours de la période d'étude de 21 semaines. Aucune différence significative dans les taux sériques de PSA, de testostérone, de dihydrotestostérone, d'hormone lutéinisante ou de globuline liant les hormones sexuelles groupe d'intervention et de contrôle (Hoenjet et *al.*, 2004).

Les résultats indiquent que la supplémentation d'une combinaison de vitamine E, de sélénium, de vitamine C et de coenzyme-Q10 n'affecte pas le taux sérique de PSA ou les taux d'hormones chez les patients atteints de carcinome de la prostate (Hoenjet et *al.*, 2004).

D'après Molimard et *al.*, en 2010, pour mettre en évidence un lien entre les lésions inflammatoires présentes dans des BP et la survenue d'un CaP. Ils ont inclus 201 patients asymptomatiques ayant subi des BP multiples à l'HIA du Val-de-Grâce. Le type d'inflammation analysé sur la première série de BP a été corrélé au suivi histologique des patients sur plusieurs années.

Cent vingt-cinq patients (62,2 %) avaient de l'inflammation chronique, cette prévalence se situe dans la partie haute des estimations récentes (de 7,7 à 81 %). En présence de ces lésions, le risque relatif de survenue d'un CaP était de 0,9. L'inflammation chronique est le type d'inflammation la plus fréquente et la plus étudiée pour analyser le rôle de l'inflammation dans la carcinogénèse prostatique (De Marzo et *al.*, 2007 ; Sciarra et *al.*, 2007).

MacLennan et *al.*, (2006) ont évalué la présence et le degré de l'inflammation chronique chez 177 patients dont 84 ont eu des biopsies itératives sur une période de cinq ans, avec des modalités de suivi non décrites (64 % avec inflammation chronique et 30 % sans inflammation). Les auteurs concluaient sur une plus forte incidence de CaP dans le groupe inflammatoire (20 % vs 6 %), en associant les lésions concomitantes au CaP et celles isolées.

En 2007, Wolters et collaborateurs, ont inclus 98 patients ayant eu une biopsie initiale négative pour le CaP et rebiopsiés systématiquement à quatre ans. Dans cette étude, les patients qui avaient des lésions précancéreuses (PIN et ASAP) ont été exclus et l'inflammation chronique n'apparaissait pas comme un facteur prédictif de CaP.

VI. Résultats et discussion :

Selon l'étude de Molimard *et al.*, (2010), le rôle de l'inflammation chronique dans la carcinogénèse prostatique a plutôt tendance à être écarté. L'inflammation diffuse (26 %) semblait même avoir dans sa étude un effet protecteur pour le CaP, rejoignant ainsi l'étude de Karakiewicz *et al.*, (2007) la plus grande étude avec 4526 patients à avoir étudié la coexistence des lésions inflammatoires et de CaP sur des lames de BP, et qui concluait que l'inflammation chronique donnait très significativement un effet protecteur pour le CaP.

Le PSA total initial était plus élevé chez les patients qui ont eu un CaP au cours du suivi par rapport à ceux qui n'en ont pas eu (10,8ng/ml versus 8,3ng/ml). Cela va dans le sens de la littérature où plus le PSA est élevé, plus le taux de détection de cancer est élevé (Fournier *et al.*, 2004), ils n'ont pas corrélé dans leur étude les taux de PSA aux volumes prostatiques.

Les lésions de PIN de haut grade étaient présentes chez 25 patients (12,4 %) dans leur série. Cette prévalence correspond aux données de la littérature (entre 0,7 et 21 % de PIN) (Singh H., *et al.*, 2004). En revanche, la présence de PIN était un facteur prédictif de CaP non significatif dans l'étude. Dans plusieurs études récentes, les lésions de PIN n'apparaissent plus comme des lésions prédictives de CaP (Epstein *et al.*, 2004).

Ces données sont importantes car l'hypothèse de l'inflammation comme lésion précoce du CaP repose en partie sur le potentiel d'évolution des lésions de PIA vers du PIN de bas, puis de haut grade et enfin en CaP (De Marzo *et al.*, 2007).

Les lésions atrophiques étaient présentes dans 42,2 % des cas, ce qui est très en dessous de la prévalence retrouvée dans la littérature (de 88 à 94 %).

