Environnement et cancer

Perturbateurs endocriniens

PM MARTIN – 2011

Perturbateurs endocriniens
Oestrogènes environnementaux

Xénoestrogènes

Phytoestrogènes

I. Définition générale.

II. Perturbateurs endocriniens industriels et chimiques

III. Les Phytoestrogènes

Perturbateurs endocriniens

I. Définition générale.

Un perturbateur endocrinien (EPA US 1997).

Il a été défini comme "comme agent exogène qui interfère avec l'équilibre endocrinien, la synthèse, la sécrétion, le transport, l'action ou l'élimination des hormones naturelles dans le corps.

L'équilibre du système endocrinien est responsable du maintien de l'homéostasie, de la reproduction, du développement et/ou du comportement"

Un perturbateur endocrinien (CE 1997).

Il est également décrit comme "substance exogène qui cause des effets négatifs sur la santé dans un organisme intact ou sa progéniture, conséquence de changements de la fonction endocrinienne

Pesticides et herbicides

La modernisation de l'agriculture dans les années 70 a entraîné le développement incontrôlé des pesticides (dont les cibles sont les insectes, les rongeurs et les champignons), les insecticides dont les cibles sont les insectes parasites, les fungicides (moisissures et champignons) et les herbicides visant les plantes parasites sauvages.

L'utilisation incontrôlée est à l'origine d'une contamination des sols, des sédiments et nappes phréatiques entraînant une exposition de toutes les espèces vivantes et entre autres l'espèce humaine.

Médicaments

Les oestrogènes prescrits à visées thérapeutiques, contraceptives ou hormonothérapie de remplacement peuvent contaminer après leur élimination l'environnement ce qui est observable en aval des grandes cités et des complexes d'épuration.

Il est à noter à titre d'exemple que les contraceptifs faiblement dosés, sont faiblement dosés par rapport aux premières générations de contraceptifs mais contiennent des oestrogènes à des concentrations élevées par rapport aux activités oestrogéniques retrouvées spontanément dans l'environnement.

Les polluants industriels

Les polymères utilisés dans les récipients (bouteilles , biberons, cannettes) peuvent être à la source d'une contamination incontrôlée via les liquides alimentaires contenus. Il en est de même de tous les plastiques souples utilisés pour la préservation agroalimentaire, les emballages, les isolants. Ces polymères sont à l'origine d'une dissémination de faibles molécules non fixées présentes dans les chaînes de polymères. Ces molécules sont très lipophiles et peuvent faire l'objet d'un métabolisme d'activation chez les mammifères.

Végétaux

Les isoflavones regroupent la plupart des phytoestrogènes. Ils sont présents dans le soja, les légumes, les graines, les fruits, les végétaux, le trèfle, l'alfafa.

D'autres classes sont représentées par les coumestans et les zearalenole et les zearalenone qui sont des fongo-estrogènes.

Ces molécules font l'objet d'une déconjugaison et métabolisme intra-intestinal permettant la libération de métabolites actifs que l'on peut retrouver à doses élevées dans le sang et les urines et qui sont représentatifs de chaque type d'alimentation.

2 problèmes liés aux perturbateurs endocriniens pour l'évaluation du risque associé

- **Bioaccumulation**
- **Fenêtres critiques d'exposition**

Bioaccumulation

L'exposition aux pesticides peut être par inhalation ou cutanée, après manipulation directe des pesticides (mélange, chargement ou propagation) ou en conséquence de l'ingestion accidentelle de nourriture souillée par des résidus de pesticides. Il est nécessaire de tenir compte de la concentration en pesticides contaminantes dans la nourriture, de la quantité présentée et de la toxicité du pesticide. Sachant que la plupart des pesticides et polluants industriels sont des molécules lipophiles ayant une concentration maximale dans le tissu graisseux.

Bioaccumulation

Taux et rémanence de circulation :

Interdiction aux Etats-Unis depuis les années 1970 d'utiliser des molécules DDT et PCB. 17 et 27 ans plus tard ces molécules sont détectées parfaitement dans les groupes analysés.

A.A. Jensen et al. 1987

M.P. Longnecker et al. 1997.

- détection d'une concentration de 100 à 500 fois supérieure en graisse (molécules liphophiles) comparée au taux plasmatique circulant. Ceci a été reporté pour : DDT, ses métabolites, endosulfane, la dieldrine et le vinclozoline

Bioaccumulation

Exposition : Séquestration et élimination

Le DDT et son métabolite DDE, molécules liphophiles avec un stockage préférentiel dans les tissus graisseux que un taux plasmatique circulant relativement stable est la réflexion de la durée d'exposition.

D.J. Hunter 1997.

Le taux s'est corrélé à la masse corporelle et augmente selon l'âge. E. Dewailly et al. 1994-1996.

Élimination spécifique des tissus graisseux mammaires par lactation.

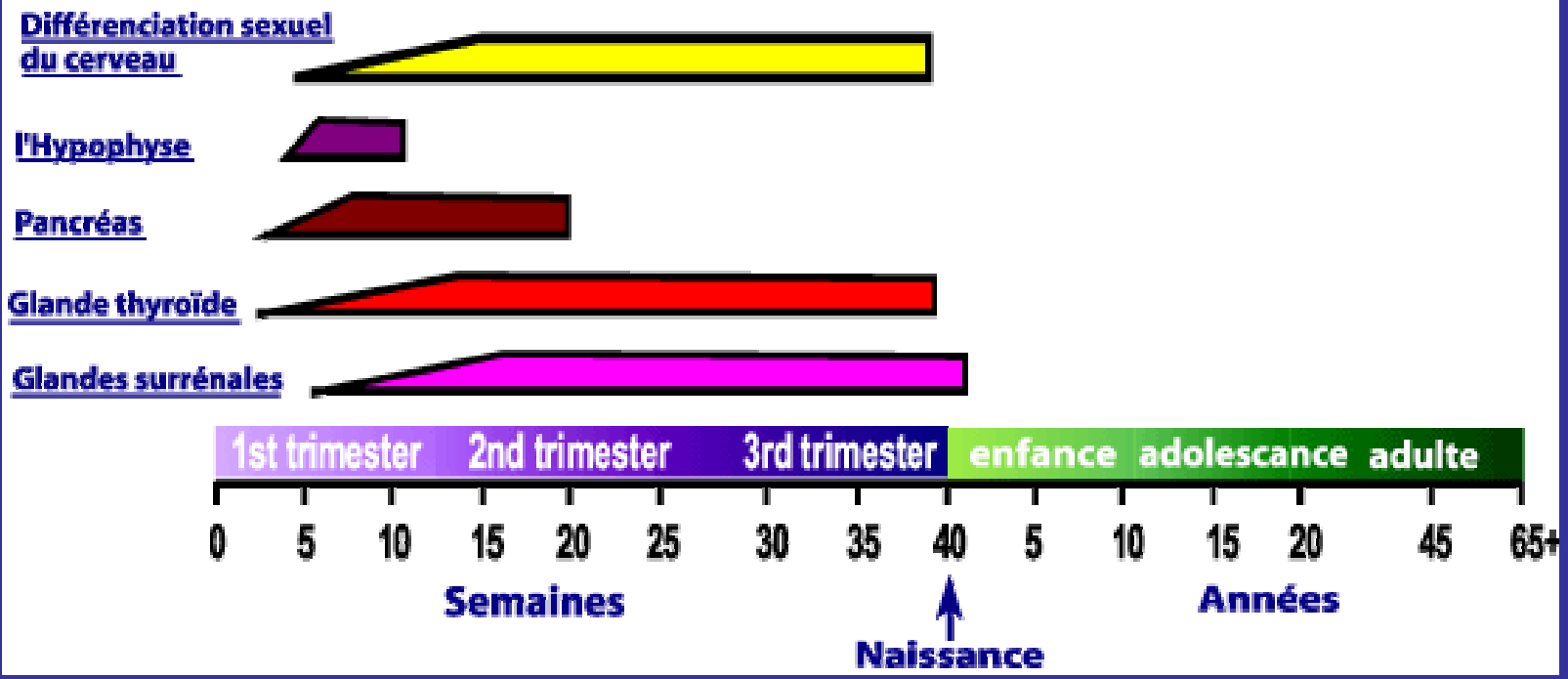
Problème : la relation mentionnée dans l'effet potentiel protecteur de la lactation en épidémiologie du cancer de sein.

Fenêtres critiques d'exposition

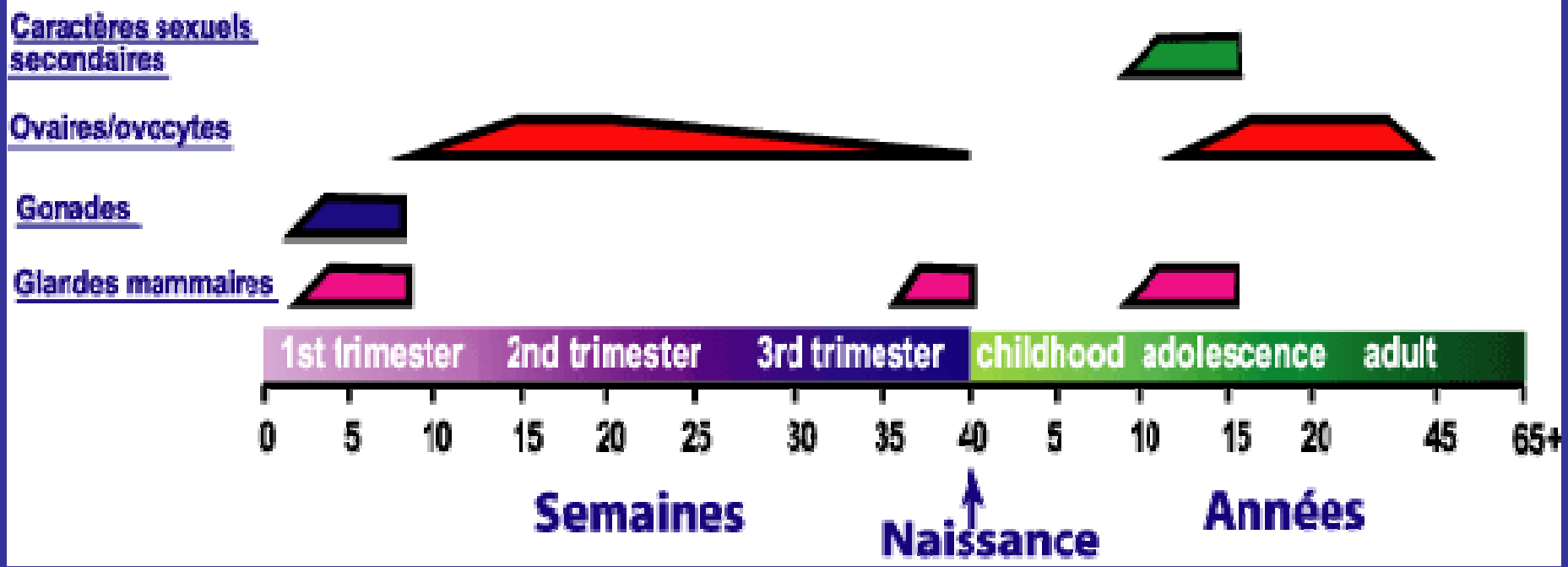
Il existe différentes périodes du développement où l'organisme humain est sensible à une exposition à des produits chimiques.
Ces périodes " critiques " du développement se caractérisent par la régulation hormonale de:

1. **la prolifération des cellules dans les organes en formation;**
2. **la migration des cellules et**
3. **le développement des fonctions spécialisées.**

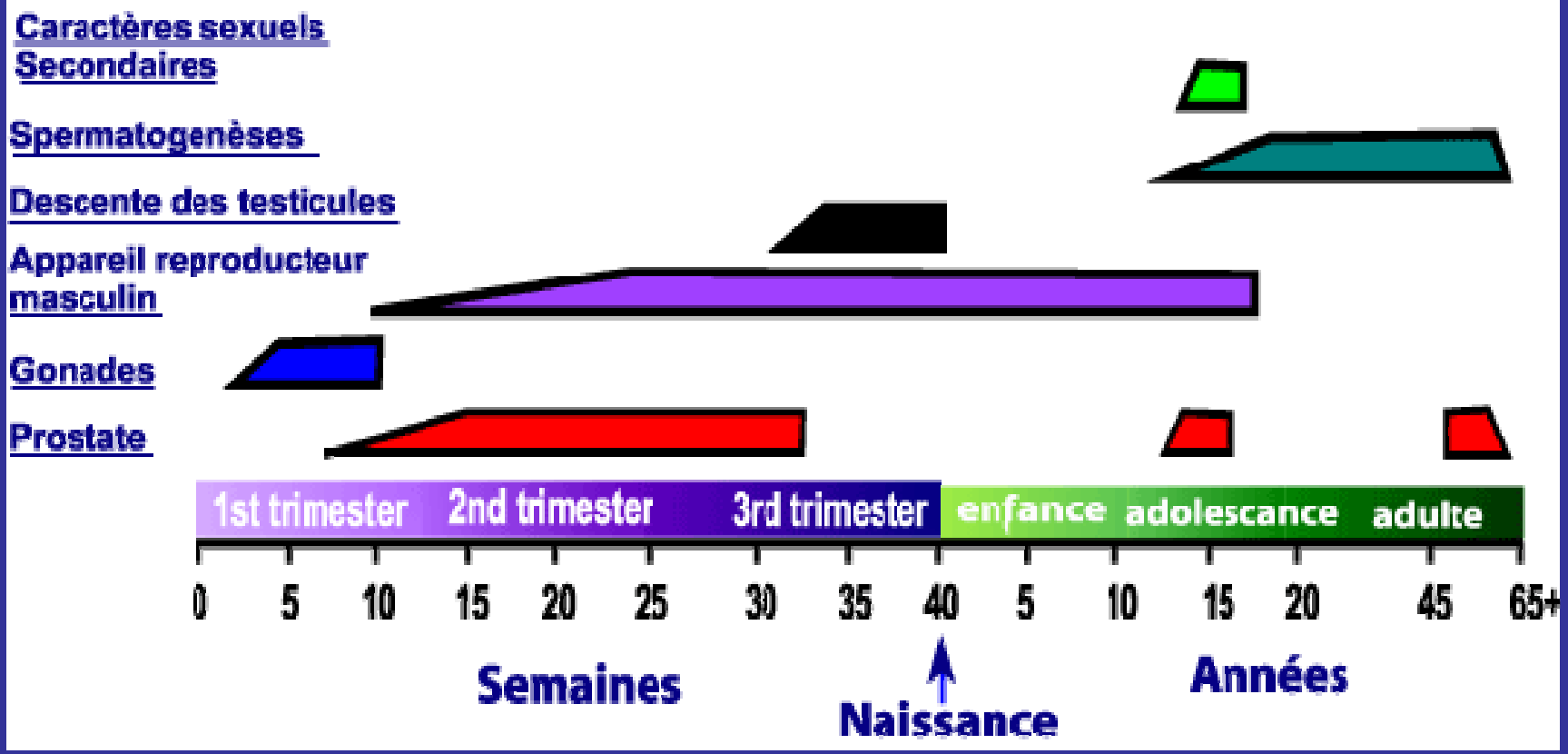
Périodes critiques de sensibilité à la perturbation endocrinienne durant le développement chez les humains



Périodes critiques de sensibilité à la perturbation endocrinienne durant le développement de la femme



Périodes critiques de sensibilité à la perturbation endocrinienne durant le développement de l'homme



Fenêtres critiques d’exposition

Un des cas les plus notables de la perturbation endocrinienne a résulté de l'utilisation de DES, diethylstilbestrol, un analogue d'oestrogène prescrit pour la prévention des fausses-couches de 1950-1970. Les enfants des femmes exposées au DES ont souffert d’un nombre important d'effets nuisibles comprenant le cancer vaginal, les anomalies reproductrices masculines accrues, le cancer des testicules et d'autres cancers hormono-dépendants.

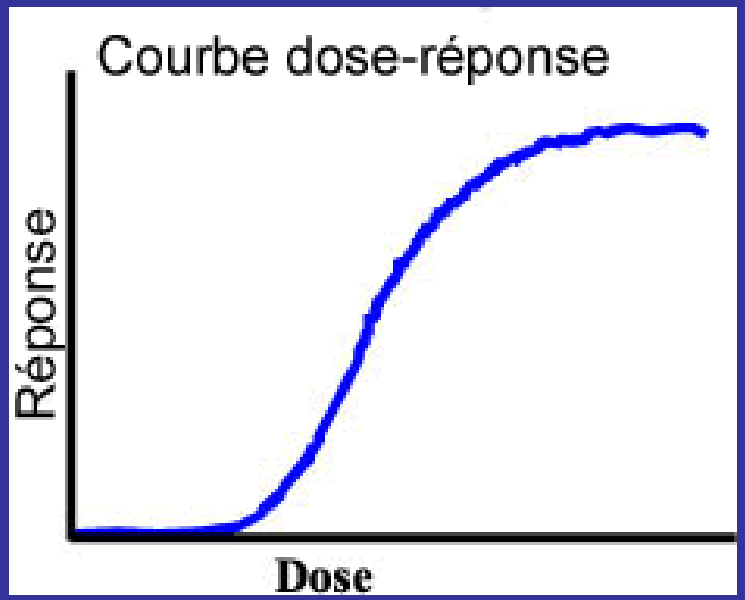
L'incident du DES fournit une leçon importante à un prix tragique.

Evaluation du risque

« Toute substance est un poison potentiel. Seule la dose différencie un poison d' un remède. » Paracelsus (1493-1541).

Evaluation du risque

Evaluation Dose-Réponse 1



La courbe dose réponse définit le lien entre la dose et la réponse, sur la base des hypothèses suivantes :

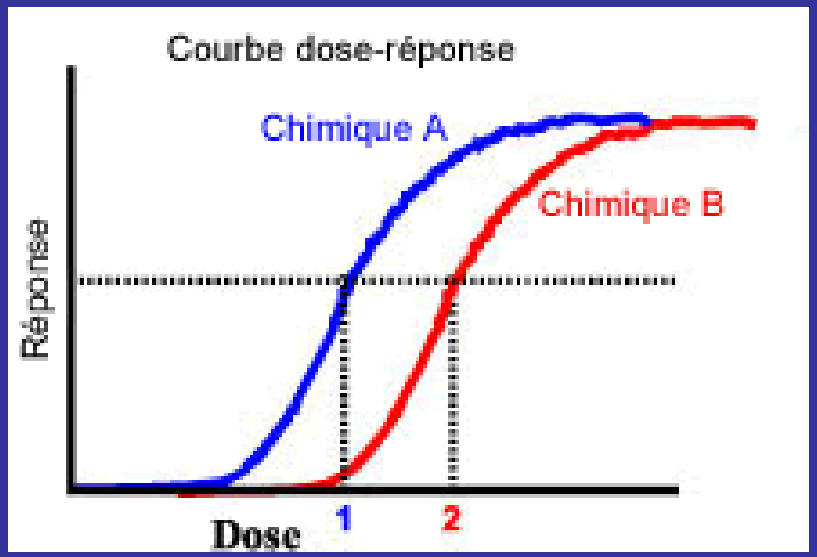
1) la réponse augmente parallèlement à la dose administrée;

2) il existe une dose seuil, c. à d., une dose en deçà de laquelle il n'y a aucun effet.

Ce modèle simple ne tient pas compte des compartiments pharmacologiques, du métabolisme spécifique et épuration de chaque drogue.

Evaluation Dose-Réponse 2

L'affinité est un terme utilisé pour décrire la capacité d'une substance chimique de se lier à un récepteur ou une molécule.



L'affinité d'un perturbateur se détermine à sa structure chimique et ses propriétés biochimiques. Il est possible qu'une substance, présente en faible quantité, fasse concurrence à une autre substance plus abondante, si la première a une plus grande affinité pour le récepteur.

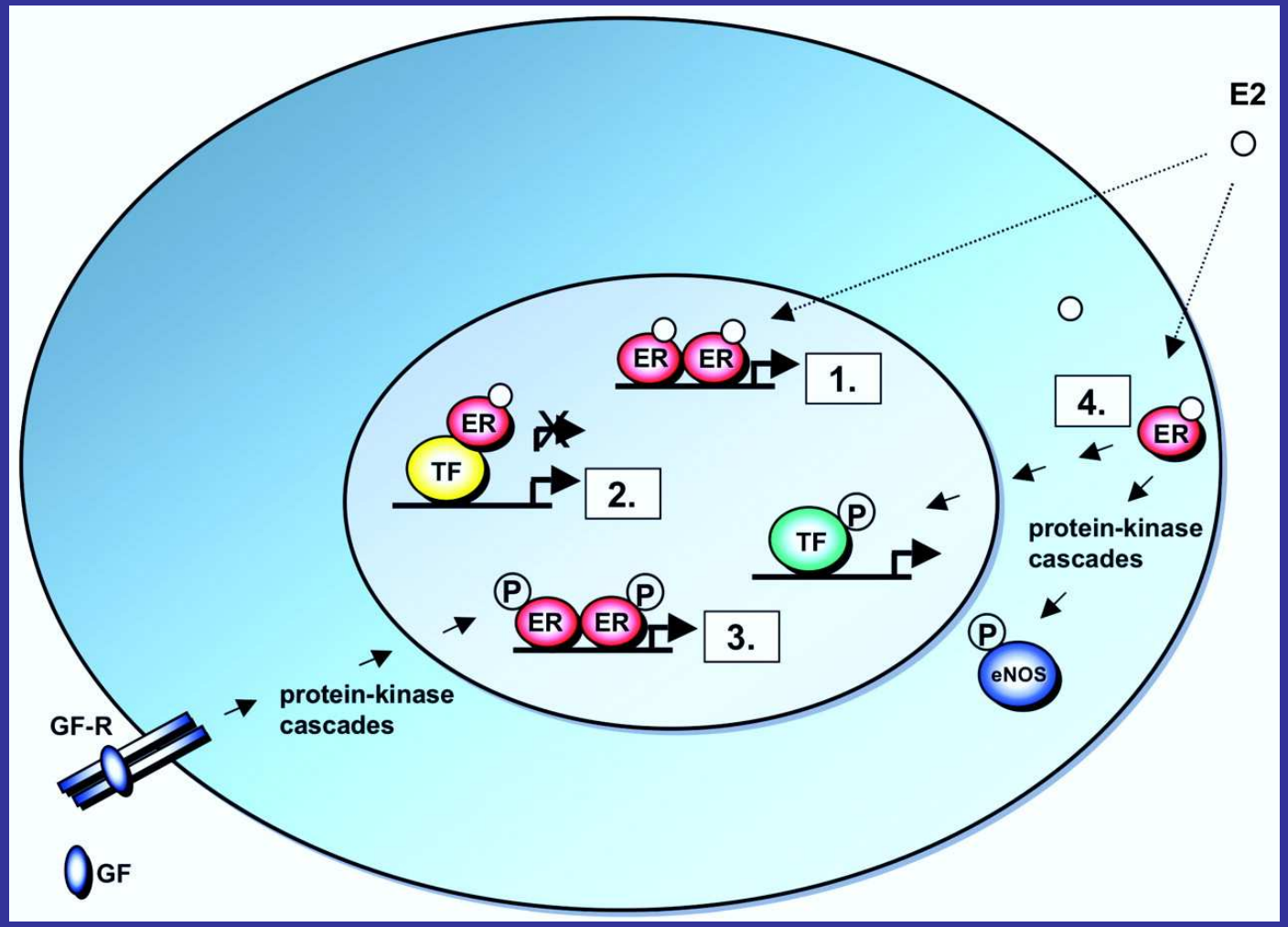
Il est possible qu'une substance présente en faible quantité mais forte affinité puisse interférer avec une autre substance plus abondante mais moins affine et inversement.

