

# UNIVERSITE DES ANTILLES

Faculté de Sciences Exactes et Naturelles

**École doctorale pluridisciplinaire**

---

Thèse pour le doctorat en Recherche Clinique,  
Innovations Techniques, Santé Publique

Laurent BRUREAU

***CANCER DE LA PROSTATE EN GUADELOUPE :  
FACTEURS DE RISQUE GENETIQUE ET  
ENVIRONNEMENTAUX DE SURVENUE ET DE  
RECIDIVE APRES PROSTATECTOMIE RADICALE***

Sous la direction du Professeur Pascal Blanchet

Soutenue le 17 décembre 2015 à Pointe-à-Pitre

N :

Jury :

Professeur Pascal BLANCHET, PUPH

Professeur Olivier CUSSENOT, PUPH

Professeur Thierry LEBRET, PUPH

Docteur Luc MULTIGNER, Directeur de Recherche INSERM

*« Dans la vie on ne fait pas ce que l'on veut mais on est responsable de ce que l'on est »*

Jean-Paul SARTRE

# REMERCIEMENTS

A mes directeurs de thèse :

Monsieur le Professeur Pascal Blanchet,

*Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse et pour la confiance qu'il me témoigne depuis la fin de mon externat.*

*Qu'il me permette de lui exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect.*

Monsieur le Docteur Luc Multigner,

*Pour l'aide qu'il m'a apportée dans la réalisation de ce travail, sa disponibilité et ses conseils précieux, qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma gratitude.*

A mes Maîtres et juges :

Monsieur le Professeur Olivier Cussenot,

*Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse et pour la confiance accordée pour les projets de recherche en cours de développement.*

Monsieur le Professeur Thierry Lebret,

*Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury, et pour tous les précieux conseils transmis lors de mon passage inoubliable à l'hôpital Foch.*

A tous mes maîtres, passés et présents,  
*Pour m'avoir transmis leur savoir et appris mon métier.*

A l'ensemble du service d'urologie du CHU de Pointe-à-Pitre,  
*Pour leur soutien et leur confiance depuis mes premiers pas en urologie.*

A mes collègues,  
*Avec toute ma gratitude et toute ma reconnaissance pour me permettre de partager mon temps entre les activités cliniques et universitaires.*

A l'ensemble de l'équipe des unités INSERM U 763 et IRSET,  
*Pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire et surtout accompagné et initié à la recherche.*

A mes parents,  
*Merci, pour votre soutien sans faille, vous m'avez guidé jusque là, sans vous il n'en serait rien.*

A mes sœurs,  
*Avec toute mon affection et toute ma reconnaissance, sans vous il n'en serait rien.*

A mon épouse Laetitia et ma fille Lauriane  
*Pour votre présence, ton amour et ton soutien. Je vous aime*

A mes amis en particulier Rony, Cédric, Diana, Carole ...  
*Pour votre soutien sans faille pendant toutes ces années.*

# RESUME

Le cancer de la prostate est la pathologie tumorale la plus fréquente aux Antilles. Notre étude a pour but d'étudier certains facteurs de risque de survenue et de récurrence.

Pour mener à bien cette étude, nous avons utilisé les patients inclus dans l'étude cas-témoins Karuprostate, et une cohorte de patients après prostatectomie radicale.

Les principaux résultats et conclusions de ma thèse portent sur :

a) L'étude des facteurs génétiques en lien avec le métabolisme des xénobiotiques dans le risque de survenue du cancer de la prostate en Guadeloupe. Le nombre exact de copies (CNV) des gènes codant pour les Glutathion S transférases GSTM1 et GSTT1 ont été déterminés chez 629 cas incidents de cancer de la prostate et 622 témoins. Les hommes présentant 2, 3 ou plus de copies de GSTT1 présentent un risque significativement augmenté de cancer de la prostate. De même les hommes avec 3, 4, 5 ou plus de copies combinant GSTM1 et GSTT1 présentent un risque augmenté de survenue de la maladie.

b) L'étude des facteurs génétiques en lien avec le métabolisme des œstrogènes dans le risque de survenue du cancer de la prostate en Guadeloupe. Cinq polymorphismes (3 SNP concernant CYP17, CYP1B1 et COMT, ainsi que de polymorphismes de taille concernant CYP19 et UGT1A1) ont été étudiés et comparés chez 498 cas incidents et 565 témoins. Les sujets présentant le génotype AA de COMT présentent un risque significativement diminué de survenue du cancer de la prostate. Aucune association significative n'a été retrouvée avec les autres polymorphismes étudiés. Une étude portant sur 150 cas incidents de cancer de la prostate et 150 témoins issus d'une population du Congo-Zaïre a fait l'objet de ces mêmes génotypages avec les mêmes résultats.

c) L'influence des expositions environnementales à des polluants persistants présentant des propriétés hormonales sur la récurrence biologique de cancer de la prostate après prostatectomie radicale. Les concentrations plasmatiques en chlordécone, DDE (principal métabolite du DDT) et en PCBs ont été mesurées chez 340 sujets porteurs d'un cancer de la prostate ayant subi une prostatectomie radicale. L'exposition (préopératoire) au chlordécone a été retrouvée associée à une augmentation significative du risque de récurrence biologique. A l'inverse, les concentrations croissantes en DDE ont été retrouvées associées à une diminution significative du risque de récurrence biologique. Aucune association n'a été retrouvée entre l'exposition au PCB153 et la récurrence de la maladie.

d) Les facteurs de risque de récurrence de cancer de la prostate clinique et histologique ont été étudiés sur 964 patients qui ont bénéficié d'une prostatectomie radicale avec un suivi médian de 4,8 ans. Le diabète, le PSA, le stade clinique avancé, le score de Gleason élevé, un pourcentage de biopsie de prostate élevé, le stade pathologique

avancé, la présence de marge positive sont des facteurs prédictifs de récurrence biologique après prostatectomie radicale.

Nos résultats montrent que la survenue et la récurrence du cancer de la prostate sont sous l'influence des facteurs génétiques et environnementaux. Le contexte génétique et environnemental spécifique à la Guadeloupe expliquerait en partie la forte incidence du cancer de la prostate.

Par ailleurs, d'autres travaux intégreront d'autres gènes dans le futur. Le projet ambitieux à venir est la création d'une cohorte prospective de tous les patients atteints d'un cancer de la prostate tout stade confondu.

# ABSTRACT

Prostate cancer is the most common tumor pathology in West Indies. Our study aims to study risk factors of occurrence and recurrence.

To carry out this study, we used the patients included in the case-control study called Karuprostate and a cohort of patients after radical prostatectomy.

The main results and conclusions of my work are:

a) The study of genetic factors related to the metabolism of xenobiotics and the risk of prostate cancer occurrence in Guadeloupe. The exact number (CNV) gene encoding the glutathione S transferases GSTT1 and GSTM1 were determined in 629 incident cases of prostate cancer and 622 controls. Men having 2, 3 or more copies of GSTT1 have a significantly increased risk of prostate cancer. Similarly men with 3, 4, 5 or more copies of GSTM1 and GSTT1 combined have an increased risk of disease occurrence.

b) The study of genetic factors related to estrogen metabolism and the risk of prostate cancer occurrence in Guadeloupe. Five polymorphisms (SNP 3 on CYP17, CYP1B1 and COMT as well as size and UGT1A1 polymorphisms on CYP19) were studied and compared in 498 incident cases and 565 controls. Individuals with the AA genotype COMT have a significantly decreased risk of prostate cancer occurrence. No significant association was found with other studied polymorphisms. A study of 150 incident cases of prostate cancer and 150 controls from a population of Congo-Zaire was the subject of these same genotyping, with the same results.

c) The influence of environmental exposure to persistent pollutants with hormonal properties of biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. The plasma concentrations of chlordecone, DDE (the main metabolite of DDT) and PCBs were measured in 340 subjects with prostate cancer who underwent radical prostatectomy. The exhibition (preoperative) to chlordecone was found associated with a significant increased risk of biochemical recurrence. Conversely, the increasing concentrations of DDE were found associated with a significantly decreased risk of biochemical recurrence. No association was found between exposure to PCB153 and recurrence of the disease.

d) The clinical and histological risk factors of recurrence of prostate cancer were studied in 964 patients who underwent radical prostatectomy with a médian follow-up of 4.8 years. Diabetes, PSA, advanced clinical stage, high Gleason score, a high percentage of prostate biopsy, advanced pathological stage, the presence of positive margins are predictors of biochemical recurrence after radical prostatectomy.

Our results show that the occurrence and recurrence of prostate cancer are Under influence of genetic and environmental factors. The specific genetic and environmental context in Guadeloupe may partly explain the high incidence of prostate cancer.

In addition, further work will incorporate other genes in the future. The next ambitious project is the creation of a prospective cohort of all patients with all prostate cancer stages.

# VALORISATION SCIENTIFIQUE

## Articles originaux

Emeville E., Broquère C., **Brureau L.**, Ferdiand S., Blanchet P., Multigner L, Romana M.

Copy Number Variation of GSTT1 and GSTM1 and the Risk of Prostate Cancer in a Caribbean Population of African Descent.

*PlosOne*. September 2014. .DOI: 10.1371

**Brureau L.**, Moningo D, Emeville E, Ferdinand S, Punga-Maole A, Lufuma-Luakandi S, Blanchet P, Romana M, Multigner L.

*Polymorphisms from genes related to estrogen metabolism and prostate cancer risk in in Afro-Caribbean (French West Indies) and African populations (Democratic Republic of Congo)*

*PlosOne*. Soumis et en cours de révision

## Communications orales dans des congrès

**L. Brureau**, M. Romana, P. Blanchet, L. Multigner. Polymorphismes des enzymes du métabolisme des oestrogènes et cancer de la prostate. Prog Urol 2011, 21, 672.

**L. Brureau**, M. Romana, C. Broquère, P. Blanchet, L. Multigner. Association entre les polymorphismes génétiques de GSTT1/GSTM1 et la survenue du cancer de la prostate aux Antilles. Prog Urol 2011, 21, 671-672.

**L. Brureau**, M. Romana, P. Blanchet, L. Multigner. Polymorphisms of the enzymes of the metabolism of oestrogens and prostate cancer. EAU 2012, Paris.

**L. Brureau**, M. Romana, P. Blanchet, L. Multigner. Polymorphisms of the enzymes of the metabolism of oestrogens and prostate cancer. AUA 2012, Atlanta.

**L. Brureau**, E. Emeville, C. Broquère, S. Ferdinand, P. Blanchet, L. Multigner, M. Romana. Copy Number Variation of GSTT1 and GSTM1 and the Risk of Prostate Cancer in a Caribbean Population of African Descent. Poster AUA, New Orleans, 2015.

**L. Brureau**, D. Moningo, E. Emeville, S. Ferdinand, M. Romana, P. Blanchet, L. Multigner. Polymorphismes de gènes liés au métabolisme des œstrogènes et le risque de cancer de la prostate dans deux populations d'ascendance africaine. AFU 2015, Paris.

**L. Brureau**, L. Multigner, E. Emeville, P. Blanchet. Les déterminants de la récurrence biologique après prostatectomie radicale. AFU 2015, Paris.

**L. Brureau**, E. Emeville, S. Ferdinand, JP. Thome, M. Romana, P. Blanchet, L. Multigner. Exposition au chlordécone et cancer de la prostate. Interactions avec les gènes codants pour les œstrogènes. AFU 2015, Paris.

## LISTE DES ABREVIATIONS

5 $\alpha$ RD	5 $\alpha$ -réductase
AD	Androstènedione
ADIOL	Androstènediol
ADN	Acide désoxyribonucléique
AR	Récepteur aux androgènes
BPA	Bisphénol A
CaP	Cancer de la prostate
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CYP	Cytochrome P450
DDD	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DDE	Dichlorodiphényltrichloroéthylène
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DES	Distilbène
DHAЕ	Déhydroépiandrosterone
DHEAS	Déhydroépiandrosterone sulfate
DHT	Déhydrotestostérone
E1	Estrone
E2	Estradiol
ER	Récepteur aux estrogènes
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GST	Glutathion-S-transférase
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IMC	Indice de masse corporelle
IST	Infections sexuellement transmissibles
LH	Luteinizing hormone
OMS	Organisme Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio (Rapport des côtes)
PA	Personnes-Année
PCBs	Polychlorobiphényles
POPs	Polluants organochlorés persistants
PSA	Prostate Specific Antigen
RDC	République Démocratique du Congo
RR	Risque Relatif
SHBG	Sex-Hormone Binding Protein
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TT	Testosterone
VDR	Récepteur de la vitamine D

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie uro-génitale masculine.....	page 17
Figure 2 : Zones de la prostate.....	page 19
Figure 3 : Incidence standardisée du cancer de la prostate ( $\times 10^5$ pa) estimée dans les différents Etats du Monde.....	page 40
Figure 4 : Schéma des principales voies métaboliques des androgènes et des estrogènes.....	page 53
Figure 5 : Conséquences de l'obésité sur les résultats oncologiques.....	page 103
Figure 6 : Département de la Guadeloupe.....	page 106
Figure 7 : Département de la Martinique.....	page 107
Figure 8 : Incidences standardisées du cancer de la prostate dans les différents états du monde, en Guadeloupe et en Martinique.....	page 110
Figure 9 : Electrophorèse de produits de PCR.....	page 124
Figure 10 : Un exemple de fluorogramme de SNaPshot.....	page 126
Figure 11 : Un exemple de fluorogramme de polymorphismes de taille.....	page 127

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Groupes pronostiques.....	page 27
Tableau 2 : Estimation des taux d'incidence et de mortalité standardisés du cancer de la prostate ( $\times 10^5$ pa) dans différentes régions du monde.....	page 39
Tableau 3 : Méta-analyses évaluant l'association entre la présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate et le risque de cancer de la prostate.....	page 46
Tableau 4 : Etudes évaluant l'association entre la présence d'antécédents familiaux de cancers (autre que le cancer de la prostate) et le risque de cancer de la prostate .....	page 48
<a href="#">Tableau 5</a> : Gènes prédisposant au cancer de la prostate.....	page 51
Tableau 6 : Comparaison ethnique des taux de concentrations hormonales...	page 70
Tableau 7 : Comparaison des concentrations moyennes des hormones stéroïdes entre les hommes d'origine africaine et caucasienne.....	page 73

# TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	16
A. La prostate.....	17
1. Généralités.....	17
2. Embryologie.....	18
3. Anatomie.....	18
4. Histologie.....	20
5. Fonction.....	21
6. Régulation.....	21
B. Le cancer de la prostate.....	23
1. Anatomicopathologie.....	23
2. Diagnostic.....	23
3. Dépistage.....	24
4. Classification.....	26
4.1 Score de Gleason.....	26
4.2 Stade TNM.....	27
4.3 Classification d'Amico.....	29
5. Evolution et traitement.....	29
5.1 Traitement du cancer de la prostate localisé.....	30
5.2 Traitement de la récurrence du cancer de la prostate localisé.....	33
5.3 Traitement du cancer de la prostate localement avancé.....	35
5.4 Traitement du cancer de la prostate métastatique.....	36
6. Epidémiologie du cancer de la prostate.....	37
6.1 Epidémiologie descriptive.....	37
6.2 Facteurs de risque.....	40
6.2.1 Facteurs de risque de survenue.....	40
6.2.2 Facteurs de risque de récurrence après traitement localisé.....	97
C. Contexte Antillais.....	105
1. Généralités.....	105
2. Le cancer aux Antilles.....	108
3. Le cancer de la prostate.....	109
3.1 Incidence et mortalité.....	109

3.2 Facteurs de risque.....	110
4. Les pesticides aux Antilles.....	111
II. ..OBJECTIFS.....	114
III. .MATERIELS ET METHODE.....	116
A. Population d'étude.....	118
1. Population Guadeloupéenne.....	118
1.1 Recrutement des sujets.....	118
1.2 Critères d'inclusion.....	119
1.3 Critères d'exclusion.....	119
1.4 Informations collectées.....	119
1.5 Prélèvements.....	120
1.6 Suivi des cas traités par prostatectomie radicale .....	120
2. Population congolaise.....	121
2.1 Cas.....	121
2.2 Témoins.....	121
3. Cohorte de patients opérés par prostatectomie radicale.....	122
B. Analyse des polymorphismes.....	122
1. Préparation de l'ADN génomique.....	122
2. Dosage de l'ADN.....	122
3. Technique d'amplification in vitro (PCR) et identification des variants génétiques.....	122
4. Description et méthode d'analyse des oestrogènes.....	124
4.1 La méthode d'analyse dite « SNaPshot ».....	125
4.2 Lecture des produits d'extension.....	126
4.3 Méthode de lecture pour les polymorphismes de taille.....	127
4.4 Séquençage des fragments d'ADN.....	128
5. Analyse des GST.....	128
C. Dosages des polluants organochlorés persistants.....	129
D. Traitement statistique des données.....	130
1. Analyse descriptive.....	130
2. Analyses univariées.....	130
3. Mesure d'association.....	130

4. Régression logistique non conditionnelle binomale.....	131
5. Régression logistique polytomique.....	131
6. Test de tendance et analyse de sensibilité.....	131
7. Stratégie de sélection des facteurs d'ajustement.....	131
8. Gestion des données manquantes.....	132
IV RESULTATS.....	133
A. Polymorphismes des gènes codants pour des enzymes intervenants dans le métabolisme des oestrogènes et risque de survenue du cancer de la prostate.....	134
B. Nombre de copies des gènes codants pour les GSTM1 et GSTT1 et risque de survenue du cancer de la prostate.....	167
C. Les facteurs prédictifs de la récurrence biologique en pré et post prostatectomie radicale au sein d'une population Afro-Caribéenne.....	179
D. Exposition aux polluants organochlorés persistants et risque de récurrence biologique du cancer de la prostate après prostatectomie radicale.....	189
V. DISCUSSION.....	207
VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	212
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	216
VIII. ANNEXES.....	255

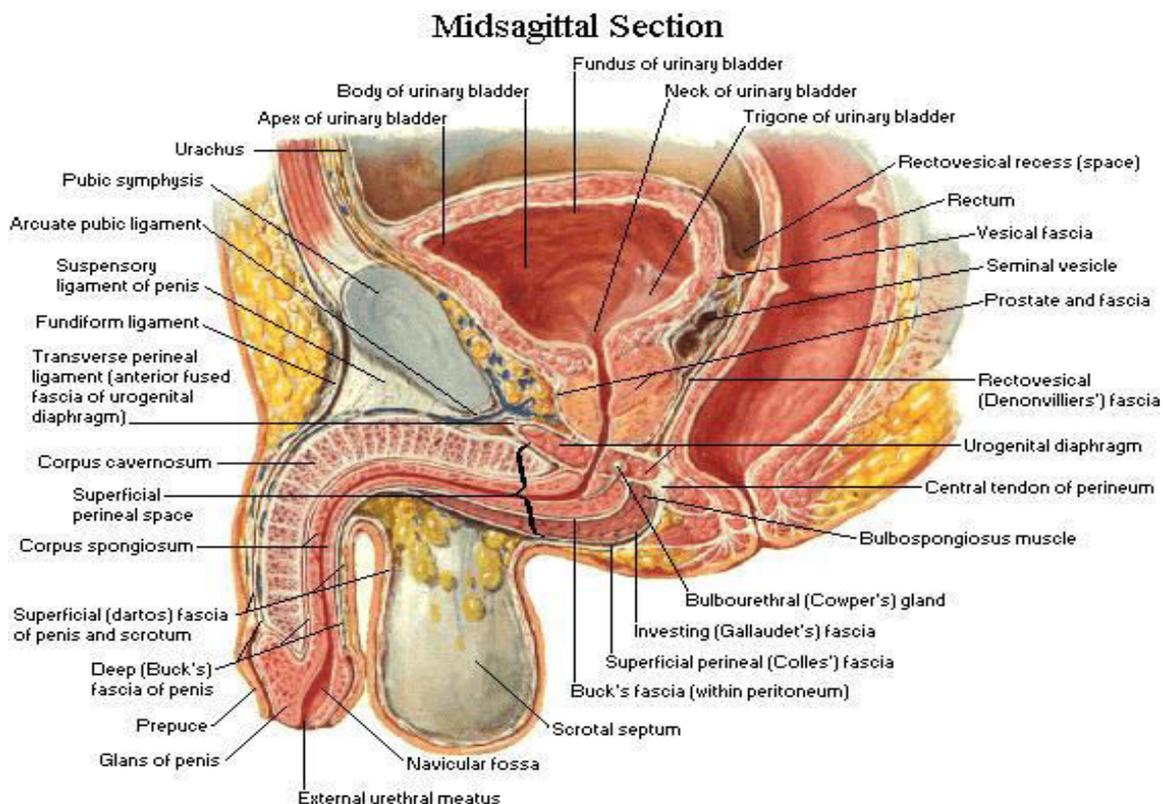
# **I. INTRODUCTION**

# A. La Prostate

## 1. Généralités

La prostate est un organe qui fait partie de l'appareil urogénital masculin (**Figure 1**). D'une forme et taille similaire à une châtaigne, la prostate est localisée en avant du rectum, au-dessous de la vessie et à l'arrière du pubis. Elle se situe au croisement des voies génitales et urinaires et est traversée de haut en bas par l'urètre, qui prend naissance à la base de la vessie, ainsi que par les canaux éjaculateurs et les nerfs érecteurs. Le poids normal de la prostate chez l'adulte est compris entre 20 et 25 g. A partir de 50 ans, la prostate voit son poids et son volume augmenter, pour atteindre, voire dépasser, les 60 g. On parle alors d'hypertrophie bénigne de la prostate ou adénome prostatique.

**Figure 1 : Anatomie uro-génitale masculine**  
(Source : Netter, livre d'anatomie)



## 2. Embryologie

La prostate se développe chez les fœtus masculins au cours du 3<sup>ème</sup> mois de la grossesse, à partir du sinus urogénital. Sa formation est issue de l'invasion du tissu mésenchymateux adjacent par la composante épithéliale du sinus urogénital. La croissance de la glande et son développement en canaux résultent d'une interaction moléculaire entre ces tissus [Cunha, 1994]. La croissance de la glande prostatique est dépendante de la production de dihydrotestostérone (DHT), produite majoritairement par l'épithélium avant d'agir sur les récepteurs aux androgènes (AR) des cellules stromales mésenchymateuses. Cette interaction provoque la sécrétion de facteurs de croissance (*fibroblast growth factor 7 et 10, transforming growth factor- $\alpha$  et  $\beta$* ) déterminants pour le développement de la glande, et représente la première étape de l'interaction cellulaire entre stroma et épithélium [Thompson et coll., 1986]. Cet échange entre cellules stromales et épithéliales couplé à l'action des stéroïdes sexuels est la base du principe de fonctionnement de la glande prostatique.