Ces études retrouvaient une tendance protectrice pour la survenue du CaP pour les patients présentant des lésions de PIA versus ceux qui n'en présentaient pas. Ces données vont à l'encontre des constatations de De Marzo qui considérait les lésions de PIA comme une lésion préneoplasique précoce. De plus, l'atrophie diffuse était un facteur protecteur significatif du CaP, ce qui rejoint des données de la littérature (Postma *et al.*, 2005).

Conclusion

VII. Conclusion :

Tout au long de cette étude on a vu que la prostate, une glande située sous la vessie, en avant du rectum, au carrefour uro-génital et traversée par l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs, fait partie des organes les plus exposés à développer un cancer.

Bien qu'il peut se manifester d'une manière spontanée, plusieurs facteurs peuvent contribuer à la manifestation de ce dernier, parmi lesquelles on peut citer l'âge, déséquilibre hormonal, déséquilibre nutritionnel.

Dans cette étude on s'est concentré sur un facteur en particulier, c'est le facteur alimentaire, en effet un régime alimentaire riche en graisse saturée ou en produits laitiers (riche en calcium) ou même une alimentation riche en vitamine B12, permet d'augmenter légèrement le risque de cancer, tandis qu'une alimentation riche en fruit et légumes, thé vert et vitamine D permet d'en réduire le risque.

À la fin de cette étude on peut dire qu'on a mis en évidence l'importance du facteur alimentaire dans le développement de cancer (qu'il soit aggravant, ou préventif), mais malgré cela, il y a d'autres facteurs tout aussi importants qui doivent être sujets à des études approfondies, parmi lesquelles on peut citer : le facteur génétique, le facteur hormonal, et même le facteur ethnique.

Références

Bibliographiques

Références Bibliographiques :

- 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.
- Abrahamsson, P.A., 1996. Neuroendocrine differentiation and hormone-refractory prostate cancer. *Prostate. Suppl.* 6, 3–8.
- Alavanja, M.C.R., Samanic, C., Dosemeci, M., Lubin, J., Tarone, R., Lynch, C.F., Knott, C., Thomas, K., Hoppin, J.A., Barker, J., 2003. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am. J. Epidemiol.* 157, 800–814.
- 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, ochratoxin A, zearalenone, deoxynivalenol, and citreoviridin in rice in Brazil. *Food Addit. Contam. Part Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* 29, 694–703.
- 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 casecontrol study in Sweden. *Int. J.*
- 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., (2010). Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 362, 1192–1202. *Cancer* 68, 716–722.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Références Bibliographiques :

- 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.
- 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.
- 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.
- 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)).
- Basen-Engquist, K., and Chang, M. (2011). Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr. Oncol. Rep.* 13, 71–76.
- Band, P.R., Abanto, Z., Bert, J., Lang, B., Fang, R., Gallagher, R.P., And-je, N.D. (2011). Prostate cancer risk and exposure to pesticides in British Columbia farmers. *The Prostate* 71, 168–183.
- 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.
- Barker, D.J. (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 311, 171–174.
- Barker, D.J.P. (2007). The origins of the developmental origins theory. *J. Intern. Med.* 261, 412–417.
- 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.
- 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.
- 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., (2012). Genetic variation in nucleotide excision repair pathway genes, pesticide exposure and prostate cancer risk. *Carcinogenesis* 33, 331–337.

Références Bibliographiques :

- Basen-Engquist, K., and Chang, M. (2011). Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr. Oncol. Rep.* 13, 71–76.
- 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.
- Baulieu, E.E. (2002). Androgens and aging men. *Mol. Cell. Endocrinol.* 198, 41–49.
- 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.
- 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.
- Benbrahim-Tallaa, L., and Waalkes, M.P. (2008). Inorganic Arsenic and Human Prostate Cancer. *Environ. Health Perspect.* 116, 158–164.
- Bensalah, K., Montorsi, F., and Shariat, S.F. (2007). Challenges of cancer biomarker profiling. *Eur. Urol.* 52, 1601–1609.
- Berger, S.L., Kouzarides, T., Shiekhattar, R., and Shilatifard, A. (2009). An operational definition of epigenetics. *Genes Dev.* 23, 781–783.
- 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.
- 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.
- 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.
- Bonkhoff, H. (1998). Neuroendocrine cells in benign and malignant prostate tissue: morphogenesis, proliferation, and androgen receptor status. *Prostate. Suppl.* 8, 18–22.
- 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.
- 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.