Evaluation du risque

Dans l' <u>évaluation des risques dose-réponse</u>

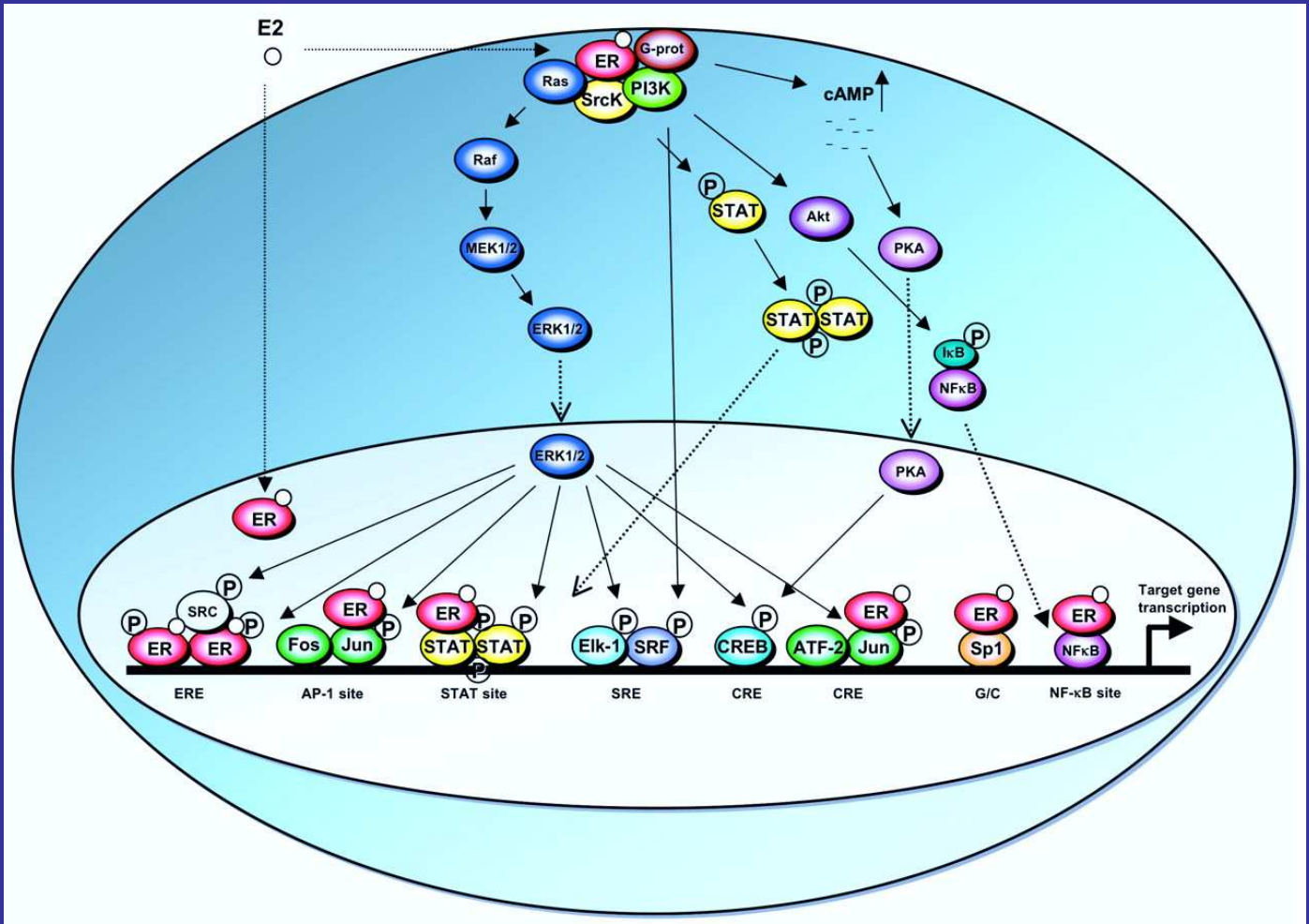
plusieurs problèmes doivent être considérés:

1. **Modèle expérimentale (In Vitro, In Vivo).**
2. **Physiologie du système endocrinien.**
3. **Homéostasie et périodes critiques.**
4. **Distinction des différents effets des perturbateurs endocriniens.**
5. **Sensibilité personnelle (isoformes des enzymes du métabolisme…).**



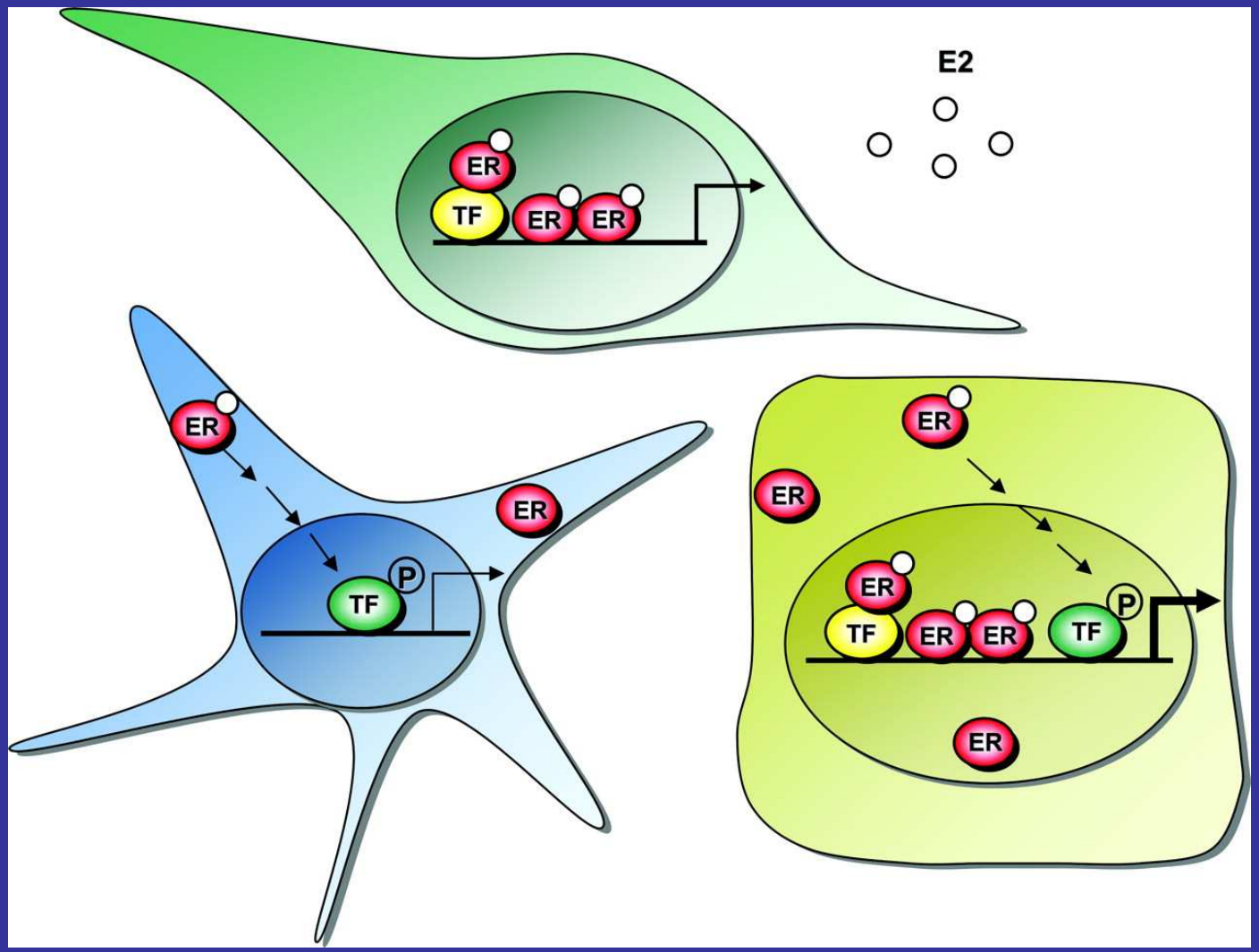
Schematic Illustration of ER Signaling Mechanisms

L. Björnström et al. Mol. Endo.2005, 19 (4): 833-842



Schematic Illustration of How Genomic and Nongenomic Actions of ERs on a Target Gene Promoter May Converge

L. Björnström et al. Mol. Endo. 2005, 19 (4): 833-842



Schematic Illustration of How ERs May Regulate Transcription at a Putative Target Gene Promoter in Different Types of Target Cells

L. Björnström et al. Mol. Endo.2005, 19 (4): 833-842

II. Perturbateurs endocriniens
Oestrogènes environnementaux

Xénoestrogènes

Phytoestrogènes

Perturbateurs endocriniens

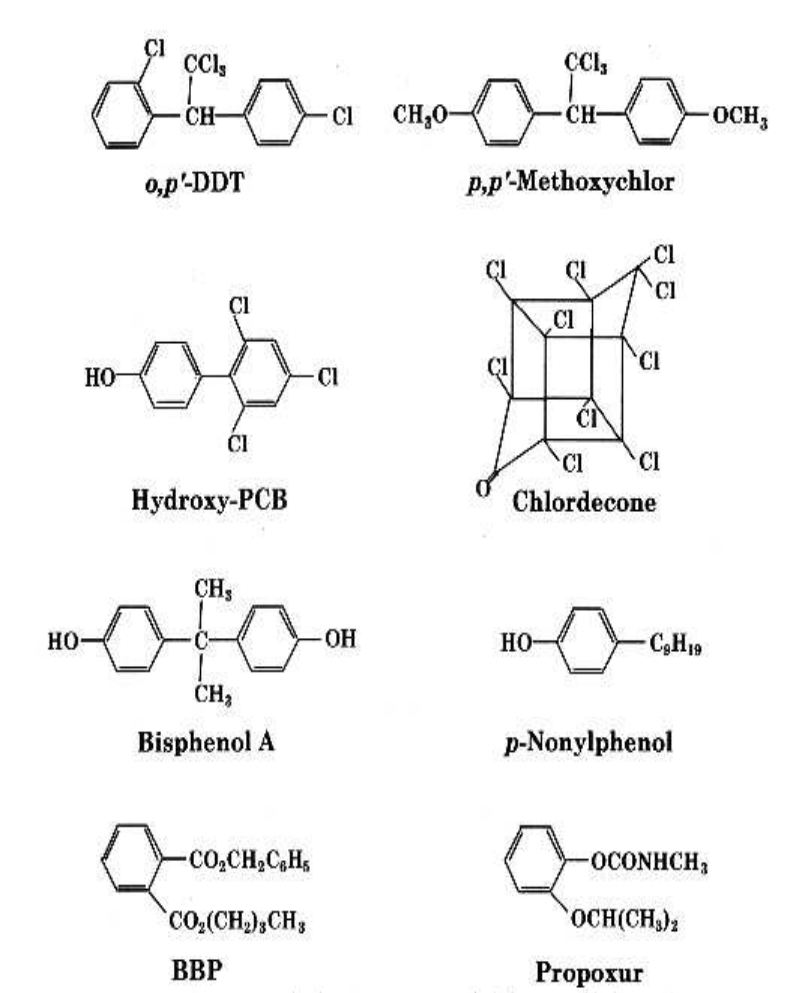
Estrogènes environnementaux

Substances environnementales ayant des effets agonistes et/ou antagonistes sur les oestrogènes et sur leurs activités: imitation, blocage ou annulation des effets des oestrogènes :

- Xénoestrogènes (pesticides industriels, polluants industriels, molécules pharmacologiques)

- Phytoestrogènes

Xénoestrogènes



Structures chimiques représentatives des différentes classes de xénoestrogènes comprenant :

A

* <u>Organochlorées</u> : o,p'-DDT, p,p' Methoxychlor

* <u>Polychlorés Biphenyls</u> PCB_5 = Hydroxy PCB de Chlordecone (kepone)

B

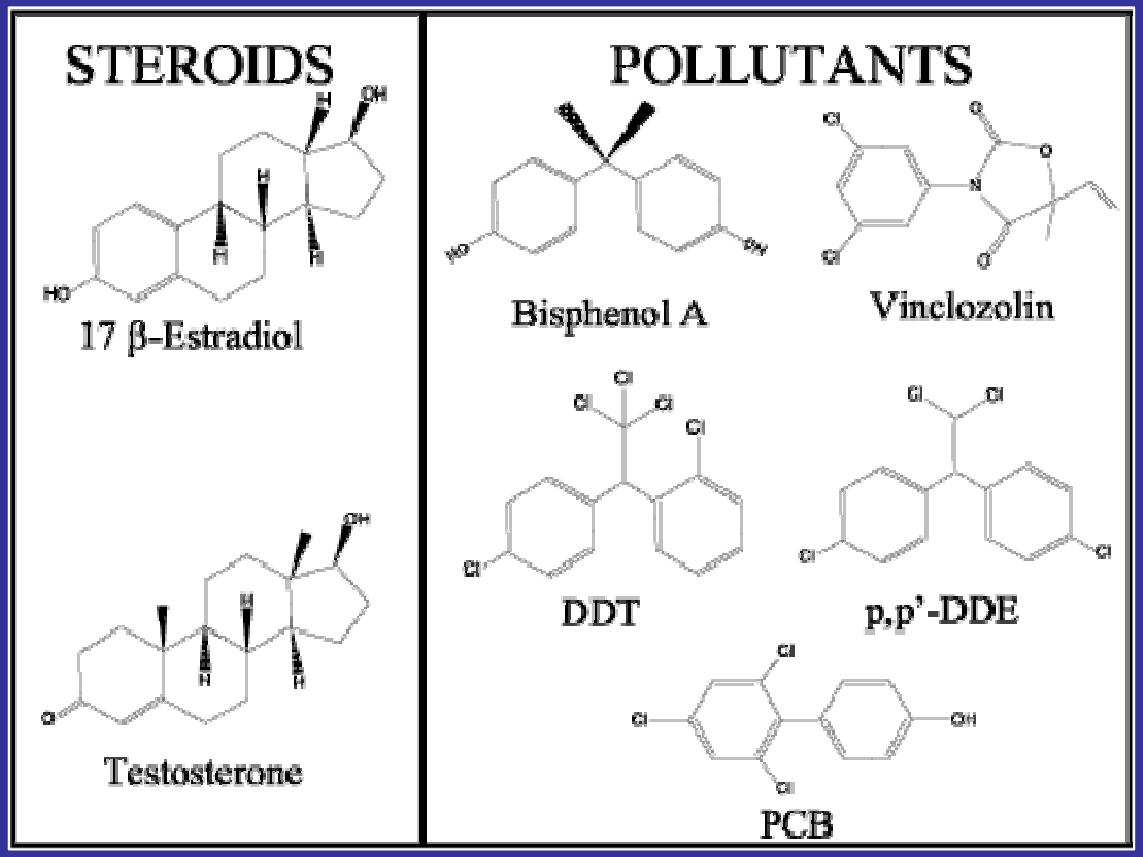
* <u>Dérivés phenoliques</u> = Bisphenol A. p-Nonylphenol

* <u>Phtalates</u> = BBP

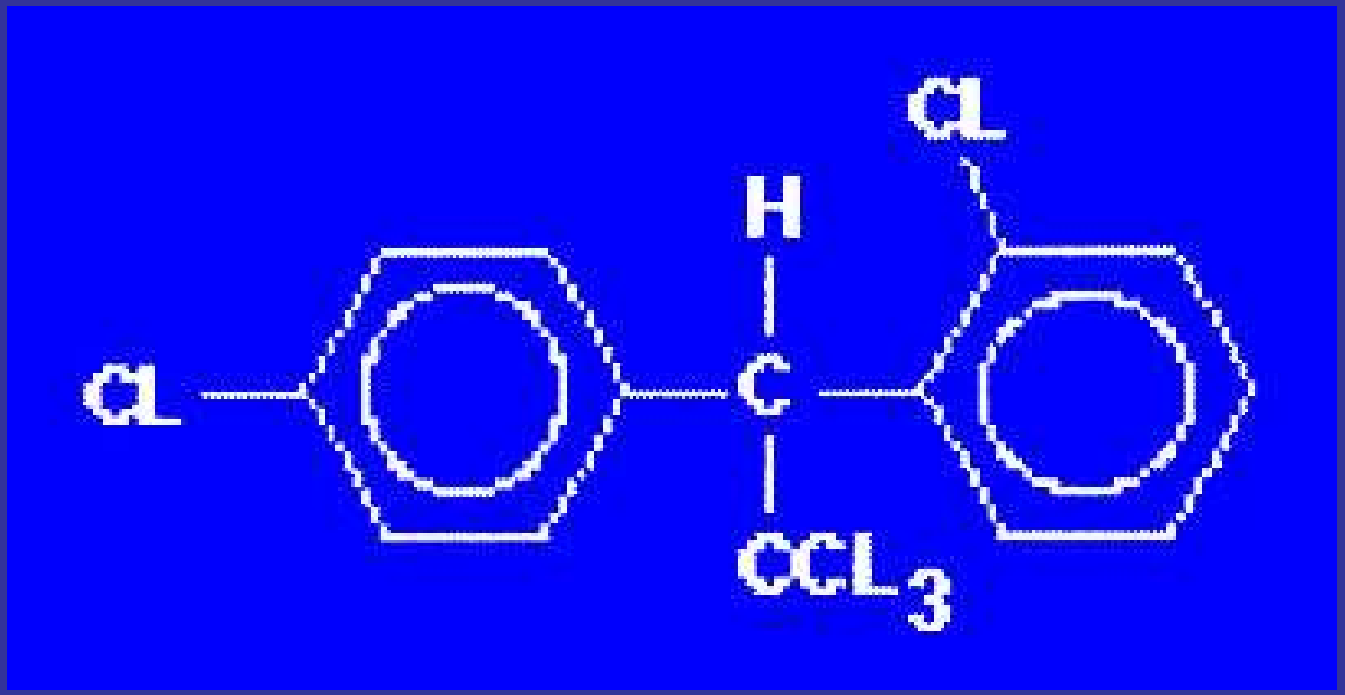
* <u>Carbamates</u> = Propoxur

A. Pesticides

B. Polluants industriels

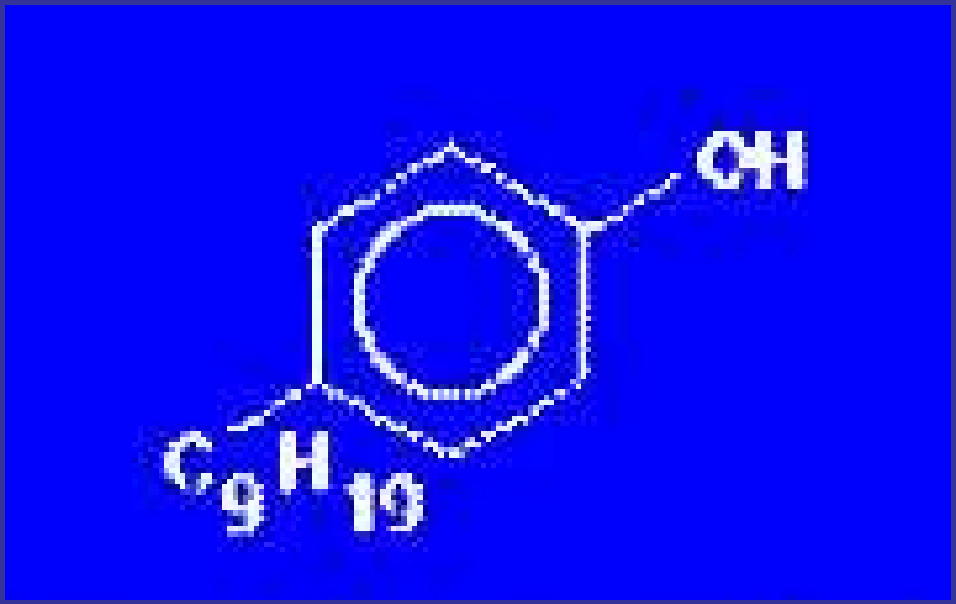


Structures de perturbateurs endocriniens typiques



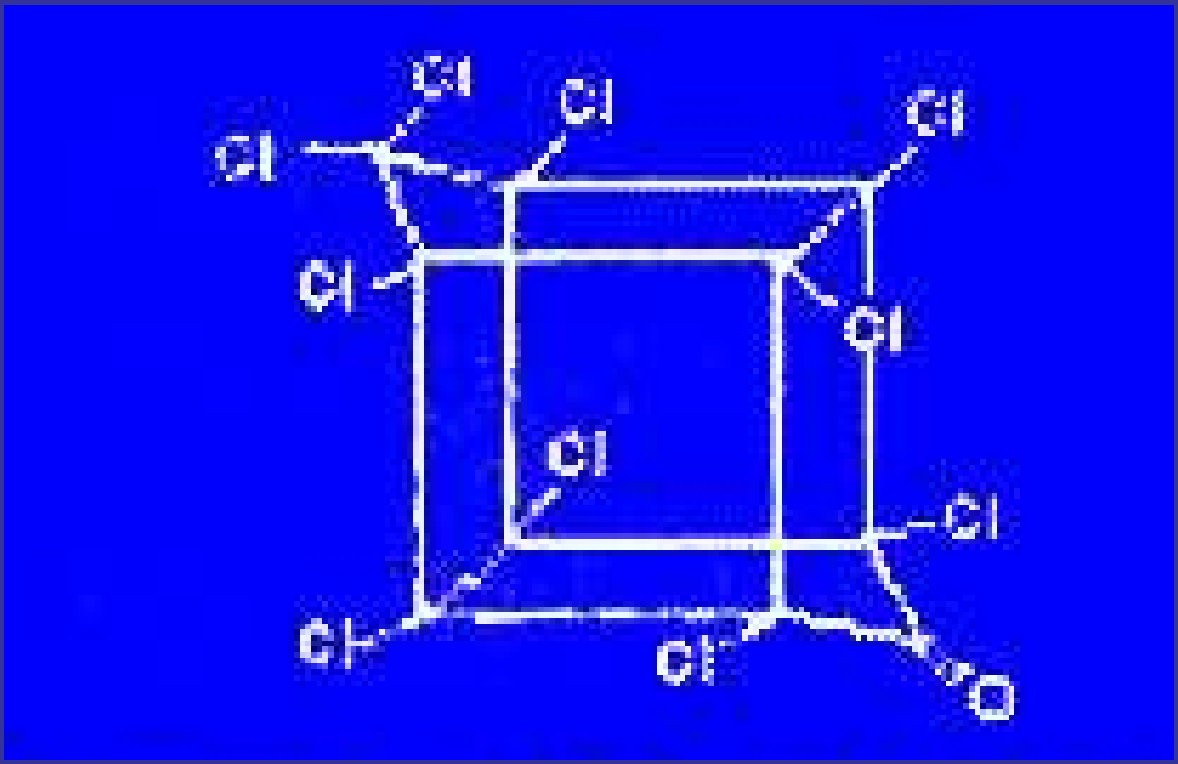
o,p'-DDT

Pesticide synthétique contenant de 10 à 25 % de DDT. DDT qui bien que prohibé aux USA et en Europe est largement utilisé dans le tiers monde et les régions équatoriales entre autre pour le contrôle de la malaria (insecticides moustiques)



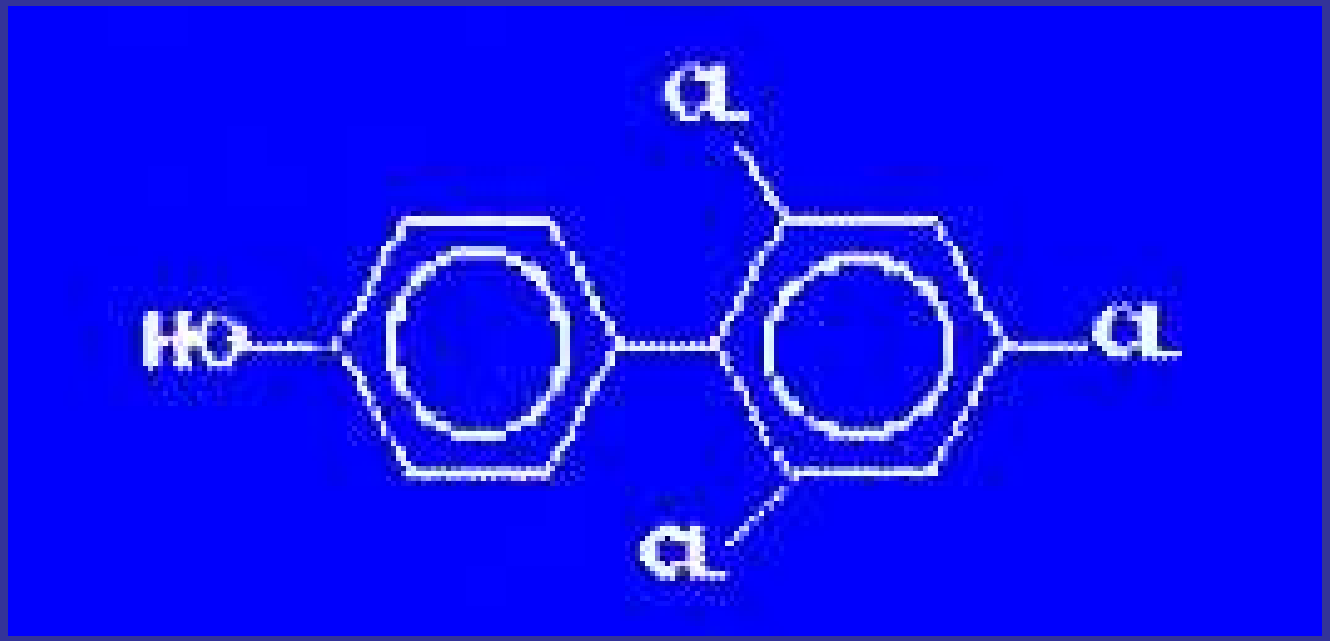
4-nonylphenol (NP)

Produit de dégradation des détergents présent dans la plupart des produits domestiques utilisés dans des applications industrielles et agricoles. La plupart des eaux usagées et rivières sont contaminées



Kepone : (chlordecone)

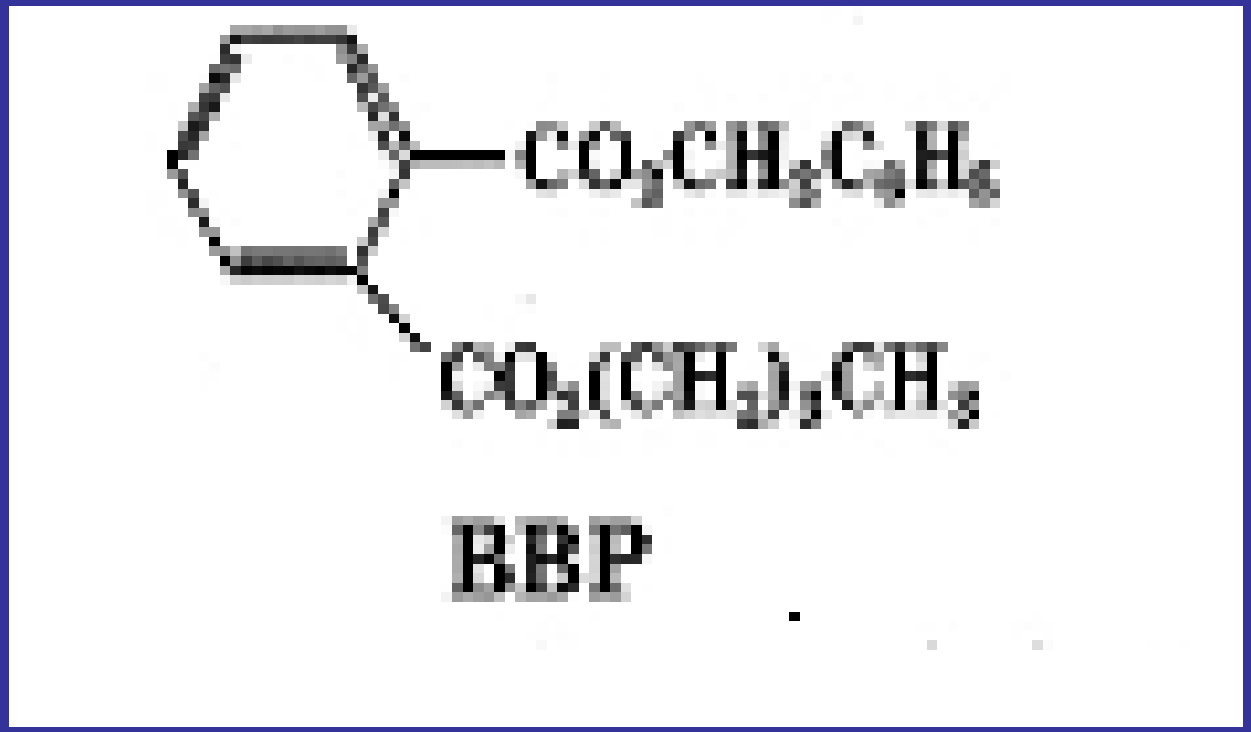
A synthetic pesticide banned in the U.S.