## 3. Anatomie

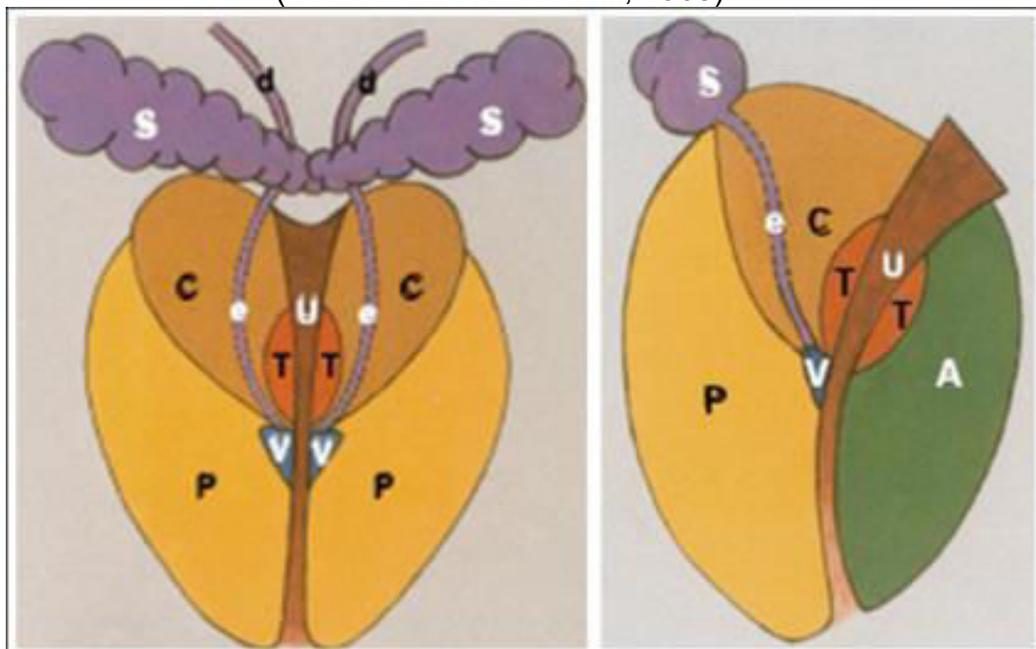
D'après le modèle anatomique proposé par McNeal [1968], la prostate se répartit en 4 zones (**Figure 2**) : a) La zone de transition, entourant l'urètre prostatique proximal, est constituée de deux lobes regroupant 5 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent à la partie terminale de l'urètre prostatique proximal en amont de l'angle urétral ; b) La zone centrale, située en arrière de la zone de transition, entoure les canaux éjaculateurs et forme la majeure partie de la base prostatique. Elle constitue 25 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent dans l'urètre prostatique distal ; c) La zone périphérique entoure

la zone centrale et l'urètre prostatique distal. Elle constitue une petite partie seulement de la base prostatique mais essentiellement l'intégralité de l'apex prostatique. Elle forme 70 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent également dans l'urètre prostatique distal ; d) Le stroma fibromusculaire antérieur développé à partir du col vésical en proximal et du sphincter strié en distal.

Située en avant de l'urètre prostatique, cette zone constituée de fibres musculaires lisses et striées est complètement dépourvue de tissu glandulaire. La prostate est entourée d'une capsule composée d'une couche interne musculaire lisse et d'une couche externe de collagène. Cette limite est interrompue au niveau du col vésical, des régions vésiculo-déférentielle et antéro-latérale de l'apex prostatique pouvant rendre difficile la classification d'un cancer développé dans l'une de ces régions.

**Figure 2 : Zones de la prostate**

(Source: Mc Neal et coll., 1968)



A : Zone Antérieure	T : Zone de Transition
C : Zone Centrale	U : Urètre
P : Zone Périphérique	V : Veru Montanum
S : Vésicule Séminal	

## 4. Histologie

La prostate se compose de glandes tubulo-alvéolaires ramifiées, s'ouvrant par des petites ouvertures dans le segment distal de l'urètre prostatique. Ces glandes sont enrobées d'un stroma communicant avec la capsule fibro-musculaire de la prostate. Ce stroma contient des fibroblastes, des capillaires, des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses, des cellules neuroendocrines et des axones. Les glandes sont constituées d'un épithélium qui est séparé du stroma par la membrane basale. L'épithélium prostatique comprend plusieurs types cellulaires :

- Des cellules épithéliales qui bordent la lumière des canaux de la glande prostatique. Elles se caractérisent par un faible index de prolifération et un degré élevé de différenciation, et produisent les sécrétions qui sont déversées dans les acinis prostatiques. Ces cellules sont riches en *prostate specific antigen* (PSA), en phosphatases acides prostatiques, en kératine, et expriment l'AR ;
- Les cellules neuroendocrines sont intra-glandulaires et bien différenciées, mais n'expriment pas habituellement le PSA. Elles sont caractérisées par l'expression de la chromogranine A, l'énolase neurone spécifique, la sérotonine et la synaptophysine. Ces cellules participent à la croissance et à la différenciation de l'épithélium via un contrôle autocrine et paracrine ;
- Les cellules intermédiaires sont des cellules intermédiaires entre les cellules souches basales de l'épithélium glandulaire et les cellules épithéliales matures de la couche supérieure. Leur phénotype est pro-prolifératif et leur croissance est indirectement dépendante des androgènes ;

- Les cellules basales sont petites, peu nombreuses, pluripotentes et quiescentes, situées à proximité de la membrane basale de l'épithélium, et sécrètent peu ou pas de PSA et n'expriment peu ou pas l'AR. Elles représentent les cellules souches de l'épithélium.

## 5. Fonctions

La prostate a un rôle essentiel dans la production et la sécrétion de plusieurs composants du liquide séminal. Les sécrétions des glandes prostatiques contribuent pour environ 30 % du volume de l'éjaculat et assurent le maintien et la nutrition des spermatozoïdes. Cette sécrétion contient des minéraux, de l'acide citrique, et de nombreuses protéines. Parmi elles, figurent le PSA qui est une protéase de type kallikréine (hK3) servant à liquéfier les sécrétions visqueuses provenant des glandes séminales, mais également des séménogélines (qui provoquent la coagulation du sperme), des transglutaminases, des phosphatases acides, et des kallikréines (hK1 et hK2).

## 6. Régulation

La croissance prostatique est essentiellement dépendante de la fraction biodisponible de la testostérone (TT) plasmatique, qui est transformée en DHT par la 5 $\alpha$ -réductase (5 $\alpha$ RD) dans la prostate. La DHT est deux fois plus active que la TT. Ces deux androgènes sont impliqués dans de multiples effets métaboliques incluant la croissance, la différenciation cellulaire et la fonction sécrétoire de la prostate.

La production de TT au niveau testiculaire par les cellules de Leydig est stimulée par la *luteinizing hormone* ou hormone lutéinisante (LH) sécrétée par

l'hypophyse. Cette production est libérée dans la circulation par l'intermédiaire de la veine spermatique. Un faible pourcentage de la TT dans le sang est libre ou biodisponible (2%), le reste étant lié, principalement à l'albumine (liaison faible) et à la *sex-hormone binding protein* (SHBG) sous la forme d'une liaison forte. Seule la forme biodisponible peut diffuser dans la prostate et être transformée en DHT. La conversion de la TT en DHT est sous la dépendance de deux isozymes de la 5 $\alpha$ RD : 5 $\alpha$ RD1 et 5 $\alpha$ RD2. La 5 $\alpha$ RD1 principalement localisée dans la peau va transformer la TT en DHT à un niveau périphérique. La 5 $\alpha$ RD2, localisée principalement dans la prostate, va activer la réduction de la TT en DHT principalement dans les cellules stromales. La liaison de la DHT à l'AR provoque l'activation ou la répression de gènes aboutissant à la sécrétion (entre autre) de PSA et de phosphatase acide par la cellule épithéliale. Au sein de la cellule stromale, l'action de la DHT résulte en la production de facteurs de croissance et cytokines essentiels à l'homéostasie prostatique (prolifération, différenciation, apoptose). Le testicule produit également d'autres androgènes tels que l'androstènedione (AD) et la déhydroépiandrostérone (DHEA). Ces derniers sont également produits par les glandes surrénales, mais leurs effets sur la prostate semblent moins importants, et sont également moins connus, que celui de la TT ou de la DHT.

Le rôle des estrogènes au niveau des cellules prostatiques est complexe et mal connu. Des rôles inhibiteurs mais aussi potentialisateurs des effets androgéniques ont été décrits [Zhu, 2005]. Les estrogènes ont une influence sur l'homéostasie prostatique via les récepteurs aux estrogènes alpha et bêta (ER $\alpha$  et ER $\beta$  respectivement), qui pourraient modifier l'action du couple DHT-AR sur l'acide désoxyribonucléique (ADN) [Ellem & Risbridger, 2009]. Le récepteur ER $\alpha$  est localisé dans les cellules stromales et son activation a un effet prolifératif sur celles-ci, et

aboutit à une métaplasie épithéliale ; le récepteur ER $\beta$  est localisé dans les cellules épithéliales et son activation entraîne des fonctions antiprolifératives, de pro-différenciation, associées à un effet anti-inflammatoire et antioxydant [Prins & Korach, 2008].

## **B. Le Cancer de la Prostate**

### **1. Anatomopathologie**

Le cancer de la prostate (CaP) se présente, dans la très grande majorité des cas (> à 95 %), sous la forme d'un adénocarcinome qui résulte de la transformation maligne des cellules de l'épithélium glandulaire. Cette transformation est la conséquence de la perte de l'équilibre prolifération/différenciation/apoptose. Le développement des adénocarcinomes se fait majoritairement (environ 70%) au sein de la zone périphérique de la prostate. L'adénocarcinome en se développant envahit le stroma, s'étend au long de la prostate, puis de la capsule prostatique avant de se disséminer par voie lymphatique et hématogène. D'autres formes de CaP (< à 5%) sont à signaler et comprennent les sarcomes et les carcinomes, ainsi que les rhabdomyosarcomes de l'enfant qui se développent au dépend de la zone fibromusculaire antérieure.

### **2. Diagnostic**

Le CaP est généralement asymptomatique. Néanmoins, il peut donner lieu à des troubles mictionnels ou de l'érection ou à des éjaculations douloureuses. Dans ses formes très avancées, des douleurs osseuses ou une perte de poids peuvent traduire la présence de métastases. Dans la pratique, ce cancer est le plus souvent diagnostiqué à la suite d'une élévation anormale de la valeur du PSA sérique et/ou

d'une anomalie au niveau de la consistance et/ou volume de la prostate à l'occasion d'un touché rectal. Le PSA est considérée comme un marqueur de l'activité de la glande prostatique. La valeur « normale » du taux sérique du PSA a été souvent considérée comme étant inférieure à 4 ng/mL pour l'ensemble de la population (tout âge confondu). Dans la mesure où le PSA est lié au volume de la prostate, et donc à l'âge, il a été convenu d'adapter ce taux « normal » en fonction de l'âge (< 3 ng/mL pour les hommes de 50 à 60 ans, < 4 ng/mL de 60 à 70 ans et de 5 ng/mL au-delà de 70 ans). Par ailleurs, ces valeurs de référence devraient également s'adapter aux origines ethniques des populations comme nous l'évoquerons plus loin. Bien que la valeur absolue de la concentration du PSA en fonction de l'âge représente un indicateur intéressant, c'est surtout sa variation (vitesse d'augmentation au cours du temps) qui doit retenir l'attention du clinicien. Toutefois, il faut garder à l'esprit que le PSA n'est pas un marqueur spécifique du CaP et qu'une élévation peut se produire en cas d'hypertrophie bénigne ou d'inflammation/infection de la glande (prostatite). La confirmation de la présence d'un CaP se fait impérativement par un examen anatomopathologique. Dans la majorité des cas il s'agit de prélèvements obtenus par des biopsies prostatiques guidées par échographie endorectale. Dans certains cas, le diagnostic anatomopathologique peut être également établi lors de l'examen des tissus prélevés à l'occasion d'une résection de la prostate pour un adénome prostatique.

### **3. Dépistage**

A l'heure actuelle, il n'existe pas, dans aucun pays du monde, de consensus scientifique permettant de conclure à la justification d'un dépistage systématique

organisé du CaP à l'échelle nationale ou d'une sous-population par le biais du dosage du PSA.

D'importantes questions autour du dépistage systématique de ce cancer subsistent, en particulier sur son impact sur la survie, mais aussi sur le risque de sur-diagnostic (diagnostic d'un cancer qui ne se serait jamais révélé cliniquement du vivant de la personne) et du sur-traitement (traitement d'un cancer sans impact sur le pronostic de la maladie) principalement en cas de cancer diagnostiqué à un stade très précoce et peu agressif, notamment chez un sujet âgé.

Les résultats préliminaires des deux premières études randomisées de grand effectif sur le sujet, l'une européenne [Schröder et coll., 2009] et l'autre américaine [Andriole et coll., 2009], parues dans le *New England Journal of Medicine* du 18 mars 2009, apportent des éléments nouveaux, mais contradictoires. L'étude européenne (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) initiée en 1994 dans 8 pays, a comparé la mortalité par CaP entre un groupe d'hommes invité à réaliser un dépistage tous les 4 ans (162000 hommes âgés de 55 à 69 ans) et un groupe témoin non invité. Les premiers résultats publiés montrent une différence de mortalité de 20% entre le groupe dépisté et le groupe témoin. L'étude américaine (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian –PLCO– Cancer Screening Trial*) menée de 1993 à 2001 chez près de 77000 hommes, diffère de l'étude européenne, par ses modalités de recrutement, par la procédure de dépistage (PSA et toucher rectal annuel), et par la réalisation d'une biopsie en cas de PSA élevé, laissée à l'appréciation de l'investigateur. Cette étude ne met pas en évidence de différence significative de mortalité entre le groupe dépisté et le groupe témoin. La récente mise à jour de ces deux études reste encore contradictoire en termes de conclusions. Après un suivi de 13 ans pour l'étude américaine, elle ne montre toujours pas de

bénéfice du dépistage sur la mortalité [Andriole et coll., 2012]. L'étude européenne, après un suivi de 11 ans, conforte les précédents résultats d'une diminution significative du risque de mortalité dans le groupe dépisté [Schröder et coll., 2012].

## **4. Classification**

### **4.1. Score de Gleason**

Le système de classification histologique le plus couramment utilisé pour les adénocarcinomes de la prostate est la classification de Gleason [1977]. Elle sert à décrire le degré d'agressivité d'une tumeur prostatique et à évaluer la probabilité qu'elle se propage. La classification de Gleason, modifiée en 2005 [Epstein et coll., 2005], reflète jusqu'à quel point le tissu de la tumeur diffère du tissu normal de la prostate. Elle se base sur une échelle de 1 à 5. Plus le nombre (grade) est bas, plus les cellules cancéreuses sont bien différenciées et, à l'inverse, plus le nombre (grade) est élevé, moins les cellules cancéreuses sont différenciées. On a rarement recours aux grades 1 et 2 puisque le tissu de la tumeur ressemble à du tissu normal et agit comme lui. La plupart des tumeurs de la prostate sont de grades 3 ou supérieurs.

Le score de Gleason, qui détermine l'agressivité du cancer, est la somme des deux grades les plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée. Le score varie donc de 2 à 10, mais dans la pratique, comme indiqué ci-dessus, les scores les plus fréquemment retrouvés varient de 6 à 10. Plus le score est élevé, plus la tumeur est considérée comme agressive. Les tumeurs de score 6 ou 7 (3+4) sont considérées comme des cancers de grade intermédiaire ou peu agressifs et les tumeurs de score 7 (4+3) et supérieur correspondent aux cancers les plus agressifs

et évolutifs. En novembre 2014, la société internationale d'uro-pathology a tenu une conférence de consensus qui a donné lieu à la mise en place d'une nouvelle classification des groupes pronostiques en fonction du Gleason

**Tableau 1. Groupes pronostiques. [Loeb et coll. 2105]**

Score de Gleason	Groupes pronostiques
6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8	4
9 - 10	5

#### **4.2. Stades TNM**

Le stade d'avancement de la maladie est établi à partir d'une classification internationale, la classification TNM selon *l'American Joint Committee on Cancer*. Cette classification prend en compte 3 critères : a) la taille de la tumeur (T pour l'initiale de tumeur); b) la présence ou non de cellules cancéreuses dans les ganglions (N pour l'initiale de *node*, ganglion en anglais); c) la présence ou non de métastases (M pour l'initiale de métastase). Chacune de ces lettres se déclinent de la manière suivante :

##### **I.**

T1: Tumeur non palpable ou non visible en imagerie. Dans la pratique c'est sous le terme de T1c qu'on décrit une tumeur découverte par l'élévation du PSA et l'obtention de biopsies positives;

T2: Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris) et, si atteinte de la moitié d'un lobe ou moins (T2a), si atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe (T2b), et si atteinte des deux lobes (T2c);

T3: Extension au-delà de la capsule et, si extension extra-capsulaire (T3a) et, si extension aux vésicules séminales (T3b);

T4: Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne

### **N.**

N0: Absence de métastases ganglionnaires;

N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s).

### **M.**

M0: Absence de métastases à distance;

M1: Métastases à distance.

On distingue deux classifications TNM: l'une, cTNM (c de clinique) qui s'appuie sur les données cliniques disponibles avant la réalisation d'un traitement et oriente sur le choix du traitement; l'autre, pTNM (p de pathologie) tient compte des renseignements supplémentaires apportés par le geste chirurgical et l'examen histopathologique de la pièce opératoire. La définition du pN implique une exérèse appropriée des ganglions concernés. La classification pM implique un examen histologique de la métastase. La classification pathologique est utilisée pour décider du choix d'un traitement adjuvant et évaluer le pronostic.

Les CaP sont classés en 4 stades :

1. Localisé: T1 ou T2, N0, M0
2. Localement avancé: T3 ou T4, N0-x (x = non évalué), M0
3. Avec atteinte ganglionnaire pelvienne: tout T, cN1/pN1, M0

4. Métastatique: tout T, tout N, M1

### **4.3. Classification de d'Amico**

Il s'agit d'une classification des formes localisées de CaP [D'Amico et coll., 1998]. Cette classification a établi 3 sous-groupes de CaP localisés en fonction du risque de rechute ou de récurrence après un traitement local, c'est-à-dire 3 niveaux de risque de progression du cancer: un risque faible, un risque intermédiaire et un risque élevé.

Les 3 sous-groupes définis en fonction de leurs caractéristiques cliniques et biologiques sont :

1. CaP à faible risque :  $TNM \leq T2a$  et Score de Gleason  $\leq 6$  et PSA (ng/ml)  $\leq 10$ .
2. CaP à risque intermédiaire :  $TNM = T2b$  ou Score de Gleason = 7 ou PSA (ng/ml) entre 10 et 20.
3. CaP à risque élevé :  $TNM \geq T2c$  ou Score de Gleason  $\geq 8$  ou PSA (ng/ml)  $> 20$ .

## **5. Evolution et traitement**

Le CaP est une pathologie tumorale d'évolution lente dans la grande majorité des cas. La surveillance active du CaP est une option thérapeutique de plus en plus utilisée ces dernières années. Son principe consiste à ne pas traiter immédiatement un CaP nouvellement diagnostiqué, à condition que le patient en soit demandeur et que sa tumeur soit cliniquement localisée et à faible risque de progression. Les critères retenus correspondent au critère 1 d'Amico. Le patient est alors soumis à

une surveillance régulière, clinique, biologique et histologique par biopsies prostatiques. Un traitement curatif classique du cancer (prostatectomie totale, curiethérapie ou radiothérapie externe) est proposé en cas de progression tumorale ou si le patient le demande. L'objectif est donc de différer (voir d'éviter) le traitement et les complications qui lui sont liées.

Le choix du traitement dépend des caractéristiques du cancer (localisation, degré d'extension, degré d'agressivité, ...) et de celles du patient (âge, comorbidité...).

## **5.1 Traitement du cancer de la prostate localisé**

### **5.1.1 La surveillance active**

Le principe consiste à sélectionner les patients avec un cancer de la prostate cliniquement localisé à (très) faible risque de progression chez des patients demandeurs sans polypathologie associée.

Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui déplace l'éventuel moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie [Staerman et coll. 2011]. La validité de cette approche a été confirmée par plusieurs séries prospectives, certaines ayant maintenant un long suivi. Les critères de sélection varient d'une étude à l'autre.

### **5.1.2 La prostatectomie radicale**

La prostatectomie totale est 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 polypathologies associées, est supérieure ou égale à 10 ans. Après 70 ans, la

morbidity compétitive augmente et rend le bénéfice de la chirurgie plus discutable par rapport aux autres alternatives thérapeutiques. Classiquement réservée aux tumeurs intra-capsulaires, la prostatectomie totale peut également s'envisager pour des tumeurs avec une extension extra-capsulaire limitée (T3a clinique, biopsique ou IRM), en particulier chez des patients jeunes, combinée à d'autres modalités thérapeutiques.

Différentes voies d'abord sont possibles : voie ouverte rétropubienne ou périnéale, laparoscopique transpéritonéale ou extrapéritonéale, robot-assistée ou non. Aucune de ces voies d'abord n'a montré de supériorité par rapport aux autres, que ce soit sur le plan carcinologique ou fonctionnel [Moran et coll, 2013]. Le curage lymphonodal du cancer de la prostate associe l'exérèse des ganglions ilio-obturbateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque. Un tel curage lymphonodal améliore le statut ganglionnaire des patients pour les patients à risque intermédiaire et élevé, mais n'augmente pas le taux de positivité ganglionnaire pour les tumeurs à faible risque. En cas de risque intermédiaire ou élevé, un curage lymphonodal est recommandé, si le choix d'une prostatectomie totale a été retenu.

### 5.1.3 La radiothérapie externe

La radiothérapie doit utiliser une technique conformationnelle tridimensionnelle, si possible en modulation d'intensité (RCMI). L'augmentation de dose au-delà de 80Gy ou la radiothérapie hypofractionnée ne sont possibles qu'avec une RCMI. La radiothérapie guidée par l'image est conseillée en cas d'augmentation de dose au-dessus de 76–78 Gy.

La RCMI permet de réduire la toxicité tardive par rapport à la radiothérapie conventionnelle à dose équivalente et d'augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter significativement la toxicité [Zietman et coll, 2010]. Les modalités de la radiothérapie sont fixées par le guide des procédures, le référentiel de délinéation Siriade (2010) et le référentiel des doses aux organes critiques, documents régulièrement actualisés par la SFRO. L'assurance qualité joue un rôle majeur et doit impliquer l'investissement de tous les professionnels.

#### 5.1.4 La curiethérapie

La curiethérapie interstitielle de prostate consiste en l'implantation permanente de grains le plus souvent d'iode 125. La curiethérapie interstitielle à haut débit de dose par iridium 192 ne peut pas encore faire l'objet de recommandations en France. La curiethérapie est une option thérapeutique pour les tumeurs de la prostate à faible risque ou à certaines du groupe intermédiaire.

Les indications strictes correspondent au groupe à faible risque de D'Amico. Un seul facteur divergeant peut être accepté : soit un  $10 < \text{PSA} < 15\text{ng/ml}$ , soit la présence de grade 4 minoritaire en faible pourcentage et sous couvert d'une IRM prostatique ne montrant pas d'extension extraprostatique. Une meilleure sélection conduit à tenir compte du nombre de biopsies positives, du pourcentage de biopsies positives ( $< 50\%$  et pour certains  $< 33\%$ ) et de l'imagerie par IRM qui permet de confirmer le stade et l'éligibilité (volume prostatique).

Les contre-indications à la technique sont : un volume prostatique  $> 50\text{--}60\text{ml}$ , l'existence d'un lobe médian, un antécédent de résection endoscopique de prostate, des troubles mictionnels préexistants. La qualité de la dosimétrie (dose reçue par la

prostate) apparaît comme un facteur pronostique important. Pour les patients à risque intermédiaire (Gleason 7 ou PSA > 10–15 ou T2b-T2c), en association avec une radiothérapie externe, l'augmentation de dose peut être réalisée soit par implants permanents d'iode 125, soit par curiethérapie à haut débit de dose. Le jeune âge ne doit pas être une contre-indication à la curiethérapie, les résultats chez les patients de moins de 60 ans étant équivalents à ceux des patients plus âgés mais les résultats à très long terme chez ces patients ne sont pas connus.

#### 5.1.5 L'HIFU (High Intensity Focal Ultrasound)

Le phénomène de cavitation des ultrasons génère une nécrose tissulaire. Le traitement est appliqué par voie transrectale sous contrôle échographique, sous anesthésie générale ou rachi-anesthésie. Le traitement par HIFU peut être proposé à des patients âgés préférentiellement de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est au moins de 7 ans (ou à des patients plus jeunes lorsque existe une morbidité compétitive) présentant une tumeur T1-T2N0M0, un score de Gleason  $\leq 7$  (3+4), une valeur de PSA < 15ng/ml, un volume prostatique < 50ml, un volume tumoral limité (moins de quatre zones prostatiques atteintes sur 6).