Références Bibliographiques :

- 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.
- 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.
- Bostwick, D.G., Pacelli, A., and Lopez-Beltran, A. (1996). Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. *The Prostate* 29, 117–134.
- 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.
- 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.
- Bradford, T.J., Tomlins, S.A., Wang, X., and Chinnaiyan, A.M. (2006). Molecular markers of prostate cancer. *Urol. Oncol.* 24, 538–551.
- 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.
- 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.
- Buschemeyer, W.C., and Freedland, S.J. (2007). Obesity and prostate cancer : epidemiology and clinical implications. *Eur. Urol.* 52, 331–343.
- 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.
- Bygbjerg, I.C. (2012). Double burden of noncommunicable and infectious diseases in developing countries. *Science* 337, 1499–1501.
- 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.

Références Bibliographiques :

- Calle, E.E., and Kaaks, R. (2004). Overweight, obesity and cancer : epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat. Rev. Cancer* 4, 579–591.
- 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.
- Caldwell, R.W., Tuite, J., Stob, M., and Baldwin, R. (1970). Zearalenone Production by Fusarium Species 1. *Appl. Microbiol.* 20, 31–34.
- 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.
- 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.
- 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.
- Carruba, G. (2006). Estrogens and Mechanisms of Prostate Cancer Progression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1089, 201–217.
- Carruba, G. (2007). Estrogen and prostate cancer : an eclipsed truth in an androgen-dominated scenario. *J. Cell. Biochem.* 102, 899–911.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Références Bibliographiques :

- 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 pathwayselective estrogen receptor ligands that inhibit NF-kappaB transcriptional activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 2543–2548.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Christensen, B.C., and Marsit, C.J. (2011). Epigenomics in Environmental Health. *Front. Genet.* 2.
- 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

Références Bibliographiques :

- Male Participants in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ. Health Perspect.* 118, 92–96.
- 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.
 - Chung, W.K., and Leibel, R.L. (2006). The links between obesity, leptin, and prostate cancer. *Cancer J. Sudbury Mass* 12, 178–181.
 - 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.
 - Clarke, M.F., and Fuller, M. (2006). Stem cells and cancer: two faces of eve. *Cell* 124, 1111–1115.
 - 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.
 - Coffey, D.S., and Walsh, P.C. (1990). Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. North Am.* 17, 461–475.
 - 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.
 - Collins, A.T., and Maitland, N.J. (2006). Prostate cancer stem cells. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 42, 1213–1218.
 - Corder, E.H., Guess, H.A., Hulka, B.S., Friedman, G.D., Sadler, M., Vollmer, R.T., Lobaugh, B., Drezner, M.K., Vogelmann, 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.
 - 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).
 - 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.
 - 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

Références Bibliographiques :

- reduces sperm production via a reversible hormone-regulated mechanism. *Endocrinology* 151, 783–792.
- 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.
 - 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.
 - Cussenot, O., and Cancel-Tassin, G. (2004). Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. *Médecine/sciences* 20, 562–568.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Dennis, L.K., Lynch, C.F., and Torner, J.C. (2002). Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 60, 78–83.
 - 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.

Références Bibliographiques :

- Desai, M., Beall, M., and Ross, M.G. (2013). Developmental origins of obesity: programmed adipogenesis. *Curr. Diab. Rep.* 13, 27–33.
- 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.
- 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.
- Dinarello, C.A. (1994). The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 8, 1314–1325.
- Dinarello, C.A. (2010). IL-1 : discoveries, controversies and future directions. *Eur. J. Immunol.* 40, 599–606.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Doshi, T., Mehta, S.S., Dighe, V., Balasinar, 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.
- Driscoll, S.G., and Taylor, S.H. (1980). Effects of prenatal maternal estrogen on the male urogenital system. *Obstet. Gynecol.* 56, 537–542.
- Drisse, M.-N.B. (2016). Environnements précoces, origines précoces de la santé et des maladies. *Médecine/sciences* 32, 9–10.
- Dupont, C., Armant, D.R., and Brenner, C.A. (2009). Epigenetics: Definition, Mechanisms and Clinical Perspective. *Semin. Reprod. Med.* 27, 351–357.