PCBs : (4-hydroxy, 2', 4', 6'-trichloro biphenyl)

The 209 different PCBs have varying levels of estrogenicity.
PCBs were used in electrical transformers and cooling systems.
Many countries have restricted their use.

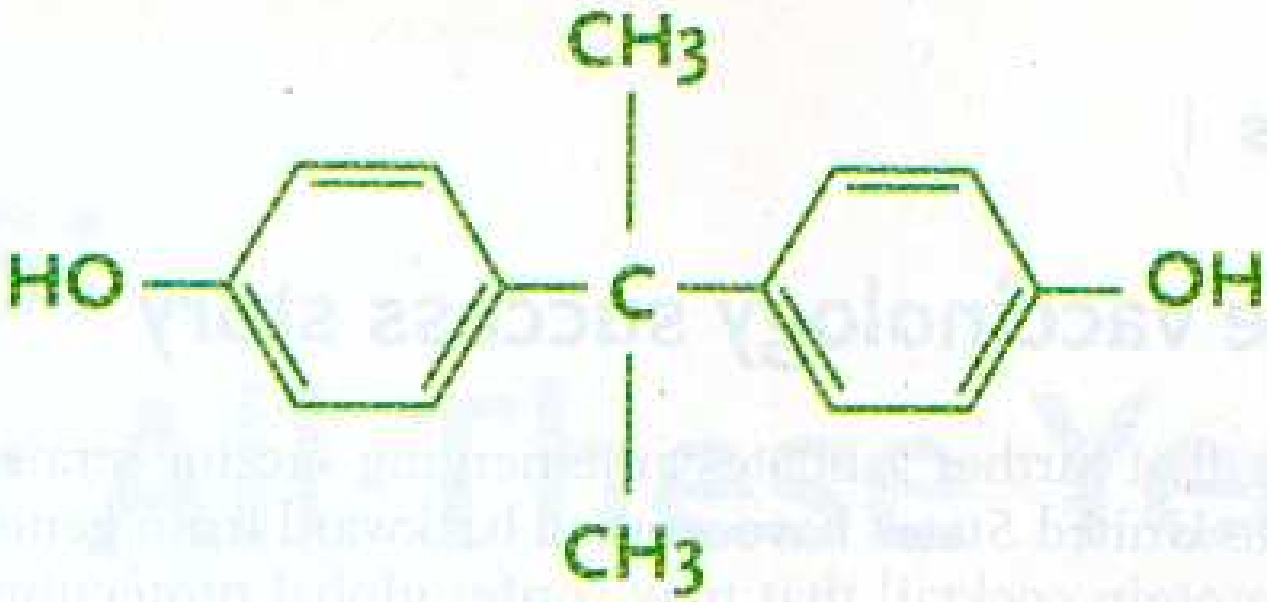
Contaminants industriels



<u>Phtalates</u> = BBP.

Products used as isolators of the iron constituants of the containers (eg. drinks)

Bisphenol A



Xénoestrogènes

Molécules pharmacologiques/ contaminants environnementaux

* Molécules de synthèse utilisées comme anabolisants dans l'agroalimentaire et sans maîtrise de leur rôle potentiel de contaminants environnementaux.

* Molécules pharmacologiques thérapeutiques polluant en aval des agglomérations humaines.

Sont concernés :

- Ethynilestradiol
- Diethylstilbestrol (DES)
- Zearalenone (Zearagre)

Impact de la contamination environnementale sur des cibles tissulaires hormono-sensibles ou hormono-dépendantes

Données expérimentales et cliniques

Cancer du sein

Cancer de la prostate

Autres pathologies endocriniennes

Epidémiologie humaine

Relation pesticides - cancer du sein :

Hypothèse présentée il y a 25 ans : M. Wasserman et al. 1976.

De 1976 à 1990, plus de 30 études sont rapportées,

Les molécules les plus étudiées sont :

PCB pp'DDE ppDDT

Résultats contreversés : plusieurs études ont mis en évidence une relation positive, quelques études une relation négative démontrant la difficulté de contrôler une population et des tests d'évaluation.

Epidémiologie humaine

Pesticides-cancer du sein :

Etudes 1990-1999

Etudes sur des spectres plus larges des molécules : PCB pp'DDE pp'DDT PBB OCDD PCDD PCDF Hexachlobenzene…

Détection technique plurifactorielle

Etudes montrant une faible relation (environ 10 études), mais métaanalyses présnetant des résultats contradictoires.

Etudes 2000-2004

I. Romieu et al. 2000 / F. Laden et al. 2002 / Lopez-Cervantes et al. 2004

Relation positive entre DDE et cancer du sein dans le cas de patientes post-ménopausées.

relation positive au PCB et associée au polymorphisme CYP1A1

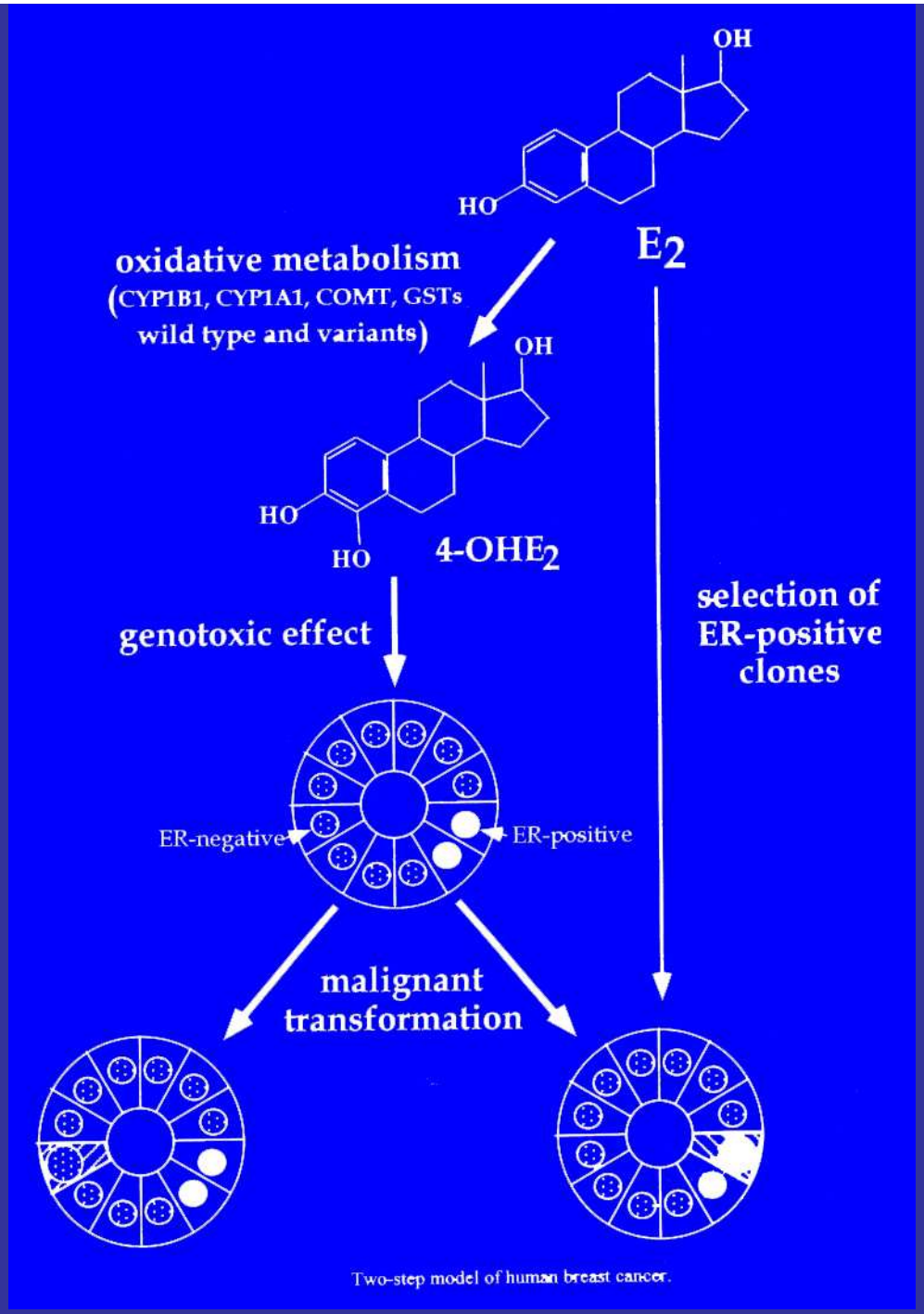
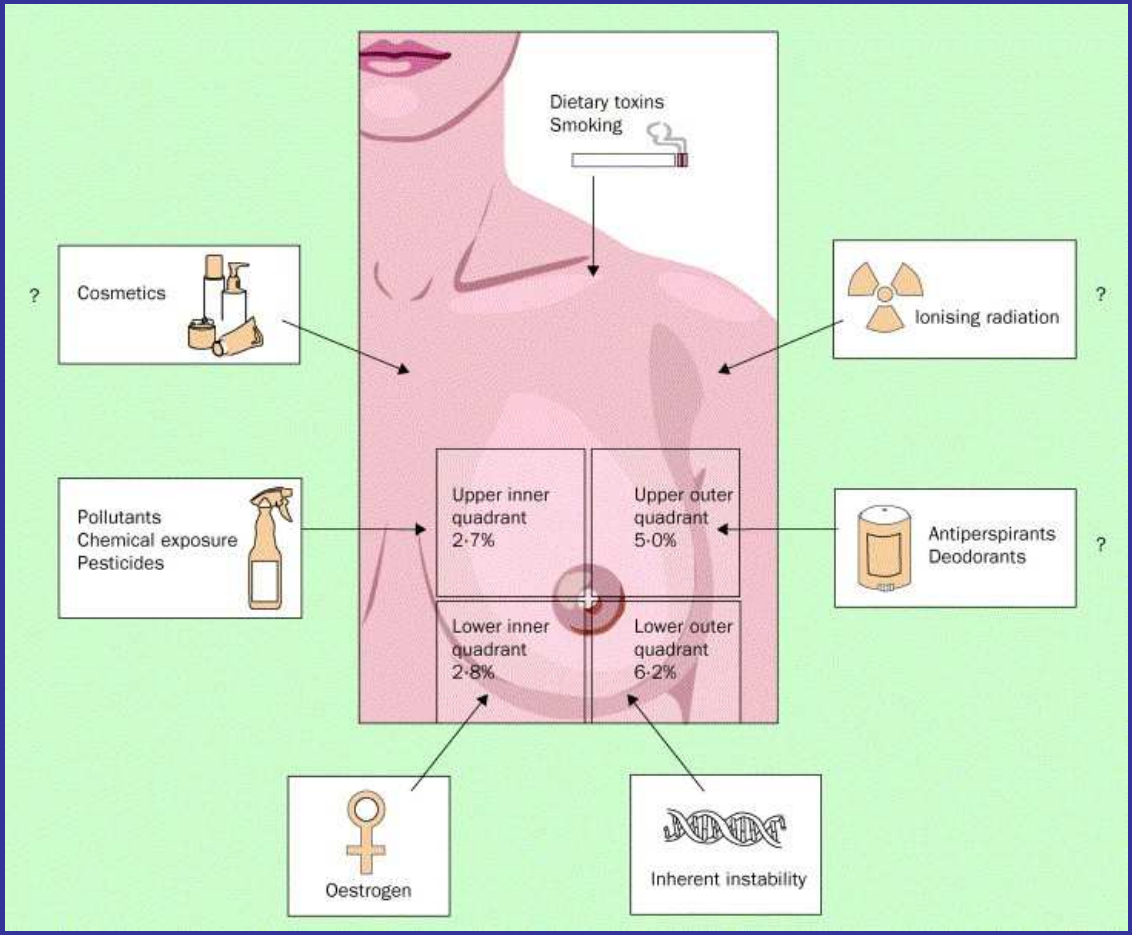


Schéma unifié de la carcinogénèse hormonale

F. F. Parl, 2000



L'exposition aux carcinogènes touche l'ensemble des constituants tissulaires de la glande mammaire

The Lancet *Oncology*, 2005; 5(12):753-758.

- D.L. Ellsworth, R.E. Ellsworth, M.N. Liebman, et al. Genomic instability in histologically normal breast tissues: implications for carcinogenesis. The Lancet *Oncology*, 2005; 5(12):753-758.

- A. Rundle, D. Tang, H. Hibshoosh, et al. The relationship between genetic damage from polycyclic aromatic hydrocarbons in breast tissue and breast cancer. Carcinogenesis, 2000; 21(7): 1281-1289.

- D. Li, W. Zhang, A.A. Sahin et al. DNA adducts in normal tissue adjacent to breast cancer: a review. Cancer Detection and Prevention, 1999; 23(6): 454-462.

- D. Li, M. Wang, K. Dhingra et al. Aromatic DNA adducts inadjacent tissues of breast cancer patients: clues to breast cancer etiology. Cancer Research, 1996; 56: 287-293.

Epidémiologie humaine

Relation pesticides et cancer de la prostate

Van Maele-Fabry et al. 2004.

Méta-analyse démontrant un lien entre exposition professionnelle aux pesticides et cancer de la prostate.

Epidémiologie humaine et polluants industriels

Jonathan Weitzman, 2005.

Directive CE 1999: **risques associés aux plastiques (phtalates BPA) présents dans les jouets plastiques pour nourrissons et enfants recours au principe de précaution et nécessité de nouvelles données cliniques et scientifiques.**

Motion AB 319 **Etat de Californie 2005. Wilma CHAN - retrait de fabrication et vente des objets destinés aux nourrissons et enfants contenant de phtalates.**

Epidémiologie humaine et polluants industriels Contreverse

- Gilbert Ross, 2005 (Medical Director American Council on Science and Health)

« La motion AB 319 est une campagne diffamatoire ».

- Steven Hedges, 2005 Directeur American Plastic council

Reprenant les conclusions des agences nationales US et CE des agences de contrôle et surveillance …

« L'exposition potentielle humaine aux phtalates … est extrêmement basse et

entraîne des risques non identifiés pour la santé humaine. »

+ Frederich Von Saal, 2005 University of Missouri Columbia

« …Les travaux les plus importants ont été publiés après les évaluations de risque fait par les agences US et CE, conclusions basées sur le bilan de travaux publiés entre 1980 et 1990…. Il y a en 2005 plus d'une centaine de nouvelles publications démontrant l'impact des phtalates dans différents modèles expérimentaux ».

Epidémiologie humaine et polluants industriels

Contreverse

Le litige porte sur le choix du modèle expérimental le plus pertinent et sur l'intervalle de dose attestée.

Epidémiologie humaine et polluants industriels Contreverse

- Gilbert Ross, 2005 (Medical Director American Council on Science and Health)

« Les effets délétères des molécules chimiques observées chez le rat ne prédisent pas des faits identiques chez la souris et encore moins chez l'humain. »

- Thomas Zoeller, 2005. University of Massachussetts.

« les modèles murins sont pertinents pour de raisons pratiques et théoriques, mais l'extrapolation pour des effets endocriniens est difficile entre espèces. »

- Robert Sharpe, 2005. Centre de la biologie et reproduction Edimbourg-Ecosse.

« les oestrogènes murins ne sont que modérément élevés durant la gestation comparé aux taux observés durant la grossesse humaine. De ce fait, l'extrapolation du modèle murin peut faire surévalué l'effet d'exposition au BPA. »

+ Neils MacLusky, 2005. St Helen HAYES Hospital New York.

« la dose attestée est le point critique dans toute étude sur l 'effet des oestrogènes environnementaux. En effet , il est possible avec des doses élevées et plus d'avoir une activité observable sur n'importe quelle cible tissulaire. »

Epidémiologie humaine et polluants industriels

EPA US (Environmental Protection Agency) a défini le seuil d'exposition :

Dose de référence RfD définissant l'impact journalier acceptable

Ceci est obtenu en divisant par 1000 le taux d'efficacité minimal observé sur les modèles murins à savoir 50 000 µg/kg/jour.

Soit une RfD US = 50 µg/kg/jour.

Le même calcul fait par l'agence de l'environnement des CE donne un résultat différent .

Soit une RfD CE = 10 µg/kg/jour.

Epidémiologie humaine et polluants industriels

Période critique

Neils MacLusky, 2005. St Helen HAYES Hospital New York.

La dose d'exposition pour phtalates et BPA est estimée pour les populations générales comme étant inférieures au sein RfD US et CE et ne posent donc pas un problème de santé publique immédiat.

Cependant, le problème est différent chez la femme enceinte où le BPA se concentre dans le placenta et le liquide amiotique. De ce fait, le développement fœtal représente une période critique de sensibilité à l'exposition au BPA et phtalates.

En ce qui concerne l'exposition du fœtus aux molécules pharmacologiques chaque année 3 %des femmes sous contraceptifs ont un échec de leur contraception avec développement d'une grossesse.

Epidémiologie humaine et polluants industriels

1. Données expérimentales d'impact sur:

Glande mammaire

Prostate, vessie, urètre

Système nerveux central

Action transgénérationnelle

2. Données cliniques

Exposition aux phtalates et anomalies de l'appareil génital.

Epidémiologie humaine et polluants industriels

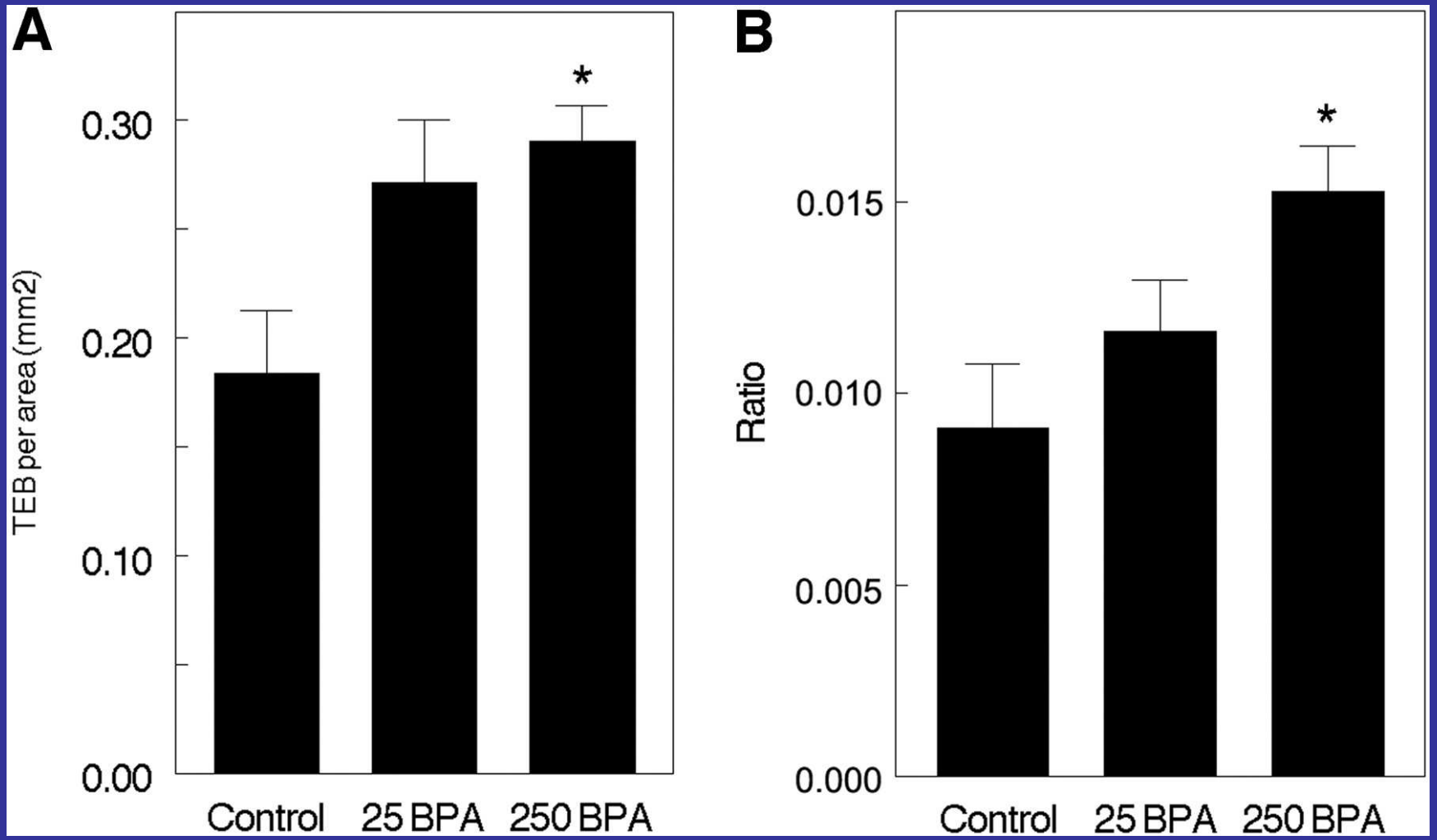
Importance de l'exposition aux phases critiques-modèles expérimentaux

La glande mammaire

M. Munoz-de-Toro. et al. Endocrinology, 2005; 146(9):4138-4147.

Résultats:

Augmentation exposition périnatale au BPA aux doses de 25 – 250 ng/kg augmente le nombre de bourgeons terminaux de la glande mammaire (TEB) qui représentent des cellules pluripotentes à partir desquelles se développeront les glandes fonctionnelles et qui sont la cible spécifique de la carcinogenèse mammaire démontrée depuis 1978 par les travaux de **Russo J, Russo H. J Natl Cancer Inst. 1978; 61: 1451-1459.**



Exposition périnatale au BPA.

M. Munoz-de-Toro. et al. Endocrinology, 2005; 146(9):4138-4147.

	A.0BPA/0E2 (mean ± SEM)	B.0BPA/0.5E2 (mean ± SEM)	*P* (A and B)
No. of TEBs	1.4 ± 0.58119	5.5 ± 1.16667	0.004
TEB area	0.048 ± 0.0201	0.219 ± 0.05374	0.007
Ductal extension	2.6155 ± 0.62599	4.41091 ± 0.74227	ns
Ductal area	79.081 ± 8.65917	126.135 ± 9.20329	0.002
TEB size	0.0137 ± 0.00559	0.03384 ± 0.0043	0.023
No. of TEBs/area	0.0146 ± 0.00622	0.04195 ± 0.00896	0.029
TEB area/area	0.0005 ± 0.00021	0.00167 ± 0.00041	0.019

C.250BPA/0E2 (mean ± SEM)	D.250BPA/0.5E2 (mean ± SEM)	*P* (C and D)	*P* (B and D)
2.09091 ± 0.77991	10 ± 0.64979	0.000	0.007
0.07818 ± 0.02885	0.428 ± 0.0396	0.000	0.005
2.80273 ± 0.7631	4.686364 ± 0.5776	0.016	ns
82.2555 ± 6.96275	118.5518 ± 8.21476	0.005	ns
0.02021 ± 0.00599	0.04228 ± 0.00164	0.000	ns
0.02289 ± 0.00599	0.084893 ± 0.00621	0.000	0.003
0.00086 ± 0.0003	0.003576 ± 0.00029	0.000	0.004

A, Perinatal treatment with vehicle and implanted with pumps delivering vehicle at 25–35 d old

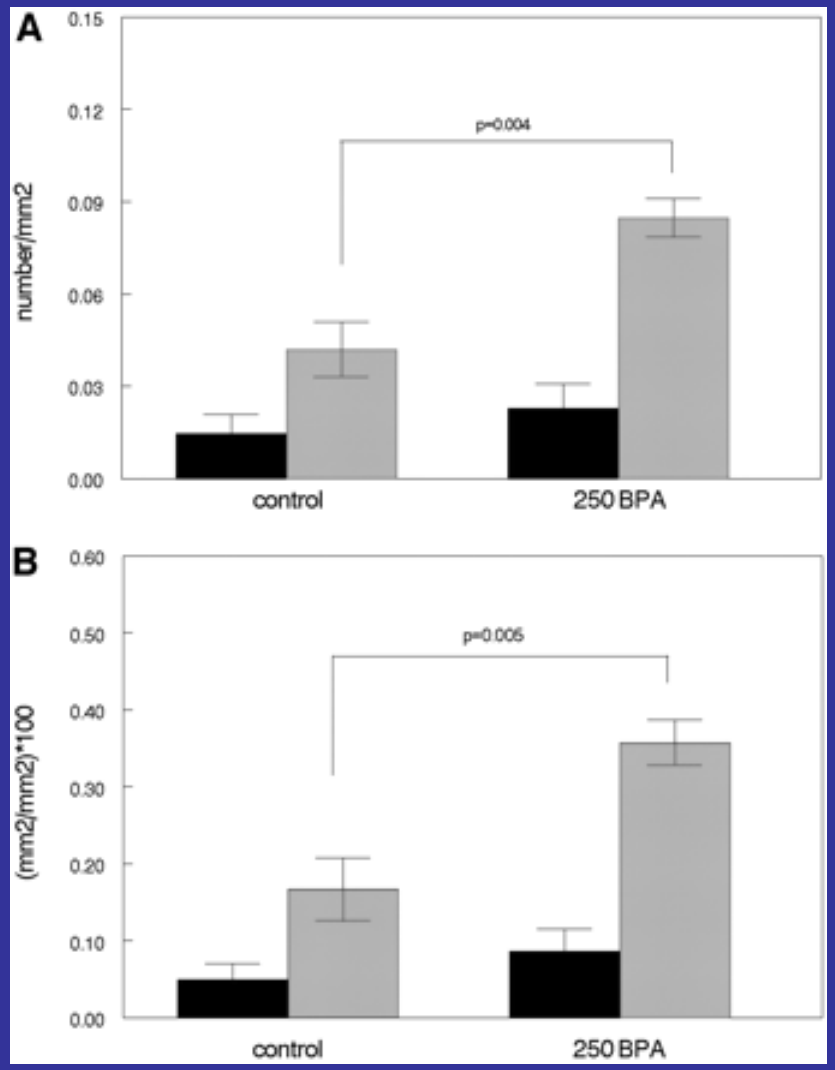
B, perinatal treatment with vehicle and implanted with pumps delivering 0.5 µg estradiol/kg bw·d at 25–35 d old

C, perinatal treatment with 250 ng BPA/kg bw·d and implanted with pumps delivering vehicle at 25–35 d old

D, perinatal treatment with 250 ng BPA/kg bw·d and implanted with pumps delivering 0.5 µg E_2/kg bw·d at 25–35 d old.