## **5.2 Traitement de la récurrence du cancer de la prostate localisé**

Le choix du traitement de la récurrence dépend des facteurs pronostiques liés au patient et au cancer et de la prise en charge thérapeutique initiale. On parle de récurrence du cancer de la prostate lorsque le cancer réapparaît à la suite d'un

traitement à visée curative (prostatectomie totale, radiothérapie externe, curiethérapie).

### 5.2.1 La radiothérapie

La radiothérapie externe est une possibilité de traitement d'un cancer de la prostate récidivant pour les hommes ayant été initialement traités par prostatectomie totale. Elle peut être adjuvante c'est-à-dire réalisée en post opératoire on parle alors de traitement combiné ou de rattrapage. La radiothérapie de rattrapage est réalisée dans le cadre de la récurrence biologique. Cette dernière se définit par deux dosages successifs du PSA supérieur à 0,2 ng/ml après une période d'indéteçtabilité.

La radiothérapie peut aussi être associée à une hormonothérapie d'autant plus que la vélocité du PSA est élevée et/ou que le temps de doublement du PSA est inférieur à 6 mois.

### 5.2.2 L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est indiquée si la présence de localisations secondaires est avérée. Elle se base sur l'administration d'analogues de la LHRH associés à un anti-androgène le premier mois ou une castration chirurgicale par orchiectomie.

### 5.2.3 La prostatectomie de rattrapage

En cas de rechute locale au niveau de la prostate après un traitement soit par curiethérapie de prostate soit par radiothérapie externe conformationnelle, le dossier

du patient est présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) urologique pour discuter de l'indication des différents traitements localisés de rattrapage en cas de bilan d'extension négatif car ce n'est pas un traitement de premier choix et recommandé en situation de récurrence.

#### 5.2.4 L'HIFU (High Intensity Focal Ultrasound)

Un traitement par ultrasons focalisés de haute intensité a pour but de détruire localement, par la chaleur, la prostate et la tumeur. On parle aussi d'Ablatherm®, nom commercial de ce traitement. Ce traitement est indiqué en situation de récurrence après radiothérapie externe exclusive à visée curative.

### **5.3 Traitement du cancer de la prostate localement avancé**

Le traitement du cancer de prostate localement avancé se limite essentiellement à l'association radio-hormonothérapie. Dans certains cas, une prostatectomie radicale peut être discutée en association avec une radiothérapie adjuvante.

L'association hormono-radiothérapie est le traitement radiothérapique combiné de référence des tumeurs localement avancées (T3–T4). L'hormonothérapie est supérieure à la radiothérapie exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie à 10 ans – EORTC : 39,8 vs 58,1 % ( $p = 0,0004$ ) ; RTOG 85-31 : 38 vs 47 % ( $p = 0,0043$ ) [Bolla et coll. 2010].

L'hormono-radiothérapie est supérieure à l'hormonothérapie seule sur le contrôle biochimique, la survie sans métastase et la survie globale [Warde et coll, 2010].

L'hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique et la survie sans métastase [Bolla et coll, 2009]. Un bénéfice en survie globale n'est retrouvé que dans le sous-groupe des patients avec un score de Gleason 8–10.

## **5.4 Traitement du cancer de la prostate métastatique**

### **5.4.1 L'hormonothérapie**

Le blocage androgénique complet (BAC) associe l'inhibition de la sécrétion testiculaire de testostérone avec un analogue de la LHRH et l'inhibition des effets biologiques des androgènes rémanents avec un anti-androgène. Le bénéfice en termes de survie du BAC est modeste (moins de 5 %) par rapport à un blocage androgénique en monothérapie et le BAC n'est plus recommandé. Ce bénéfice apparaît après 5 ans de traitement exclusivement avec un anti-androgène non stéroïdien chez les patients avec un cancer peu différencié.

Une hormonothérapie intermittente ne peut s'envisager qu'après évaluation de la réponse du PSA (< 4ng/ml) à une phase d'induction par blocage androgénique complet. La durée de cette phase d'induction, les seuils de réponse biologique et de reprise de l'HT sont variables selon les situations cliniques.

L'acétate d'abiratérone et l'enzalutamide ont été enregistrés dans les cancers métastatiques résistants à la castration à la suite des résultats des études de phase III en pré- et post-docétaxel selon les études COU-AA 301 et 302 pour le premier, et selon les études AFFIRM et PREVAIL pour le second.

#### 5.4.2 La chimiothérapie

La chimiothérapie a une place reconnue dans les cancers de la prostate résistants à la castration (CPRC) : la mitoxantrone et le docétaxel ont fait la preuve de leur efficacité. Le docétaxel à la dose de 75mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines associé à 10mg/j de prednisone entraîne une amélioration de la survie comparable avec moins de complications thromboemboliques que la combinaison avec le phosphate d'estrémustine, et est devenu le standard de traitement des formes résistantes à la castration.

Le cabazitaxel, nouveau taxane semi-synthétique, est le standard de chimiothérapie de deuxième ligne. Il a montré *versus* mitoxantrone une amélioration de la survie globale

## **6. Epidémiologie du cancer de la prostate**

### **6.1 Epidémiologie descriptive**

#### 6.1.1 Incidence

Le CaP est la pathologie tumorale (hors cancers de la peau) la plus fréquente chez les hommes dans les pays occidentaux. Son incidence augmente à partir de la cinquantaine pour atteindre son maximum aux alentours des 70 ans. En France, avec 73609 nouveaux cas pour l'année 2012 et avec une incidence standardisée à l'âge de la population mondiale de 127,3 pour 100000 hommes-année (x10<sup>5</sup> pa), le CaP est au 1<sup>er</sup> rang des cancers incidents chez l'homme (34,9 %) et tout sexe confondus (19,8%) de l'ensemble des nouveaux cancers [INVS]. Dans le monde, le CaP se situe au 2<sup>ème</sup> rang des cancers incidents (hors cancers de la peau) chez

l'homme après le cancer du poumon. L'incidence de cette pathologie varie considérablement selon les zones géographiques du monde (**Tableau 1**). Selon les projections GLOBOCAN [2012], les incidences les plus élevées sont retrouvées en Australie/ Nouvelle-Zélande, en Amérique du Nord ainsi qu'en Europe du Nord et de l'Ouest (valeurs respectives 111,6 ; 97,2 ; 85 et 94,9  $\times 10^5$  pa). Les incidences les plus faibles sont retrouvées en Asie de l'Est ( $10,5 \times 10^5$  pa) et en Asie du Sud tel que l'Inde ( $4,2 \times 10^5$  pa). Les incidences intermédiaires comprises entre 20 et 60  $\times 10^5$  pa, sont observées en Europe du Sud et en Amérique du Sud. En Afrique, l'incidence est hétérogène et varie considérablement selon les régions. L'incidence la plus élevée se trouve en Afrique du Sud ( $61,8 \times 10^5$  pa) suivis de l'ensemble des pays de l'Afrique sub-saharienne ( $27,9 \times 10^5$  pa) et de l'Afrique du nord ( $10,6 \times 10^5$  pa). Lorsque l'on considère l'incidence par Etats, la différence d'incidence varie d'un facteur 100 (**Figure 3**). Ces différences géographiques sont attribuables en grande partie aux origines ethniques des populations mais également à leur développement socio-économique et accessibilité aux soins. Le CaP a vu son incidence augmenter de manière très importante au cours des dernières décennies dans la plupart des pays du Monde. Cette augmentation s'explique en grande partie par la diffusion du dépistage précoce individuel par dosage de PSA et des techniques de diagnostic (biopsies prostatiques).

### 6.1.2 Mortalité

Le CaP se situe en France au 3<sup>ème</sup> rang des causes de décès par cancer chez les hommes avec 8606 décès et au 4<sup>ème</sup> rang tout sexe confondu après les cancers du poumon, colorectal et du sein selon les projections estimées par GLOBOCAN, 2012. Dans le monde, le CaP est la 5<sup>ème</sup> cause de décès par cancer avec 307000 morts, soit 6,6% des décès de cancers totaux. Le taux de mortalité est généralement

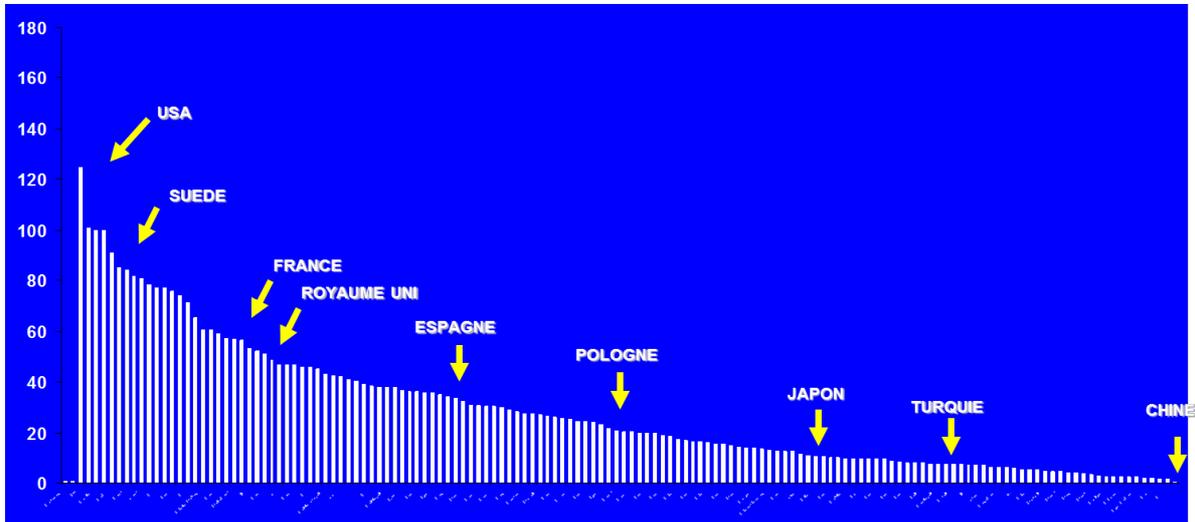
plus élevé chez les populations originaires de la Caraïbe et de l'Afrique subsaharienne avec des valeurs comprises entre 19 et 29 x10<sup>5</sup> pa. Les valeurs les plus basses se retrouvent dans les régions asiatiques, notamment en Chine avec un taux de 2,4 x10<sup>5</sup> pa soit à peine 1% de l'ensemble de la mortalité par cancer tout sexe confondu. Des valeurs intermédiaires sont retrouvées en Europe, en Amérique et en Océanie. L'évolution de la mortalité, contrairement à celle de l'incidence, a tendance à diminuer et ceci depuis le milieu des années 1990. Cette tendance est attribuée en grande partie à l'amélioration des traitements mais aussi probablement au dépistage précoce des cancers donc très souvent curables [Schröder et coll., 2009 ; Schröder et coll., 2012].

**Tableau 2**  
**Estimation des taux d'incidence et de mortalité standardisés du cancer de la prostate (x10<sup>5</sup> pa) dans différentes régions du Monde**  
 (Source: GLOBOCAN, 2012)

Régions du Monde	Incidence	Mortalité
Afrique sub-saharienne	27,9	20,9
Afrique du Nord	10,6	7,0
Afrique du Sud	61,8	24,4
Amérique du Nord	97,2	9,8
Amérique Centrale	28,4	12,1
Amérique du Sud	60,1	16,6
Caraïbe	79,8	29,3
Asie de l'Est	10,5	3,1
Asie du Sud-Est	11,2	6,7
Asie de l'Ouest	28,0	13,1
Europe Centrale et l'Est	31,3	11,6
Europe du Nord	85,0	14,4
Europe du Sud	58,6	9,1
Europe de l'Ouest	94,9	10,7
Océanie	101,9 <sup>a</sup>	13,1

<sup>a</sup> Principalement Australie et Nouvelle-Zélande

**Figure 3**  
**Incidence standardisée du cancer de la prostate ( $\times 10^5$  pa) estimée dans les différents Etats du Monde**  
(D'après GLOBOCAN, 2012)



## 6.2 Facteurs de risque

L'étiologie du CaP est encore mal connue. Cependant, il est vraisemblable que la survenue de la maladie soit la résultante d'interactions multiples et complexes entre des facteurs constitutionnels, génétiques, hormonaux, et environnementaux. Plusieurs facteurs de risque ont été associés à ce jour à la survenue de la maladie. Il en est de même concernant la récurrence de la maladie où les critères cliniques des patients sont en interaction probables avec les facteurs constitutionnels, génétiques, hormonaux, et environnementaux.

### 6.2.1 Facteurs de risque de survenue

#### 6.2.1.1 L'âge

L'âge demeure l'un des principaux facteurs de risque du CaP. Exceptionnel avant l'âge de 40 ans, rare avant 50 ans, le CaP voit sa fréquence augmenter

jusqu'à atteindre un maximum vers l'âge de 70 ans. Si l'âge moyen au diagnostic est compris entre 65 et 75 ans, il faut noter qu'il existe une différence d'âge au diagnostic entre les patients d'origine Caucasienne et ceux d'Afrique sub-saharienne. Selon l'étude de Karami et coll. [2007] l'âge médian au diagnostic serait de 66 ans chez les Afro-Américains contre 69 ans chez les Caucasiens. Au Royaume-Uni, cette différence entre groupes ethniques a été estimée, en moyenne, à 5,1 ans avec un âge moyen de diagnostic inférieur chez les originaires de l'Afrique sub-saharienne par rapport aux Caucasiens [Metcalf et coll., 2008] Il n'est pas clair si cette différence est liée à des facteurs constitutifs de l'éthnicité, à des conditions socioéconomiques influençant le moment du diagnostic et la prise en charge ou à une combinaison de ces facteurs.

#### *6.2.1.2 Origines ethno-géographiques*

L'origine ethno-géographique des individus constitue le second facteur de risque bien établi du CaP. Les populations Asiatiques présentent les plus faibles incidences, particulièrement en Inde et en Chine [GLOBOCAN, 2012 ; Baade et coll., 2013]. Les plus fortes incidences sont enregistrées au sein des populations originaires de l'Afrique sub-saharienne vivant dans des pays occidentaux tel que le Royaume-Uni [Ben-Shlomo et coll., 2008] et les Etats-Unis. Ainsi en 2013, l'incidence a été estimée au sein de la population Afro-Américaine à 228,7 x10<sup>5</sup> pa pour 141 chez les Caucasiens [Siegel et coll., 2013]. Les populations de la Caraïbe (Barbade, Antilles françaises, Jamaïque) dont les origines proviennent majoritairement de l'Afrique sub-saharienne présentent également des incidences élevées [Hennis et coll., 2011 ; Mallick et coll., 2005]. Cependant, en Afrique sub-

saharienne, l'incidence de la maladie est environ 4 fois inférieure à celle des Afro-Américains et des Afro-Caribéens, mais reste néanmoins plus élevée que celle retrouvée chez les populations asiatiques ou celles d'Afrique du nord. L'incidence en Afrique sub-saharienne serait sous-estimée du fait d'une espérance de vie réduite, des difficultés d'accès aux soins et d'un déficit de registres du cancer efficaces. Les études comparant la population noire américaine (Afro-Américain) à la population blanche Caucasienne américaine ont montré des différences significatives au niveau génotypique et allélique pour les gènes candidats au développement du cancer de la population [Zeigler-Johnson et coll., 2008]. Au sein d'un même groupe ethnique, l'incidence peut être modifiée lors des flux migratoires. Les populations Asiatiques immigrées et vivant aux Etats-Unis, présentent une incidence en moyenne plus élevée que ceux vivant dans leur pays d'origine [Miller et coll., 2008; Yu et coll., 1991; Luo et coll., 2004, McCracken et coll., 2007; Shimizu et coll., 1991; Maskarinec & Noh, 2004]. Cette progression d'incidence est attribuée à l'adoption de modes de vie occidentaux, et en particulier le régime alimentaire, qui favoriserait la survenue de la maladie.

### *6.1.2.3 Antécédents familiaux de cancers*

#### *a- Antécédents familiaux de cancer de la prostate*

Les antécédents familiaux de CaP constituent le troisième facteur bien établi de la maladie. La majorité des CaP sont isolées (sporadiques) sans agrégation familiale et résulteraient d'une interaction multifactorielle associant des facteurs génétiques individuels de susceptibilité et environnementaux. Néanmoins, les travaux de Morganti et coll. [1956] ont suggéré l'existence d'une agrégation familiale. Des études cas-témoins et de ségrégation ont par la suite confirmé cette hypothèse

[Ahn et coll., 2008 ; Beebe-Dimmer et coll., 2006 ; Brandt et coll., 2010 ; Brandt et coll., 2012 ; Bratt et coll., 1998 ; Chen et coll., 2008 ; Ghadirian et coll., 1997 ; Gibbs, 1999 ; Giovanucci et coll., 2007 ; Glover et coll., 1998 ; Grönberg et coll., 1996 ; Hayes et coll., 1995 ; Hemminki & Czene, 2002 ; Leavy et coll., 2006 ; Kalish et coll., 2000 ; Magura et coll., 2008 ; Negri et coll., 2005 ; Nemesure et coll., 2013 ; Salinas et coll., 2009 ; Sanderson et coll., 2004 ; Schaid et coll., 1998 ; Stone et coll., 2003 ; Strom et coll., 2008 ; Sun et coll., 2008 ; Suzuki et coll., 2007 ; Turati et coll., 2013 ; Whittemore et coll., 1995].

Dans approximativement 20% des cas on observe une agrégation familiale qui se définit lorsqu'au sein d'une famille il est identifié au moins 2 cas chez les apparentés au 1er degré (père, frères, fils) ou au 2ème degré (grands-pères, oncles, neveux, demi-frères). Parmi ces formes familiales, on distingue les formes dites « héréditaires » lorsque qu'il existe au moins 3 cas chez des apparentés au 1er ou 2ème degré ou 2 cas diagnostiqués avant l'âge de 55 ans chez les apparentés. Cette forme « héréditaire » représente 5 % de tous les cas de CaP en population générale et implique un mode de transmission mendélienne. Les différentes analyses de ségrégation suggèrent un mode de transmission autosomique avec des différences au niveau de la fréquence et/ou de la pénétrance de l'allèle [Carter et coll., 1992 ; Grönberg et coll., 1996 ; Schaid et coll., 1998 ; Verhage et coll., 2001]. D'autres études ont montré un mode de transmission lié au sexe ; la maladie étant transmise par la mère à l'ensemble de ses fils mais sans que ces derniers puissent la transmettre à leurs propres fils. [Monroe et coll. 1995 ; Xu et coll. 1998]. Ce mode de transmission reste probablement sous-estimé car la maladie saute régulièrement une génération. Certains auteurs suggèrent que le CaP présenterait une agrégation

familiale plus importante que le cancer du sein et du colon, deux cancers avec des composantes familiales bien reconnues [Lichtenstein et coll., 2000].

Il est maintenant bien établi que le risque varie avec le degré de parenté ainsi qu'avec le nombre d'apparentés atteints. Au 1er degré d'apparenté atteint (père, frère ou fils), l'augmentation de risque (odds ratio) est comprise entre 70 et 560 % et est supérieure à 680% lorsqu'on trouve 2 cas et plus de CaP parmi les apparentés de 1er degré [Brandt et coll., 2010 ; Stone et coll., 2003 ; Whittemore et coll., 1995].

Des études relèvent un risque plus élevé lorsque les frères sont atteints de la maladie comparativement aux pères [Beebe-Dimmer et coll., 2006 ; Brandt et coll., 2010 ; Brandt et coll., 2012 ; Bratt et coll., 1998 ; Hayes et coll., 1995 ; Hemminki & Czene, 2002 ; Negri et coll., 2005 ; Stone et coll., 2003]. D'autres montrent un risque plus élevé en cas d'antécédents chez le père [Ghadirian et coll., 1997] ou de même intensité en cas d'antécédents chez le père ou chez les frères [Ahn et coll., 2008 ; Chen et coll., 2008 ; Justine et coll., 2006 ; Kalish et coll., 2000]. A noter que lorsque des frères et le père sont atteints, l'augmentation de risque est de 940 % pour Hemminki et coll. [2002] et de 550% pour Brandt et coll. [2010].

Le risque de survenue de la maladie apparaît plus élevé lorsque le diagnostic de la maladie chez les apparentés au 1er a été établi avant l'âge de 65 ans [Whittemore et coll., 1995 ; Grönberg et coll., 1996; Carter et coll., 1999 ; Brandt et coll., 2010 ; Bratt et coll. 1998 ; Turati et coll., 2013 ; Hemminki et coll., 2002 ; Chen et coll., 2008 ; Negri et coll., 2005].

Les travaux portant sur les associations entre CaP et antécédents familiaux de CaP ont été réalisés en majorité chez des populations Caucasiennes. Cependant les études menées parmi des populations Asiatiques, Hispaniques et/ou Africaines ont montré des résultats similaires à ceux observés chez les Caucasiens [Hayes et

coll., 1995 ; Whittemore et coll., 1995 ; Sanderson et coll., 2004 ; Beebe-Dimmer et coll., 2006 ; Strom et coll., 2008 ; Glover et coll., 1998; Suzuki et coll., 2007 ; Nemesure et coll., 2013].

Concernant les apparentés du 2ème degré, certaines études montrent des risques relatifs significativement élevés [Sanderson et coll., 2004] contrairement à d'autres [Whittemore et coll., 1995 ; Glover et coll., 1998 ; Hayes et coll., 1995].

Finalement, trois méta-analyses portant sur 14, 23 et 32 études respectivement convergent en montrant des méta-risques significativement élevés de survenue de CaP en cas d'antécédents familiaux au 1er et 2ème degré ainsi que chez le père ou frères [Bruner et coll, 2003; Kiciński et coll., 2011 ; Johns & Houlstons, 2003] (Tableau 2).

L'étude de la relation entre antécédents familiaux de CaP et stade clinique aboutie à des résultats contradictoires. L'étude initiée en 1998 par Bova et coll. [1998], évaluant les différences entre la forme sporadique et la forme héréditaire du CaP, n'observe pas de différences importantes au niveau du stade clinique. D'autres études ultérieures n'ont pas été concluantes [Rohrmann et coll., 2003 ; Kotsis et coll., 2002 ; Cerhan et coll., 1999]. Des études plus récentes ont néanmoins rapporté une augmentation significative du risque de survenue de la maladie à un stade avancé ainsi qu'à un degré élevé d'agressivité chez les individus ayant déclaré des antécédents familiaux de CaP [Chen et coll., 2008 ; Ahn et coll., 2008].