Références Bibliographiques :

- 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.
- 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.
- 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.
- Ekman, P. (2000). The prostate as an endocrine organ: androgens and estrogens. *Prostate. Suppl.* 10, 14–18.
- Ellem, S.J., and Risbridger, G.P. (2007). Treating prostate cancer : a rationale for targeting local oestrogens. *Nat. Rev. Cancer* 7, 621–627.
- 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.
- 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.
- Essakalli, M., Atouf, O., Bennani, N., Benseffaj, N., Ouadghiri, S., and Brick, C. (2009). Toll-like récepteurs. *Pathol. Biol.* 57, 430–438.
- 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.
- Fair, W.R., Fleshner, N.E., and Heston, W. (1997). Cancer of the prostate : a nutritional disease? *Urology* 50, 840–848.
- 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.
- Feldman, B.J., and Feldman, D. (2001). The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat. Rev. Cancer* 1, 34–45.

Références Bibliographiques :

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Fournier, G., Valeri, A., Mangin, P., and Cussenot, O. (2004). Cancer de la prostate. Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. *Ann. Urol.* 38, 187–206.
- Frampton, J.E., and Lyseng-Williamson, K.A. (2009). *Degarelix. Drugs* 69, 1967–1976.
- 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.
- 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.
- Franks, L.M. (1954). Atrophy and hyperplasia in the prostate proper. *J. Pathol. Bacteriol.* 68, 617–621.
- 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.
- 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.
- 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.

Références Bibliographiques :

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Goldberg, E.L., and Dixit, V.D. (2015). Drivers of age-related inflammation and strategies for healthspan extension. *Immunol. Rev.* 265, 63–74.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Références Bibliographiques :

- Guo Y, Zhi F, Chen P, et al. Green tea and the risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(13):e6426.
- 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.
- 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.
- Grivennikov, S.I., Greten, F.R., and Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140, 883–899.
- 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.
- Grönberg, H. (2003). Prostate cancer epidemiology. *Lancet Lond. Engl.* 361, 859–864.
- 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.
- 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.
- 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.
- Guo, Y., Sklar, G.N., Borkowski, A., and Kyprianou, N. (1997). Loss of the cyclindependent 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.
- Härkönen, P. (2003). Paracrine prolactin may cause prostatic problems. *Endocrinology* 144, 2266–2268.
- 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.

Références Bibliographiques :

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hestbjerg, H., Nielsen, K.F., Thrane, U., and Elmholt, S. (2002). Production of trichothecenes and other secondary metabolites by *Fusarium culmorum* and *Fusarium equisetion* common laboratory media and a soil organic matter agar : an ecological interpretation. *J. Agric. Food Chem.* 50, 7593–7599.
- Hsu, T. (2016). Educational initiatives in geriatric oncology - Who, why, and how? *J. Geriatr. Oncol.* 7, 390–396.

Références Bibliographiques :

- 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.
- 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 Prostaspheres to Bisphenol A Epigenetically Regulates SNORD Family Noncoding RNAs via Histone Modification. *Endocrinology* 156, 3984–3995.
- Hoedemaeker, R.F., Vis, A.N., and Van Der Kwast, T.H. (2000). Staging prostate cancer. *Microsc. Res. Tech.* 51, 423–429.
- 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.
- Hou, L., Zhang, X., Wang, D., and Baccarelli, A. (2012). Environmental chemical exposures and human epigenetics. *Int. J. Epidemiol.* 41, 79–105.
- 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.
- 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.
- Hu, W.-Y., Shi, G.-B., Lam, H.-M., Hu, D.-P., Ho, S.-M., Madueke, I.C., KajdacsyBalla, A., and Prins, G.S. (2011). Estrogen-initiated transformation of prostate epithelium derived from normal human prostate stem-progenitor cells. *Endocrinology* 152, 2150–2163.
- 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.
- Hueza, I.M., Raspantini, P.C.F., Raspantini, L.E.R., Latorre, A.O., and Górnaiak, S.L. (2014). Zearalenone, an Estrogenic Mycotoxin, Is an Immunotoxic Compound. *Toxins* 6, 1080–1095.
- 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.