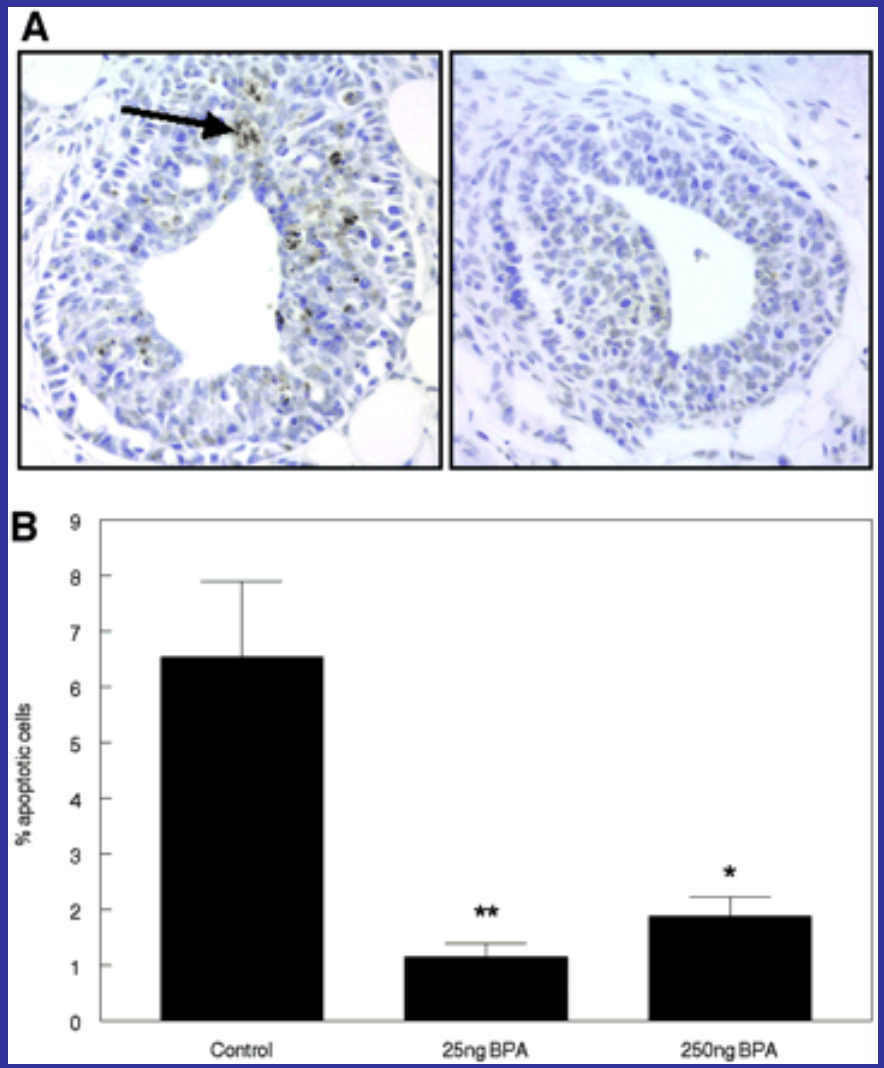
P (A and B) denotes the P value of the comparison between groups A and B; P (C and D) denotes the P value of the comparison between groups C and D; and P (B and D) denotes the P value of the comparison between groups B and D

M. Munoz-de-Toro. et al. Endocrinology, 2005; 146(9):4138-4147.



Effect of perinatal exposure to 250 ng BPA/kg bw·d on the response to 0.5 µg E_2/kg bw·d administered from 25 to 35 d of age in animals ovariectomized at 25 d of age. A, Comparison of the number of TEBs per ductal area. B, Comparison of the area occupied by TEBs relative to the ductal area of the fourth mammary gland. The gray bars represent E_2 treatment; black bars represent controls (bars indicate mean ± SEM).

M. Munoz-de-Toro. et al. Endocrinology, 2005; 146(9):4138-4147.



Detection of apoptotic cells by the TUNEL method in mammary glands of mice treated perinatally with BPA or vehicle. A, Photomicrographs showing cells stained positive for apoptosis in terminal end buds of 30-d-old mice treated perinatally with vehicle (left panel) and BPA (right panel). The arrow indicates a cluster of apoptotic bodies. B, Graph summarizing percentage of apoptotic cells in TEBs of control and treated mice (bars indicate mean ± SEM). *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

M. Munoz-de-Toro. et al. Endocrinology, 2005; 146(9):4138-4147.

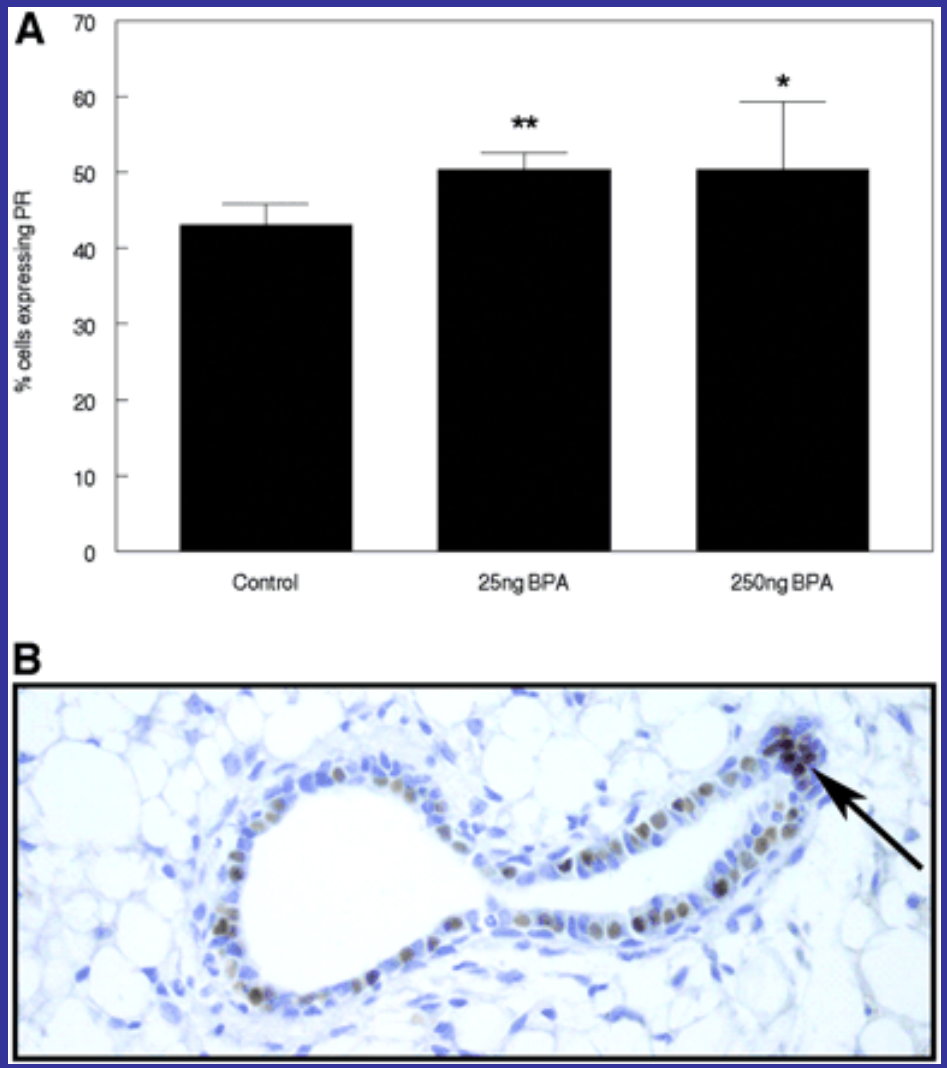
Percent of BrdU-positive cells in the epithelial and stromal compartment of the 4th mammary gland of 30-d-old animals

BPA dose	0 ng/kg bw·d	25 ng/kg bw·d	250 ng/kg bw·d
Epithelium	8.18 ± 2.51	3.31 ± 1.02	5.51 ± 1.15
Stroma	1.78 ± 0.29	1.27 ± 0.18	0.87 ± 0.10[1]

Data are represented as the mean ± SEM.

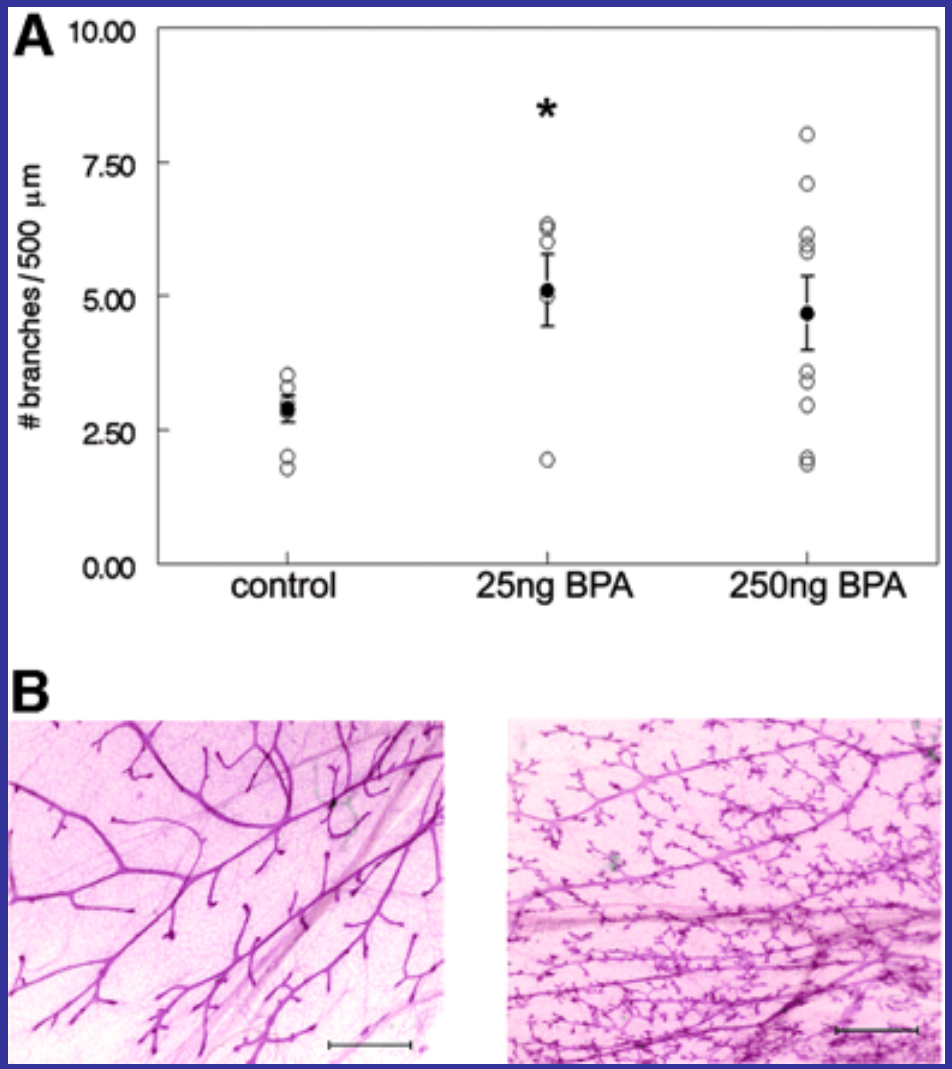
[1] A significant difference with the control ($P < 0.05$).

M. Munoz-de-Toro. et al. Endocrinology, 2005; 146(9):4138-4147.



A, Histogram representing the percentage of cells stained positive for PR in the epithelial compartment of mammary glands of 30-d-old mice treated perinatally with vehicle, 25 and 250 ng BPA/kg bw·d (**, $P < 0.01$; *, $P < 0.05$) (bars indicate mean ± SEM). B, Photomicrograph showing clusters (as indicated by the arrow) of PR-expressing cells in the mammary gland ducts of BPA-treated mice.

M. Munoz-de-Toro. et al. Endocrinology, 2005; 146(9):4138-4147.



A, Number of side branches per 500 µm of ductal length in mammary glands of 4-month-old mice treated perinatally with vehicle, 25 and 250 ng BPA/kg bw·d (*, $P < 0.05$) (n = 6, 6, 10 for controls, 25 and 250 ng BPA/kg bw·d, respectively). Error bars indicate SEM. B, Photomicrographs of whole mounts of mammary glands of animals treated with vehicle (left panel) and 25 ng BPA/kg bw·d (right panel). The bar represents 1 mm.

M. Munoz-de-Toro. et al. Endocrinology, 2005; 146(9):4138-4147.

Similitudes entre cancer de la prostate et cancer du sein : évolution alimentation et oestrogènes

Donald S Coffey. Urology 2001; 57 : 31-38

John Hopkins Hospital, Baltimore.

Métabolisme des androgènes et développement morphologique

Androgen Pathway			Presence of Glands		
T →	DHT →	Androgen receptor →	Breast	Prostate	Seminal Vesicle
+	+	+	−	+	+
Normal					
+	−	+	−	−	+
5α−Reductase deficiency					
+	+	−	+	−	−
Androgen-insensitive syndrome					

Donald S Coffey. Urology 2001; 57 : 31-38

Effet des oestrogènes sur un modèle expérimental

Estrogens on dog prostate	
Hormonal Treatment	Prostate Growth
Testosterone	Normal (+)
Testosterone + estrogen	Normal (+)
Dihydrotestosterone	Normal (+)
Dihydrotestosterone + estrogen	Abnormal (++++) (hyperplasia)

Donald S Coffey. Urology 2001; 57 : 31-38

Lien entre alimentation et développement de la prostate et des vésicules séminales

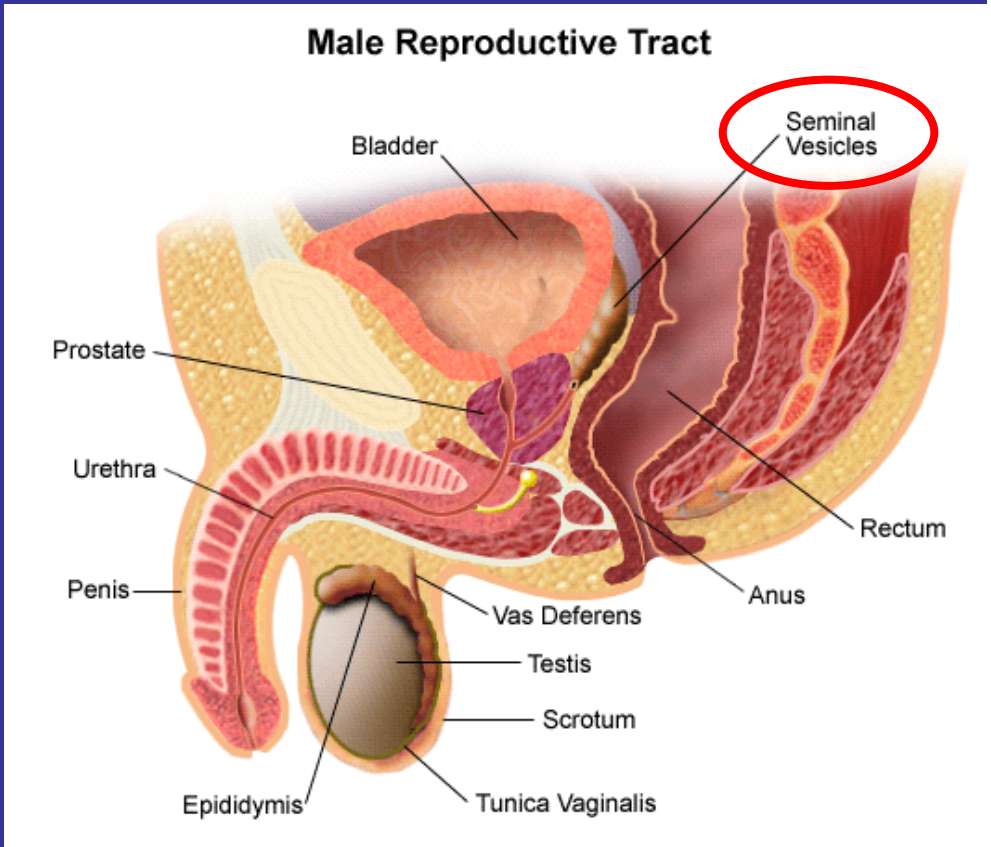
Diet associated with presence of sex accessory tissue: mammals

Diet	Species	Prostate	Seminal Vesicles
Meat	Dog, cat, sea lion	Yes	No
Insect	Bat	Yes	Variable
Plants	Great apes, horse, bull	Yes	Yes

Donald S Coffey. Urology 2001; 57 : 31-38

Description anatomique de l'appareil reproductif masculin

- La prostate est une glande sexuelle masculine de la taille d'une noix, située juste sous la vessie, et à l'avant du rectum.
- **La prostate et les vésicules séminales produisent le liquide séminal.**
- Les canaux déférents provenant des testicules amènent dans la prostate les spermatozoïdes qui sont mélangés au liquide séminal pour former le sperme, lequel passe dans l'urètre au moment de l'éjaculation.



Evolution du régime alimentaire dans l'espèce humaine

Human development and the change of diet

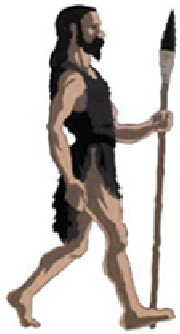
Diet	Time During Human Development (150,000 years)	
	First 90% (135,000 years)	Last 10% (15,000 years)
Fruit	High	Low
Fiber	High	Low
Plant diversity	High (3000)	Low (20)
Red meat	Low	High
Animal fat	Low	High
Dairy products	Low	High
Food	Fresh/wild	Cooked/preserved
Movement	High	Sedentary

Donald S Coffey. Urology 2001; 57 : 31-38

2 – Equilibre Oméga3 / Oméga 6

Thomas ERPICUM –Liège/Saint Rémy de Provence

Évolution du régime alimentaire de l'Homme



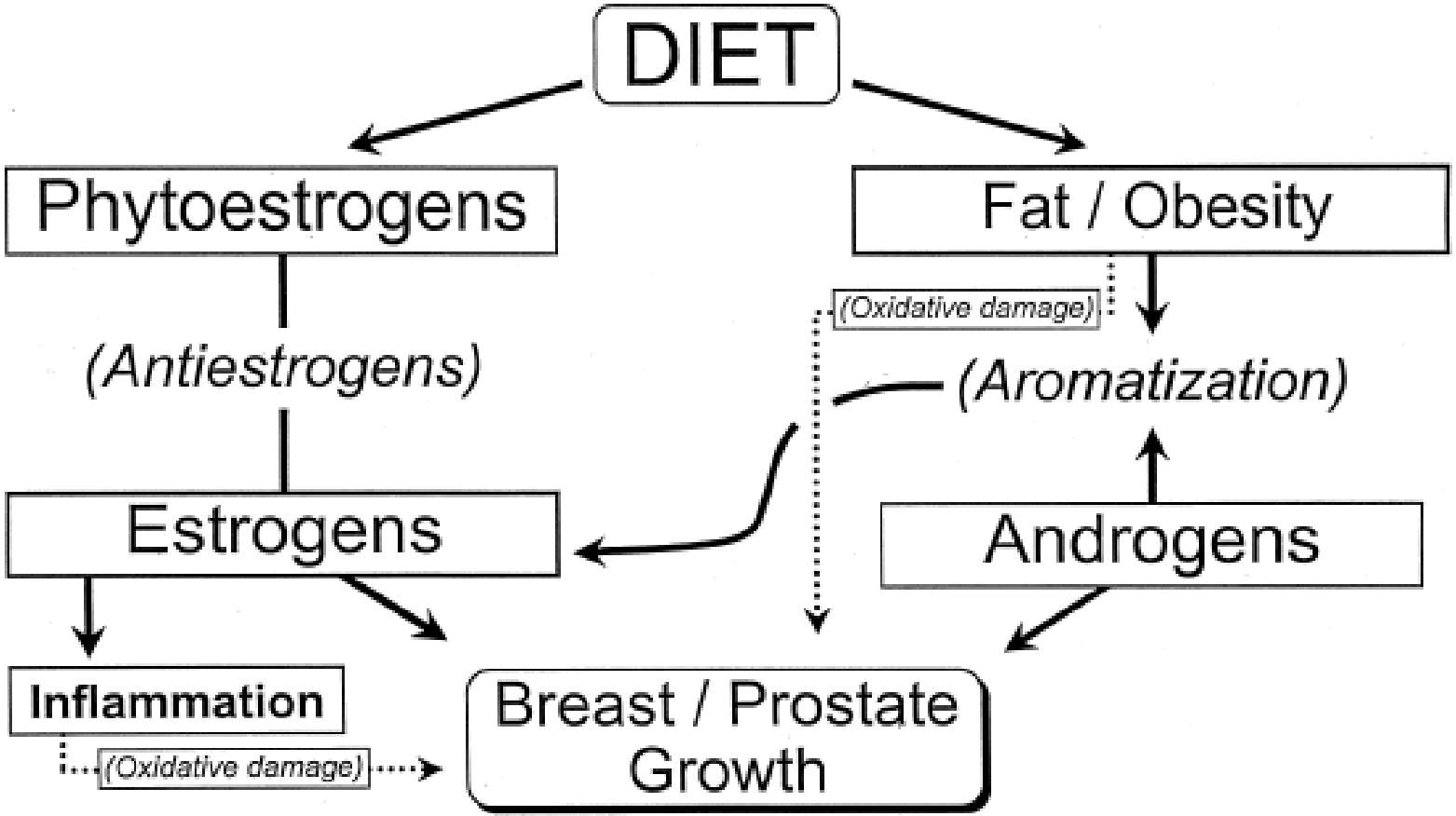
	- 4.000.000 ans	- 100.000 ans	1850	1950	2000
Graisses totales	25%	30%		35%	40%
P:S	1:1	0.9:1		0.75:1	0.5:1
ω6:ω3	1:1			10:1	20:1
Cholestérol	Neutre			Athérogène	
Alimentation	VEGETAUX + GIBIER		CEREALES + VIANDES		

Impact des oestrogènes sur le développement de la glande prostatique normal et pathologique

Estrogen's effects on the prostate
1. Increases prostate growth 4-fold when given with 5α-reduced androgens (dihydrotestosterone)
2. Decreases cell death
3. Directs stem cell development
4. Imprints growth of gland
5. Affects stromal elements, collagen
6. Blocks epithelial function
7. Oxidizes damage or adds adducts to DNA
8. Induces inflammation
9. Affects microtubules
10. Blocks androgen-induced glandular secretions

Donald S Coffey. Urology 2001; 57 : 31-38

Impact de l'alimentation quantitative et qualitative sur le développement de processus pathologique sein / prostate



Donald S Coffey. Urology 2001; 57 : 31-38

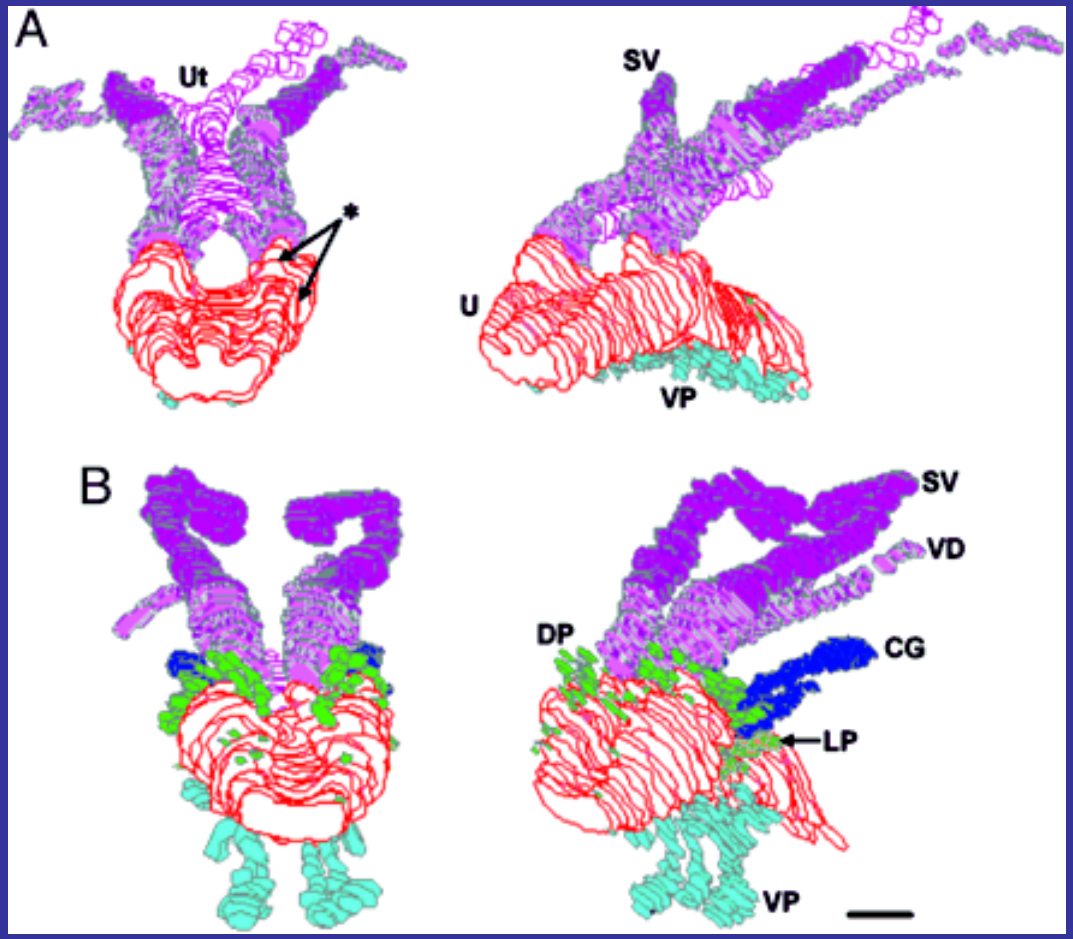
Epidémiologie humaine et polluants industriels

Importance de l'exposition aux phases critiques-modèles expérimentaux

Prostate vessie urètre

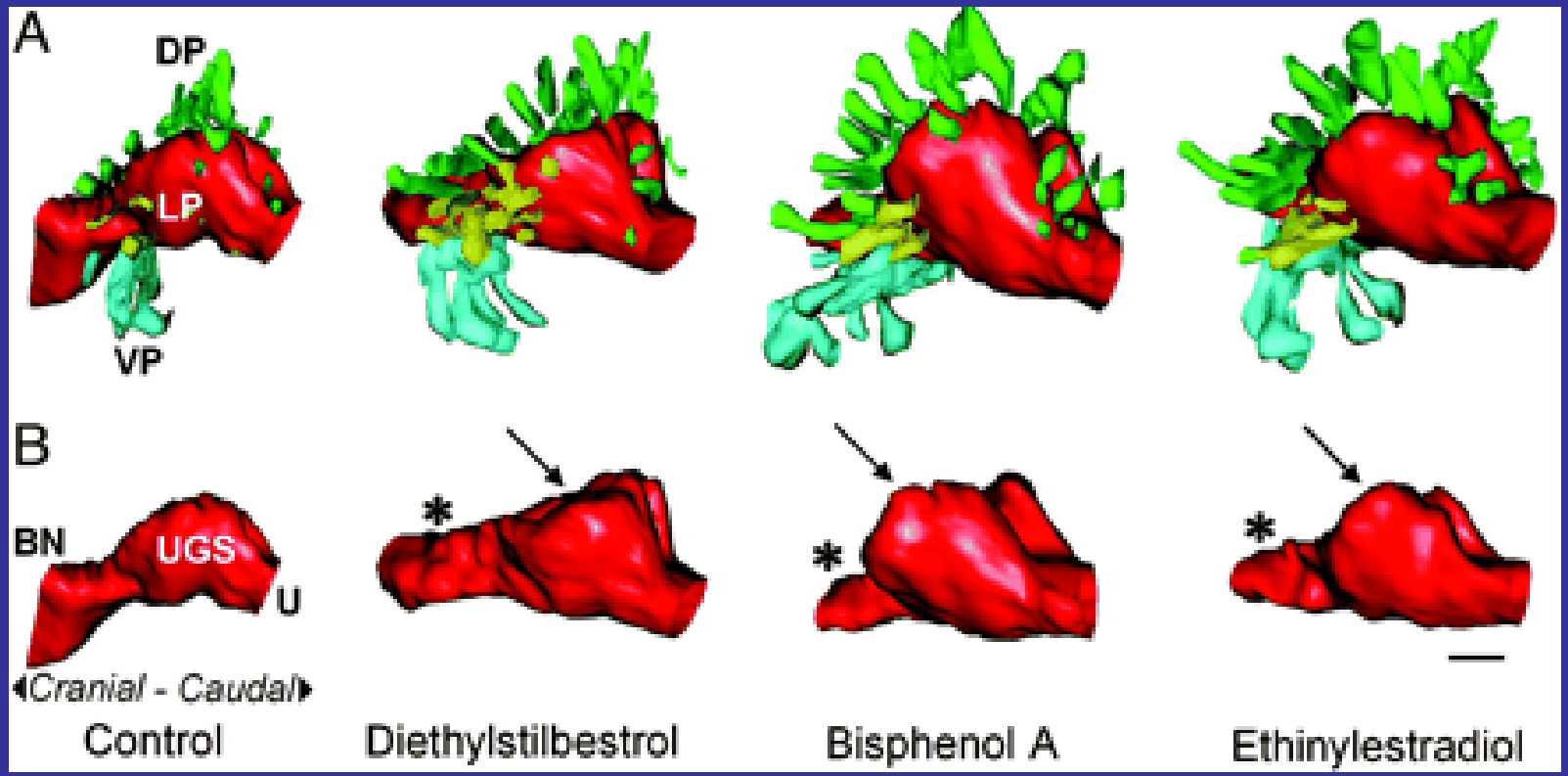
B.G. Timms et al. PNAS, 2005; 102 (19):7014-7019.