**Tableau 3**  
**Méta-analyses évaluant l'association entre la présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate et le risque de cancer de la prostate**

Auteurs	Nombres d'études	OR (IC 95%) <sup>a</sup>			
		1 <sup>er</sup> degré	2 <sup>ème</sup> degré	Père	Frère
Bruner et coll. [2003]	23 études - 11 cas-témoins - 9 cohortes	2,2 (2,1 – 2,4)	1,9 (1,5 – 2,3)	2,1 (1,8 – 2,5)	2,9 (2,2 – 3,7)
Johns & Houlstons [2003]	14 études - 12 cas-témoins - 2 cohortes	2.5 (2.2 – 2.8)	-	2.5 (2.1 – 3.1)	3.4 (2.9 – 4.1)
Kiciński et coll. [2011]	33 études - 25 cas-témoins - 8 cohortes	2.5 (2.6 – 2.7)	2.52 (1.0 – 6.5)	2.3 (2.0 – 2.7)	3.1 (2.4 – 4.1)

<sup>a</sup> OR : Odds Ratio ; IC 95%: intervalle de confiance à 95%

*b- Antécédents familiaux de cancer autre que la prostate*

L'association entre risque de CaP et antécédents familiaux à d'autres cancers a été examinée par plusieurs auteurs [Suzuki et coll., 2007 ; Brandt et coll., 2012 ; Ahn et coll., 2008 ; Negri et coll., 2005 ; Beebe-Dimmer et coll., 2006 ; Chen et coll., 2008, Bai et coll., 2005 ; Turati et coll., 2013] (Tableau 3). Certaines études ont montré un risque augmenté du CaP chez les sujets dont la mère ou les sœurs étaient porteuses d'un cancer du sein [Suzuki et coll., 2007 ; Brandt et coll., 2012 ; Chen et coll., 2008]. Cependant, Beebe-Dimmer et coll. [2006] ont rapporté un risque augmenté uniquement lorsque les sœurs étaient porteuses d'un cancer du sein. D'autres études, moins nombreuses, ont évalué l'association entre la présence d'antécédents familiaux de cancer de l'ovaire ou de l'utérus et le risque de survenue du CaP. Celle menée en 2005 par Bai et coll. [2005] n'a pas trouvé de lien entre la présence d'antécédents de cancer de la femme (sein, ovaire, endomètre) et le risque de CaP. Brandt et coll. [2012] signalent par contre une relation significative chez ceux qui ont déclaré des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire et du rein. Turati et coll. [2013] ont signalé une augmentation significative du risque chez ceux ayant des antécédents familiaux de cancer du foie.

**Tableau 4**  
**Etudes évaluant l'association entre la présence d'antécédents familiaux de cancer (autre que le cancer de la prostate) et le risque de cancer de la prostate**

Auteurs	Lieux et date	Origine ethnique	Population d'étude	Type de cancer	Parenté	OR ou RR [IC 95%] <sup>a</sup>
Suzuki et coll. [2007]	Japon 1988 – 2004	Asiatique	Cas- Témoins 257 Cas de CaP	Seins	1 <sup>er</sup> degré	3,6 (1,1 – 11,7)
				Utérus	1 <sup>er</sup> degré	0,7 (0,3 – 1,7)
Brandt et coll. [2012]	Suède 1958 – 2008	Caucasienne	Cohort Swedish Family- Cancer Data Base 7.8 million dont 36000 cas	Seins	Mère	1,2 (1,1 – 1,2)
				Ovaire	Soeur	1,1 (1,1 – 1,7)
					Mère	1,1 (1,0 – 1,2)
					Soeur	1,1 (1,0 – 1,2)
Ahn et coll. [2008]	Finlande 1991 – 2003	Caucasienne	Cohort ATBC 19562 sujets dont 1111 cas	Seins	1 <sup>er</sup> degré	1,1 (0,9 - 1,5)
					Mère	1,2 (0,9 – 1,7)
					Soeur	1,1 (0,8 – 1,5)
Negri et coll. [2005]	Italie 1991 – 2002	Caucasienne	Cas - Témoins 1294 cas –1451 témoins	Seins ou Ovaire	1 <sup>er</sup> degré	1,4 (0,9 – 2,0)
Chen et coll. [2008]	USA 1990 – 2004	Caucasienne	Cohorte Health Professionals Follow-Up 43494 sujets dont 3695 cas)	Seins	1 <sup>er</sup> degré	1,2 (1,1 – 1,4)
					Mère	1,2 (1,1 – 1,4)
					Soeur	1,2 (1,0 – 1,4)
Beebe-Dimmer et coll. [2006]	Michigan 1996 - 2002	Africaine	Cas- Témoins 121 cas – 179 témoins	Seins	Mère	0,5 (0,1 – 2,7)
					Soeur	3,8 (1,6 – 9,2)
					Fille	1,0 (0,2 – 5,3)
Bai et coll. [2005]	Chine (Shanghai) 1993 – 1995	Asiatique	Cas- Témoins 238 cas – 471témoins	Seins	1 <sup>er</sup> degré	2,0 (0,7 – 5,4)
					Mère	2,0 (0,3 – 14,4)
					Soeur	4,0 (0,7 – 22,1)
Turati et coll. [2013]	Italie – Suisse 1991 – 2009	Caucasienne	Cas- Témoins 1294 cas – 11000 Témoins	Foie	1 <sup>er</sup> degré	3,4 (1,6 – 7,3)

<sup>a</sup> RR : Risque Relatif

#### 6.1.2.4 Facteurs génétiques

##### a- Gènes de prédisposition

Des travaux portant sur des jumeaux ont rapporté des taux de concordances pour le CaP plus élevés chez les jumeaux monozygotes (MZ) (16% - 27%) que chez les jumeaux dizygotes (DZ) (4% - 10%) [Grönberg et coll., 1996 ; Lichtenstein et coll., 2000 ; Ahlbom et coll., 1997 ; Page et coll., 1997]. Ces résultats ont été récemment confirmés par d'Hjelmberg et coll. [2014], au sein de la cohorte de jumeaux Nordic Twin Study of Cancer Cohort comportant 18680 MZ et 30054 DZ, avec des taux de concordance pour le CaP de 40% (IC 95%= 35% – 45%) et de 25% (IC 95%= 22% – 29%) chez les MZ et DZ respectivement. Ces auteurs estiment que plus de 50% du risque de survenue du CaP serait expliqué par des facteurs génétiques.

Des études d'association ont identifié dès la fin du 20ème siècle des locus des gènes de prédisposition au CaP. Aux Etats-Unis, Xu [2000] a identifié sur le chromosome 1 (région 1q24-25) le locus HPC1 (Heredity Prostate Cancer 1). A la même période en Europe, un locus de prédisposition a été identifié dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (région 1q42.2-43) nommé PCaP (Predisposing for Prostate Cancer) [Cancel-Tassin et coll., 2001 ; Berthon et coll. 1998]. Depuis, plusieurs autres locus pour des gènes de prédispositions aux formes héréditaires de CaP ont été mis en évidence sur d'autres chromosomes dont le chromosome X (Tableau 4). Certains gènes candidats ont été étudiés dans des locus de prédisposition identifiés. Compte tenu du faible nombre de mutations observées dans les familles analysées, il est difficile d'identifier clairement un gène dont les mutations seraient prédisposantes au CaP héréditaire.

Les gènes BRCA (BReast CAncer), BRCA1 (17q21) et BRCA2 (13q12-13), qui prédisposent au cancer du sein et ovaire héréditaire, ont également été associés

au CaP. Les études qui se sont portées principalement sur la population juive Ashkénaze, en raison d'une forte incidence de 3 mutations (BRCA1 185delAG, BRCA1 5382insC et BRCA2 6174delT), ont observé une augmentation de risque jusqu'à 252% et 475% pour 5382insC et 6174delT respectivement [Nastiuk et coll., 1999 ; Vazina et coll., 2000 ; Giusti et coll., 2003 ; Oddoux et coll., 1996 ; Wilkens et coll., 1999 ; Agalliu et coll., 2009 ; Struewing et coll., 1997]. Compte tenu de la faible puissance (effectifs réduits), les conclusions de ces études restent quelque peu incertaines. La mutation 999del5 de BRCA2 a fait l'objet de recherches concernant le risque de survenue et sur le pronostic de la maladie une fois installée. Johannesdottir et coll. [1996] rapportent une prévalence de 2.7% de cette mutation chez les cas de CaP en l'Islande. Tryggvadóttir et coll. [2007] ont rapporté une association significative entre la présence de la mutation et la survenue de CaP avant l'âge de 65 ans, un stade avancé de la tumeur, un haut grade et un délai de survie réduit (2,1 ans chez les porteurs de la mutation contre 12,4 chez les cas non porteurs). Les mutations des gènes BRCA2 pourraient non seulement identifier les personnes à risque de développer la maladie mais aussi être pertinentes pour prévoir l'évolution de la maladie et/ou orienter les choix thérapeutiques [Agalliu et coll., 2007 ; Edwards et coll., 2010 ; Thorne et coll., 2011].

Rennert et coll. [2005] ont rapporté des différences significatives de fréquence allélique de RNAS $\epsilon$ L,  $\epsilon$ LAC2 ou MSR1 selon les origines ethniques. Ils identifient également des associations significatives avec le risque de survenue du CaP selon les antécédents familiaux et la gravité de la maladie. Des analyses focalisées, en particulier RNAS $\epsilon$ L, sur les formes héréditaires de CaP se sont révélées également associées à des stades tumoraux avancés et à des tumeurs moins différenciées [Rennert et coll., 2005 ; Goode et coll., 2001; Bratt 2002]

**Tableau 5**  
**Gènes prédisposant au cancer de la prostate**  
 (Source : Cancel-Tassin & Cussenot, 2005)

Gènes	Région	Mutations/Variants
<i>HPC1/RNAS<math>\epsilon</math>L</i>	1q24-25	Mutations : E265X, Met/1le, 471 del AAAG Variants : Arg462Gln, Glu541Asp
<i>PCaP</i>	1q42-43	Non identifié
<i>HPCX</i>	Xq27-28	Non identifié
<i>CAPB</i>	1p36	Non identifié
<i>HPC20</i>	20q13	Non identifié
<i>HPC2/ <math>\epsilon</math>LAC2</i>	17p11.2	Mutations : Arg781His, 1641insG, Glu216stop Variants : Glu622Val, Ser217Leu, Ala541Thr
<i>PG1/ MSR1</i>	8p 21-23	Mutations : Arg293X, Asp174Tyr, Pro36Ala, Ser41Tyr, Val113Ala, Gly369Ser, His441Arg Variants : Pro275Ala, PRO3, INDEL1, IVS5-59, INDEL7
<i>BRCA2</i>	13q12-13	6051delA (exon 11), 999del5, 6174del5

*b- Polymorphismes de susceptibilité génétique*

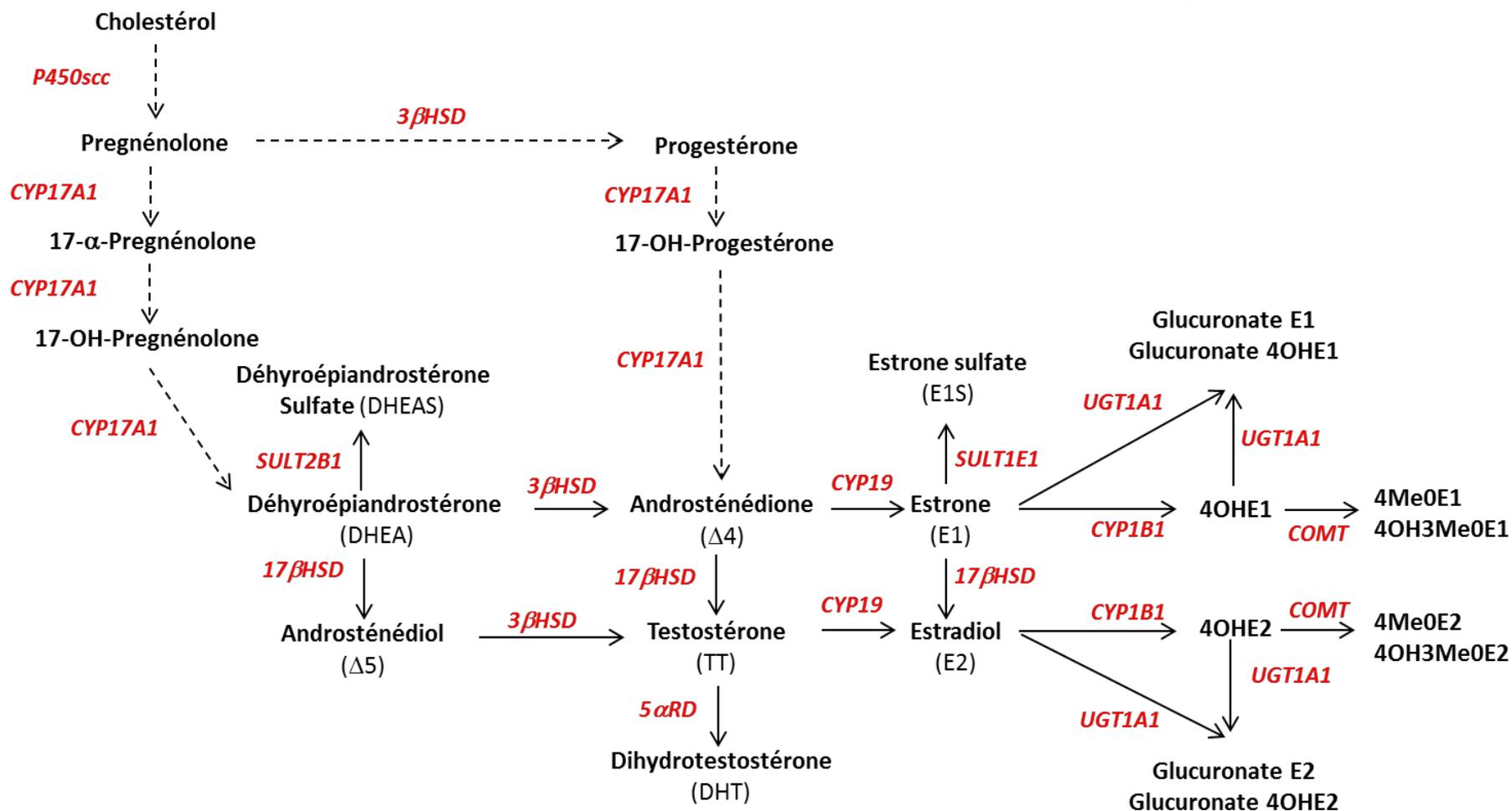
De très nombreuses études se sont intéressées aux polymorphismes des gènes impliqués dans la régulation hormonale, en particulier des androgènes et des estrogènes, les processus de détoxification et de la réparation de l'ADN et leurs influences dans la survenue du CaP. Face aux très grands nombres de travaux entrepris dans ce domaine, tout comme du nombre particulièrement élevé de gènes dont les polymorphismes ont été évoqués dans la littérature, cette section se limitera aux principaux gènes/polymorphismes étudiés.

*c- Gènes impliqués dans le métabolisme des androgènes*

L'implication des androgènes dans le développement de la prostate tout comme dans la survenue du cancer de la glande prostatique a largement été établie.

L'étude des polymorphismes associés au risque de la maladie s'est portée donc principalement sur les enzymes clés du métabolisme des androgènes et sur son récepteur (Figure 4).

**Figure 4**  
**Schéma des principales voies métaboliques des androgènes et des estrogènes**



P450scc : P450 *side-chain cleavage enzyme*; CYP17A1: 17α-hydroxylase/17,20 lyase; 3βHSD et 17βHSD:hydroxystéroïde déshydrogénase ; 5αRD : réductase ; CYP19 : aromatase; CYP1B1 : P4501B1; COMT : catéchol-O-méthyl transférase ; UGT1A1: UDP-glucuronosyl transférase.

## Récepteurs aux androgènes (AR)

Les polymorphismes du AR ont été étudiés au regard de la survenue du CaP et de sa progression. L'altération de l'activité transcriptionnelle du AR causée par des variants génétiques est suspectée d'influencer le risque de survenue de la maladie. Un faible nombre de répétitions des tri-nucléotides CAG (<18 à 23) ou GGC/N (<16) présents dans l'exon 1 du gène AR (situé sur le chromosome X, q11-13), correspondant à un haut niveau de transactivation du récepteur AR, a été associé à une augmentation du risque de survenue de la maladie [Giovannucci et coll., 1997 ; Stanford et coll., 1997 ; Hsing et coll., 2000 ; Xue et coll., 2000 ; Li et coll., 2003 ; Andersson et coll., 2006 ; Krishnaswamy et coll., 2006 ; Nicolaiew et coll., 2009 ; Chang et coll., 2002 ; Akinloye et coll., 2011]. Mais ces résultats restent controversés dans la mesure où d'autres études n'ont pas montré d'associations significatives [Huang et coll., 2003 ; Gilligan et coll., 2004 ; Gsur et coll., 2002 ; Chen et coll., 2002 ; Salinas et coll., 2005 ; Vijayalakshmi et coll., 2006] Une méta-analyse comportant 19 études cas-témoins a observé une association significative avec un faible nombre de répétitions CAG (OR=1,19 ; IC 95%= 1,07 – 1,31) et GGC/N (OR= 1,31; IC 95%= 1,06 – 1,61) [Zeegers et coll., 2004]. Plus récemment, une nouvelle méta-analyse conduite en 2012 et portant sur 27 études [Gu et coll., 2012], a montré un effet protecteur du polymorphisme CAG avec un nombre de répétitions  $\geq 20$ . Des études menées chez des Afro-Américains ont montré que la prévalence des allèles courts de CAG et GGC/N est élevée [Irvine et coll., 1995 ; Platz et coll., 2000 ; O'Brien et coll., 2004]. Néanmoins les résultats d'association ont montré que le faible nombre de répétitions ne contribue pas significativement au risque de survenue du CaP chez les Afro-Américains [Lange et coll., 2008 ; Panz et coll., 2001 ; Gilligan et coll., 2004]. Notons qu'il n'a pas été rapporté de corrélation entre le nombre de

répétitions de CAG et celle de GGN. Cependant, les individus ayant pour les deux polymorphismes un faible nombre de répétitions ( $CAG < 22$  et  $GGN \leq 16$ ) présentent un risque de survenue du CaP augmenté comparé aux individus ayant un nombre élevé de répétitions ( $CAG > 22$  et  $GGN > 16$ ) [Stanford et coll., 1997].

### 5 $\alpha$ -réductase (5 $\alpha$ RD)

L'activité de la 5 $\alpha$ RD, enzyme impliquée dans la conversion de la TT en DHT, a également fait l'objet de plusieurs études dans l'association avec le CaP. Présente sous deux formes, la 5 $\alpha$ RD de type 1 est codée par le gène SRD5A1 majoritairement exprimée dans les tissus extra-prostatiques (peau), et la 5 $\alpha$ RD de type 2 codée par le gène SRD5A2 situé sur le chromosome 2 (région 2p23) principalement exprimée dans la prostate. Trois polymorphismes d'intérêt portant sur le gène SRD5A2 ont été particulièrement étudiés.

Un polymorphisme de répétition d'un di-nucléotides (TA) $_n$  présent au niveau de la région 3' non traduite de SRD5A2 a été identifié sous la forme de trois principaux variants: (TA) $_0$ , (TA) $_9$  et (TA) $_{18}$ . Étudiés particulièrement dans la population Caucasienne, Asiatique et Indienne, les résultats ne confirment pas d'association avec le risque de survenue du CaP [Latil et coll., 2001 ; Sobti et coll., 2008 ; Kantoff et coll., 1997]. La méta-analyse réalisée par Ntais et coll. [2003], incluant 1109 cas et 1378 témoins, montre une faible association décroissante entre les longues répétitions de TA et le risque de la maladie. La portée de ces résultats reste limitée étant donné que les auteurs observent une faible représentativité d'homozygotes pour les longues répétitions de TA chez les cas. La relation entre risque de CaP et variation des répétitions de TA n'est pas pour autant définitivement exclue car les allèles (TA) $_{18}$ , retrouvés quasi exclusivement dans la population Afro-

Américaine pourraient expliquer la prévalence élevée de la maladie dans cette population. Du fait de sa localisation sur l'extrémité 3', la variation des répétitions de TA ne modifierait ni la structure ni la fonction de l'enzyme mais interviendrait dans la régulation de sa production.

Deux autres polymorphismes de SRD5A2 situés au niveau de l'exon 1 ont également fait l'objet d'études. Ces variants modifieraient l'activité enzymatique de la protéine. Le premier variant, A49T (rs9282858) résulte de la substitution de l'alanine (Ala) par la thréonine (Thr) au niveau du codon 49 et conduit à une augmentation de l'activité de la 5 $\alpha$ -RD. Certains auteurs ont montré que ce variant est associé significativement à l'augmentation de risque de survenue du CaP [Makridakis et coll., 1999 ; Ntais et coll., 2003 ; Lindström et coll., 2006 ; Hayes et coll., 2007]. Pearce et coll. [2007] ne rapportent aucune association significative quel que soit le groupe ethnique (Afro-Américains, Latinos, Caucasiens). Une première méta-analyse n'a montré qu'un effet modeste (OR=1,56 ; IC 95%= 0,93-2,62) [Ntais et coll., 2003]. Deux méta-analyses ultérieures portant sur 24 et 31 études, comprenant respectivement 4998 cas et 14726 cas, n'ont trouvé aucune association significative entre ce polymorphisme et le CaP [Li et coll., 2010 ; Li et coll., 2011]. La faible prévalence de l'allèle T chez les cas pourrait expliquer en partie le manque de conclusions unanimes sur cette association. Le second variant, V89L (rs523349), résulte de la substitution de la valine (Val) par la leucine (Leu) au niveau du codon 89. Cet allèle, et en particulier le génotype Leu/Leu, a été associé à une diminution (~30%) de l'activité enzymatique de la 5 $\alpha$ -RD de type 2 [Makridakis et coll., 1997]. L'allèle Leu est plus fréquent chez les Asiatique (47% à 50%) que chez les Caucasiens (28 à 37%) et Africains (25 à 33%) [Li et coll., 2013]. L'étude menée au Groenland [Giwercman et coll., 2007] où l'incidence de la maladie est faible, montre

une fréquence du génotype Leu/Leu de 24% alors qu'elle n'est que de 13% chez les Suédois ( $p=0,0024$ ). Cependant, et à notre connaissance, aucune étude n'a pu conclure à une association significativement décroissante entre risque de survenue de CaP et la présence du polymorphisme V89L [Lunn et coll., 1997 ; Hsing et coll., 2001 ; Pearce et coll., 2002 ; Hayes et coll., 2007 ; Ntais et coll., 2003 ; Neslund-Dudas 2007].

#### d- Autres gènes

Des polymorphismes présents dans d'autres gènes impliqués dans le métabolisme des androgènes ont fait l'objet de recherches de susceptibilité vis-à-vis du CaP. 116 Single Nucleotide Polymorphism (SNP) localisés sur 12 gènes impliqués dans la voie métabolique des androgènes ont été évalués dans une étude cas-témoins et ont montré des associations significatives avec le CaP chez les 3 populations étudiées (Afro-Américains, Caucasiens et Hispaniques) [Beuten et coll., 2009]. Plusieurs polymorphismes du gène cytochrome P450 (CYP), CYP19 (chromosome 15, q21.1) codant pour l'aromatase (enzyme intervenant dans la transformation d'androgènes en estrogènes), et comptant plus de 30 variants, ont été associés de façon significative à un risque accru de survenue de la maladie [Latil et coll., 2001; Cancel-Tassin et coll., 2003; Beuten et coll., 2009; Huang et coll., 2007 ; Suzuki et coll., 2003]. L'enzyme CYP3A4 engagé dans le catabolisme des androgènes (oxydation de la TT) pourrait être associé aux adénocarcinomes prostatiques mais les résultats restent contradictoires [Li et coll., 2013]. Des études portant sur un polymorphisme (CYP3A4\*1B) du gène CYP3A4 (chromosome 7, q22), dont l'allèle muté est fréquemment détectée chez les hommes d'origine Africaine, ont montré une association avec l'agressivité de la maladie [Bangsi et coll., 2006; Plummer et coll., 2003; Rebbeck et coll., 1999].

Des polymorphismes associés au gène codant pour les enzymes CYP17 (chromosome 10, q24-25) présentant une activité 17 $\alpha$ -hydroxylase et 17,20-lyase ont fait l'objet de nombreuses études [Sarma et coll., 2008 ; Sobti et coll., 2009; Souiden et coll., 2011; Lunn et coll., 1999]. L'un des polymorphismes, A2, identifié dans la portion 5' du promoteur (non traduite) se caractérise par la substitution d'une thymidine par une cytosine sur le nucléotide 34. Ce variant a été associé à une activité enzymatique élevée et à des niveaux plus élevés d'estrogènes circulants [Sharp et coll., 2004]. Ce polymorphisme a été étudié au regard du risque de survenue du CaP principalement dans les populations Caucasiennes et Asiatiques. Une récente méta-analyse a conclu à une absence d'association significative [Wang et coll., 2011].