Références Bibliographiques :

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Huttner, W.B., Gerdes, H.H., and Rosa, P. (1991). The granin (chromogranin/secretogranin) family. *Trends Biochem. Sci.* 16, 27–30.
- Iarc. Prostate Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
- 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.
- Imperato-McGinley, J., and Zhu, Y.-S. (2002). Androgens and male physiology the syndrome of 5alpha-reductase-2 deficiency. *Mol. Cell. Endocrinol.* 198, 51–59.
- Inserm Les œstrogènes ont un effet indirect sur la croissance tumorale.
- Institute of Medicine (2014). Veterans and Agent Orange : Update 2012 (Washington, DC : The National Academies Press).
- 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.
- Isaacs, J.T., and Coffey, D.S. (1989). Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate. Suppl.* 2, 33–50.
- Iyer, S.S., and Cheng, G. (2012). Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease. *Crit. Rev. Immunol.* 32, 23–63.
- Jacquet, A. (2011). The role of innate immunity activation in house dust mite allergy. *Trends Mol. Med.* 17, 604–611.
- Janeway, C.A., and Medzhitov, R. (2002). Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.* 20, 197–216.

Références Bibliographiques :

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kahn, H.S., Narayan, K.V., and Valdez, R. (1998). Prenatal exposure to famine and health in later life. *The Lancet* 351, 1360–1361.
- 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.
- 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.
- Karan, D., and Dubey, S. (2016). From Inflammation to Prostate Cancer: The Role of Inflammasomes. *Adv. Urol.* 2016, 3140372.
- 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

Références Bibliographiques :

- 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.
- 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Kawai, T., and Akira, S. (2007). Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors. *Trends Mol. Med.* 13, 460–469.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.

Références Bibliographiques :

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Références Bibliographiques :

- 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.
- 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.
- 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.
- Kowalska, K., Habrowska-Górczyńska, D.E., Domińska, K., and PiastowskaCiesielska, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kuiper, G.G., Lemmen, J.G., Carlsson, B., Corton, J.C., Safe, S.H., van der Saag, P.T., vander Burg, B., and Gustafsson, J.A. (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 139, 4252–4263.

Références Bibliographiques :

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lane JA, Er V, Avery KN, et al. ProDiet: a phase II randomized placebo-controlled trial of green tea Catechins and lycopene in men at increased risk of prostate cancer. *Cancer Prev Res.* 2018;11(11):687–696
- 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.
- 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.
- 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

Références Bibliographiques :

- situ and in vitro using triple-staining confocal scanning microscopy. *Lab. Investig. J.Tech. Methods Pathol.* 80, 1251–1258.
- 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Li, Y., and Koeneman, 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.
 - Lin, C., and Zhang, J. (2017). Inflammasomes in Inflammation-Induced Cancer. *Front. Immunol.* 8.
 - 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.
 - 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 macrophageinhibitory cytokine-1 gene associated with prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 96, 1248–1254.

Références Bibliographiques :

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lonergan, P.E., and Tindall, D.J. (2011). Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *J. Carcinog.* 10, 20.
- 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.
- Lowsley, O.S. (1915). THE PROSTATE GLAND IN OLD AGE. *Ann. Surg.* 62, 716–737.
- 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.
- Lorenzo, J. (2003). A new hypothesis for how sex steroid hormones regulate bone mass. *J. Clin. Invest.* 111, 1641–1643.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Références Bibliographiques :

- Maitland, N.J., and Collins, A. (2005). A tumour stem cell hypothesis for the origins of prostate cancer. *BJU Int.* 96, 1219–1223.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454, 428–435.
- 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.
- McNeal, J.E. (1968). Regional morphology and pathology of the prostate. *Am. J. Clin. Pathol.* 49, 347–357.
- McNeal, J.E. (1981). The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate* 2, 35–49.
- McNeal, J.E. (1988). Normal histology of the prostate. *Am. J. Surg. Pathol.* 12, 619–633.

Références Bibliographiques :

- 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.
- 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.
- Meikar, O., Da, M.R., and Kotaja, N. (2013). Epigenetic regulation of male germ cell differentiation. *Subcell. Biochem.* 61, 119–138.
- Mellinger, G.T., Gleason, D., and Bailar, J. (1967). The histology and prognosis of prostatic cancer. *J. Urol.* 97, 331–337.
- 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.
- Meunier, E., and Broz, P. (2017). Evolutionary Convergence and Divergence in NLR Function and Structure. *Trends Immunol.* 38, 744–757.
- 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.
- Mignard, 2010, la biopsie de prostate, *Prog Urol* 11, 20, 818-821
- 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.
- Mogensen, T.H. (2009). Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.* 22, 240–273, Table of Contents.
- 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.
- Molinié, B., and Georgel, P. (2009). Genetic and epigenetic regulations of prostate cancer by genistein. *Drug News Perspect.* 22, 247–254.
- Fournier G., Valeri A., Mangin P., Cussenot O. Cancer de la prostate, épidémiologie, facteurs de risques, *anatomopathologie Ann Urol (Paris)* 2004 ; 38 : 187-206