Alimentation pendant 4 jours comportant une exposition au BPA 10 µg / kg /jour. Contrôle négatif, contrôle positif exposition au DES. Prélèvement par césarienne des fœtus . Isolement de la prostate et appareil urinaire inférieur de l'embryon mâle. Étude histologique et reconstruction 3D.



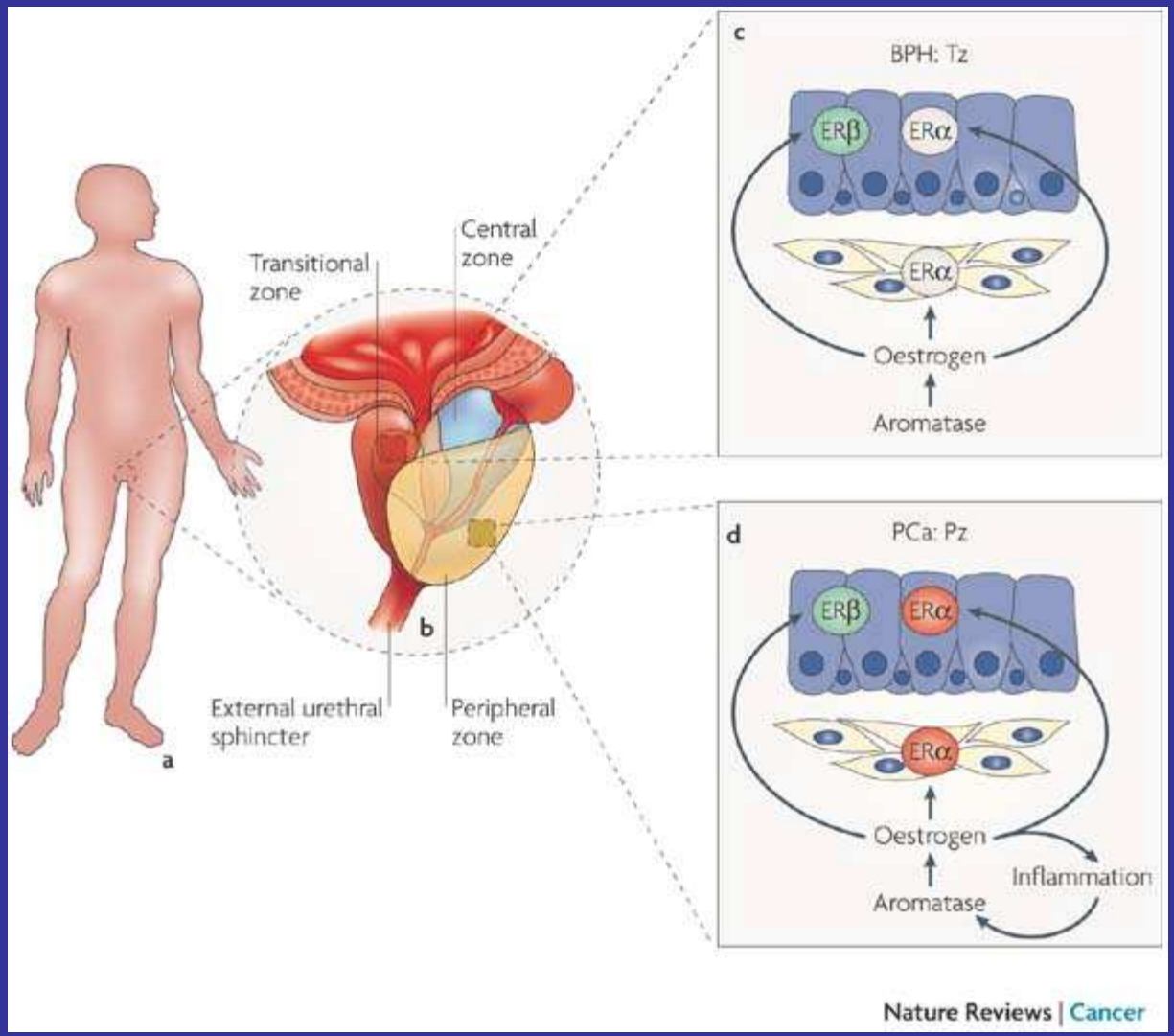
3D serial section reconstruction of the UGS from GD-19 mice exposed to a high dose (200 µg/kg per day) of DES from GD 14–18 (A), compared with vehicle-treated controls (B). Reconstructions are shown from the caudal–dorsal perspective in the left images and caudal–dorsolateral on the right. Exposure of pregnant females to this DES dose resulted in the inhibition (*) of dorsal (DP, green) and lateral (LP, yellow) prostate ducts and coagulating glands (CG, dark blue). There is an abnormal pattern of development in ventral duct formation (VP, light blue). The utricle (Ut, pink) was present in oil controls only as a small remnant of the Müllerian ducts, whereas these ducts did not regress in the DES-exposed males. DES also resulted in a decrease in the size of the seminal vesicles (SV, purple). VD, vas deferens, U, urethra. (Scale bar, 100 µm.)

B.G. Timms et al. PNAS, 2005; 102 (19):7014-7019.



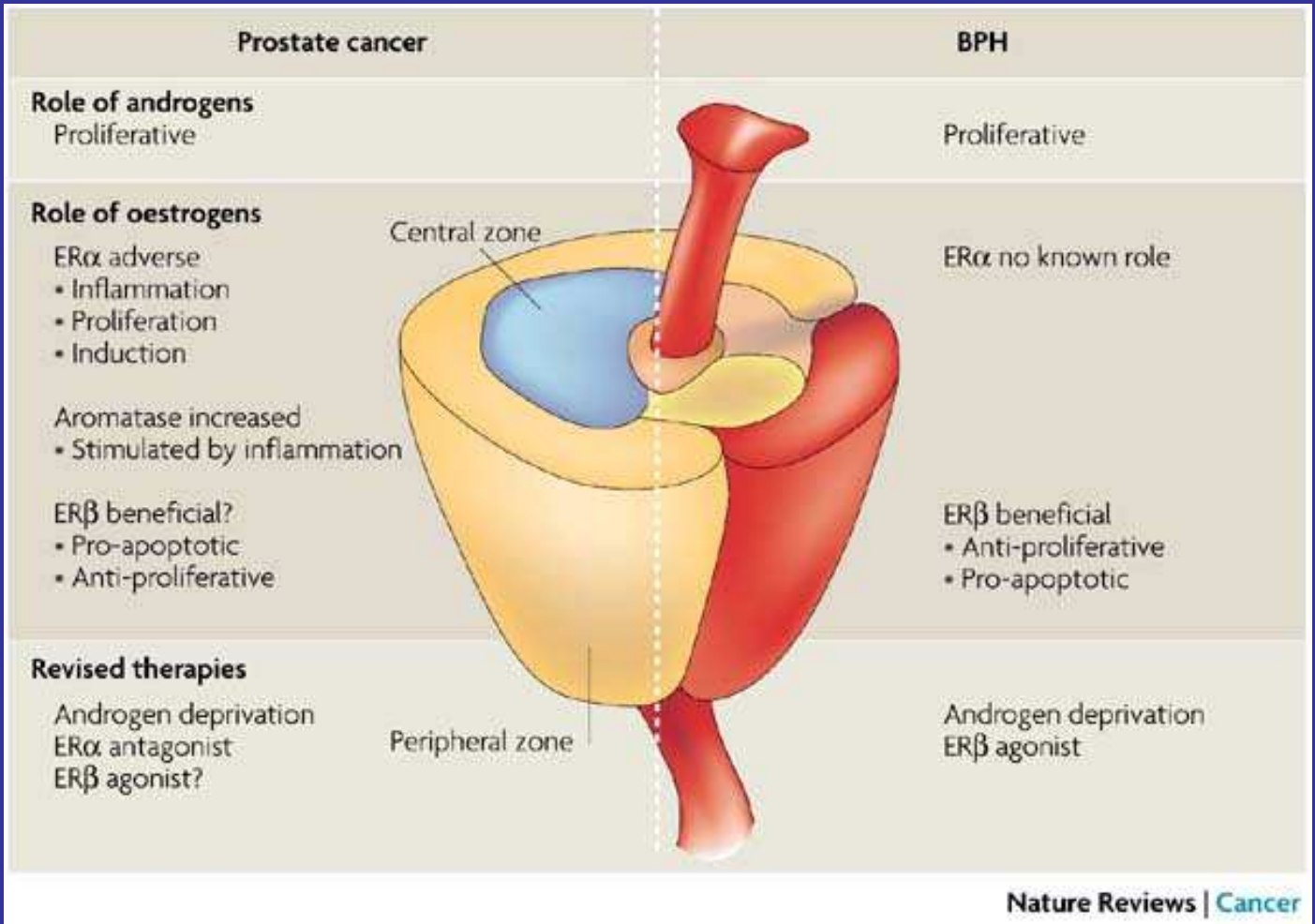
3D serial section reconstruction of the UGS from GD-19 mice exposed to low doses of estrogenic chemicals, DES, bisphenol A, and ethinylestradiol, during fetal development. The UGS depicted for each treatment was closest to the group mean for prostate duct number and size. All images are viewed from a left-lateral perspective. (A) Shown are the differences in patterns of prostate ductal development after fetal exposure to these chemicals, compared with oil-treated controls. There is a significant increase in the total number of ducts in estrogen-treated animals and a corresponding increase in overall prostate volume. (B) Shown is the marked alteration in the shape of the urethra (U, red) in the region of the bladder neck (BN), which is markedly constricted (*) inthe mice exposed to the estrogenic chemicals, compared with controls. In addition, the region of the UGS (the prostatic sulcus or colliculus, arrow) associated with the development of the dorsal (DP, green) and lateral (LP, yellow) prostate ducts is enlarged, particularly by bisphenol A, compared with controls. Ventral prostate (VP, light blue). (Scale bar, 100 µm.)

B.G. Timms et al. PNAS, 2005; 102 (19):7014-7019.



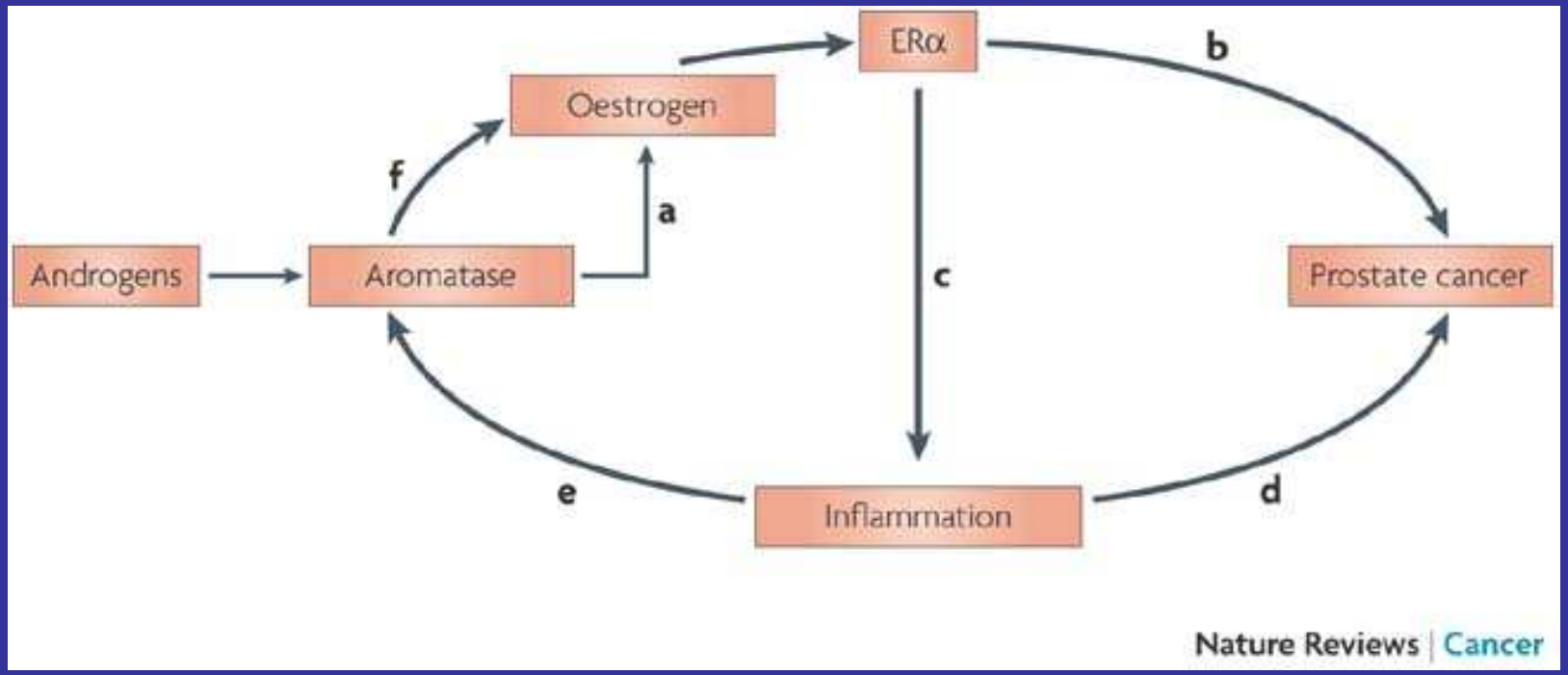
Common and divergent mechanisms for the development of human prostate cancer and/or BPH.

Stuart J. Ellem et al. Nature Reviews Cancer 7, 621-627



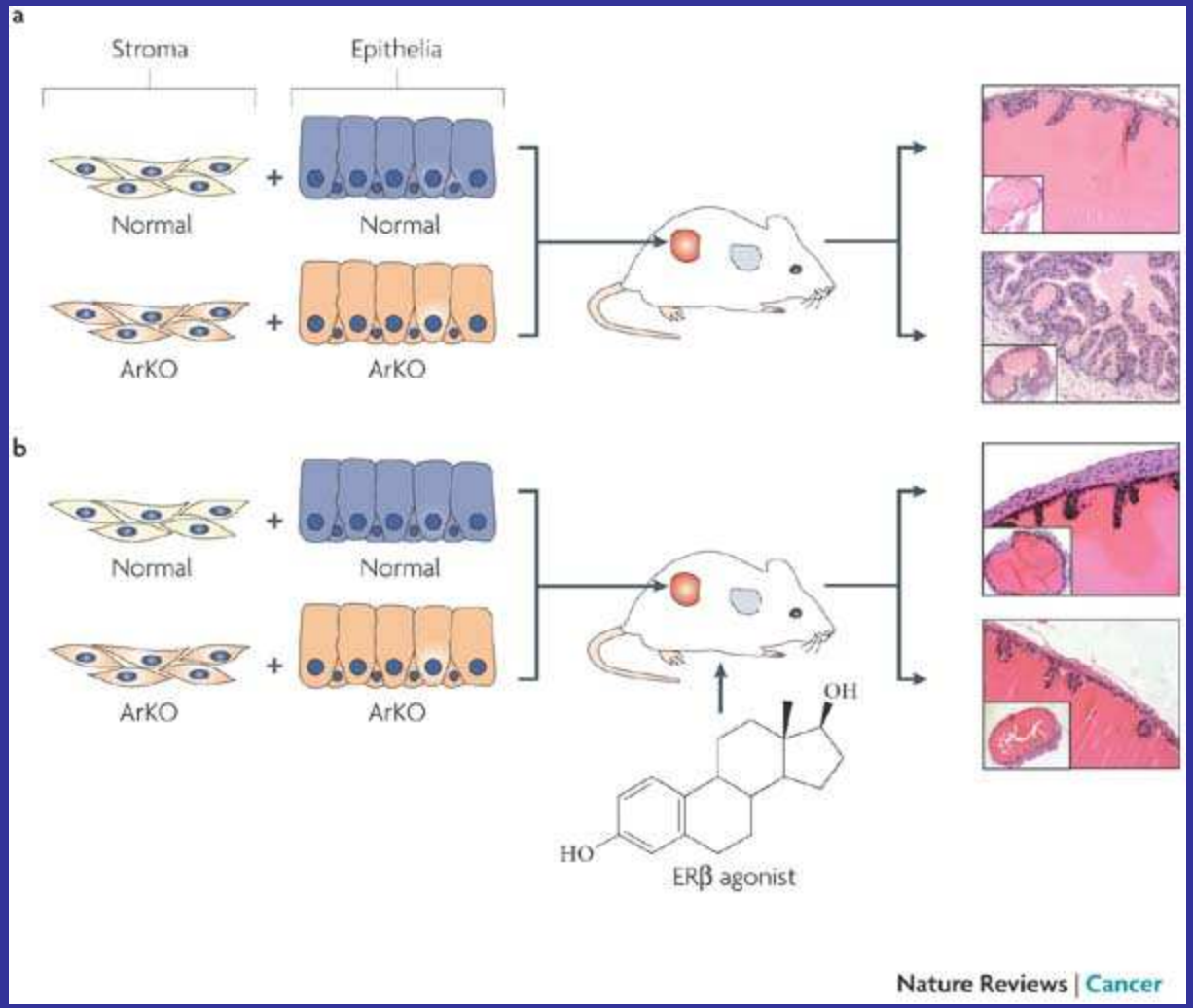
The role of androgens and oestrogens in the development of BPH and prostate cancer.

Stuart J. Ellem et al. Nature Reviews Cancer 7, 621-627



The potential for a positive-feedback cycle between aromatase, oestrogens and inflammation leading to prostate cancer.

Stuart J. Ellem et al. Nature Reviews Cancer 7, 621-627



A loss of local ER activation directly results in prostatic hyperplasia.

Stuart J. Ellem et al. Nature Reviews Cancer 7, 621-627

Epidémiologie humaine et polluants industriels

Importance de l'exposition aux phases critiques-modèles expérimentaux

Prostate vessie urètre

B.G. Timms et al. PNAS, 2005; 102 (19):7014-7019.

Résultats:

Cette étude montre une augmentation de 40% de la taille et du nombre des canaux épithéliaux prostatiques.

Une augmentation de l'index de prolifération des cellules épithéliales basales au sein des canaux prostatiques.

Un rétrécissement du col vésical et de l'urètre.

Les auteurs concluent à une prédisposition à une pathologie prostatique (cancer) et pathologie vésicale.

Epidémiologie humaine et polluants industriels

Importance de l'exposition aux phases critiques-modèles expérimentaux

Prostate vessie urètre

B.G. Timms et al. PNAS, 2005; 102 (19):7014-7019.

Contreverse

Neils MacLusky, 2005. St Helen HAYES Hospital New York.

Thomas Zoeller, 2005. University of Massachussetts.

Accord sur la pertinence du modèle et des doses.

Robert Sharpe, 2005. Centre de la biologie et reproduction Edimbourg-Ecosse .

Les impacts observés sur la prostate embryonnaire ne préjugent pas de l'évolution à l'âge adulte.

Michael Joffe, 2005. Imperial College- london.

Le lien entre anomalie embryonnaire et pathologie reste à prouver.

Epidémiologie humaine et polluants industriels

Importance de l'exposition aux phases critiques-modèles expérimentaux

hypothalamus

N.J. MacLusky et al. Env. Health. Persp., 2005; 113(6): 675-679

Le modèle expérimental de rat ovariectomisés traités au BPA. On observe l'inhibition dose-dépendante de la formation œstrogène-induite des synapses dendritiques des neurones pyramidaux dans la zone CA1 de l'hypothalamus.

Ceci démontre que l'exposition au BPA interfère avec le développement et l'expression de fonctions cognitives participant à la différenciation sexuelle.

Cette inhibition entraînant une perturbation de fonction qui pourrait être également observée lors de la baisse physiologique des oestrogènes liés au vieillissement.

Epidémiologie humaine et polluants industriels

Importance de l'exposition aux phases critiques-modèles expérimentaux

Effet transgénérationnel

M. D. Anway et al. Science. 2005; 308: 1466-1469

Résultats

L'exposition au BPA montre des anomalies génétiques et épigénétiques des cellules germinales transmissibles sur plus de 4 générations.

Epidémiologie humaine et polluants industriels

Importance de l'exposition aux phases critiques-données cliniques

S.H. Swan et al. Env. Health Persp. 2005; 113(8): 1056-1061

Étude portant sur 134 garçons de 2 à 36 mois. Exposition aux phtalates et anomalies génitales.

Étude clinique de la distance ano-génitale AGD permettant le calcul d'un index AGI ajusté à l'âge de l'examen et au poids de l'enfant.

Mesure du volume pénien et observation du % de descente incomplète des testicules.

Etude biologique: mesure des métabolites des phtalates (n=9) dans les urines maternelles prénatales et postnatales ainsi que dans les urines du nouveau-né et de l'enfant au moment de l'examen.

Association hautement statistique entre le taux mesuré de phtalates, la diminution de l'index AG, diminution du volume pénien et augmentation du % de descente incomplète des testicules.

Ces données sont concordantes avec les publications de:

- L.E. Gray Jr et al. Toxical Sci. 2000; 58:350-365.
- N.E. Skakkebaek et al. Hum. Reprod. 2001; 16:972-978.
- J.S.Fisher . Reproduction. 2004; 127:305-315.
- M. Vrijheid. Environ Health Perspect. 2004;112(3):398-402.

LES PHYTOESTROGENES

ACTIONS BIOLOGIQUES, CLINIQUES ET EXPERIMENTALES

Remerciements à C. Bennetau-Pelissero, V. Coxam, et T. Maudelonde

Epidémiologie humaine et polluants industriels

Importance de l'exposition aux phases critiques-données cliniques

S.H. Swan et al. Env. Health Persp. 2005; 113(8): 1056-1061

Résultats

Etude biologique: mesure des métabolites des phtalates (n=9) dans les urines maternelles prénatales et postnatales ainsi que dans les urines du nouveau-né et de l'enfant au moment de l'examen.

Association hautement statistique entre le taux mesuré de phtalates, la diminution de l'index AG, diminution du volume pénien et augmentation du % de descente incomplète des testicules.

Ces données sont concordantes avec les publications de:

- L.E. Gray Jr et al. Toxical Sci. 2000; 58:350-365.
- N.E. Skakkebaek et al. Hum. Reprod. 2001; 16:972-978.
- J.S.Fisher . Reproduction. 2004; 127:305-315.
- M. Vrijheid. Environ Health Perspect. 2004;112(3):398-402.