La 3 $\beta$  hydroxy stéroïde déshydrogénase (HSD-3 $\beta$ ) impliquée dans la synthèse de la TT et dont le gène est positionné sur le chromosome 1 (région p13), présente des variants (B1-N367T pour le type I et B2- C759G pour le type II) qui ont été associées à un risque accru de CaP [Chang et coll., 2002].

#### *e- Gènes impliqués dans le métabolisme des estrogènes*

Le rôle des estrogènes dans la carcinogénèse prostatique a également été suggéré mais les études sont bien moins nombreuses que ceux portant sur les androgènes. Notons que tenant compte de l'interrelation entre le métabolisme des estrogènes et des androgènes, certains gènes et enzymes évoqués ci-dessus pour les androgènes, comme c'est le cas de l'aromatase, la 3 $\beta$  hydroxy stéroïde déshydrogénase ou la 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase peuvent être considérés comme

des gènes/enzymes intervenants également dans le métabolisme des estrogènes (Figure 4).

Les récepteurs aux estrogènes appartiennent à la superfamille des récepteurs hormonaux nucléaires. Au cours des dernières années, une multitude de variations génétiques (mutations, SNP, et répétitions) ont été identifiés autant chez le gène codant pour le récepteur alpha (ERa) (6q25.1) que pour le récepteur bêta (ERb) (14q22-24) [Kallel et coll., 2012]. Ces polymorphismes ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux en lien avec la survenue de pathologies métaboliques ou hormonales, tumorales ou non tumorales, mais relativement peu concernant le CaP. Notons néanmoins qu'un polymorphisme de répétition (GGGA) situé dans l'intron 1 de ERa a été associé à un risque augmenté de survenue de CaP [Cancel-Tassin et coll., 2003 ; Nicolaiew et coll., 2009] : les cas de CaP présentent une fréquence plus élevée de génotypes dont les allèles ont un nombre de répétition supérieur à 5.

D'autres travaux se sont adressés aux polymorphismes des gènes intervenant dans le catabolisme des estrogènes, en particulier CYP1B1, COMT, UGT1A1 (Figure 4).

Le gène CYP1B1 (2 p22-21) code pour le CYP1B1, une enzyme qui catalyse l'ajout de groupements 4-hydroxyles à l'estrone (E1) et à l'estradiol (E2). Un variant caractérisé par la substitution d'une cytosine par une guanine dans l'exon 3 a pour conséquence le remplacement d'une Leu par une Val au niveau du codon 434. L'allèle Val a été associé à une activité enzymatique plus élevée que l'allèle sauvage [Hanna et coll, 2000]. Des études d'association entre ce polymorphisme et le risque de CaP ont été réalisées principalement chez des Caucasiens et des Asiatiques suggérant une association positive [Lunn et coll., 1999 ; Beuten et coll., 2008 ; Tang et coll., 2000]. Une méta-analyse récente incluant 3221 cas et 3477 provenant de 10

études cas-témoins a montré l'absence d'association avec le risque de CaP sauf chez les Asiatiques [Cui et coll., 2012]. Cependant, dans une étude réalisée en France chez des Caucasiens, l'allèle variant Val a été associé significativement au risque de CaP et en particulier parmi ceux qui présentaient une forme agressive de la maladie [Cussenot et coll., 2007]. Dans la seule étude disponible à ce jour chez des sujets d'origine Africaine, il n'a pas été constaté de différence de fréquence de l'allèle Val entre cas de CaP et témoins [Beuten et coll., 2009].

Le gène COMT (22q11.21-q11.23) code pour la catéchol-O-méthyl transférase qui transforme les catéchols estrogènes en métabolites inactifs. Un polymorphisme caractérisé par la substitution d'une guanine par une cytosine dans l'exon 7 aboutit au remplacement d'une Val par une méthionine (Met) au niveau du codon 158. Il en résulte une protéine 3 à 4 fois moins active [Lotta et coll., 1995]. À ce jour, ce polymorphisme a été exclusivement étudié en population Caucasienne et Asiatique. Deux méta-analyses n'ont pas montré d'association avec le risque de survenue du CaP [Zou et coll., 2013; Zhang et coll., 2013] contrairement à une troisième [Xiao et coll., 2013].

Le gène UGT1A1 code pour la UDP-glucuronosyl transférase 1A1, une enzyme qui catalyse la glucuro-conjugaison des métabolites, potentiellement cancérogènes, des estrogènes. Il présente un polymorphisme de répétition, un di-nucléotide (TA)<sub>n</sub> situé dans la TATA box. Un grand nombre de répétitions a été associé à une faible activité transcriptionnelle. Karatzas et coll [2010] ont montré au cours d'une étude cas-témoins que le nombre de répétitions n'est pas associé à une modification de risque de survenue du CaP chez des Caucasiens. Par contre, les résultats de Tang et coll. [2011] suggèrent que les porteurs hétérozygotes d'un faible

nombre de répétitions (<7) étaient associés à un risque augmenté de CaP à bas grade comparés aux porteurs homozygotes d'un faible nombre de répétitions.

#### *f- Gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques*

Des polymorphismes des gènes codant pour les enzymes impliqués dans le métabolisme de xénobiotiques, eux-mêmes potentiellement impliqués dans la survenue du CaP, ont été étudiés au regard du risque de survenue de la maladie. Notons que les enzymes codés par ces gènes peuvent également intervenir dans le métabolisme (en particulier catabolisme) des hormones stéroïdiennes.

#### Gluthation-S-transferases (GSTs)

Les glutathion S-transférases (GSTs) représentent une famille d'enzymes qui interviennent dans la détoxification de composés électrophiles potentiellement toxiques d'origine exogène et endogène. Les GSTs interviennent dans la phase 2 de détoxification en conjuguant au glutathion un composé électrophile. Les GSTs peuvent avoir également des activités peroxydase, isomérase ou thiol transférase et exprimer des fonctions non-catalytiques, comme l'interaction avec différents ligands ou la modulation de la signalisation cellulaire. Les GSTs se présentent sous la forme de plusieurs isoenzymes et classés, principalement, en quatre groupes alpha (A), mu (M), pi (P) et thêta (T). Leur profil d'expression est très variable selon les tissus.

Des études d'association entre des polymorphismes et le risque de survenue du CaP ont porté principalement sur les gènes *GSTM1*, *GSTT1* et *GSTP1* localisés

dans les régions 1p13.3, 22q11.23 et 11q13 respectivement. *GSTM1* et *GSTT1* présentent des polymorphismes de délétion (homozygote ou hétérozygote) qui sont associés à la perte complète de l'activité enzymatique et à une vulnérabilité accrue théorique aux dommages cytogénétiques par des composés électrophiles. Le polymorphisme de *GSTP1* le plus étudié se situe sur l'exon 5 et résulte du remplacement d'une adénine par une guanine et, par voie de conséquence, de la substitution de l'isoleucine (Ile) par la Val au niveau du codon 105 (Ile105Val). Il a été associé à la réduction de l'activité enzymatique chez les individus porteurs de l'allèle muté.

Les études qui se sont focalisées sur la relation entre CaP et les polymorphismes des GSTs restent quelques peu inconsistants. Certaines études ont observées une augmentation significative du risque de la maladie associée aux polymorphismes des *GSTM1*, *GSTT1* ou *GSTP1* [Harries et coll., 1997; Acevedo et coll., 2003; Mittal et coll., 2004 ; Antognelli et coll., 2005; Silig et coll., 2006; Thakur et coll., 2011; Kwon et coll., 2011]. D'autres études n'ont pas montré d'association significative [Rebbeck et coll., 1998; Luscombe et coll., 2002; Beer et coll., 2002; Rybicki et coll., 2006; Lima et coll., 2008; Steinbrecher et coll., 2010; Lavender et coll., 2009; Rodrigues et coll., 2011; Catsburg et coll., 2012]. Des récentes méta-analyses suggèrent que les individus homozygotes nuls à *GSTM1* présentent un risque augmenté de survenue du CaP [Gong et coll., 2012; Wei et coll., 2012; Mo et coll., 2009] ainsi que les homozygotes nuls à *GSTT1* [Yang et coll., 2013]. Toutefois, la majorité de ces études ont été réalisés parmi des populations Caucasiennes ou Asiatiques. Deux études cas-témoins, une hospitalière et l'autre en population générale ont montré chez la population d'origine Afro-Caribéenne de la Guadeloupe une augmentation de risque de survenue du CaP chez les sujets porteurs

(homozygotes ou hétérozygotes) du gène codant pour GSTM1 ou GSTT1 [Mallick et coll., 2007; Taioli et coll., 2011]. Concernant GSTP1, une méta-analyse comprenant 24 études n'a pas montré de liens significatifs entre le variant Ile105Val et le risque de CaP [Mo et coll., 2009]. Par contre, une méta-analyse plus récente et portant sur 13 études a montré que les porteurs homozygotes du génotype sauvage (Ile/Ile) comparés aux porteurs homozygotes du génotype variant (Val/Val) présentaient un risque significativement diminué de survenue de CaP [Yu et coll., 2013]. Toutefois, tenant compte des origines ethniques, cette diminution de risque était présente parmi les Caucasiens mais absente parmi les Asiatiques.

### N-acétyltransferases

Les arylamines N-acétyl-transferases 1 (NAT1) et 2 (NAT 2) catalysent l'activation ou la désactivation d'un grand nombre de composés: arylamines aromatiques, amines hétérocycliques et hydrazines. Ces enzymes sont également présents dans l'épithélium prostatique [Wang et coll., 1999]. De très nombreux polymorphismes ont été identifiés pour les gènes (situés sur le chromosome 8, p23) codant pour ces protéines et dont certains se traduisent par des modifications de l'activité catalytique de l'enzyme [Lin et coll., 1993]. Des différences de fréquence allélique ont été constatées en fonction des groupes ethniques [Lin et coll., 1993; Lin et coll., 1994]. Une des toutes premières études [Fukutome et coll., 1999] a montré que les porteurs homozygotes du variant NAT1\*10 (acétyleur rapide) présentaient un risque accru et significatif de CaP. Une méta-analyse incluant 6 études a montré que ce polymorphisme n'était pas associé à une modification de risque de survenue de la maladie [Gong et coll., 2011]. Concernant NAT2, une étude japonaise a

rapporté que la présence d'allèles mutés associés à une faible capacité d'acétylation, était significativement associée à un risque augmenté de survenue du CaP [Hamasaki et coll., 2003]. Des études réalisées parmi des populations suédoises [Wadelius et coll., 1999] et espagnoles [Agundez et coll., 1998] n'ont pas montré d'associations. Une méta-analyse portant sur 10 études [Gong et coll., 2011] a conclu à une association significative mais uniquement chez les Asiatiques.

### Récepteur de la vitamine D

Plusieurs travaux ont suggéré que des métabolites, mais aussi des analogues de la vitamine D pourraient modifier le développement de certains cancers. Les études récentes ne montrent pas d'association entre concentration plasmatique en vitamine D et CaP. Cependant, il est suspecté que le rôle antiprolifératif de la vitamine D pourrait impliquer le récepteur de la vitamine D (VDR). Cinq polymorphismes du gène VDR localisés sur le chromosome 12 (q12-q14) ont particulièrement été étudiés : FokI (rs10735810), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236) et répétitions poly (A). Les conclusions des études cas témoins restent contradictoires. Bien que des études récentes rapportent une association positive avec le CaP [Szendroi et coll., 2011; Holick et coll., 2007; Li et coll., 2007; Onen et coll., 2008], une méta-analyse incluant 26 études a conclu à l'absence d'association avec ces polymorphismes [Berndt et coll., 2006].

### Autres polymorphismes

Le gène  $\epsilon$ -cadhérine (CDH1) localisé sur le chromosome 16 (q22.1), impliqué dans l'adhésion cellulaire, présente de nombreux polymorphismes. Le

dysfonctionnement de l'expression de ce gène est associé à la carcinogénèse prostatique. Le variant du promoteur de CDH1, -160C/A- est un des polymorphismes qui a été le plus largement étudié en relation avec le CaP. Verhage et coll. [2002] ont observé que la fréquence de l'allèle A était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins et qu'il était associé à une augmentation du risque de survenue de la maladie. Une étude réalisée parmi trois groupes ethniques –Jamaïcains, Afro-américains et Américains d'origine Caucasienne– a rapporté des fréquences de l'allèle A plus élevées chez les cas par rapport aux témoins au sein de la population Caucasienne (27,5 % et 19,7% respectivement) [Bonilla et coll., 2006]. Les hommes âgés de <65 ans et porteurs de l'allèle A présentaient un risque de survenue du CaP multiplié par 3 ( $p=0,05$ ). Cependant aucune association significative n'a été retrouvée entre ce polymorphisme et le risque de survenue de la maladie chez les Afro-américains ou Jamaïcains. Pookot et coll. [2006] ont même constaté une diminution significative du risque du cancer chez les Afro-américains porteur de l'allèle A, contrairement aux Caucasiens qui eux présentaient une augmentation de risque. Une récente méta-analyse portant sur 11 études incluant 2637 cas et 2673 témoins a conclu à une augmentation du risque chez les porteurs des génotypes variants (CA et AA) chez les Caucasiens et les Asiatiques et à un risque non modifié chez les sujets d'origine Africaine [Qiu et coll., 2009].

De nombreux autres polymorphismes concernant notamment le métabolisme des xénobiotiques, la réparation de l'ADN, le cycle de régulation cellulaire ou l'angiogénèse ont été associés au CaP [Lockett et coll., 2004; Angèle et coll., 2004; Kibel et coll., 2008; Teixeira et coll., 2008; Medeiros et coll., 2002; Lee et coll., 2009; Fukuda et coll., 2007]. Parmi eux (liste non exhaustive) on peut citer CYP2D6,

CYP2E1, NADPH quinone oxydoréductase ou NQO1, interleukines 8 et 10, insuline-like growth factor-binding protein, vascular endothelial growth factor, Transforming growth factor- $\beta$ 1, endostatine, cyclin-dependent kinase inhibitor 1A et 1B, ostéocalcine, p53, nitric oxide synthase 3, leptine, kallikreine 10, paraoxonase, etc [Cancel-Tassin & Cussenot, 2005].

Avec le développement des techniques d'analyses des SNP, les études d'association pangénomique (Genome Wide Association Study – GWAS) ont permis l'identification d'allèles de susceptibilité pour plusieurs maladies complexes dont le CaP. En 2006, deux études GWAS ont identifiés une même région chromosomique : 8q24. Cette région de 3,8 mégabases est associée significativement à la survenue du CaP [Freedman et coll., 2006; Amundadottir et coll., 2006]. La réalisation d'une cartographie plus fine, a permis le génotypage de plusieurs variants fortement associés au risque de CaP au niveau de 8q24. Trois régions distinctes ont ainsi été décrites, la région 1, contenant rs144729, la région 2 et la région 3, contenant rs6983267. Une récente étude menée en Guadeloupe sur 498 cas de CaP et 541 témoins a génotypé le polymorphisme rs16901979 localisé dans la région 2 du locus 8q24. Les auteurs ont montré que le génotype AA ainsi que l'allèle A sont associés significativement à un excès de risque du CaP (OR=1,84 ;  $p=0,002$  et OR=1,36 ;  $p=0,001$  respectivement) [Cancel-Tassin et coll. 2014].

Depuis la découverte du locus 8q24, d'autres locus chromosomiques associés au risque de CaP ont été identifiés par les approches GWAS [Akamatsu et coll., 2012; Eeles et coll., 2009]. La plupart des données générées à ce jour ont été obtenues à partir de populations d'origine Caucasienne. Quelques variants associés au CaP chez les Caucasiens ont également été associés au sein de la population Afro-Américaine ou Asiatique (Japonaise). Cependant, un grand nombre de variants

identifiés dans ces études révèlent de nouveaux polymorphismes qui semblent propres aux origines ethniques des populations.

#### 6.1.2.5 *Facteurs hormonaux*

La glande prostatique est androgéno-dépendante. La TT et la DHT, métabolite actif de la TT, sont les deux principaux androgènes retrouvés chez l'homme adulte. La croissance de la prostate, son développement, sa différenciation ainsi que son fonctionnement sont régulés par ces deux androgènes. Le rôle permissif des androgènes dans la carcinogénèse prostatique a été fréquemment évoqué [Henderson et coll., 1982]. Les individus castrés avant la puberté et ceux présentant un syndrome d'insensibilité aux androgènes ne développent pas de CaP. Une castration chirurgicale ou chimique est une option thérapeutique qui permet souvent la régression de la tumeur prostatique. De nombreuses études ont été réalisées pour évaluer l'association entre le risque de survenue du CaP et le statut hormonal stéroïdien. Des études cas-témoins [Platz & Giovannucci, 2004; Parsons et coll., 2005; Severi et coll. 2006; Dorgan et coll., 1998; Stattin et coll., 2004; Nomura et coll., 1996; Heikkilä et coll., 1999 ; Travis et coll., 2007] ainsi qu'une méta-analyse [Shanofeyfelt et coll., 2000] ont montré que les taux circulants élevés en TT sont associés significativement à une augmentation de risque. Cependant, d'autres études n'ont pas confirmé ces conclusions [Severi et coll. 2006; Dorgan et coll., 1998; Stattin et coll., 2004; Nomura et coll., 1996 ; Heikkilä et coll., 1999 ; Travis et coll., 2007]. Une méta –analyse incluant 18 études cas –témoins menée en 2008 n'a trouvé aucune association significative entre les hormones sexuelles stéroïdiennes (TT, TT libre, DHT, AD, E2, déhydroépiandrostérone sulfate [DHEAS]) et le CaP [Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Groupe et coll., 2008].

Le manque de conclusions unanimes peut s'expliquer par les faibles effectifs – souvent en lien avec le coût élevé des analyses –, ou l'hétérogénéité des méthodes d'analyses impliquant généralement des procédures immunologiques peu spécifiques du fait de réactions croisées entre les divers stéroïdes. Par ailleurs, il faut tenir compte que les prélèvements ont été habituellement effectués à l'occasion du diagnostic de la maladie. La maladie étant déjà installée, il est concevable que le statut hormonal des individus puisse avoir été modifié par celle-ci. De plus, le CaP survient fréquemment à l'occasion du climatère masculin (andropause), qui s'accompagne de la diminution de la sécrétion d'androgènes et de l'augmentation de la sécrétion d'estrogènes. Il est donc difficile de distinguer des changements hormonaux prédictifs du CaP de ceux induits éventuellement par la maladie et de ceux induits par le climatère. Finalement, ce ne sont pas seulement les concentrations absolues en hormones circulantes dont on devrait tenir compte, mais aussi de la balance hormonale exprimée par le rapport androgène/estrogène qui pourrait être déterminant.

La période la plus adéquate pour doser les hormones circulantes, dans la perspective d'établir leur rôle éventuel prédictif dans la survenue de la maladie, serait de les réaliser au début de l'âge adulte. Ceci permettrait une meilleure évaluation de l'exposition « vie entière adulte » aux hormones. Cela n'est pas simple à mettre en œuvre car ça suppose la mise en place de cohortes importantes suivies au cours de plusieurs décennies.

Selon Gray et coll. [2006], le niveau de TT varierait en fonction du statut socio-économique et de la zone de résidence. Ainsi les hommes vivant dans des maisons de type occidental en banlieue et appartenant à la classe supérieure auraient des

taux en TT plus élevés que ceux vivants en zone rurale ou ceux vivants en zone urbaine mais appartenant à de classe sociales défavorisées.

Depuis fort longtemps il est suspecté que les concentrations circulantes en hormones stéroïdes et leurs transporteurs varient en fonction des groupes ethniques. De nombreuses études ont été menées dans ce sens, en particulier en comparant des Caucasiens à des Africains. Les conclusions sont loin d'être unanimes (Tableau 6). Plusieurs raisons expliquent une telle hétérogénéité de résultats : des effectifs souvent réduits, des tranches d'âges différentes, et surtout des méthodologies analytiques, essentiellement immunologiques, hétérogènes et pas suffisamment spécifiques.

Une étude menée conjointement en Guadeloupe et en France métropolitaine a comparé les niveaux circulants d'hormones stéroïdes et des transporteurs chez des individus en bonne santé, issus de la population générale et âgés entre 40 et 70 ans [Giton et coll., 2011]. La particularité de cette étude est de s'être adressée à un large éventail d'hormones stéroïdiennes, d'avoir pris en compte un grand nombre de covariables (facteurs de confusion tels que l'âge, l'indice de masse corporelle, le ratio tout de taille-tour de hanche, le tabac, l'alcool et la saison de prélèvement) et d'avoir privilégié la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse comme méthode de dosage. Cette méthodologie est de par sa sensibilité et spécificité considérée comme le « Gold Standard » en hormonologie analytique [Rosner et coll., 2007]. Comparé aux Caucasiens (France métropolitaine), le groupe d'Afro-caribéens présentait de manière significative des concentrations circulantes plus élevées de TT bio-disponible, d'AD et d'E1 quel que soit la tranche d'âge (entre 40 et 69 ans), ainsi que d'androsténediol (ADIOL) chez les sujets âgés entre 40 et 59 ans et de TT et DHT chez ceux âgés entre 40 et 49 ans. Par contre, le groupe de

Caucasiens dont l'âge était compris entre 40 et 69 ans présentait des concentrations plus élevées en DHEA et DHEA-S (Tableau 7).