Références Bibliographiques :

- Odeh M, Bassan H, Oliven A. « Termination of intractable hiccups with digital rectal massage » *J Intern Med.* 1990;227(2):145-6.
- Postma R., Schroder F.H., van der Kwast T.H. Atrophy in prostate needle biopsy cores and its relationship to prostate cancer incidence in screened men *Urology* 2005 ; 65 : 745
- MacLennan G.T., Eisenberg R., Fleshman R.L., Taylor J.M., Fu P., Resnick M.I., et al. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year follow-up study *J Urol* 2006 ; 176 : 1012-1016
- Karakiewicz P.I., Benayoun S., Begin L.R., Duclos A., Valiquette L., McCormack M., et al. Chronic inflammation is negatively associated with prostate cancer and high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia on needle biopsy *Int J Clin Pract* 2007 ; 61 : 425-430
- Wolters T., Roobol M.J., Schroder F.H., van der Kwast T.H., Roemeling S., van der Crujisen-Koeter I.W., et al. Can non-malignant biopsy features identify men at increased risk of biopsy-detectable prostate cancer at rescreening after 4 years? *BJU Int* 2008 ; 101 : 283-288
- MacLennan G.T., Eisenberg R., Fleshman R.L., Taylor J.M., Fu P., Resnick M.I., et al. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year follow-up study *J Urol* 2006 ; 176 : 1012-1016
- Sciarra A., Di Silverio F., Salciccia S., Autran Gomez A.M., Gentilucci A., Gentile V. Inflammation and chronic prostatic diseases: evidence for a link? *Eur Urol* 2007 ; 52 : 964-972
- De Marzo A.M., Platz E.A., Sutcliffe S., Xu J., Gronberg H., Drake C.G., et al. Inflammation in prostate carcinogenesis *Nat Rev Cancer* 2007 ; 7 : 256-269
- Shariff A-H and Ather M-H. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Urology* 2006; 68: 2–8.
- Hirano D, Okada Y, Minei S, and al. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 2004 ; 45 : 586–592.
- B. Djavan. Biopsie prostatique : techniques et indications. EMC - Techniques chirurgicales - *Urologie* 2010 : 1–16.
- Robert, G., Salagierski, M., Schalken, J.A., and Taille, A. de L. (2010). Inflammation et hyperplasie bénigne de la prostate : cause ou conséquence.
- 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). Matern
- 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

Références Bibliographiques :

- estrogen receptor alpha signaling. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 22, 1512–1520.
- 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.
 - Risbridger, G.P., Bianco, J.J., Ellem, S.J., and McPherson, S.J. (2003). Oestrogens and prostate cancer. *Endocr. Relat. Cancer* 10, 187–191
 - 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
 - Rivas, F. (2010). In this Issue: Inflammation. *Cell* 140, 755,757.
 - 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.
 - Silverman, R.H. (2003). Implications for RNase L in prostate cancer biology. *Biochemistry (Mosc.)* 42, 1805–1812.
 - 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.
 - 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.
 - 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
 - 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.
 - 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 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.
 - Song, C., Kanthasamy, A., Anantharam, V., Sun, F., and Kanthasamy, A.G. (2010). Environmental Neurotoxic Pesticide Increases Histone Acetylation to Promote Apoptosis in

Références Bibliographiques :

- Dopaminergic Neuronal Cells: Relevance to Epigenetic Mechanisms of Neurodegeneration. *Mol. Pharmacol.* 77, 621–632.
- 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.
 - 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.
 - Steiner, G.E., Newman, M.E., Paikl, D., Stix, U., Memaran-Dagda, N., Lee, C., and Marberger, M.J. (2003). 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.
 - 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.
 - 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.
 - Valkenburg, K.C., and Williams, B.O. (2011). Mouse models of prostate cancer. *Prostate Cancer* 2011, 895238.
 - 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
 - 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.
 - Walker, C.L., and Ho, S. (2012). Developmental reprogramming of cancer susceptibility. *Nat. Rev. Cancer* 12.