II. Perturbateurs endocriniens
Oestrogènes environnementaux

Xénoestrogènes

Phytoestrogènes

PHYTOESTROGENES

- Substances végétales ayant des effets agonistes et ou antagonistes des estrogènes;

PHYTOESTROGENES

- Ils dérivent principalement des **flavonoïdes**, des **coumestanes**, mais aussi des **lignanes**, des **phytostérols**, des **saponines**, des **inositols**;

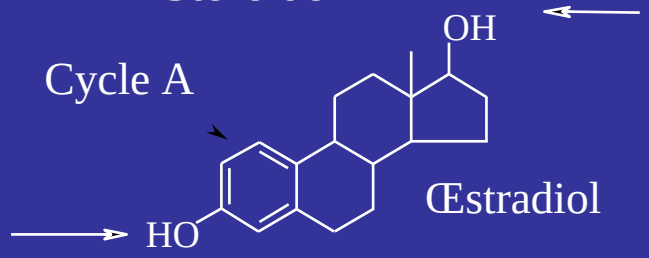
- Leur activation peut se faire par la flore intestinale.

- D'autres molécules végétales peuvent présenter les mêmes caractéristiques, ainsi entre autres : les **fungo-œstrogènes** (ß-resorcylic acid lactone) et le **resveratrol**...

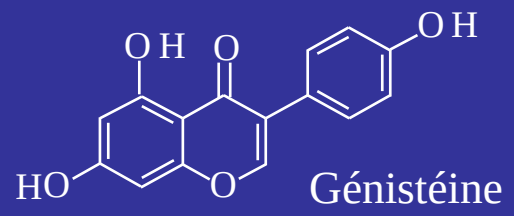
1. **Présentation des molécules**
2. **Etudes expérimentales**
3. **Etudes épidémiologiques et cliniques**
4. **Synthèse Impacts physiopathologiques**
5. **Les phytooestrogènes : Traitement substitutif de la ménopause ?**

Présentation des molécules

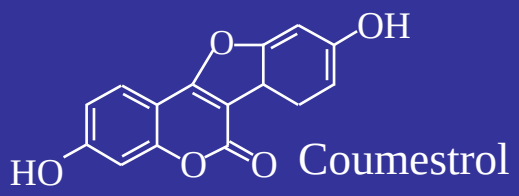
Stéroïde



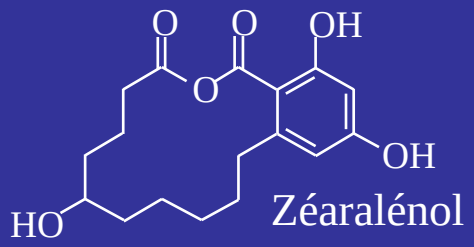
Isoflavone



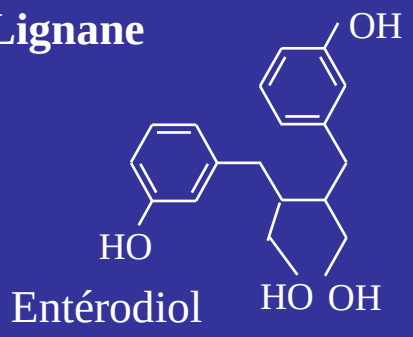
Coumestane



Micotoxine



Lignane



C. Bennetau - Pelissero 2000.

Les flavonoïdes et leurs rôles

- Les flavonoïdes sont présents dans tous les tissus des plantes (feuilles, racines, tiges, fleurs, graines);
- Ils peuvent servir comme fongicides, protecteurs chimiques contre les insectes, les animaux et les UV, et sont importants pour la reproduction;
- Ils sont sous forme de glycosides mais seules les formes non conjuguées paraissent avoir des effets estrogéniques chez l'humain.

Miksicek et=. PSEBM. 208:44, 1995.

Activation des « précurseurs »

Soja

ISOFLAVONES

Précurseurs

. biochanine A, formononetine

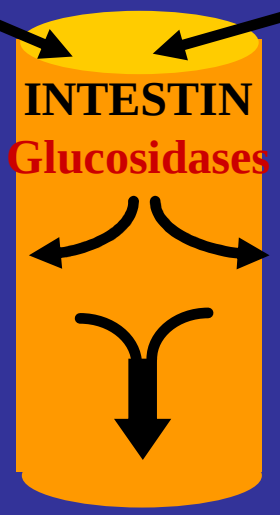
. glucosides inactifs

Légumes, oléagineux, céréales, fruits

LIGNANES

Précurseurs

. résinols



Genisteine
Daidzeine

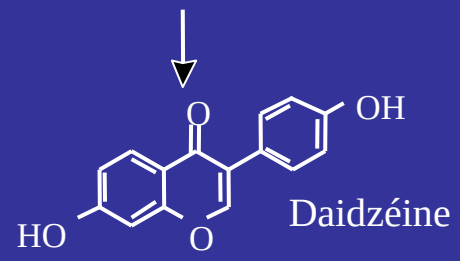
Enterodiol
Enterolactone

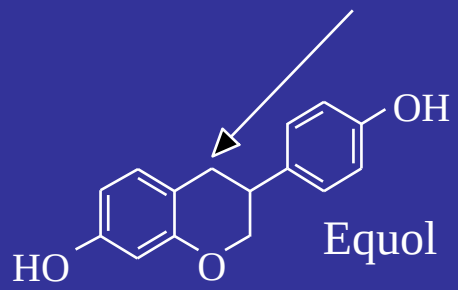
Phénols
(estrogen like)

biodisponibilité

Métabolisme des isoflavones

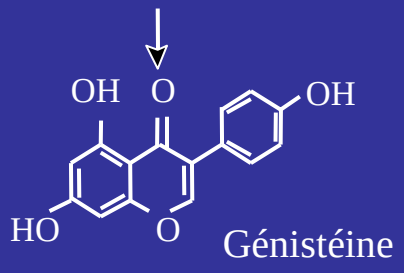
Formononétine





Forme inactive

Biochanin A



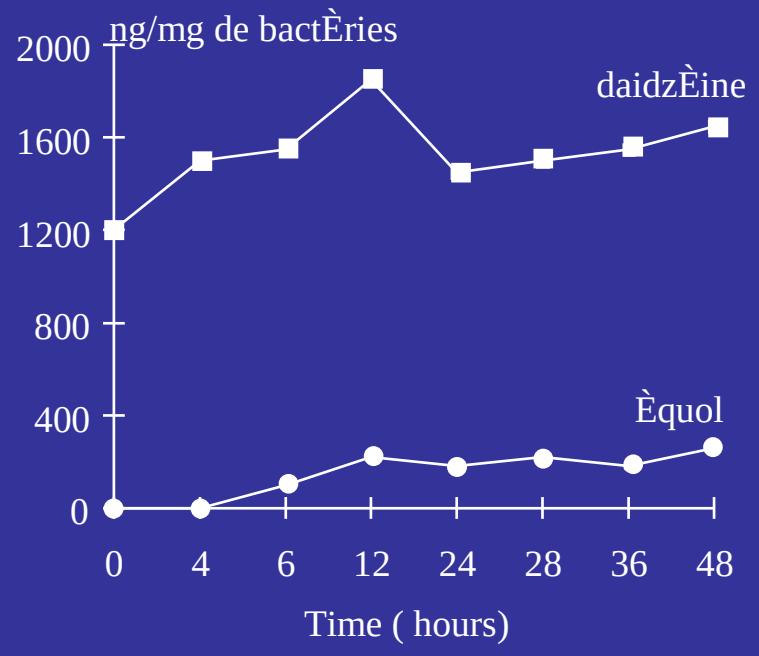
Forme inactive

C. Bennetau - Pelissero 2000.

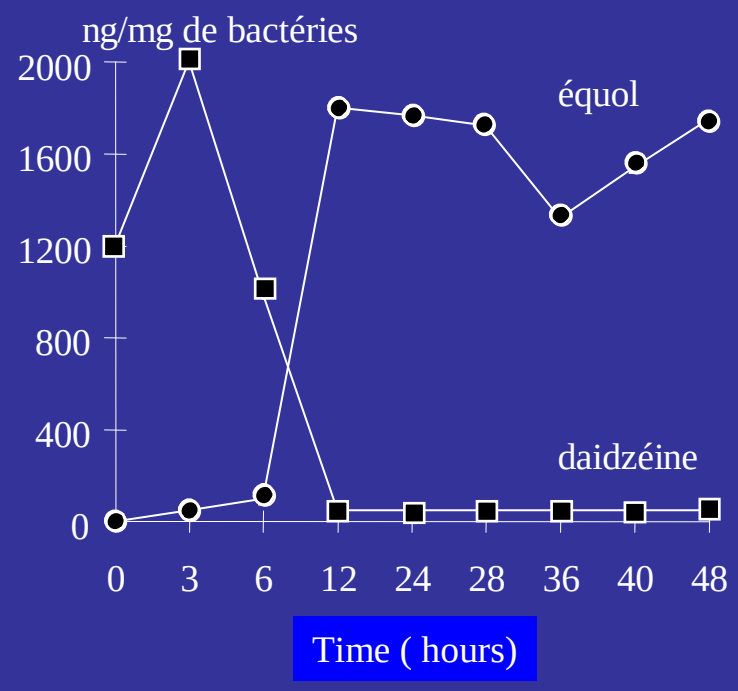
Métabolisation & biodisponibilité

Transformation In vivo de daidzeine

régime - fibres



régime + fibres



Setchell K. D. R., 1998

ETUDES EXPERIMENTALES

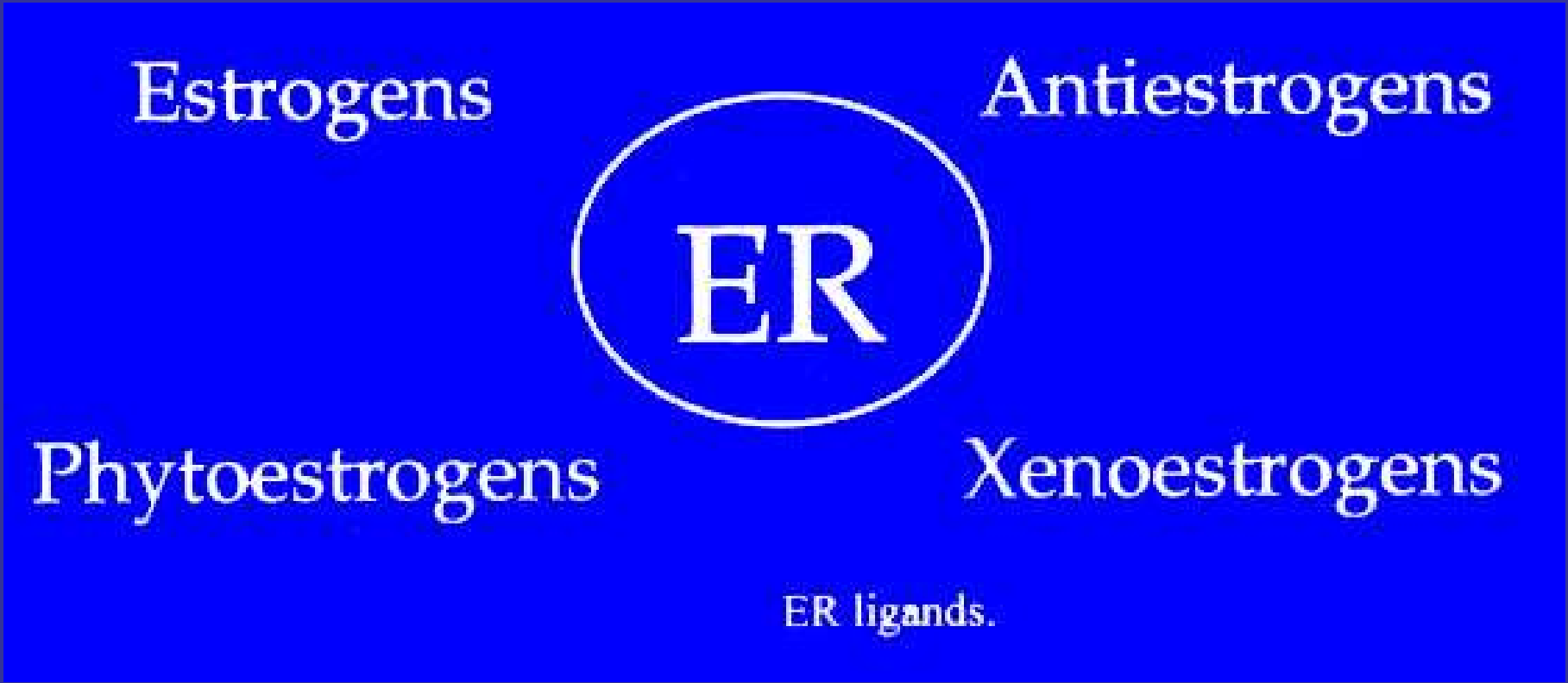
Mise en évidence d ’un effet estrogénique ou antiestrogénique
Impact sur la carcinogenèse

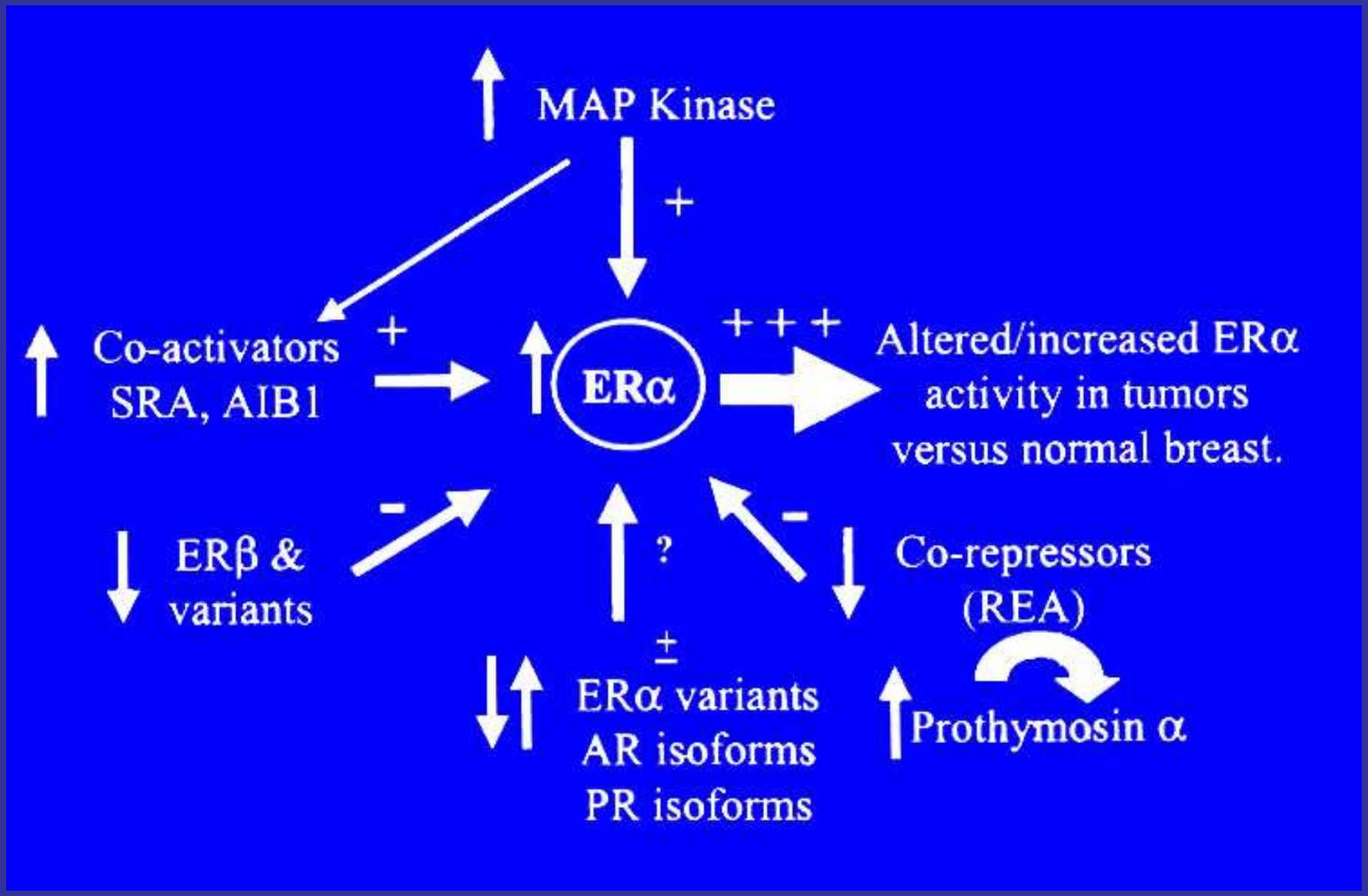
- 1- par des études de liaison aux RE.
- 2- par des études in vitro sur cultures de cellules.
- 3- par des études in vivo sur l ’animal

Impact sur la carcinogenèse

Mise en évidence d ’un effet estrogénique ou antiestrogénique

1- par des études de liaison aux RE.




MAP Kinase
+
Co-activators
SRA, AIB1
+
ERα
+ + +
Altered/increased ERα
activity in tumors
versus normal breast.
ERβ &
variants
-
?
-
Co-repressors
(REA)
±
ERα variants
AR isoforms
PR isoforms
Prothymosin α

Etudes subcellulaires

- Hétérogénéité des résultats.
-Analyse globale (préparation cytosolique)
- analyse du récepteur recombinant REα Reβ
- étude de la Genisteine

Phytoœstrogènes : affinités relative aux :

- Récepteurs aux œstrogènes solubilisés
- Protéines de transport TeBG
- Induction d 'un gène spécifique lié à un promoteur dirigé par ERE

Composés	*Affinité relative* [c]	*Kd* [b]	*TeBG* [a]	*CAT induction* [d]
17β-Estradiol	100,0 %	0,2 µM	100 %	100 %
Zearalenol	25,2 %	1,0 µM	21 %	ND
Coumestrol	4,9 %	2,0 µM	14 %	0,06 %
Zearalenone	4,0 %	6,0 µM	5 %	2,5 %
Genistein	1,3 %	10,0 µM	27 %	0,04 %

[a] Adapté de [35] – P.M. Martin, et al. – Endocrinology (1978).
[b] Adapté de [35] – P.M. Martin, et al. – Endocrinology (1978).
[c] Adapté de [58] – K. Verdeal, et al. – JNCI (1980).
[d] Adapté de [59] – V. Mayr, et al. – Toxicology (1992).

Phytoœstrogènes : affinités différentielles REα/REβ

Les hormones et leurs analogues ne lient pas les 2 types de récepteurs avec la même affinité

	RBA	
	REα	**REβ**
E2	100	100
DES	468	296
E1	60	37
E3	14	21
Testo	<0,01	<0,01
Δ4-andr.	<0,01	<0,01
Progest.	<0,001	<0,001
Coumestrol	94	185
Génistéine	5	36
β-zéaralanol	16	14
Ralox.	69	16
Tamox.	7	6
4-OHTam.	178	339
ICI164384	85	166

Kuiper GCJM et al. Endocrinol.138:863, 1997;139:4252, 1998.

Génisteine

Affinités pour le récepteur à l 'œstradiol

Test surŹ:	CD 50%	Rˇfˇrencesbibliographiques
Rˇcepteur β purifiˇ	**0,1 - 0,2 nM**	Kuiper *et al.* , 1997
Rˇcepteur α purifiˇ	**0,2 - 0,4 nM**	Kuiper *et al.* , 1997
Rˇcepteur solubilisˇ	**20 nM - 2 µM**	*Shutt et al. 1972, Martin et al.1978*
Transcription de protˇines oestrogˇno dˇpendante	**100 nM - 3 µM**	Gaudette & Holub, 1990 Santell *et al.* , 1997
SHBG humaine	**15 µM**	Martin *et al.* , *1978*
α-Feto protˇine murine	**50 µM**	Garreau *et al.* , 1991

Plus le milieu est complexe plus l 'affinité est faible

Quelles sont les doses actives *in vivo* ?

ETUDES EXPERIMENTALES

Mise en évidence d ’un effet estrogénique ou antiestrogénique
Impact sur la carcinogenèse

- **1- par des études de liaison aux RE.**
- **2- par des études in vitro sur cultures de cellules.**

Etudes *In Vitro* : études de lignées cellulaires

-Hétérogénéité des résultats.

-Dépendant de l'échelle de l'analyse.

-Dépendant de l'expertise des lignées cellulaires

Dépendant de l'impact sur ERα ou ER β

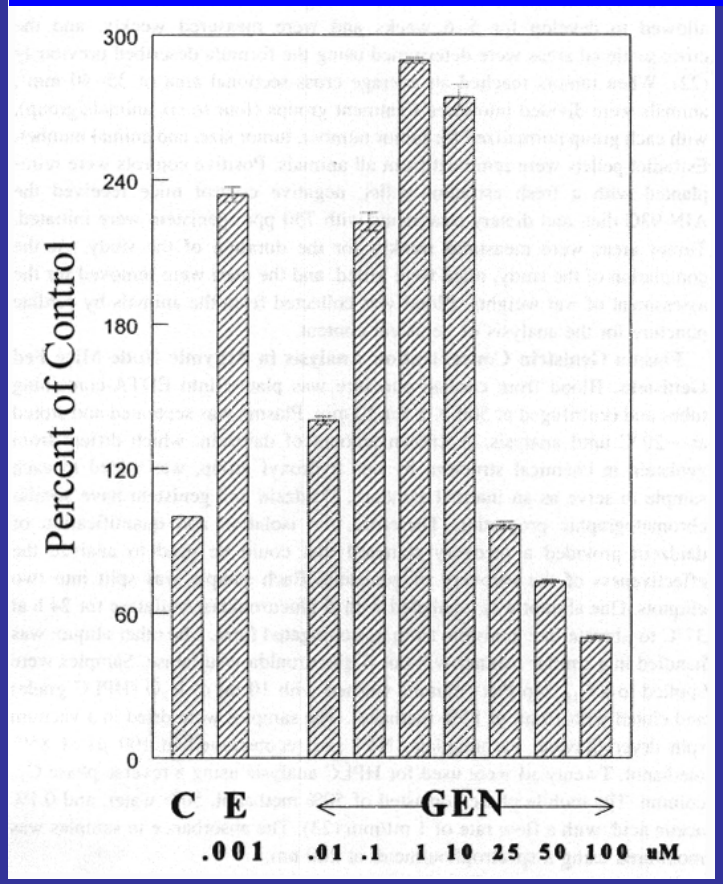
Phytoestrogènes
Activité oestrogénique testée *In vitro*

dose :

- **< 1 à 10 µ M :**
- **Effet prolifératif**

- **>10 µ M :**
- **Effet antiproliferatif**

- **Ces effets ne sont pas sujet à l'affinité pour ER.**



Hsieh C.Y et al.Cancer Res.58:3833, 1998

Bio-essai : MCF-7

Transactivation induite par les phytoestrogènes mesuré dans les cellules HepG2

Les phytoestrogènes ont des activités biologiques qui ne correspondent pas à leur affinité pour les RE

Composés	% effet d'E2
E2	100
Coumestrol	137
Biochanine A	150
Zearalenone	33
Phlorétine	98

Breithofer A et al. J Steroid Biochem Molec Biol.67:421, 1998

Etude épidémiologique et clinique
Impact des phytoestrogènes ?

LES FEMMES ASIATIQUES ONT MOINS

. de cancers hormonodépendants

. d'ostéoporose

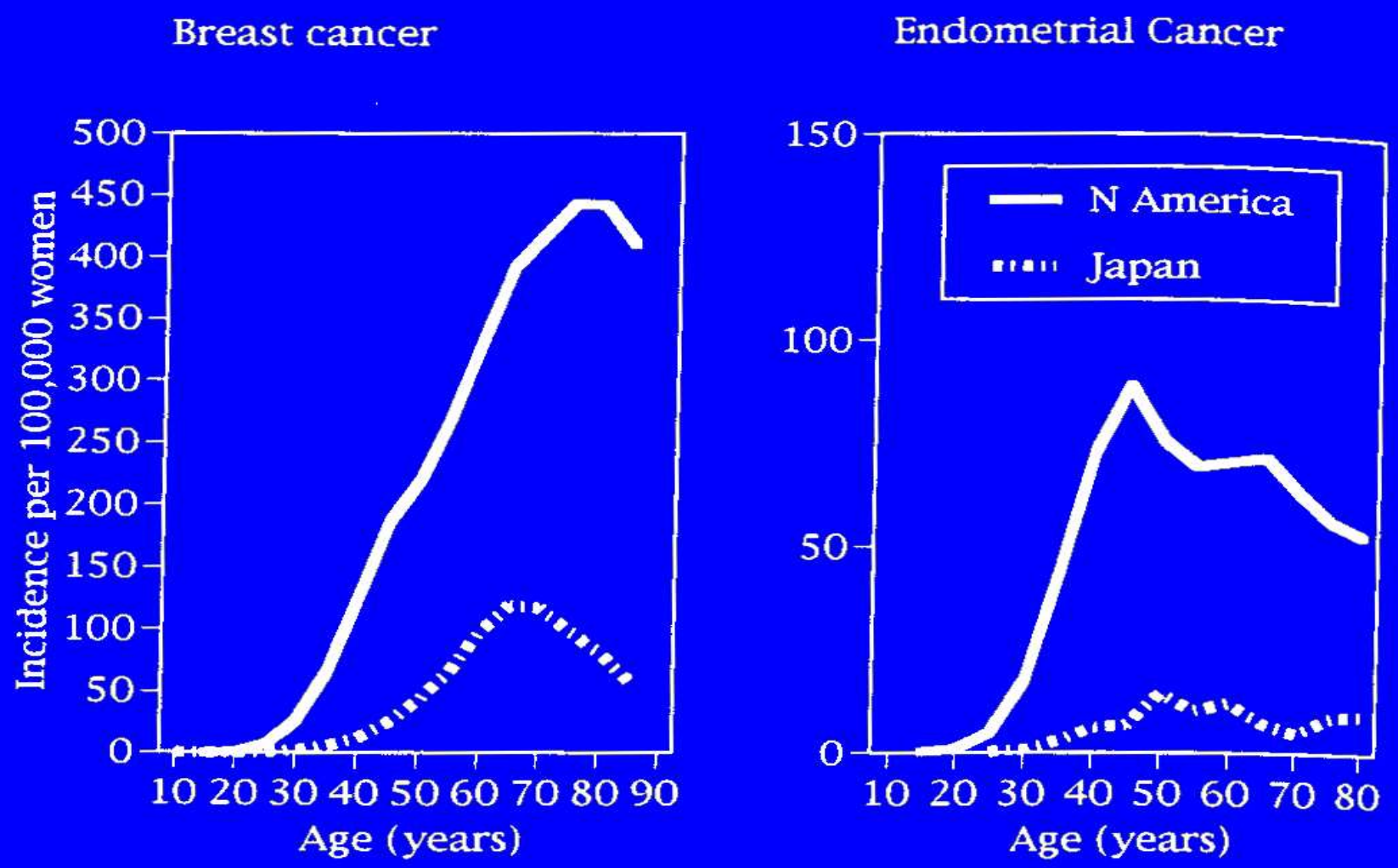
LES ISOFLAVONES PEUVENT, CHEZ LA FEMME.