**Tableau 6. Comparaison ethnique des taux de concentrations hormonales**

Auteurs/Ethnicité	n	Age	TT (nmol/l)	BT (nmol/l)	DHT (nmol/l)	DHEA (µmol/l)	DHEAS (nmol/l)	E <sub>2</sub> (pmol/l)	E1 (pmol/l)
Ross et coll		Etudiants	RIA					RIA	RIA
Africain	50		22.9					77	135.4
Caucasien	50		19.1*					71.2	116.6*
Ellys & Nyborg		30–50							
Africain	525		2.8						
Caucasien	3654		22.1*						
Wu et coll.		>60	RIA	ASD	RIA				
Africain	315		17.2	5.48	1.68				
Caucasien	411		16.3	5.3	1.54*				
Ettinger <i>et al.</i>		25–36	IM	CAL		IM			
Africain	109		20.6	11.1		5.14			
Caucasien	114		19.1*	10.3		5.68*			
Platz <i>et al.</i>		47–78	RIA		RIA			RIA	
Africain	43		15.9		1.24			80.4	
Caucasien	55		16.3		1.24			74.1	
Asbell <i>et al.</i>		>55	RIA		RIA				
Africain	12		11.4		1.13				
Caucasien	26		14.2*		1.48*				
Winter <i>et al.</i>		18–24	RIA					RIA	
Africain	23		23.3					172.4	
Caucasien	23		18.6*					157.8	
Ukkola <i>et al.</i>		17–65	RIA		RIA	RIA	RIA	RIA	
Africain	93		14.9		2.89	5.79	13.88	78.9	
Caucasien	202		14.5		2.47*	6.46	15.9	66.4	
Gapstur <i>et al.</i> (13)		24–41	RIA						
Africain	483		20.1						
Caucasien	695		19.7						
Tsai <i>et al.</i> (14)		20–55	RIA	CAL				RIA	
Africain	238		24	14.9				179.8	
Caucasien	412		21.2*	13.3				154.1*	
Litman <i>et al.</i> (15)		30–79	ECL	CAL	RIA	ECL			
Africain	531		15.7	7.5	1.65	5.35			
Caucasien	702		15	7.3	1.51	5.67*			
Rohrmann <i>et al.</i>		45–69	ECL					ECL	
Africain	103		19.5					138.7	

Auteurs/Ethnicité	<i>n</i>	Age	TT (nmol/l)	BT (nmol/l)	DHT (nmol/l)	DHEA (μmol/l)	DHEAS (nmol/l)	E <sub>2</sub> (pmol/l)	E1 (pmol/l)
Caucasien	201		17.3					126.2*	
Orwoll <i>et al.</i> (17)		>65			GC-MS			GC-MS	GC-MS
Africain	221				1.58			85.5	149.1
Caucasien	427				1.30*				

**Tableau 7. Comparaison des concentrations moyennes des hormones stéroïdes entre les hommes d'origine africaine et caucasienne.**

Hormones	Caribéens	Caucasiens	p
	Moyenne * (10 <sup>th</sup> – 90 <sup>th</sup> percentiles)	Moyenne * (10 <sup>th</sup> – 90 <sup>th</sup> percentiles)	
Testosterone, nmol/L			
40 - <50	20,42 (12,03; 30,20)	17,58 (12,03; 27,22)	0,007
50 - <60	17,65 (11,20; 26,91)	16,71 (11,20; 24,55)	0,22
60 - <70	17,82 (11,20; 29,51)	16,30 (10,96; 23,44)	0,03
BT, nmol/L			
40 - <50	7,87 (6,00; 11,48)	5,55 (3,36; 8,29)	<0,0001
50 - <60	6,45 (4,16; 9,99)	4,40 (2,88; 6,73)	<0,0001
60 - <70	5,65 (3,78; 8,29)	4,02 (2,50; 6,14)	<0,0001
DHT, nmol/L			
40 - <50	2,07 (1,07; 3,75)	1,65 (0,86; 2,86)	0,002
50 - <60	1,89 (0,90; 3,27)	1,93 (1,17; 3,00)	0,58
60 - <70	2,00 (0,96; 4,20)	1,72 (1,03; 2,93)	0,03
DHEA, nmol/L			
40 - <50	12,69 (6,93; 22,36)	16,89 (8,11; 30,17)	0,0004
50 - <60	10,58 (5,37; 19,07)	10,85 (5,62; 20,87)	0,74
60 - <70	8,22 (4,47; 15,85)	8,32 (3,81; 16,19)	0,90
DHEA S, µmol/L			
40 - <50	3,25 (1,58; 6,89)	5,19 (2,74; 9,30)	<0,0001
50 - <60	2,68 (1,54; 6,29)	3,34 (1,85; 6,00)	0,27
60 - <70	2,52 (1,17; 5,48)	2,65 (1,31; 5,23)	0,58
4-dione, nmol/L			
40 - <50	4,82 (3,11; 7,65)	4,12 (2,37; 6,35)	0,007
50 - <60	3,95 (2,41; 6,08)	3,28 (1,99; 5,52)	0,001
60 - <70	3,74 (2,30; 6,22)	2,65 (1,68; 2,90)	<0,0001
5-diol, nmol/L			
40 - <50	7,06 (3,44; 12,78)	4,82 (3,06; 7,54)	<0,0001
50 - <60	5,30 (2,65; 10,16)	4,24 (2,27; 8,06)	0,0007
60 - <70	3,82 (1,72; 8,64)	3,79 (1,86; 6,40)	0,82
E2, pmol/L			
40 - <50	112,1 (58,2; 139,5)	103,7 (65,3; 118,8)	0,09
50 - <60	106,4 (54,3; 139,5)	107,3 (63,8; 130,2)	0,77
60 - <70	112,4 (58,2; 136,4)	103,9 (56,8; 124,4)	0,05
E1, pmol/L			
40 - <50	136,5 (95,0; 198,6)	93,1 (53,4; 140,6)	<0,0001
50 - <60	150,7 (97,3; 233,3)	106,9 (64,2; 181,1)	<0,0001
60 - <70	159,2 (101,8; 250,0)	104,2 (58,6; 173,0)	<0,0001
E1 S, nmol/L			
40 - <50	1,40 (0,73; 3,28)	1,48 (0,75; 2,55)	0,55
50 - <60	1,69 (0,75; 3,79)	1,69 (0,89; 3,22)	0,88
60 - <70	1,69 (0,62; 3,30)	1,72 (0,91; 3,30)	0,88
SHBG, nmol/L			
40 - <50	30,6 (14,6; 54,4)	29,4 (15,9; 46,7)	0,68
50 - <60	32,0 (15,1; 54,0)	35,5 (20,3; 58,8)	0,05
60 - <70	40,6 (20,1; 71,4)	35,1 (21,3; 58,4)	0,01

#### 6.1.2.6 *Alimentation*

L'observation selon laquelle les populations Asiatiques, à faible risque de survenue du CaP, présentent une augmentation d'incidence de la survenue de la maladie suite à leur migration vers des pays occidentaux est à l'origine du questionnement sur l'implication de l'environnement, et en particulier des habitudes alimentaires, dans la carcinogénèse prostatique. Des études écologiques ont suggéré que le CaP est associé avec le mode de vie occidentalisé plus particulièrement avec le mode alimentaire. Le rôle de l'alimentation comme facteur de risque du CaP a fait et fait encore l'objet de nombreuses recherches.

La faible incidence du CaP retrouvée chez la population Asiatique s'expliquerait, en partie, par une alimentation pauvre en graisses mais riche en fibres. La consommation importante d'aliments riches en isoflavones (soja, tofu ...), regroupés sous le nom de phyto-estrogènes du fait de leur présence dans des végétaux et de leur propriétés estrogéniques, a été associée à une diminution du risque de survenue du CaP [Strom et coll., 1999; Yan & Spitznagel, 2009; Hwang et coll., 2009; Kurahashi et coll., 2007; Van Die et coll., 2013]. Le mécanisme d'action résulterait de l'altération au niveau de l'expression de plusieurs gènes impliqués dans le CaP, ou de l'inhibition de molécules associées à la survenue du cancer. La forte affinité de certains phyto-estrogènes pour le ER $\beta$  suggèrent également que leur action anti-tumorale passerait par cette voie métabolique. Une étude japonaise a montré une association significative décroissante du risque de CaP en rapport avec la consommation d'isoflavones [Sugiyama et coll., 2013]. L'effet protecteur proviendrait de la transformation par la flore bactérienne intestinale de la daidzéine en S-équol. Les auteurs suggèrent même que la modification de la flore intestinale

en augmentant le nombre de bactéries permettant la production du S-équol serait une stratégie dans la réduction du CaP.

Autre facteur protecteur suspecté, la consommation de légumes et de fruits. Déjà connu pour diminuer le risque de survenue de plusieurs cancers du fait de leur propriétés anti-oxydantes, la consommation de légumes dits crucifères (chou-fleur, brocolis, choux de Bruxelles...) [Kristal et coll., 2002] et de légumes riches en lycopènes tel que les tomates [Giovannucci, 1999 ; Zu et coll., 2014] seraient susceptibles de diminuer le risque de survenue de CaP. Une méta-analyse évaluant 21 études tend à confirmer le rôle protecteur de la consommation de tomates (RR = 0,78 ; IC 95% = 0,66 – 0,98) [Etminan et coll., 2004]. Kirsh et coll. [2006] n'ont pas observé d'association significative entre la consommation de lycopènes et le risque de CaP, mais une diminution significative du risque chez les cas déclarant des antécédents familiaux de CaP. Le bénéfice de la consommation en poisson, en particulier ceux qui sont riches en acides gras oméga 3, a été également évoquée comme facteur de prévention [Terry et coll., 2001; Terry et coll., 2003; Augustson et coll., 2003; Hedelin et coll., 2007; Pham et coll., 2009 ; Norrish et coll., 1999]. Ces observations sont soutenues de par les propriétés anti-tumorales, in vivo et in vitro, des acides gras omégas 3. Les composés poly-phénoliques retrouvés dans le thé vert ont été également associés à une diminution de risque du CaP. Une importante étude de cohorte menée au Japon a observé une diminution de risque de survenue de la maladie à un stade avancé chez les hommes buvant plus de 5 tasses de thé par jour [Kurahashi et coll., 2008]. La méta-analyse réalisée par Zheng et coll. [2011] suggère une association significative décroissante avec le CaP chez les consommateurs de thé vert mais pas chez les consommateurs de thé noir. Une étude cas-témoins comptant 130 cas et 274 témoins, a montré une diminution de

risque de survenue du CaP chez les consommateurs de thé vert avec une relation dose effet significative [Jian et coll. 2004]. Cependant, des études plus récentes n'ont pas confirmé ces résultats [Berroukche et coll., 2012 ; Montague et coll., 2012 ; Lin et coll., 2014]. Une étude à même montré une augmentation de risque en lien avec la consommation de thé vert [Shafique et coll., 2012].

La consommation de produits laitiers a été traditionnellement associée à une augmentation du risque de CaP [Park et coll., 2009; Rodriguez et coll., 2003; Chan et coll., 2001; Giovannucci et coll., 1998; Mitrou et coll., 2007; Rohrmann et coll., 2007]. Les hommes ayant une importante consommation en produits laitiers présentent un doublement du risque de survenue de la maladie comparé aux faibles consommateurs. Le rôle délétère du calcium présent dans les produits laitiers a été suggéré. Cependant, les récentes études ne confirment pas cette association. La méta-analyse de Huncharek et coll. [2008] n'a pas montré d'association avec la consommation de calcium (RR = 1,04; IC 95% = 0,90 – 1,15). L'hypothèse soutenant l'association avec les produits laitiers, serait que leur haute teneur en graisses saturées aurait une influence sur l'augmentation des IGF-1, eux même impliqués dans l'augmentation du risque du CaP [Chan et coll., 1998; Chokkalingam et coll., 2001; Stattin et coll., 2000]. La consommation de viande, en particulier de viande rouge, a également été associée à un excès de risque de CaP [Kolonel, 2001; Sinha et coll., 2009; Michaud et coll., 2001]. Mais il n'est pas clairement établi si cette augmentation est la conséquence des graisses présente dans la viande ou en rapport avec la présence d'agents mutagènes (Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques [HAP], Hydrocarbures Aliphatiques Chlorés [HAC]) induits par la cuisson des protéines animales. Plusieurs études de cohorte et cas-témoins sur la consommation de viande ont été initiées, avec des conclusions contradictoires. La

méta-analyse d'Alexander et coll. [2010] incluant 15 études portant sur la consommation de viande rouge et 11 sur le procédé de cuisson, ne montre aucune association significative entre ces derniers et le risque de CaP. Une importante étude de cohorte conduite en Europe (European prospective Investigation into Cancer and Nutrition –EPIC) incluant près de 11925 hommes et 13612 femmes et regroupant des informations sur l'alimentation et le style de vie, n'observe aucune association entre HAC et CaP [Sander et coll., 2011]. D'autres études ont cependant montré une association significatives entre le mode de cuisson à haute température et le risque de CaP [Norrish et coll., 1999; Zheng & Lee,2009; John et coll., 2011 ; Punnen et coll., 2011]. Une étude américaine incluant 2212 cas incidents de CaP rapporte qu'une consommation hebdomadaire inférieure à 500 g de viande rouge est significativement associée à une diminution du risque de survenue du CaP [Arab et coll., 2013].

Plusieurs travaux ont évoqué le rôle bénéfique des oligo-éléments tels que le sélénium ou la vitamine E dans la prévention du CaP. La méta –analyse réalisée par Brinkman et coll. [2006] a conclu à une augmentation de risque de CaP chez les individus ayant une faible concentration de sélénium dans le sérum, le plasma ou les ongles. D'autres études ont montré in vitro les propriétés apoptotiques et inhibitrices de la prolifération cellulaire du sélénium. Les propriétés anti-oxydantes de la vitamine E seraient également en rapport avec la diminution de risque de survenue de plusieurs cancers dont celui de la prostate [Kristal et coll., 1999]. Il a été montré à partir de l'étude ATBC (The Alpha-Tocopherol and Beta-Carotene) une diminution de 33% de l'incidence et de 40% de la mortalité par CaP chez des fumeurs finlandais ayant reçu de la vitamine E en complément [Heinonen et coll., 1998]. Les études in vivo chez l'animal et in vitro vont également dans ce sens soulignant le rôle

protecteur de la supplémentation en vitamine E [Zu & Ip, 2003; Venkateswaran et coll., 2004; Brinkman et coll., 2006 ; Clark et coll., 1998; Duffield-Lillico et coll., 2003; Peters et coll., 2008 ; Vlajinac et coll., 1997]. Toutefois, des récentes études épidémiologiques ne confirment pas ces précédents résultats. L'étude Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) débutée en 2001 aux Etats-Unis et initiée sous la direction de l'US National Cancer Institute comptant 35533 hommes avait pour objectif de voir/comprendre comment la supplémentation en sélénium et/ou en vitamine E pouvaient diminuer le risque de de survenue de CaP [Lippman et coll., 2005]. Cette étude s'est arrêtée de façon précoce 3 ans avant la fin car les résultats intermédiaires ne montraient pas de bénéfices [Lippman et coll., 2009]. Une analyse plus poussée a même montré un excès de risque de CaP (HR=1,17 ;  $p < 0.008$ ) avec la vitamine E [Klein et coll., 2011]. Plus récemment, toujours à partir de la population de l'étude SELECT, il a été observé un excès de risque de CaP à un stade avancé chez les individus ayant une concentration en sélénium élevée et ayant eu une supplémentation combinant le sélénium et la vitamine E (4ème quintile : HR=2,21 ; IC 95%=1,10 – 4,45 et 5ème quintile : HR=2,24 ; IC 95%=1,05 – 4,77) [Kristal et coll., 2014]. Les auteurs ont également montré une association significative entre risque de CaP et supplémentation en vitamine E chez les hommes ayant des taux faibles en sélénium (< au 60ème percentile).

L'imprécision à évaluer les habitudes alimentaires vie entière des sujets (lié en grande partie au biais de mémoire des sujets), fait qu'il est difficile d'identifier quel nutriment ou quel aliment joue un rôle protecteur ou délétère dans la survenue du CaP.

### 6.1.2.7 Obésité

En lien avec l'alimentation et le possible rôle néfaste d'une consommation élevée en graisses et faible en fruits et légumes, des travaux ont recherché des liens entre le surpoids et/ou l'obésité et la survenue du CaP. Les études ayant utilisé comme indicateur l'indice de masse corporelle (IMC) à l'âge adulte ont abouti à des conclusions contradictoires. Certaines études ont suggéré une association avec un IMC élevé [Talamini et coll., 1986; Andersson et coll., 1996; Veierod et coll., 1997; Engeland et coll., 2003; Giovannuci et coll., 2007]. D'autres n'ont pas observé d'associations [Hsing et coll., 2000; Friedenreich et coll., 2004; Bradbury et coll., 2005; Dal Maso et coll., 2004; Porter & Standford, 2005; Demark – Wahnefried et coll., 1997; Habel et coll., 2000; Kurahashi et coll., 2006; McInnis et coll., 2006; Rodriguez et coll., 2007; Littman et coll., 2007; Wright et coll., 2007]. Certaines ont même conclu à une diminution de risque chez les obèses ( $> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) [Robinson et coll., 2005 ; Wright et coll., 2007]. Les études ayant évalué la relation entre un IMC élevée, déclaré avant l'âge de 30 ans, et le risque de survenue du CaP n'ont pas montré d'association significative [Robinson et coll., 2005; Giovannucci et coll., 2003; Schuurman et coll., 2000; Giles et coll., 2003]. Une méta – analyse, regroupant 22 études de cohorte, a conclu à une faible association significative entre l'obésité et le risque de survenue du CaP (RR = 1,06 ; IC 95%= 1,03 – 1,10) [MacInnis & English, 2006]. En stratifiant en fonction du stade clinique, cette association a été retrouvée chez les sujets présentant un stade avancé de la maladie mais pas chez ceux présentant un stade localisé.

La plupart de ces études ont employé l'IMC comme indicateur de l'obésité. Cet index est basé sur la mesure du poids et de la taille. Seules quelques études se sont intéressées à l'obésité abdominale basée sur les mesures du tour de taille ou du

rapport tour de taille/tour de hanche [Hsing et coll., 2000 Friedenreich et coll., 2004; Demark – Wahnefried et coll., 1997; Beebe-Dimmer et coll., 2007]. L'obésité abdominale, également dénommée centrale ou androgénique, est fortement influencée par le statut hormonal et se développe fréquemment à l'occasion du climatère masculin. Alors que cette obésité apparaît, à priori, comme un événement plus pertinent pour la survenue de pathologies hormono-dépendantes, elle a été relativement peu étudiée. L'une des raisons est que l'obésité sévère, telle qu'elle est évaluée par la mesure de l'IMC, rend peu fiable la mesure du tour de taille. La plupart de ces études ont été réalisés aux États - Unis où la prévalence de l'obésité sévère est importante. Signalons que l'une des rares études ayant soulevé la pertinence de la mesure de l'obésité abdominale dans l'estimation du risque de survenue du CaP a été réalisée en Chine [Hsing et coll., 2000] où la prévalence de l'obésité est faible comparée à celle observée dans la plupart des pays occidentaux. Cette étude a montré une augmentation significative du risque chez les personnes ayant un rapport tour de taille/tour de hanche élevé. Elle a également révélé une augmentation du risque de CaP aussi bien en stade localisé qu'avancé.

#### *6.1.2.8 Facteurs infectieux*

Les premières études épidémiologiques destinées à identifier des facteurs de risque de survenue du CaP avaient tenté de mettre en évidence des liens avec les comportements sexuels des individus. Il apparaissait alors que les infections sexuellement transmissibles (IST) étaient fréquemment associées à la survenue de la maladie. De même, une méta-analyse composée de 23 études cas-témoins publiées entre 1966 et 2000 avait observé une augmentation significative du risque du CaP chez les sujets ayant déclaré des antécédents d'IST, un nombre élevé de

partenaires sexuels, une fréquence élevée de rapports sexuels et d'un âge précoce au premier rapport sexuel [Dennis & Dawson, 2002]. Une seconde méta-analyse constituée de 29 études cas – témoins publiées entre 1966 et 2004 [Taylor et coll., 2005] a également conclu à une augmentation du risque de survenue du CaP chez les sujets ayant déclaré une IST. Bien que la majorité de ces études soit sujettes au biais de mémorisation, elles ont été à l'origine de l'hypothèse d'un facteur infectieux, bactérien ou viral, dans la genèse de la maladie.

La piste la plus étudiée parmi les virus à potentiel oncogène a été celle des papilloma virus. La découverte du rôle de ce virus dans le cancer du col ainsi que les associations existantes entre IST et survenue de ce cancer, n'ont pas été pour rien dans l'intérêt porté au CaP. Cependant, à ce jour aucun résultat concluant n'a été obtenu [Dillner et coll., 1998; Rosenblatt et coll., 2003]. L'apport récent de techniques performantes telles que la PCR quantitative a permis d'observer, au-delà de la présence/absence de virus, un nombre de copies plus important d'ADN de papilloma virus dans des tumeurs prostatiques comparés à des tissus prostatiques sains [McNicol & Dodd, 1990]. Mais cette étude, unique à ce jour, n'a pas encore reçu de confirmation. D'autres virus, CMV, EBV XMRV, ont été également rapportés dans des tissus prostatiques tumoraux sans que pour autant un lien étiologique soit établi [Schlaberg et coll., 2009].

#### 6.1.2.9 *Environnement chimique*

Le rôle de l'environnement généré par l'activité humaine dans la survenue du CaP est une question fortement débattue et d'actualité. Le fort développement, économique, agricole et industrielle, au cours du 20ème siècle, coïncide avec l'augmentation de l'incidence des pathologies tumorales et en particulier du CaP.

Dans un premier temps, c'est l'environnement de nature chimique et dans un contexte professionnel qui a suscité les premiers travaux concernant le CaP. C'est en 1949 qu'est étudié pour la première fois les associations entre risque de pathologies tumorales et expositions professionnelles [Versluys, 1949].

#### a- Pesticides

Parmi les substances chimiques incriminées, les pesticides ont eu une place importante du fait de leur emploi universel dans des milieux non confinés (secteur agricole) et de leur diversité d'utilisation tant dans un contexte professionnel que domestique. Les premières études menées à la fin des années 1960 aux États-Unis, ont montré des taux de décès pour certains cancers significativement plus élevés dans les zones rurales du centre des États-Unis que dans l'ensemble de la population générale. De ce fait, et dans un premier temps, de nombreuses études ayant évalué la relation entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue du CaP ont été réalisées dans un contexte professionnel agricole. Deux méta-analyses réalisées par Blair et coll. [1992] et par Acquavella et coll. [1998] ont conclu à des excès ou à des réductions de risques de cancer chez les populations agricoles comparés à la population générale. Ces deux méta-analyses, tout comme celle de Keller-Byrne et coll. [1997] centrée également sur la profession « agriculteur », ont conclu à un excès de risque significatif de survenue de CaP estimée entre 7 à 12% comparé à la population générale. Le fait de résider dans des régions rurales ou avoir eu une activité d'agriculteur, ne signifie pas nécessairement qu'il y ait eu une exposition aux pesticides ni que celle-ci soit le facteur causal de l'excès de risque constaté. Pour préciser le rôle des pesticides plusieurs études se sont penchées spécifiquement sur les populations utilisatrices effectives de ces produits.

## Etudes de cohortes

### Cohorte Agricultural Health Study

En 1993, une importante cohorte prospective intitulée *Agricultural Health Study* (AHS) a été initiée aux États-Unis, dans les États de l'Iowa et de la Caroline du Nord [Alavanja et coll., 1996]. Cette cohorte a inclus 89658 personnes dont 55332 exploitants agricoles disposant d'une licence les autorisant à appliquer des pesticides, 4916 applicateurs professionnels de pesticides travaillant pour des entreprises spécialisées dans l'épandage de ces produits et 32347 conjoints ou conjointes d'applicateurs ou d'agriculteurs. La cohorte AHS s'est attachée à recueillir des informations détaillées sur les pesticides effectivement employés par chaque participant. Une cinquantaine de matières actives différentes ont ainsi été étudiées [Alavanja et coll., 2003]. Des index d'exposition ont été déterminés sur la base d'informations concernant la durée, la fréquence et l'intensité d'emploi de chaque pesticide [Dosemeci et coll., 2002].

Des associations ont été mises en évidence pour certains pesticides ou groupe de pesticides. Des analyses factorielles, réalisées dans un premier temps pour examiner les relations d'influence des différents pesticides, le lieu d'étude et la classe d'âge, ont permis d'identifier un groupe de sujets âgé de plus de 50 ans et ayant employé des pesticides organochlorés (aldrine, chlordane, dichlorodiphényltrichloroéthane [DDT], heptachlore etc...) présentant un excès de risque de CaP [Alavanja et coll., 2003]. Parmi les pesticides étudiés individuellement, seule l'utilisation du bromure de méthyle a été initialement retrouvée associée significativement, et de manière dose-dépendante, à un risque accru de survenue de CaP.

Plusieurs études ultérieures et provenant des données de la cohorte AHS se sont focalisées sur des pesticides individuellement. Outre le bromure de méthyle évoqué ci-dessus, l'exposition à certaines matières actives est apparue associée à des variations de risque de survenue du CaP. L'exposition au butylate, herbicide de la famille des thiocarbamates, et l'exposition au terbufos, un insecticide organophosphoré, sont apparues associées à un risque augmenté [Dosemeci et coll., 2002; Bonner et coll., 2010]. Une diminution de risque de survenue du CaP a été observée pour les catégories d'exposition les plus élevées au métolachlore [Rusiecki et coll., 2006]. A noter qu'aucune étude issue de la cohorte AHS n'a rapporté de résultats significatifs entre risque de CaP et exposition à des insecticides organochlorés considérés individuellement (aldrine, chlordane, DDT, dieldrine, heptachlore, lindane et toxaphène).

Certaines études ont étudié la présence d'antécédents familiaux au 1<sup>er</sup> degré de CaP comme facteur d'interaction. Ces analyses ont révélé une augmentation significative du risque chez les sujets exposés à certains pesticides et présentant des antécédents familiaux. Il s'agit de l'herbicide butylate [Lynch et coll., 2009] et des insecticides carbofuran [Bonner et coll., 2005], coumaphos [Christensen et coll., 2010], fonofos [Mahajan et coll., 2006a], perméthrine [Rusiecki et coll., 2009] et phorate [Mahajan et coll., 2006b].

La récente étude de Koutros et coll. [2013], évaluant l'association entre exposition aux pesticides et niveau d'agressivité du CaP, montre une augmentation du risque de survenue des formes agressives de la maladie. Cette association est retrouvée significative pour les insecticides fonofos, malathion, terbufos et aldrine.

### Autres cohortes

Une cohorte prospective réalisée en population générale aux Pays-Bas, la *Netherland Cohort Study* [Boers et coll., 2005], comprenant 58279 hommes âgés entre 55 et 69 ans et dont l'exposition aux pesticides a été évaluée par un questionnaire auto-administré, a observé une diminution statistiquement significative du risque de survenue du CaP chez les sujets exposés professionnellement à des pesticides (tous pesticides confondus) avec un OR = 0,60 (IC 95%=0,37 – 0,95) pour la classe d'exposition la plus élevée. Une cohorte rétrospective reconstituée à partir de 4552 hommes impliqués dans les campagnes antipaludiques en Sardaigne entre 1946 et 1950 n'a montré aucun accroissement de risque de décès par CaP parmi les applicateurs de DDT et de chlordane et ce quelle que soit l'intensité de l'exposition, comparativement à ceux qui n'avaient jamais employé ces produits [Cocco et coll., 2005]. Deux autres cohortes rétrospectives évaluant le risque de survenue du CaP ont été réalisées parmi des employés travaillant dans des usines de production de pesticides. Ces études ont retrouvé des ratios d'incidence standardisé (SIR) du CaP inférieurs à 1 [Nasterlack et coll., 2007; Burns et coll., 2011].

### Etudes cas-témoins

De nombreuses études cas témoins visant à déterminer le lien entre activité agricole, expositions professionnelles aux pesticides et CaP ont été publiées postérieurement aux différentes méta-analyses citées en début de section.

L'étude italienne menée par Settimi et coll. [2003] comparant 124 cas de CaP à 659 témoins porteurs d'un cancer hors prostate a rapporté un excès de risque significatif chez les hommes ayant déclaré avoir employé du DDT (OR=2,1 ; IC 95 % =1,2 – 3,8) et du dicofol (OR=2,8 ; IC 95 % =1,5 – 5,0). Une augmentation

significative du risque de survenue de la maladie de 40% a été rapportée chez les individus employés dans le secteur agricole. Par contre, aucune association avec le CaP n'a été observée chez les sujets exposés au carbamates et ceci quel que soit le nombre d'années d'exposition.

Trois études réalisées aux Etats-Unis ont observé des modifications de risque de survenue du CaP. La première étude conduite dans la population de travailleurs agricoles hispaniques de Californie syndiqués à la *United Farm Workers of America* a comparé 222 cas à 1110 témoins [Mills & Yang, 2003]. Les auteurs observent des associations significatives et croissantes pour les classes d'expositions les plus élevées avec une relation dose-effet à la simazine ( $p=0,03$ ), à l'heptachlor (OR= 2,01 ; IC 95%= 1,12 – 3,60) et au lindane (OR= 2,37 ; IC 95%= 1,22 – 4,6). L'exposition à la propyzamide a été associée à une diminution du risque (OR=0,54; IC 95%= 0,30 – 0,97). Une seconde étude également menée en Californie et dont les niveaux d'exposition aux pesticides ont été estimés à partir de l'histoire résidentielle des sujets et des données d'emploi des pesticides selon un système géographique d'information, ont constaté que les hommes exposés au méthyl bromure ainsi qu'à des organochlorés (sans autre précision) présentaient un risque élevé de survenue du CaP (respectivement OR=1,62 ; IC 95 % =1,02 – 2,59 et OR=1,64 ; IC 95 % =1,02 – 2,63) [Cockburn et coll., 2011].

Une étude réalisée en Caroline du Sud constituée de 405 cas incidents à 392 témoins issus de la population générale (âgés de 65 à 79 ans) a conclu à un excès de risque significatif de survenue du CaP, estimé à 40 % chez l'ensemble des agriculteurs [Meyer et coll., 2007]. Cependant, cet excès de risque n'est observé que chez les agriculteurs d'origine Caucasienne (OR=1,8 ; IC 95 % =1,3–2,7), que chez ceux dont l'activité n'excédait pas 5 ans (OR=1,5 ; IC 95 % =1,1 – 2,2) et parmi ceux

qui ont eu une activité agricole avant 1960 (OR=1,5 ; IC 95 % =1,0 – 2,2). La différence de risque constatée entre population Caucasienne (n =464) et population Afro-Américaine (n = 333) est difficile à expliquer étant donné l'absence d'informations sur les pesticides employés. Néanmoins cette différence confirme l'hypothèse d'une interaction entre facteurs génétiques de susceptibilité en relation avec le métabolisme des xénobiotiques et l'exposition aux pesticides, qui serait plus importantes chez certaines populations en fonction de leurs origines ethniques. Concernant l'excès de risque chez les agriculteurs ayant exercé pendant une courte période, les auteurs avancent comme explication que ces agriculteurs seraient plus fréquemment des ouvriers agricoles, donc en contact plus étroit avec des pesticides, alors que ceux qui auraient exercé plus longtemps seraient plus fréquemment des exploitants agricoles et propriétaires, donc moins enclins à un contact direct avec les pesticides.

Une étude réalisée en Australie (606 cas de CaP et 471 témoins), n'a pas montré de modification de risque chez ceux ayant utilisé professionnellement diverses familles chimiques de pesticides [Fritschi et coll., 2007]. En 2009, une étude québécoise comparant 49 cas de CaP à 183 témoins (127 hommes porteurs d'un autre type de cancer et 56 hommes sans cancer), constate que l'utilisation «considérable » des pesticides est associée à un risque accru de survenue du CaP (OR=2,3; IC 95%=1,1 – 5,1) [Parent et coll., 2009]. Une autre étude canadienne a comparé 1516 cas de CaP à 4994 hommes porteurs d'un autre type de cancer (à l'exclusion du cancer du poumon et de cancers d'origine primaire inconnu) [Band et coll, 2011]. Un questionnaire couplé à une matrice emploi-exposition a permis d'estimer leur exposition à 180 matières actives et de les classer en non exposé et exposé et, si le nombre de cas le permettait, en non exposé, faiblement exposé et

fortement exposé. Des excès de risque significatif de CaP ont été observés chez les individus fortement exposés à certains fongicides (didilone, ferbam, manèbe), herbicides (2,4-DB, MCPA, simazine) et insecticides (azimphos-méthyl, carbaryl, DDT, malathion). Ces deux études canadiennes présentent cependant des limites notamment dans le choix des groupes témoins (sujets atteints de cancers), des mesures d'expositions imprécises et des faibles effectifs exposés à une matière active donnée.

#### Etudes couplées à des mesures biologiques d'exposition

Peu d'études utilisant des bio-marqueurs d'exposition ont été publiées à ce jour, hormis quelques anciennes études réalisées auprès d'un faible nombre d'ouvriers travaillant dans des usines de production de dieldrine, de triazine ou d'herbicides chlorophénoxy contaminés aux dioxines. Les études utilisant cette méthode d'évaluation des expositions, réalisées au cours de cette dernière décennie. Ces études concernent exclusivement des pesticides organochlorés réputés être persistants dans l'organisme.

L'étude de Ritchie et coll. [2003] réalisée aux États-Unis a rapporté une association significative mais inversée entre le risque de survenue du CaP et les concentrations plasmatiques en dieldrine (OR=0,28 ; IC 95%=0,09 – 0,88) ainsi qu'une association positive avec les concentrations en oxychlordanes mais limitée aux sujets présentant un niveau intermédiaire d'exposition (second tercile). Une étude suédoise s'est intéressée aux concentrations en 8 pesticides ou métabolites organochlorés présents dans la graisse abdominale [Hardell et coll., 2006]. Cette étude a montré une augmentation de risque de survenue du CaP en lien avec

l'exposition au trans-chlordane. L'étude d'Aronson et coll. [2010], présentant plus d'effectifs (79 cas contre 329 témoins) n'a montré aucune association significative en lien avec les concentrations plasmatiques de 7 pesticides ou métabolites organochlorés.

Deux études cas témoins nichées au sein de cohortes ont été publiées en 2010. La première, réalisée aux États-Unis, issus de la population générale au sein de la cohorte NHANES –*National Health and Nutrition Examination Surveys* – [Xu et coll., 2010] a comparé un nombre limité de cas (65 cas) à un nombre important de témoins (1920). Parmi les 6 pesticides ou métabolites organochlorés dosés dans le sang, trois étaient associés positivement au risque de survenue du CaP et de manière dose-dépendante. Il s'agissait l'isomère  $\beta$  du hexachlorocyclohexane (HCH), du trans-nonachlore et de la dieldrine. La seconde étude, réalisée au Japon a porté sur 201 cas de CaP et 402 témoins issus de la cohorte JPHC (*Japan Public Health Center-based prospective study on cancer and cardiovascular diseases*) [Sawada et coll., 2010]. Cette étude qui s'est intéressée à 9 pesticides ou métabolites organochlorés n'a mis en évidence aucune association avec le risque de survenue du CaP et n'a pas confirmé les associations positives constatées au sein de la cohorte américaine NHANES.

Dans un contexte de pollution environnementale aux Antilles françaises, par des pesticides organochlorés, une étude cas-témoin a montré que les concentrations plasmatiques en chlordécone étaient associées positivement et de manière dose-dépendante à un risque augmenté de survenue du CaP (OR=1,77 ; IC 95%=1,21 – 1,58 pour le quatrième quartile *versus* le 1<sup>er</sup> quartile ;  $p$  de tendance=0,002) [Multigner et coll., 2010]. Cette association est modulée par la présence d'antécédents familiaux au 1<sup>er</sup> degré de CaP et par la présence de variants

(polymorphismes) du gène codant pour la chlordécone réductase. Cette enzyme hépatique réduit la fonction cétone du chlordécone en fonction alcool, permettant la glucuro-conjugaison de la molécule et son élimination par les voies biliaires dans la lumière intestinale [Molowa et coll., 1986a]. Les sujets exposés au chlordécone et porteurs de polymorphismes (rs3829125 et rs17134592 du gène AKR1C4) associés à une enzyme moins fonctionnelle présentent un risque plus élevé (OR=5,23 ; IC 95%=0,82–33,3) que les porteurs de variants associés à une enzyme pleinement fonctionnelle (OR=1,30 ; IC 95% =0,91–1,85). Une analyse ultérieure de ces données prenant compte d'une amélioration de la limite de détection du chlordécone dans le sang et du traitement des données manquantes par imputation multiple, ont confirmé l'association du chlordécone au cancer de la prostate (OR=1,65 ; IC 95%=1,09 – 2,48 pour le cinquième quintile *versus* le 1<sup>er</sup> quintile,  $p$  de tendance=0,01 [Emeville et coll. 2015]. La prise en compte d'autres polluants persistants tels que le Dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) ou les Polychlorobiphényles (PCBs) ne modifient pas les associations (OR = 1,64 ; IC95%= 1.09-2.47 et OR=1,70 ; IC95%= 1,12-2,56 pour le cinquième quintile *versus* le 1<sup>er</sup> quintile, respectivement;  $p$  de tendance=0,01 et 0,008 respectivement).

Toujours aux Antilles, Emeville et coll. [2015] ont étudié l'association entre l'exposition au DDE et le risque de CaP. Dans un modèle prenant en compte d'autres polluants (chlrodécone, PCBs), le DDE a été retrouvé significativement associé (OR = 1,53 ; IC95%= 1.02-2.30 pour le cinquième quintile *versus* le 1<sup>er</sup> quintile,  $p$  de tendance=0,01).

*b- Autres substances chimiques d'exposition*

Polychlorobiphényles (PCBs)

L'exposition aux Polychlorobiphényles (PCBs) a également fait l'objet de plusieurs études au regard du risque de survenue du CaP. Les PCBs sont des composés aromatiques chlorés fabriqués industriellement à partir de 1930 et regroupant 209 congénères. Leur production est arrêtée depuis les années 1980. Ils ont été utilisés pour leurs propriétés isolantes dans les transformateurs électriques et appareils hydrauliques. De ce fait, les expositions professionnelles se sont limitées principalement aux professionnels de l'industrie électrique. Tenant compte des propriétés physico-chimiques des PCBs – forte lipophilie et faible capacité de dégradation – ils se sont répandus et accumulés dans de nombreux compartiments de l'environnement y compris dans les denrées alimentaires. Il en résulte une contamination de la population générale.

Une étude réalisée auprès de 31068 employés du secteur électrique aux USA a observé un excès significatif de décès par CaP [Robinson et coll., 1999]. Ces résultats n'ont pas été confirmés quelques années plus tard par une étude cas-témoins niché dans une cohorte de 138905 hommes travailleurs de l'industrie électrique et exposé aux PCBs [Charles et coll., 2003]. Une récente analyse menée par Ruder et coll. [2014], réalisée auprès de 25062 travailleurs dans le secteur industriel aux Etats-Unis a montré une relation positive dose-effet entre exposition cumulée aux PCBs et risque de décès par CaP. Les auteurs d'une étude de cohorte américaine réalisée auprès de 2588 travailleurs de l'industrie électrique, considérés comme hautement exposé aux PCBs, ont montré un résultat similaire à la précédente. [Prince et coll., 2006].

Une étude cas-témoins menée par Ritchie [Ritchie et coll., 2003] et réalisée en population hospitalière composée de 58 cas de CaP et 99 témoins, a montré une relation significative pour le niveau d'exposition intermédiaire au PCB 180 (OR= 3,13 ; IC 95%=1,33 – 7,34) mais non significative pour la concentration la plus élevée. Ces mêmes auteurs, quelques années plus tard, ont montré un excès de risque significatif chez ceux qui présentaient les concentrations les plus élevées en PCBs, en particulier les PCBs modérément chlorés [Ritchie et coll., 2005]. Cette étude qui est une extension de la précédente étude cas-témoins [Ritchie et coll., 2003], a regroupé les PCBs en fonction de leurs propriétés chimiques et biologiques connues.

En Slovaquie, après une exposition environnementale aux PCBs provenant de la contamination d'un ancien site industriel, il a été observé une diminution de risque du CaP comparé à la population générale du pays (SIR=0,83; IC 95%=0,69-0,97) [Pavuk et coll., 2004]. Une étude suédoise portant sur 58 cas de CaP et 20 témoins, a observé une augmentation significative du risque chez les individus ayant un taux de PSA >16,5 ng/mL et le PCB 153 mesuré dans de la graisse abdominale [Hardell et coll., 2006]. Plus récemment, au sein de la cohorte japonaise JPHC (201 cas de CaP et 402 témoins) aucune association n'a été retrouvée entre l'exposition aux PCBs, mesurée dans le sang, et le risque de survenue du CaP [Sawada et coll., 2010].

Aux Antilles, l'exposition aux PCBs (représenté par le PCB 153, le plus fréquemment détecté et aux concentrations les plus élevées) a été retrouvée inversement associée au risque de survenue de cancer de la prostate et ce de manière dose dépendante (OR=0,30 IC95%=0,19-0,47 pour le cinquième quintile *versus* le premier quintile;  $p$  de tendance<0,001) [Emeville et coll. 2015]. Une étude

de type cas-témoins nichée au sein d'une cohorte en Norvege vient de conforter ces observations [Koutros S et coll. 2015] en montrant que les PCBs sont associés à un risque diminué de survenue de formes métastatiques de CaP.

### Bisphenol A (BPA)

Le bisphénol A (BPA) est un composé organique phénolique principalement utilisé comme monomère des résines époxyde présentes dans de nombreux produits (revêtements intérieurs des boîtes de conserves, canettes, papier thermo-sensibles, etc). Son utilisation généralisée fait que l'ensemble de la population est contaminée par cette substance. Le BPA présente des propriétés hormonales complexes (principalement estrogéniques) et son rôle éventuel dans la cancérogenèse prostatique a été fréquemment évoqué, en particulier dans les médias. Certains auteurs ont montré que l'exposition prénatale ou à l'âge adulte au BPA chez des rongeurs conduit à une augmentation du poids de la prostate correspondant à une hyperplasie prostatique [Chitra et coll., 2003 ; Herath et coll., 2004 ; Nagel et coll., 1997]. D'autres auteurs ont montré que l'exposition néonatale au BPA chez le rongeur, suivie d'une administration d'E2 plus de TT à 3 mois de vie post-natale, développent des lésions pré-néoplasiques de type PIN (Néoplasie Prostatique Intraépithéliale) sans l'apparition d'adénocarcinome de la prostate [Ho et coll., 2006 ; Prins et coll., 2011]. Ces travaux sont très controversés et aucune étude épidémiologique n'est venue à ce jour soutenir une implication du BPA dans la survenue du CaP.

## Cadmium et arsenic

Le cadmium, présent naturellement dans l'environnement (issu de la croûte terrestre), est également présent dans l'industrie. Il a été ou est toujours employé dans la fabrication de piles et de batteries, dans les industries métallurgiques (extraction de zinc, cuivre...) et dans l'élaboration des pesticides ou de cigarettes. L'exposition au cadmium peut se faire donc de façon professionnelle ou environnementale. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le cadmium et ses composés dans le groupe 1, cancérogènes avérés pour l'Homme. Plusieurs études ont été menées afin d'estimer l'association entre exposition au cadmium et ses composés et le CaP. Certaines rapportent un risque augmenté [Elghany et coll., 1990 ; Van der Gulden et coll. 1995; Ross et coll., 1987; West et coll. 1991], d'autres pas [Kjellström et coll. 1979; Armstrong et coll., 1985; Rooney et coll., 1993; Checkoway et coll., 1987; Platz et coll., 2002]. Les résultats sont tout aussi non concluants concernant le risque de décès par CaP [Li et coll., 2011 ; Elinder et coll., 1985; Järup et coll., 1998]. Une méta-analyse publiée en 2005 et portant sur 29 études épidémiologiques a conclu à un léger excès de risque non significatif de CaP (SMR=126 ; IC 95%=83 – 184) [Sahmoun et coll., 2005].

L'arsenic est un métalloïde distribué de façon ubiquitaire dans la nature. L'exposition à l'arsenic se fait par inhalation ou ingestion d'eau contaminée. Les premières études associant l'arsenic au CaP furent des études écologiques réalisées à Taiwan à la fin des années 1980 [Chen et coll., 1988; Chen & Wang, 1990; Wu et coll., 1989]. Ces études ont montré que les populations consommant de l'eau de puits avec de fortes teneurs en arsenic, présentaient un risque augmenté de décès par CaP. Une autre étude réalisée également à Taiwan en 1999, a confirmé ces résultats [Tsai et coll., 1999]. Une étude de cohorte réalisée chez les Mormons aux

Etats-Unis, a montré une association significative entre CaP et consommation d'eau contaminée par de l'arsenic (SMR=1,45 ; IC 95%=1,07 – 1,91) mais sans relation dose-effet [Lewis et coll., 1999]. L'exposition à l'arsenic a été calculée à partir du nombre d'années de résidence dans la communauté et de la concentration moyenne en l'arsenic dans l'eau. Une étude écologique australienne a rapporté une association entre les concentrations en arsenic des sols, des eaux et risque de survenue du CaP [Hinwood et coll., 1999]. Une corrélation positive entre concentration circulante en PSA et concentration plasmatique d'arsenic a été constatée par Szymańska-Chabowska et coll. [2004]. Cette étude a été menée chez des travailleurs d'une entreprise de fonderie, exposés aussi bien à l'arsenic qu'à d'autres métaux.

L'ensemble de ces résultats montrant l'association entre CaP et exposition à l'arsenic ont conduit le CIRC a classé l'arsenic comme un cancérigène avéré pour l'homme (groupe 1).

Finalement d'autres substances chimiques ont également été étudiées comme facteur de risque de survenu du CaP (HAP, trichloréthylène, benzène, huiles minérales) sans qu'aucune conclusion solide puisse en être déduite.

### c- Perturbateurs endocriniens

La notion de perturbateur endocrinien se réfère aux substances chimiques présentant des propriétés hormonales et susceptibles, du fait de ces propriétés, d'entraîner des effets délétères sur la santé. De nombreuses définitions ont été proposées telles que celle de *l'Environmental Protection Agency* des US « agent exogène qui interfère avec la production, relargage, transport, métabolisme, liaison,

action ou élimination des hormones responsables de la maintenance de l'homéostasie et de la régulation des processus du développement » ou de l'OMS « substance exogène, ou mélange, qui altère les fonctions du système endocrinien et, par conséquent, cause des effets adverses pour la santé dans un organisme intact, sa descendance, ou des sous-populations ». Les perturbateurs endocriniens ne correspondent pas à une catégorie de substances au regard de la nature des effets (comme cela est le cas pour les substances cancérigènes, neurotoxiques, reprotoxiques, etc) mais font plutôt référence à un mode ou mécanisme d'action. Ainsi par exemple, on suspecte que les propriétés hormonales du chlordécone, agoniste des récepteurs ER $\alpha$  et antagoniste des Er $\beta$  [Kuiper et coll. 1998 ; Lemaire et coll. 2006]. Leur stimulation favorise la prolifération cellulaire (récepteur  $\alpha$ ) ou l'inhibe (récepteur  $\beta$ ). L'interaction du chlordécone avec ces deux récepteurs exprimés dans la prostate humaine pourrait résulter dans une balance globale favorisant la prolifération cellulaire et donc le développement tumoral.

## 6.2.2 Facteurs de risques de récurrence après traitement localisé

La récurrence peut être biologique ou clinique.

La récurrence biologique se définit par une augmentation du taux PSA, confirmée par au moins deux dosages successifs, après un traitement local à visée curative. En fonction des modalités thérapeutiques le seuil appliqué n'est pas le même :

- après prostatectomie radicale, on parle de récurrence biologique après deux dosages successifs supérieurs à 0,2 ng/ml.
- après radiothérapie et curiethérapie, la récurrence biologique est définie par un dosage de PSA supérieur à Nadir + 2 ng/ml.
- après HIFU, on considère une récurrence biologique dès qu'il y a augmentation du PSA supérieur au Nadir.

La récurrence clinique est définie par la présence d'une localisation secondaire.

### 6.2.2.1 Facteurs de risque clinique et anatomopathologique

#### a- L'âge

Les patients âgés de plus de 65 ans présentent une augmentation du risque de récurrence après prostatectomie radicale. Cependant, en analyse multivariée en prenant en compte le PSA, le stade clinique et le score de Gleason, l'âge n'est plus associé à une augmentation du risque de manière significative [Barlow et coll., 2009].

#### b- Le toucher rectal

Les données du toucher rectal, surtout pour les tumeurs localement avancées (cT3), sont associées à un risque évolutif majoré après traitement local, en particulier la radiothérapie et la prostatectomie radicale [Spahn et coll, 2010].

#### c- Le PSA

La valeur du PSA initial et la cinétique du PSA (vélocité et temps de doublement) sont des facteurs indépendants de l'évolution de la maladie. La valeur initiale du PSA supérieure ou égale à 20 ng/ml est associée significativement à une augmentation du risque de récurrence après traitement local à visée curative et à un cancer plus agressif avec un score de Gleason plus élevé, et un stade clinique et pathologique plus avancé [Spahn et coll, 2010].