. prévenir l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ou sous agonistes de la GnRH ?

Impact des phytoestrogènes ?

Cancer du sein

Impact des phytoestrogènes ?



Incidence of breast (left panel) and endometrial (right panel) cancers as a function of age in North American (solid lines) and Japanese (dashed lines) women.

Etudes épidémiologiques 1
Risques de cancer et phytoœstrogènes

Epidemiologic Studies Involving Soy Product Intake and Cancer Risk

Author, Year (Reference No.)	Location	Cancer Type/ Study Type[a]	(n)	Soy Product	Estimate of Relative Risk[b]	Findings[c]
Hirohata, 1985 (72)	Japan	Breast/CC	212	Soybean product fat	NC	NSS
Nomura, 1978 (73)	Hawaii (Japanese)	Breast/C	6,860	Miso soup	NC	SS decreased risk (yrs 1971–75 baseline only)
				Tofu	NC	NSS
Hirayama, 1986 (74)	Japan	Breast/C	142,857	Miso soup	0.46*	SS
Lee, 1991 (75)	Singapore	Breast/CC	200	Soy protein	0.43	SS premenopausal only
				Soy: total protein	0.29	SS premenopausal only
				Total soy products	0.44	SS premenopausal only
Hirayama, 1979 (76)	Japan	Prostate/C	122,261	Miso soup	0.76*	NSS
Oishi, 1988 (77)	Japan	Prostate/CC	100	Miso soup	1.29	NSS vs. hyperplastic patients
					0.64	NSS vs. hospital controls
Severson, 1989 (78)	Hawaii (Japanese)	Prostate/C	7,999	Tofu	0.35	NSS ($p = 0.054$)
				Miso soup	1.24	NSS
Mckeown-Eyssen, 1984 (79)	38 Countries	Colon/E		Soybeans	Correlation (–0.08)	NSS
Haenszel, 1973 (80)	Hawaii (Japanese)	Colon/CC	179	Fermented soybeans	1.6	SS Issei Japanese
					NC	NSS Nisei and Hawaiian Japanese
Tajima, 1985 (81)	Japan	Colon/CC	42	Tofu	1.08	NSS
				Miso soup	0.54	NSS
Poole, 1989 (82)	United States	Colon/CC	86	Tofu/soybeans	0.53	NSS
Hu, 1991 (83)	China	Colon/CC	111	Bean sprouts, bean curd, and bean curd products	NC	NSS
				Salted and fermented soya paste	NC	NSS

Etudes épidémiologiques 2

Author, Year (Reference No.)	Location	Cancer Type/ Study Type[a]	(*n*)	Soy Product	Estimate of Relative Risk[b]	Findings[c]
Watanabe, 1984 (84)	Japan	Colon/CC	138	Beans and bean curd	0.63	NSS
Tajima, 1985 (81)	Japan	Rectal/CC	51	Tofu	1.63	NSS
				Miso soup	2.05	SS
Hu, 1991 (83)	China	Rectal/CC	225	Bean sprouts, bean curd, and bean curd products	0.33*	SS (for intake year 1985, men; NSS upon multivariate analysis)
					0.27*	SS (for intake year 1966 men; NSS upon multivariate analysis)
				Salted and fermented soya paste	NC	NSS
Watanabe, 1984 (84)	Japan	Rectal/CC	65	Beans and bean curd	0.12	SS
Wu-Williams, 1990 (85)	China	Lung/CC	965 (Women)	Tofu/fermented soybean paste	1.0	NSS
Koo, 1988 (86)	Hong Kong	Lung/CC	88	Tofu/soy products	0.28*	SS adenocarcinoma/large cell tumor
					1.53*	NSS squamous/small cell tumor
Swanson, 1992 (87)	China	Lung/CC	428 (Men)	Tofu	0.44	SS
Ershow, 1990 (88)	China	Lung/CC	1,387	Tofu	0.43	SS men
					0.58	SS women
Hirayama, 1971 (89)	Japan	Stomach/E	46 Prefectures	Fermented beans	NC	SS increased risk
				Tofu	NC	SS decreased risk
				Other soy products	NC	NSS
Nagai, 1982 (90)	Japan	Stomach/E	1,040 Census tracts	Tofu	NC	SS decreased risk
				Miso		NSS
Nomura, 1990 (91)	Hawaii (Japanese)	Stomach/C	7,990	Tofu	0.7	NSS
				Miso soup	0.9	NSS
Hirayama, 1986, 1984, 1982 (74,92,93)	Japan	Stomach/C	265,118	Soybean paste soup	0.573	SS
Hoshiyama, 1992 (94,95)	Japan	Stomach/CC	294	Miso soup	1.9	SS population controls
				Other soy products (excluding miso)	0.9	NSS hospital controls
						NSS population or hospital controls
Hu, 1988 (96)	China	Stomach/CC	241	Salted and fermented soya paste	1.51	SS for year 1966 but not 1954 diet (NSS upon multivariate analysis)

Etudes épidémiologiques
3

Author, Year (Reference No.)	Location	Cancer Type/ Study Type[a]	(*n*)	Soy Product	Estimate of Relative Risk[b]	Findings[c]
Crane, 1970 (97)	Korea	Stomach/CC	170	Soybean paste	10.3*	SS
Tajima, 1985 (81)	Japan	Stomach/CC	93	Tofu	1.52	NSS
				Miso	1.31	NSS
Hirayama, 1971 (89)	Japan	Stomach/CC	652	Miso	NC	NSS
Segi, 1957 (98)	Japan	Stomach/CC	2,475	Miso soup	0.43–0.55*	SS
You, 1988 (99)	China	Stomach/CC	564	Soybeans	0.6	SS
Haenszel, 1972 (100)	Hawaii (Japanese)	Stomach/CC	220	Tofu	0.69	SS Hawaiian Japanese only
					NC	NSS Issei or Nisei Japanese
Yingnan, 1986 (101)	China	Stomach/CC	102	Soymilk	0.41	SS
Kui-xiong, 1986 (102)	China	Stomach/CC	200	Soy products	0.57	*P* value not provided
				Soymilk	0.35	*P* value not provided
Nagai, 1982 (90)	Japan	Esophagus/E	1,040 Census tracts	Tofu	NC	NSS
				Miso	NC	SS increased risk (men)
						SS decreased risk (women)
Sasaki, 1990 (103)	Japan	Esophagus/CC	201	Fried bean curd	NC	SS increased risk
Kato, 1989 (104)	Japan	Gallbladder/ bile duct/CC	193	Fried bean curd, bean curd, fermented soybeans	NC	NSS
				Miso soup	0.29	SS (bile duct only, NSS upon multivariate analysis)
Parkin, 1991 (105)	Thailand	Cholangiocarcinoma/ CC	103	Fermented soybeans	NC	NSS
Srivatanakul, 1992 (106)	Thailand	Liver/CC	65	Fermented soybeans	NC	NSS
Hirayama, 1989 (107)	Japan	Pancreas/C	265,118	Soybean paste soup	1.77	NSS ($p = 0.055$)

a: Study types include CC, Case-Control; C, Cohort; E, Ecological.
b: NC, estimate of relative risk not calculable from data presented in paper; *, estimate of relative risk calculated from data presented in paper. All other values, unless indicated, are estimates of relative risks presented in paper.
c: Findings were either NSS, not statistically significant or SS, statistically significant.

Etudes épidémiologiques 4

Key TJ et al. Br J Cancer.81:1248, 1999

- **Etude prospective sur 34759 femmes irradiées à Hiroshima et à Nagasaki;**
- **2 questionnaires diététiques (1969/70 et 1979/81)**
- **paramètres ajustés sur l'age, l'époque de l'année ou a eu lieu l'interogatoire, la ville, l'age au moment du bombardement.**
- **pas de corrélation avec l'importance de la prise de soja.**

Consommation soja - cancer du sein

Etudes épidémiologiques 5

- Consommation à l'âge adulte

USA : **P. Horn-Ross et al. Am J. Epidemiol. 2001, 154(5):434-41.**

NL: **L. Keinan-Boker et al. Am.J. Clin. Nutri. 2004 , 79(2):282-8**

- Aucune relation [Pb : consommation IF en NL : 0,4 mg/jour.

Chine : **Q. Dai et al. B.J.C. 2001, 85(3):372-8.**

- Consommation IF : 38 mg/jour ↘ 34 % cancer du sein (3ème quartile).

Japon : **S. Yamamoto et al. Japan J Natl cancer Inst. 2003**

- Consommation IF : 25 mg/jour ↘ 46 % cancer du sein (3ème quartile)

Etudes épidémiologiques 6

- Consommation à l'adolescence

Chine : **X.O. SHU et al. Cancer Epidemio. Biom. Prev. 2001, 10(11):1207-11**

• Si durant adolescence : consommation IF : 30mg/jour
↘ 50 % cancer du sein. (OR = 0,51 IC 95 % = 0,40-0,65)

Japon : **A.H. Wu et al. Carcinogenesis 2002, 23(9):1491-6 .**

• Si durant adolescence : consommation IF (Tofu) : 4 jours.
- Puis période adulte couramment IF > 12 mg/jour. ↘ 35% cancer du sein (OR = 0,65 IC 95% = 0,43-0,74).
- Si période adulte : consommation IF < 12 mg/jour ↘12% (OR = 0,88 IC 95 % = 0,58-1,36)

Etudes épidémiologiques 7

Relation entre taux urinaires phytooestrogènes et risque de cancer du sein.

- **P. Horn-Ross et al. Am J. Epidemiol. 2001, 154(5):434-41.**

- Relation inverse entre taux urinaire et risque de cancer du sein

Risque si taux urinaire élevé. <u>Sauf dans le cas de la population néerlandaise</u>

Consommation soja - cancer du sein

Etudes cliniques

Etudes cliniques 1

Consommation soja et modification des marqueurs oestrogénosensibles.

- Relation directe consommation de soja et allongement du cycle menstruel de 1 à 2 jours.

  - **R.W. Jakes et al. Public Health Nutrition 2001, 4(2):191-6**

- Relation inverse consommation de soja et taux plasmatique E2.

  - **A.H. Wu et al. B.J.C. 2000 , 82(11):1879-8 .**

- Relation inverse consommation de soja et taux plasmatique $16OHE_1$ / $40OHE_1$.

  - **L.J.W. Lu et al. cancer res 2000,**

Etudes cliniques 2

Consommation de soja et densité radiologique mammaire.

Tendance relation inverse consommation de soja / densité mammaire, mais les résultats sont difficiles à interpréter, car non concluants.

- **R.W. Jakes et al. Cancer Epidemiol. Biom Prev. 2002, 11(7):608-13**
- **C. Atkinson et al. Breast Cancer Res. 2004**

Etude (IF consommation pendant 1 an-177 femmes de 49-65 ans . 40mg IF trefle.

Etudes cliniques 3

Consommation soja / impact oestrogénique sur le tissus mammaire

- **N.L Petrakis et al. Cancer Epidemiol Biom. Prev. 1998, 7(9):835-9 .**

Consommation IF (génisteine) 38mg/jour

- Augmentation des sécrétions galactophonique

- Présence de cellules hyperphasiques 7 cas/24 études.

Pb: analyse critique de ce travail

- **M.J. Messina et al. J. Nutr. 2001, 131(11 Suppl):3095S-108S**

➢ ***D.F. Hargreaves et al. J. Clin. Endo.Metab. 1999, 84(11):4017-24.***

Consommation IF 45mg/14 jours.

- Apolipoproteine D ↘

- Expression tissulaire : RP ↗

Mais Erα, bcl2 et index mitotique inchangé.

Effets cliniques des phytoœstrogènes sur

glande mammaire de la femme

Petrakis *et al.*, 1996

- 1 mg/kg d'isoflavone; femmes pré-ménopausée; 1 mois de traitement

  - **augmentation du fluide intra mammaire,**
  - **prolifération des cellules épithéliales**

Hargreaves *et al.*, 1999

- 0,75mg/kg d'isoflavone; femmes pré-ménopausée; 1 mois de traitement

  - **augmentation du fluide intra mammaire,**
  - **diminution des protéines pS2 et ApoD**

***In vivo*, chez la femme les effets sont oestrogéniques**

Effets cliniques des phytoœstrogènes sur

la durée du cycle ovarien

Phyto-oestrog¸nes	Doses & *Durˇes*	N	Effet sur le cycle	Rˇfˇrences bibliographiques
Lignanes	0,09 *3 mois*	18	**phase lutˇale** →	Phipps *et al.* , 1993
Isoflavones	0,75 *1 mois*	6	**phase folliculaire** →	Cassidy *et al.* , 1994

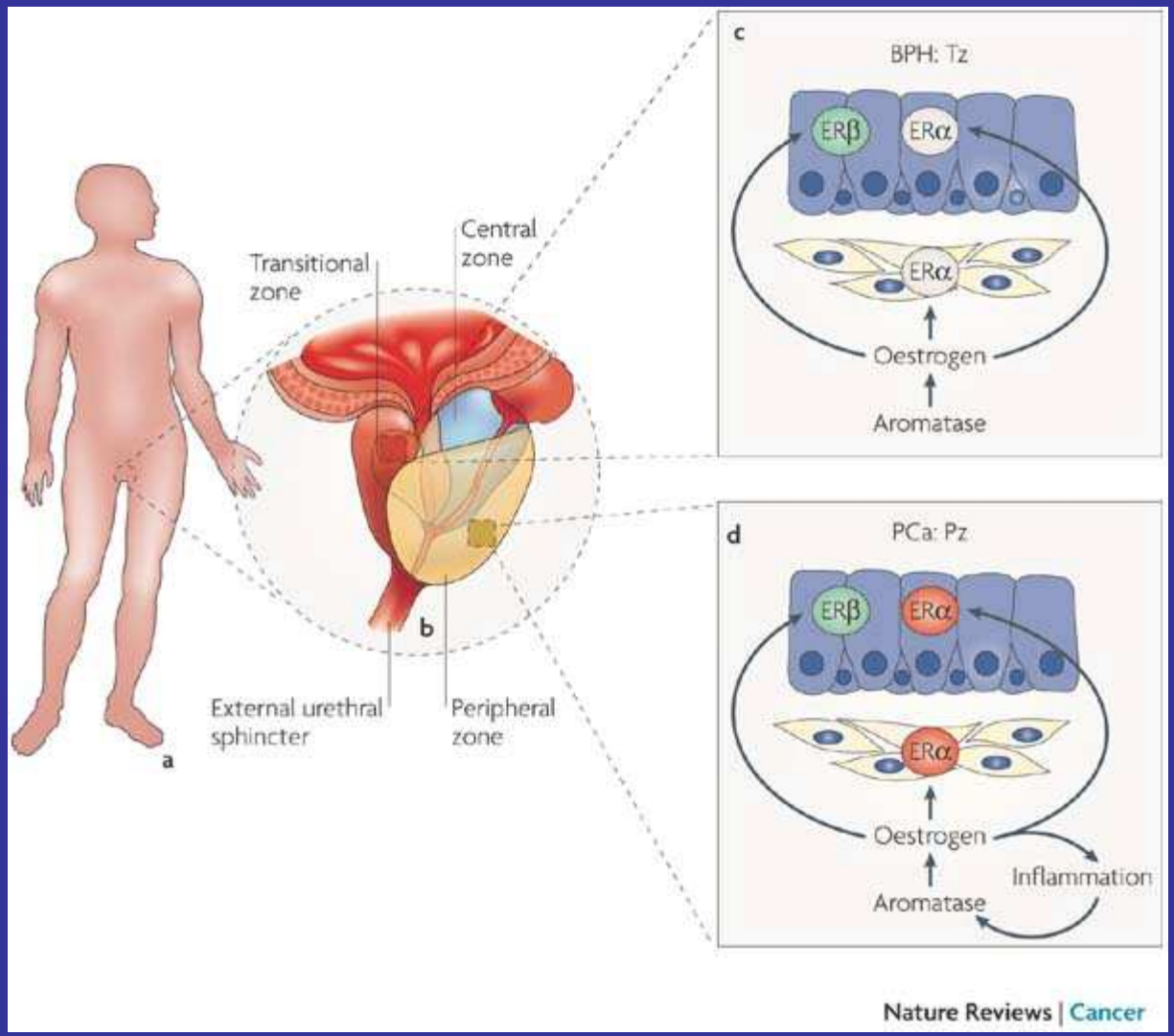
Doses en mg/kg/j

D'après Whitten & Naftolin, *Baill. Clin. Endocrinol. Metab*. 1998, *12(4)*, 667-690

Phytoestrogènes et prévention des cancers de la prostate

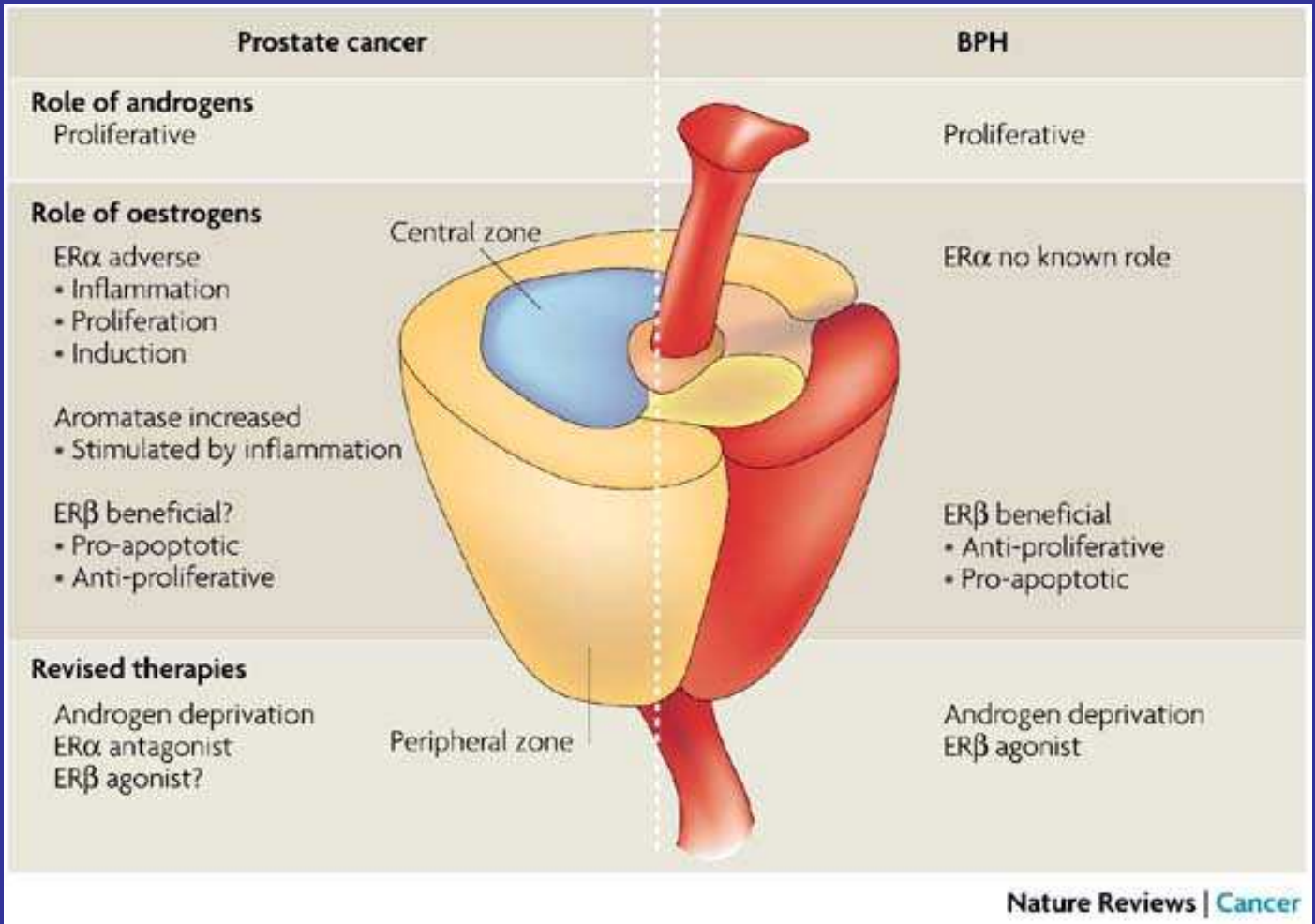
1. Données expérimentales (parallélisme des courbes de fréquences cancer du sein - cancer de la prostate)

2. Effets expérimentaux des phytoestrogènes sur le développement prostatique



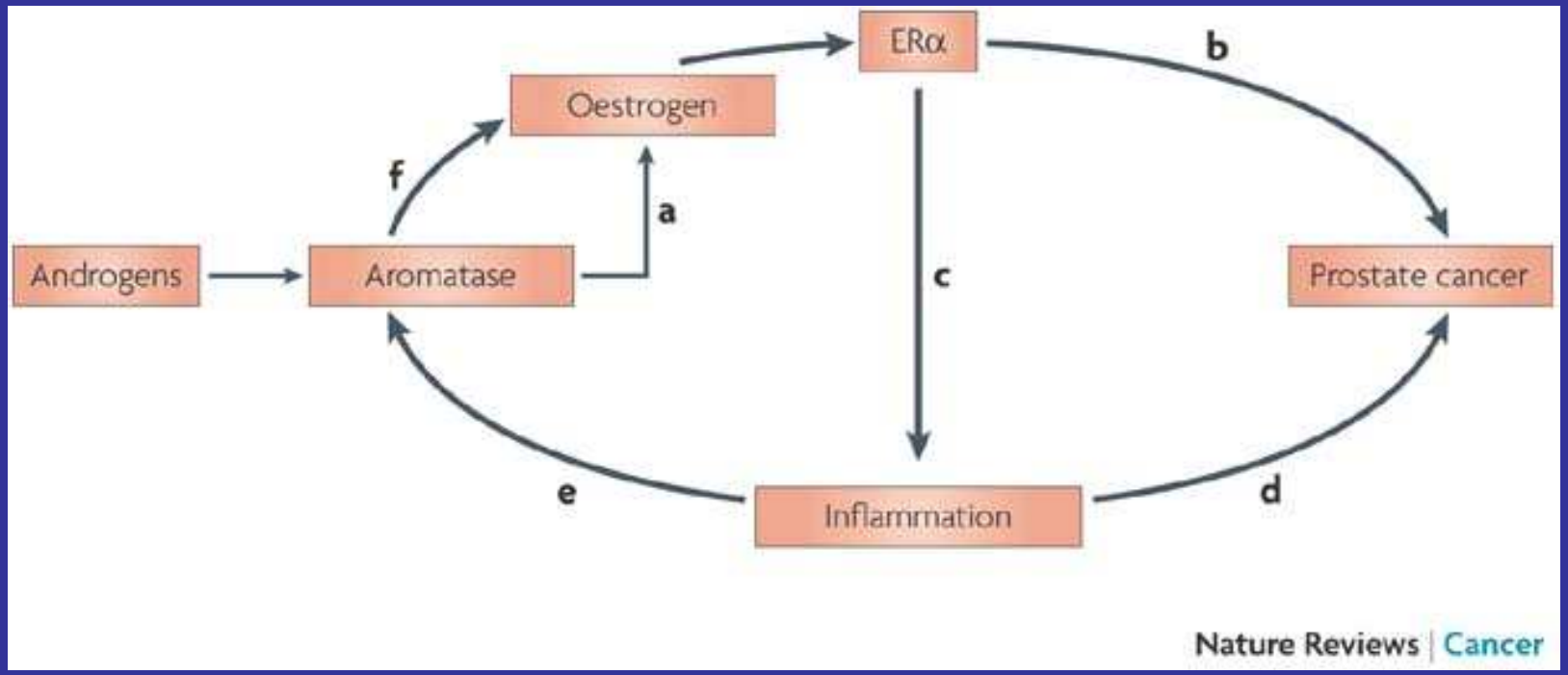
Common and divergent mechanisms for the development of human prostate cancer and/or BPH.

Stuart J. Ellem et al. Nature Reviews Cancer 7, 621-627



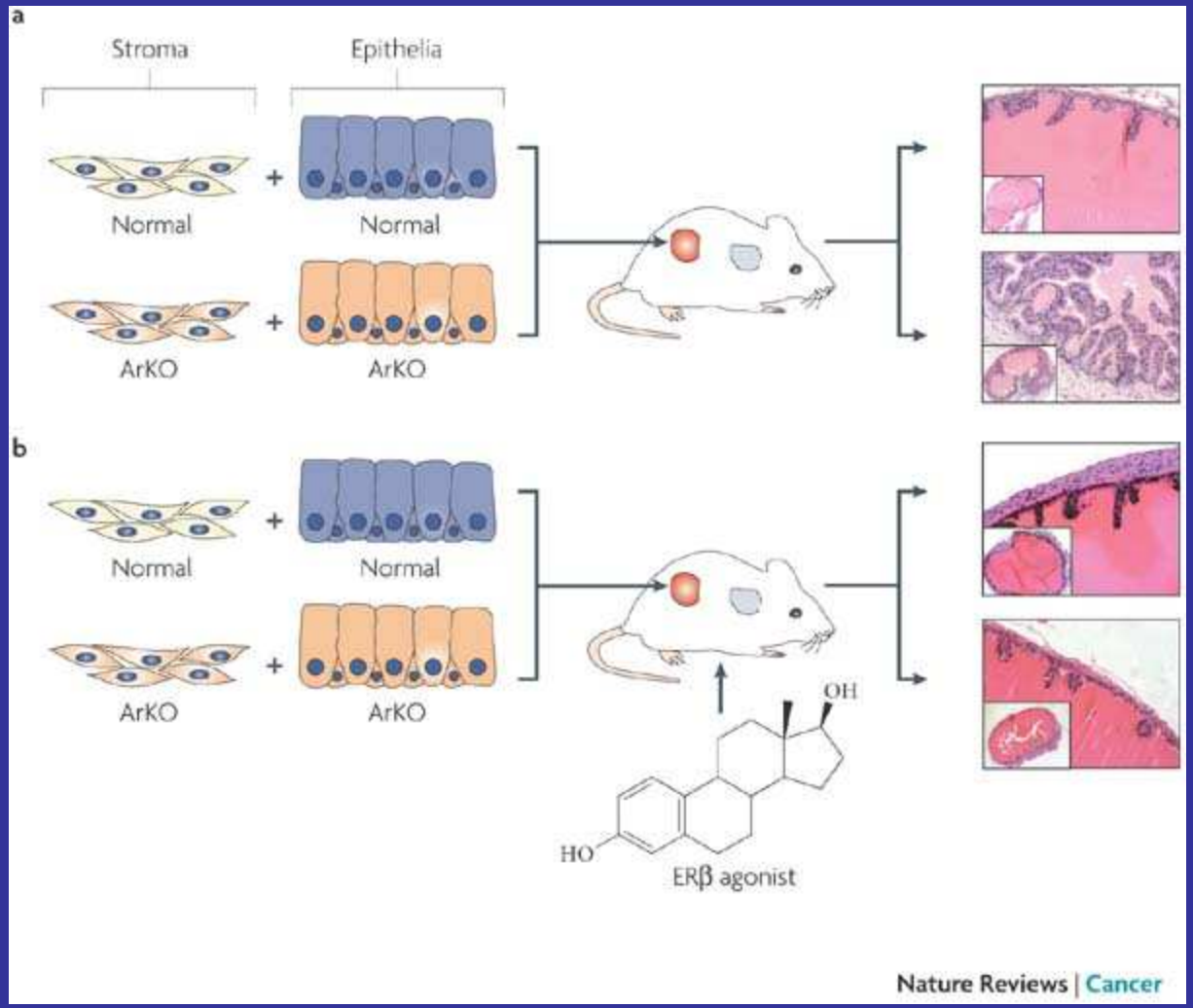
The role of androgens and oestrogens in the development of BPH and prostate cancer.

Stuart J. Ellem et al. Nature Reviews Cancer 7, 621-627



The potential for a positive-feedback cycle between aromatase, oestrogens and inflammation leading to prostate cancer.

Stuart J. Ellem et al. Nature Reviews Cancer 7, 621-627



A loss of local ER activation directly results in prostatic hyperplasia.

Stuart J. Ellem et al. Nature Reviews Cancer 7, 621-627

Synthèse

Phytoestrogènes et impacts physiopathologiques

Phytoœstrogènes

Effets hormonaux

Récepteur œstrogène (Er α β)
(Effet SERM)

Inhibe 5α réductase
Inhibe l'aromatase
Inhibe 17β hydroxy stéroide déshydrogénase
(Effet « SIM »)

Stimule la Sex Binding Protein

Inhibe FSH et LH

Modifications du cycle menstruel
- *Augmentation de la durée*
- *Augmentation de la phase folliculaire*

Phytoœstrogènes

Effets non hormonaux

- Inhibe la tyrosine kinase
- Inhibe la topoisomérase I et II
- Inhibe Cytokines et facteurs de croissance
- Effet anti-oxydant
- Inhibe angiogenèse
- Stimulation de l'apoptose

Phytoœstrogènes

Effets non hormonaux

Inhibe la tyrosine kinase

Inhibe la topoisomérase I et II

Inhibe Cytokines et facteurs de croissance

Effet anti-oxydant

Inhibe angiogenèse

Stimulation de l'apoptose

Effet hypocholestérolémiant

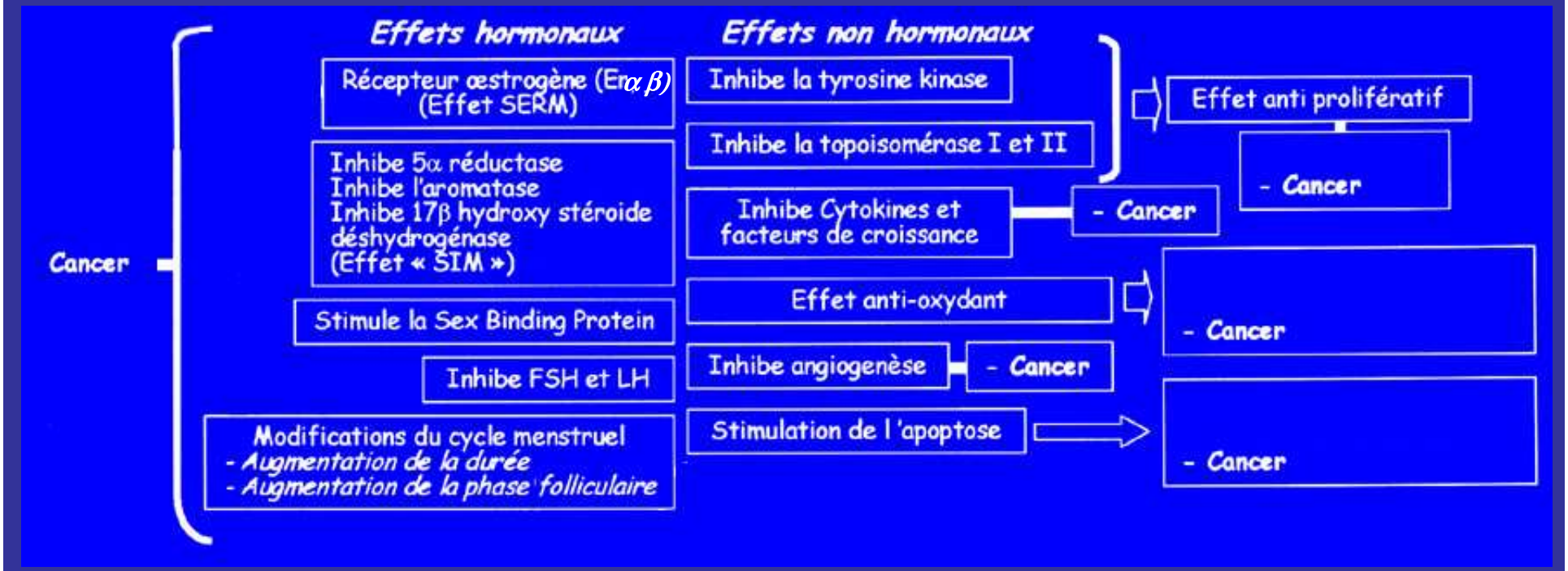
Up régulation des récepteurs LDL
Diminution de la Lpa
- *Absence de cholestérol dans le soja*
- *Diminution cholestérol total, LDL*
- *Augmentation HDL*

Effet vasorelaxant
- *Inhibition de la prolifération des cellules endothéliales*

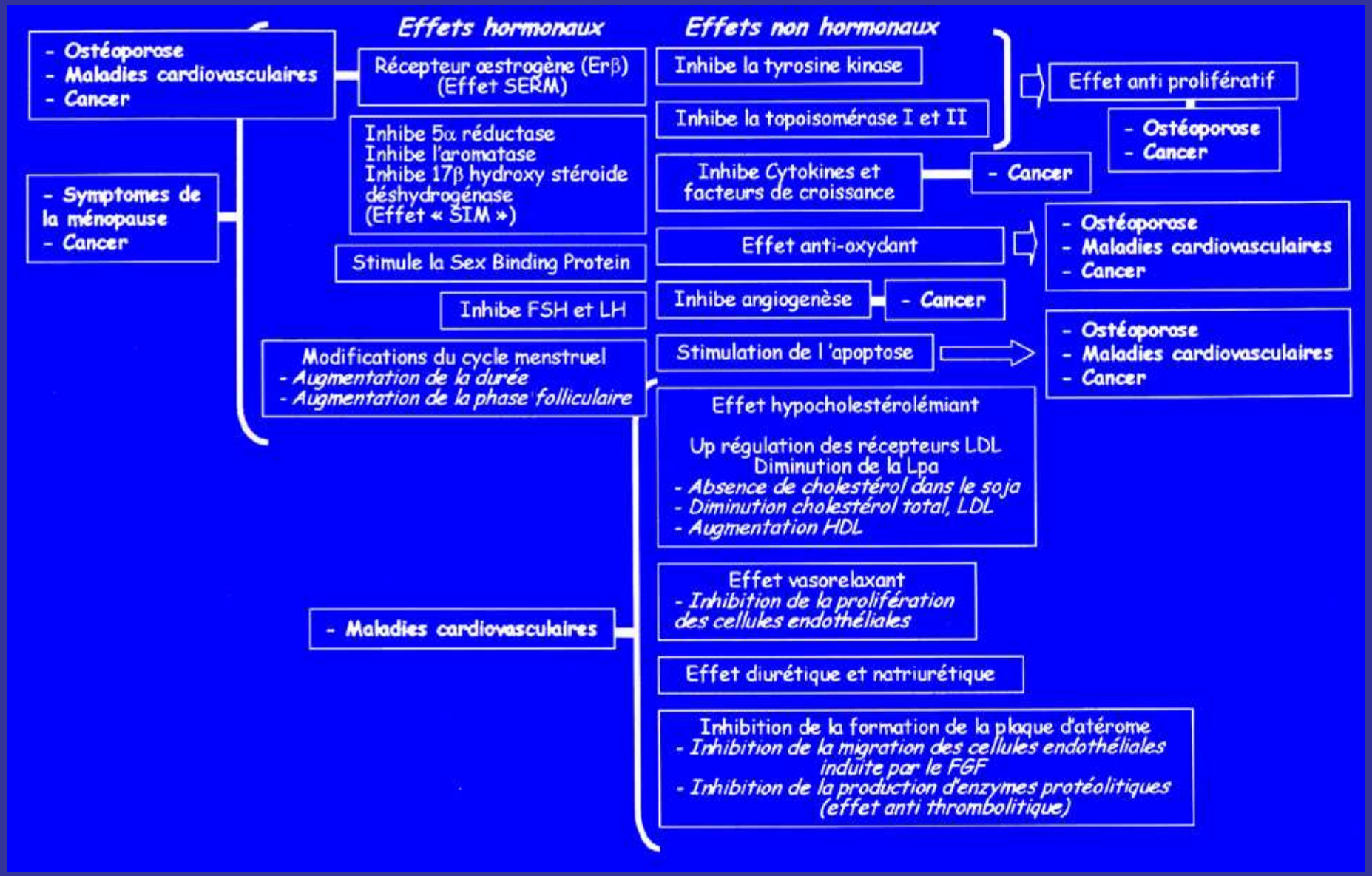
Effet diurétique et natriurétique

Inhibition de la formation de la plaque d'atérome
- *Inhibition de la migration des cellules endothéliales induite par le FGF*
- *Inhibition de la production d'enzymes protéolitiques (effet anti thrombolitique)*

Phytoœstrogènes



Phytoœstrogènes



Source des œstrogènes
et molécules à potentiel œstrogénique
Phytoœstrogènes

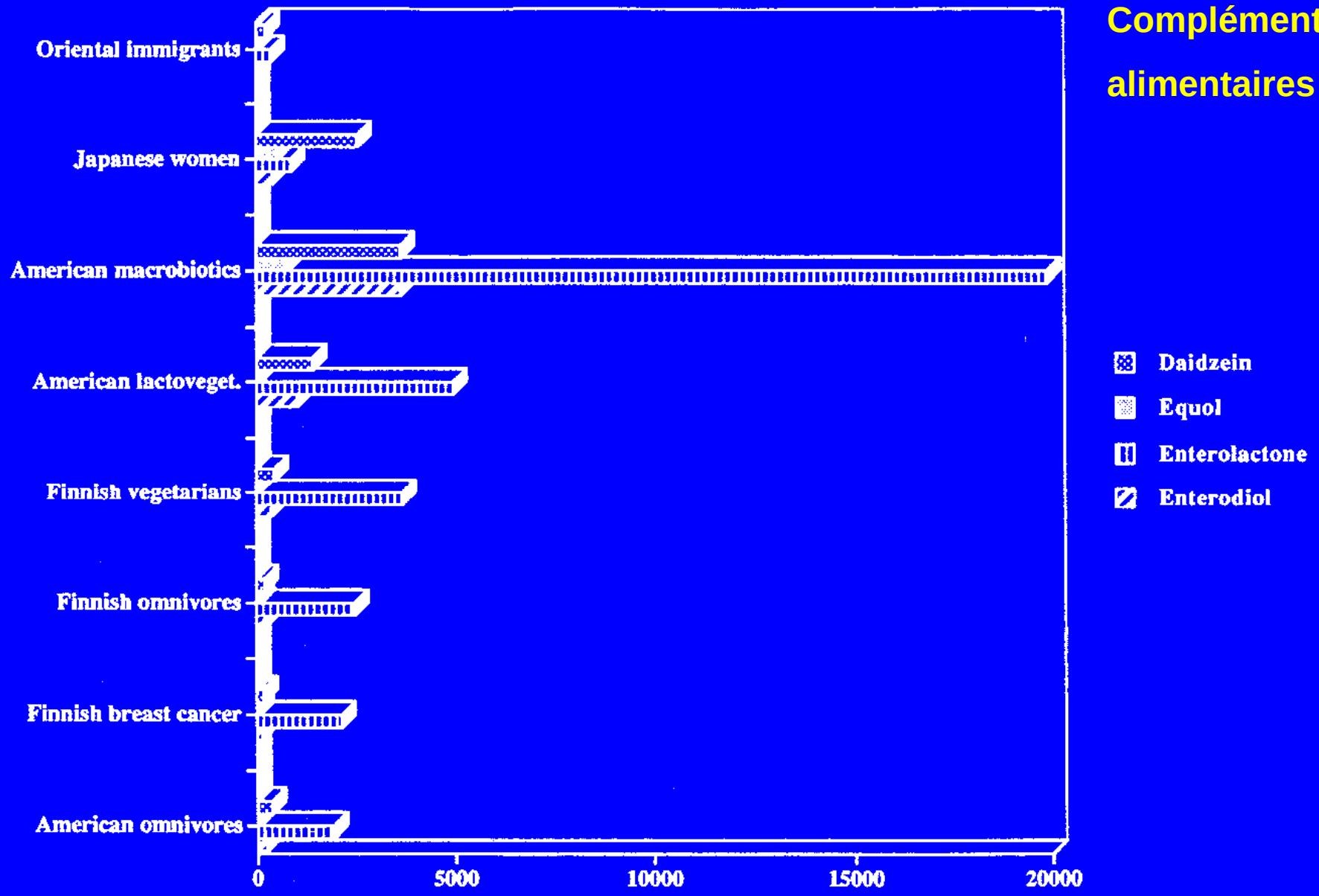
Questions pharmacologiques
non résolues

Source des molécules à potentiel œstrogénique Phytoœstrogènes

Preparation and Use of Traditional Soyfoods and Western Soy Products	
Food or Product/Use	Preparation/Description
	Traditional soyfoods
Tofu (soybean curd): a cheese-like food frequently added to soups or to stir fries.	Tofu is made by adding a coagulating agent to the liquid "milk" that is squeezed out of cooked and filtered soybeans. Traditional coagulating agents include calcium sulfate and magnesium chloride and, more recently, glucono-γ-lactone. The extent to which whey is retained in final product determines firmness.
Soymilk: used in similar ways as cow's milk.	To more effectively destroy trypsin inhibitor activity, soymilk produced for drinking is cooked more extensively than soymilk produced in the manufacture of tofu. Commercial soymilks have added ingredients such as sweetners, oil, flavors, and salt to improve taste.
Miso (fermented soybean paste): used as a broth for soups and teas or as a condiment.	Whole soybeans are washed, soaked, and cooked and then mixed with a grain, such as rice, barley, or soybeans, which has been fermented with *Asperigillus oryae* or *Aspergillus sojae* and formed into koji nuggets. Mix is then incubated and fermented, resulting in a ripened mash called moromi. Morami is then blended, mashed and pasturized, before or after packaging, as miso.
	Western soy products
Soy protein isolate: used in infant formulas and as a funtional ingredient in many commonly consumed products.	Prepared from defatted and de-hulled soybeans and contains no less than 90% protein on a moisture-free basis. Protein is extracted from defatted soybean flakes with water or mild alkali followed by centrifugation to remove insoluble fibrous residue. Resulting extract is adjusted to pH 4.5 to precipitate the protein; soluble oligosaccharides are separated by centrifugation.
Soy protein concentrate: used primarily as a functional ingredient in many commonly consumed products.	Prepared from defatted and de-hulled soybeans and contains no less than 65% protein on a moisture-free basis. One of three methods is commonly used to extract protein: acid leaching (pH 4.5), washing with aqueous alcohol (70–90%), and denaturing the protein with moist heat prior to extraction with water.
Soy flour/grits: used primarily as a functional ingredient in a wide array of commonly consumed products.	Prepared most often from defatted soybean flakes and range in protein content 40–54% on a moisture-free basis. Produced in a variety of particle sizes.
Textured soy protein: made to resemble meat, seafood, or poultry. Used as a meat extender and/or replacement.	Produced from isolates, concentrates, and flours/grits by imparting a structure, such as a fiber or chunk. Common processing includes thermoplastic extrusion or steam texturization.

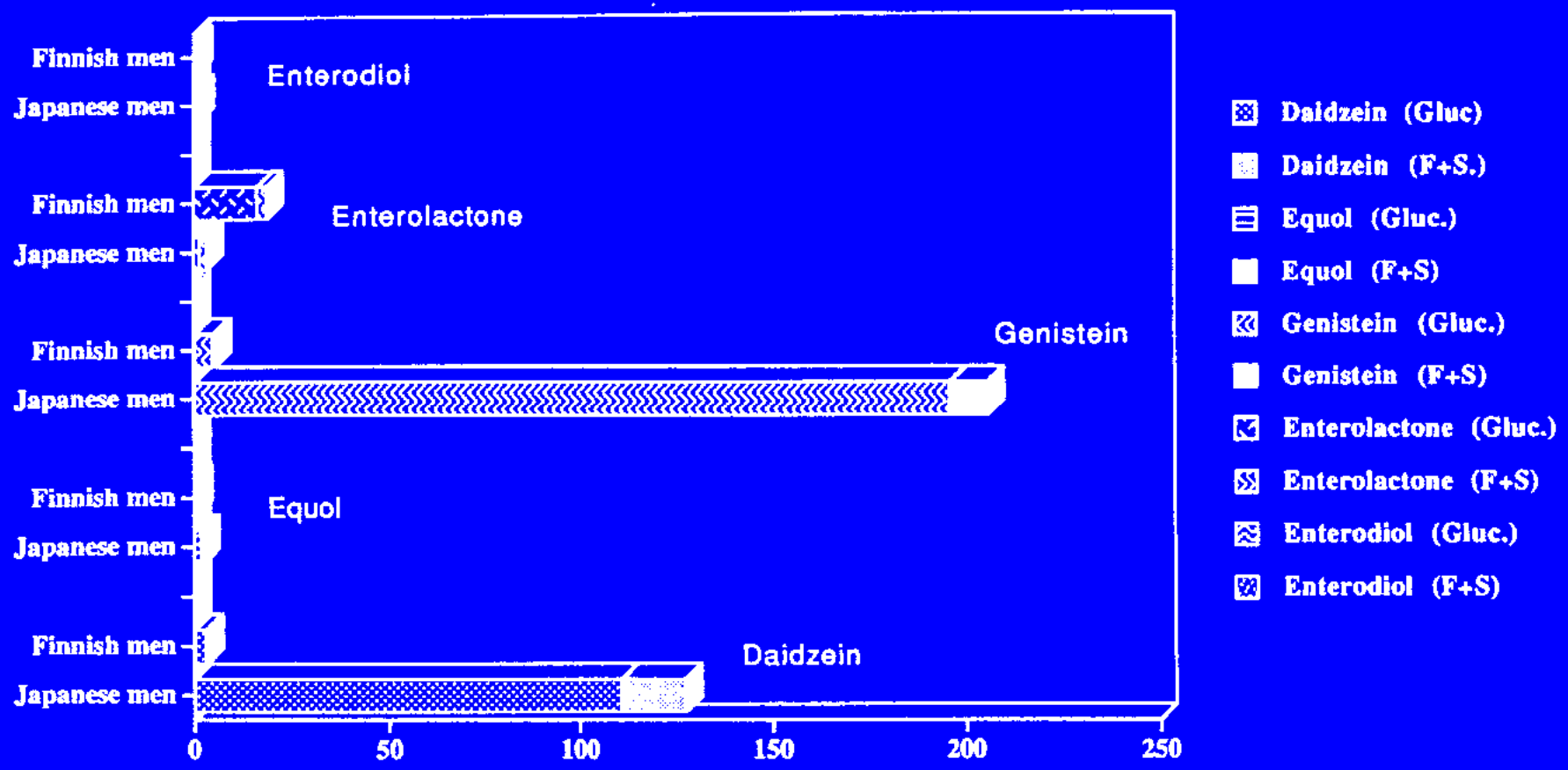
Concentration urinaire/alimentation

Compléments alimentaires



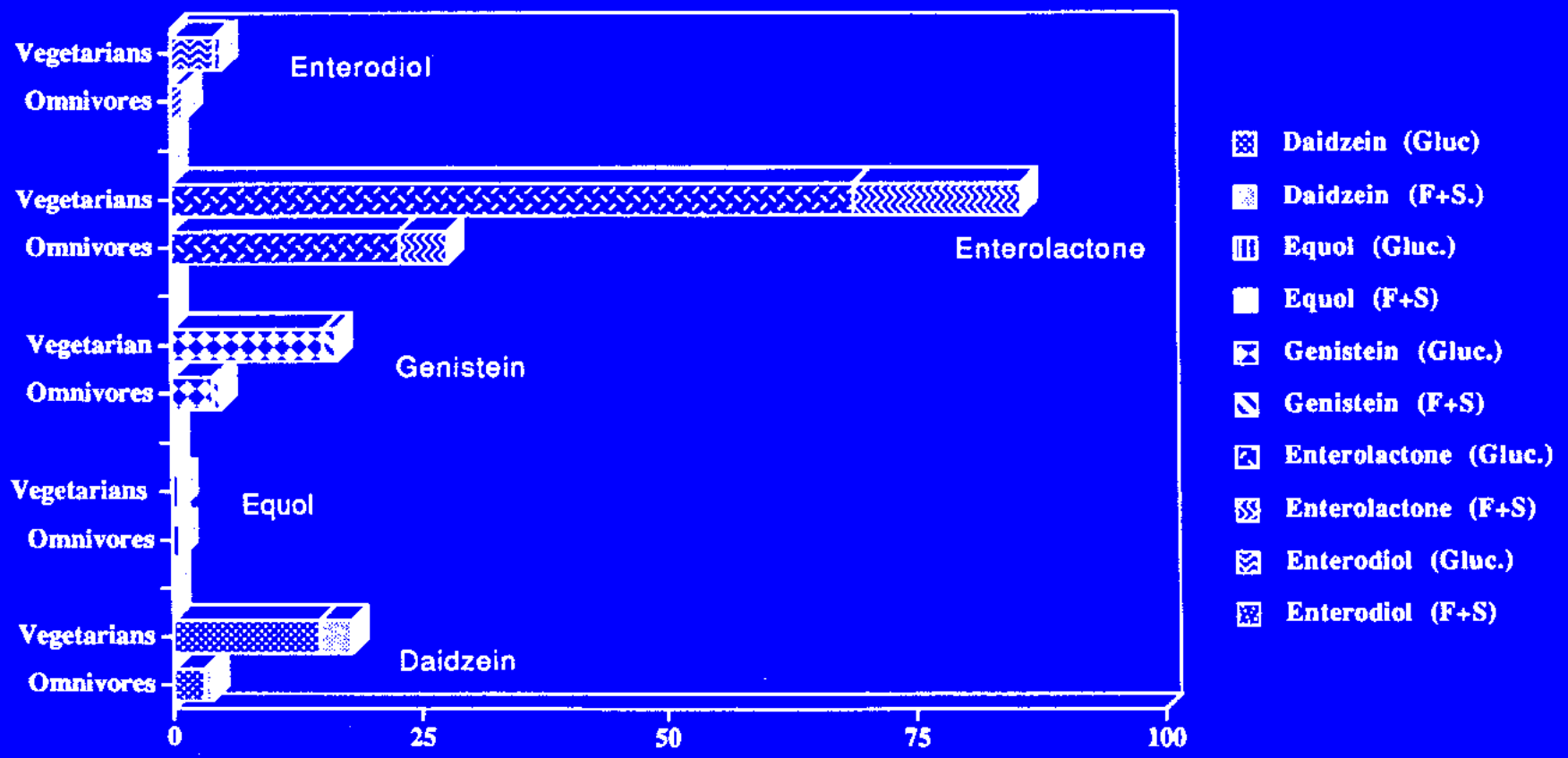
Urinary excretion (nmol/24 h) of the main phyto-oestrogens in Finnish, American and Japanese premenopausal women consuming different habitual diets, in a group of Finnish premenopausal breast cancer patients and in some young Oriental women who had recently emigrated to Hawaii

Alimentation traditionnelle



Plasma phyto-oestrogens (nmol/L) in Finnish ($n=30$) and Japanese ($n=30$) men (S. Watanabe et al., unpublished observations). Gluc, glucuronides and sulpho- and diglucuronides; F+S, free (unconjugated) and sulphates.

Alimentation spécialisée



Plasma phyto-oestrogens (nmol/L) in Finnish omnivorous and vegetarian women

2- Les questions qui demeurent

- **L'effet de la flore intestinale sur le métabolisme des phyto-oestrogènes n'est pas encore complètement élucidée.**

- **La biodisponibilité des molécules après une prise reste encore à étudier. Elle doit varier considérablement d'une personne à l'autre.**

- **Les doses circulantes responsables d'un effet *in vivo* restent à déterminer.**

2- Les questions qui demeurent

Les phyto-oestrogènes

Effets sur la fonction de reproduction

- sur la cyclicité ovarienne
- sur la glande mammaire
- sur les épithélium vaginaux et utérins
- sur les sympômes de la ménopause
- chez les mâles
- sur le développement

C. Bennetau - Pelissero 2000.