#### d- Le score de Gleason

La présence et le pourcentage de grade 4 ou 5 sur la pièce opératoire sont des facteurs prédictifs majeurs de la récurrence biologique après prostatectomie radicale [Menon et coll, 2010].

#### e- Le stade pathologique

L'analyse de la pièce de prostatectomie totale et des ganglions fournit des éléments pronostiques pour la gestion du risque de récurrence et la proposition d'éventuels traitements complémentaires : score de Gleason « chirurgical », stade pTNM et statut des limites d'exérèse. Un stade supérieur ou égal à pT3 augmente significativement le risque de récurrence [Menon et coll, 2010].

#### f- Les marges

En cas de limite d'exérèse positive après prostatectomie radicale, le risque de récurrence est fonction de sa taille linéaire. Il n'y a pas de différence significative en terme de récurrence pour les marges inférieures à 1 mm et celles inférieures à 3 mm. En revanche, au delà de 3 mm, on note une nette augmentation du risque de récurrence. En analyse multivariée, le score de Gleason supérieur à égal à 8 et la présence d'une marge chirurgicale envahie supérieure à 3 mm sont des facteurs indépendants de récurrence biologique [Ochiai et coll., 2008].

#### 6.2.2.2 Génétiques

##### a- GST

Les GSTs interviennent dans le métabolisme des carcinogènes. L'hyperméthylation de GSTP1, et de certains gènes fonctionnels impliqués dans la carcinogénèse tels que le récepteur aux androgènes et le gène suppresseur de tumeur sont associés au risque de récurrence après prostatectomie radicale. Deux études montrent que l'hyperméthylation de GSTP1 est associée à une augmentation significative du risque de récurrence biologique. Il existe également une association significative entre le polymorphisme GSTM1 *null* et le risque de récurrence biologique [Cotignola et coll. 2013 ; Chen et coll. 2013].

##### b- BCAR 1

Breast Cancer Antiestrogen Resistance 1 (BCAR 1), est un facteur de risque indépendant de récurrence biologique après prostatectomie radicale en particulier pour les cancers à faible risque [Fromont et coll., 2012].

c- TMPRSS2 / ERG

La fusion des gènes TMPRSS2 et ERG est surexprimée chez les patients atteints de cancer de la prostate. Ils sont impliqués dans la régulation des androgènes. Son expression a été étudiée aux différents stades d'évolution du cancer. Chez les caucasiens, plus le stade de la maladie est avancé plus le gène est exprimé. Toutefois quand il est présent au stade clinique localisé, par conséquent chez les patients qui ont bénéficié d'une prostatectomie radicale, le délai de récurrence est plus important. ERG est moins exprimé chez les Afro Caribéens par rapport aux caucasiens. Par extrapolation on peut penser que les Afro Caribéens pourraient récidiver plus précocement car ils expriment peu ce gène [Taris et coll., 2014].

d- Hyperméthylation de l'ADN

Quelques études, ont montré l'intérêt de l'utilisation des marqueurs de méthylation de l'ADN pour prédire la récurrence biologique après prostatectomie radicale [Banez et coll., 2010]. Les marqueurs C1orf114, ADHB9 et HOXD3 sont associés à une augmentation du risque de récurrence biologique lorsqu'ils sont exprimés [Haldrup et coll., 2013 et Stott-Miller et coll., 2014].

e- UGT1

UGT1 est impliqué dans le métabolisme des oestrogènes. La présence des variants UGT1A10, UGT1A9 et UGT1A6 est associée à une augmentation significative du risque de récurrence biologique après prostatectomie radicale en population caucasienne. De plus, on observe une augmentation du taux

d'androstédione circulant ce qui modifie l'exposition hormonale [Laverdiere et coll., 2015].

*f- 8p24*

Les altérations génomiques qui concernent la région 8p24 sont fréquemment retrouvées chez les patients atteints de cancer de la prostate. Associées à l'oncogène MYC, ces altérations constituent un facteur prédictif de récurrence biologique après prostatectomie radicale, d'autant plus que leur expression est plus fréquente pour les tumeurs de haut grade [Fromont et coll., 2013].

6.2.2.3 Environnementaux

*a- Tabac*

Le tabac est associé à une augmentation du risque de récurrence et d'apparition de métastases. De même, la résistance à la castration est 2,5 fois plus importante chez les fumeurs. Quelques hypothèses ont été émises pour expliquer ce constat : la néoangiogenèse favorisée par l'hypoxie provoquée par le tabac, la mutation des gènes K-RAs et p-53 et une augmentation des processus inflammatoires secondaires à une défaillance du système immunitaire avec une diminution des lymphocytes T [Moreira et coll., 2014].

### b- Alimentation

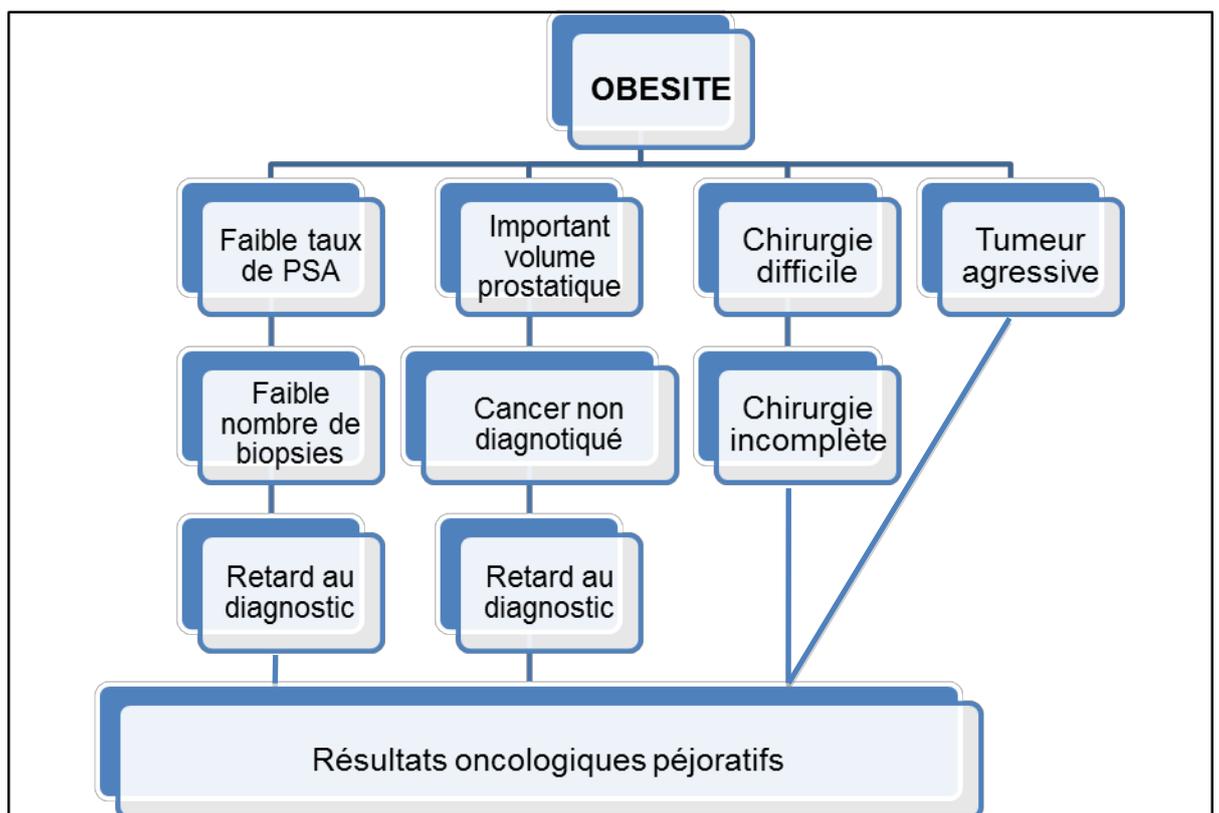
Un apport alimentaire riche en folate ou vitamine B9 serait responsable d'une diminution du taux de PSA et de récurrence biologique. On retrouve l'acide folique essentiellement dans les céréales, les haricots, la viande rouge, certains légumes et l'œuf [Moreira et coll., 2013].

#### 6.2.2.4 L'obésité

Certains auteurs (Bonn et al, 2014) ont montré que l'obésité augmente le taux de mortalité globale et spécifique et diminue la survie sans progression après prostatectomie radicale.

Ces données résultent de l'interaction de multiples facteurs engendrés par l'obésité (Figure 5).

**Figure 5. Conséquences de l'obésité sur les résultats oncologiques**



Source : Buschemeyer WC, Freeland SJ, Obesity and prostate cancer : Epidemiology and clinical implications. Eur Urol, 2007 ; 52 : 331-343.

Plusieurs études récentes suggèrent que l'obésité est responsable d'une diminution des tumeurs de bas grade mais une augmentation des tumeurs de haut grade [Gong et coll, 2007]. Ce constat est multifactoriel. Une des raisons, pourrait être la difficulté à faire un diagnostic chez les patients obèses à cause d'un taux de PSA plus faible, volume prostatique plus important. Le retard au diagnostic entraîne une découverte à un stade plus avancé de la maladie. D'autre part la proportion de patients obèses est plus importante chez les sujets défavorisés qui ne bénéficient pas d'un accès aux soins optimal. Toutes ces observations entraînent des biais de détection.

D'autres hypothèses ont été proposées pour expliquer la présence de cancer de prostate plus agressive chez les patients obèses :

- une mauvaise régulation hormonale avec une augmentation des oestrogènes et de leurs métabolites et une augmentation du taux de leptine et d'adiponectine.
- un processus inflammatoire chronique.
- une résistance à l'insuline favorisant le diabète
- un régime alimentaire non équilibré, riche en graisse et boissons sucrées.

## C. Contexte Antillais

### 1. Généralités

Les Antilles françaises sont situées dans la mer de la Caraïbe et constituées par l'archipel de la Guadeloupe et l'île de la Martinique. L'île principale de la Guadeloupe et la Martinique sont distantes de 170 km et séparées l'une de l'autre par l'île de la Dominique.

La Guadeloupe (**Figure 6**) est un département français de 1628km<sup>2</sup> et comprend 5 îles. L'île principale ou Guadeloupe « continentale » (superficie de 1434 km<sup>2</sup>) est constituée de la Basse-Terre et de la Grande-Terre, deux îles séparées par un mince bras de mer, la rivière Salée. La Basse-Terre, montagneuse et recouverte d'une forêt tropicale, est située au Sud-Ouest et elle est dominée par la Soufrière, volcan toujours en activité et qui culmine à 1467 m. La Grande-Terre, située au Nord-Est, est plate et d'origine corallienne. Les autres îles (dépendances) sont formées par les Saintes, Marie-Galante et la Désirade pour une superficie de 194 km<sup>2</sup>. Au 1<sup>er</sup> janvier 2011, la Guadeloupe comptait 404635 habitants [INSEE]. Les « îles du Nord », Saint-Martin et Saint-Barthélemy, situées à respectivement 260 et 230 km au nord de la Guadeloupe, sont depuis le 15 juillet 2007 des collectivités d'Outre-Mer. La Martinique (**Figure 7**) est une île unique qui s'étend sur 1128 km<sup>2</sup>. D'origine volcanique, elle se caractérise par un relief varié alliant forêt tropicale au Nord et aridité au Sud. Le point culminant est son volcan –la montagne Pelée– avec une hauteur de 1397 m. L'île de la Martinique comptait 392300 habitants au 1<sup>er</sup> janvier 2011 [INSEE].

La population de la Guadeloupe et de la Martinique est à plus de 90% originaire de l'Afrique sub-saharienne, conséquence de la période coloniale entre le

17<sup>ème</sup> et le milieu du 19<sup>ème</sup> siècle avec la déportation des populations d'Afrique de l'Ouest et Centrale dans la Caraïbe. Le reste de la population est d'origine Indienne (arrivée au 19<sup>ème</sup> siècle), Caucasienne (17<sup>ème</sup> – 20<sup>ème</sup>), du Moyen-Orient (20<sup>ème</sup>) et Chinoise (20<sup>ème</sup>).

**Figure 6**  
**Département de la Guadeloupe**



**Figure 7**  
**Département de la Martinique**



L'agriculture, autrefois principal moteur économique des Antilles françaises, a été progressivement remplacée par d'autres secteurs d'activité tel que le commerce, le BTP, le tourisme, l'industrie et l'administration publique. L'économie agricole, qui reste néanmoins importante, repose principalement sur la production de la banane et de la canne à sucre. Elle se tourne progressivement vers des filières de

diversification telle que l'élevage, la floriculture et les cultures maraichères. L'emploi dans les deux îles, est marqué par la prédominance du secteur tertiaire. La difficile situation économique des Antilles françaises se traduit par des taux de chômage élevés (22,9% et 21% en 2012 respectivement pour la Guadeloupe et la Martinique).

## 2. Le Cancer aux Antilles

La présence d'un registre général du cancer en Martinique depuis 1983, et en Guadeloupe depuis 2008, permet de disposer d'une vision assez précise de l'incidence des différentes pathologies tumorales dans ces départements. Globalement, qu'il s'agisse de la Guadeloupe ou de la Martinique, l'incidence globale du cancer est inférieure à celle constatée en France métropolitaine [BVS Cire Antilles-Guyane, 2013; Binder-Foucard et coll., 2013]. Cela est en grande partie expliqué par la faible incidence des cancers dépendant du tabac (poumon en particulier) en lien avec le faible tabagisme de la population Antillaise. Bien qu'une plus faible incidence soit également observée pour la plupart des types de cancers, il existe quelques exceptions qui concernent le cancer du col utérin (en lien avec la prévalence élevée du *papilloma virus*), de l'estomac (en lien probable avec les modes de conservation des denrées alimentaires qui prévalaient au cours des décennies précédentes) et, notamment, le CaP. Tout comme pour l'incidence, les données de mortalité montrent un taux global de décès par cancer inférieur à celui observé en France métropolitaine, à l'exception des cancers du col utérin, estomac et prostate qui présentent des taux de mortalité plus élevés. Concernant le cancer du sein, bien que son incidence globale soit inférieure à celle constatée en France métropolitaine, il se caractérise par une incidence élevée des formes pré-ménopausées [Kadhel et coll., 2009 ; Kadhel & Multigner, 2014]. Cela est observé, d'une manière générale, parmi les populations Africaines dans le monde. Pour

certaines cancers, en particulier le colorectal, l'incidence est en constante progression, ce qui est expliqué par les campagnes de dépistage organisé mais aussi par l'évolution des habitudes alimentaires, en particulier le passage d'une alimentation dite traditionnelle (riche en poissons, en fruits et légumes) vers une alimentation de type occidentale plus riches en viandes et en graisses animales.

### 3. Le Cancer de la prostate

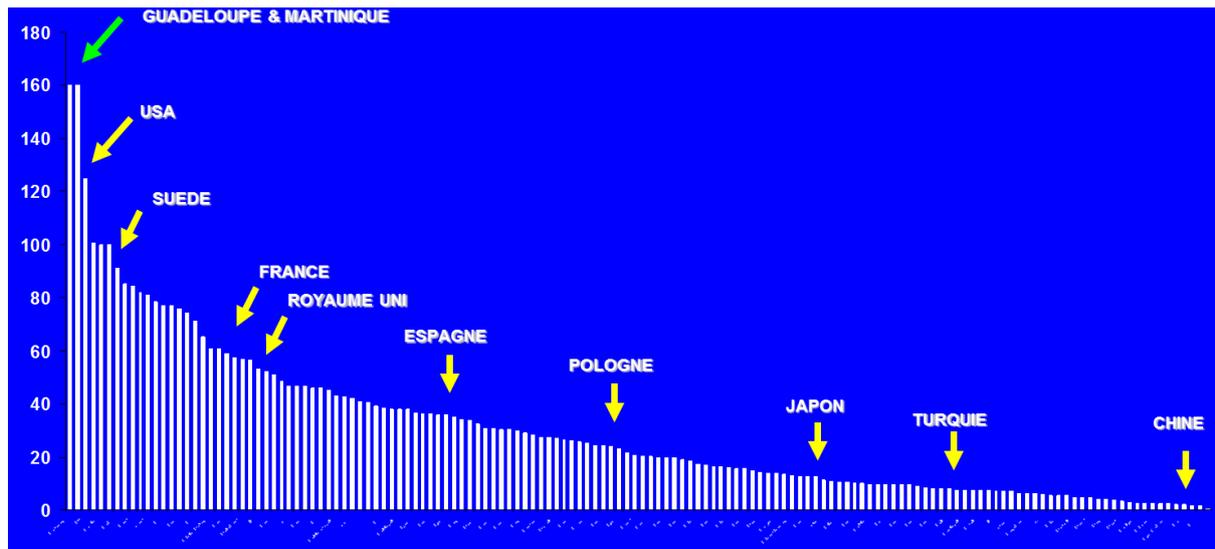
#### 3.1 Incidence et Mortalité

Les premières données concernant l'incidence du CaP aux Antilles proviennent du registre général de la Martinique. En Guadeloupe, les premières données ont été rapportées en 2005 [Mallick et coll., 2005] et par la suite par le registre de la Guadeloupe à partir de 2008. L'incidence estimée en Guadeloupe et en Martinique pour la période 2008-2010 était de 180,0 et de 163,7  $\times 10^5$  pa respectivement, alors que celle constatée en France métropolitaine à la même période était estimée entre 53,3 et 113,4  $\times 10^5$  pa selon les régions de France. La mortalité par cancer aux Antilles est généralement plus faible, hormis pour le CaP avec un taux de mortalité 4 fois plus élevé que celui de la France métropolitaine (27.4 contre 6.4  $\times 10^5$  pa).

Si l'on considère la Guadeloupe et la Martinique non plus comme des départements français, mais comme des territoires à part entière, l'incidence du CaP apparaît comme la plus élevée au Monde (**Figure 8**). Bien que l'incidence de la maladie aux Antilles soit du même ordre de grandeur que celles constatées parmi les populations Afro-Américaines et Afro-Caribéennes résidentes au Royaume Uni [Siegel et coll., 2013; Ben-Shlomo et coll., 2008], lorsque l'on considère ces territoires, le groupe africain est minoritaire. De ce fait, les moyennes nationales se

retrouvent être inférieures à celles de la Guadeloupe et de la Martinique où la population d'origine Africaine est largement majoritaire.

**Figure 8**  
**Incidences standardisées du cancer de la prostate dans les différents Etats du Monde et en Guadeloupe et en Martinique**



### 3.2 Facteurs de risque

Lorsque l'on évoque les raisons pouvant être à l'origine d'une fréquence élevée du CaP aux Antilles, on doit se référer à ce qui est connu ou suspecté en termes de facteurs de risque présents dans la population. Parmi ces facteurs, on peut mettre en avant :

- a) une population vieillissante avec une espérance de vie élevée
- b) des origines ethno-géographiques Africaines (sub-sahariennes) pour la majorité de la population (~90 %), conséquence de la traite des esclaves et de la déportation des populations provenant d'Afrique de l'Ouest et Centrale vers la Caraïbe
- c) un libre accès aux soins facilité par le régime de la sécurité sociale française

d) un développement du diagnostic précoce individuel du CaP.

A ces facteurs, s'ajoutent vraisemblablement des facteurs suspectés pour le CaP et qui présentent une certaine pertinence tenant compte du contexte Antillais :

a) L'alimentation. Les populations antillaises se caractérisent par une évolution (transition) progressive des comportements alimentaires, d'une alimentation traditionnelle riche en fruits, légumes et poissons vers une alimentation dite occidentale riche en matières grasses animales. Notons toutefois que la consommation de produits laitiers comme facteur de risque ne peut pas, en première approche, être évoqué tenant compte de la traditionnelle faible consommation de ces produits. Dans le même ordre d'idée, des déficits en Vitamine D, évoqués comme facteurs de risque du fait d'un faible ensoleillement, ne devraient pas jouer un rôle majeur dans des territoires tropicaux à fort ensoleillement.

b) Les pesticides. Les activités agricoles aux Antilles, en particulier celle de la banane, ont conduit à un usage intensif de pesticides, afin de neutraliser le développement des nuisances parasitaires favorisées par le climat tropical, chaud et humide. Ces usages ont entraînés des contaminations de la population, et en particulier au chlordécone.

#### **4. Les pesticides aux Antilles**

Dès les années 1950, plusieurs insecticides organochlorés ont été utilisés aux Antilles : l'HCH technique (mélange des isomères a, b et g), l'aldrine et la dieldrine. Avec le développement de la culture bananière (années 1970) et l'apparition de résistances aux molécules employées, le chlordécone, un autre insecticide organochloré, a été introduit en 1973 et intensément employé jusqu'en 1993. De par ses caractéristiques physico-chimiques et sa structure chimique, le chlordécone est

fortement retenu dans les sols avec une très faible capacité (presque nulle) de dégradation biotique ou abiotique. De 1977 à 1980, divers travaux ont rapporté la pollution des sols mais aussi la contamination de la faune sauvage terrestre et aquatique par le chlordécone [Snegaroff, 1977; Kermarrek, 1980]. Néanmoins, les campagnes des mesures réglementaires des pesticides, dans le cadre du suivi de la qualité des eaux dès la fin des années 1980, ne se sont jamais attelées à rechercher les pesticides organochlorés. Ce n'est qu'à partir de 1999 que la recherche et l'identification des organochlorés dans les eaux de consommation aux Antilles a mis au grand jour l'étendue de la pollution des milieux par ces produits et en particulier par le chlordécone [DSDS, 2002; Bellec & Godard, 2002]. Des données ultérieures [Dubuisson et coll., 2007] ont montré une large contamination, essentiellement par le chlordécone, des denrées alimentaires, végétales et animales (eaux douces, eaux marines du littoral) laissant préjuger d'une contamination de la population. Plusieurs travaux ont montré que la population antillaise, de tout âge et de tout sexe, est effectivement contaminée par le chlordécone [Guldner et coll., 2010; Multigner et coll., 2010; Dallaire et coll., 2012].

Le potentiel toxique du chlordécone a été établi sur la base de nombreuses études toxicologiques mais aussi à partir d'observations humaines suite à l'exposition industrielle qui a eu lieu à Hopewell (Virginie, USA) au milieu des années 1970. A des doses élevées d'exposition, le chlordécone est à l'origine chez l'Homme d'un syndrome neurotoxique spécifique dénommée *Képone Syndrome* [Cohn et coll., 1978; Cannon et coll., 1978]. Les études expérimentales chez l'animal ont également montré une toxicité foétale et développementale (particulièrement neuro-développemental) ainsi qu'un potentiel cancérigène qui se manifeste par la survenue de tumeurs hépatiques chez le rat et la souris [Reuber, 1978]. Le chlordécone a été

classé cancérigène possible pour l'Homme (2b) par le CIRC [IARC, 1979]. Certains de ces effets (tumoraux ou non tumoraux) se caractérisent par un dimorphisme sexuel rejoignant ainsi les nombreuses observations, *in vivo* et *in vitro*, soulignant les propriétés hormonales estrogéniques du chlordécone [Eroschenko & Wilson, 1975; Eroschenko, 1981; Eroschenko & Palmiter, 1980; Palmiter & Muvihill, 1978; Bulger et coll., 1979]. Le chlordécone se fixe aux ERs, avec un effet agoniste vis-à-vis de ER $\alpha$  et antagoniste vis-à-vis de ER $\beta$  [Kuiper et coll, 1998; Lemaire et coll., 2006]. Le chlordécone présente également la capacité de se lier au récepteur à la progestérone [Vonier et coll, 1996] et au *pregnane X receptor* [Lee et coll., 2008].

## **II. OBJECTIFS**

Cette thèse s'inscrit en grande partie dans la continuité de l'étude cas-témoins KARUPROSTATE réalisée en population générale en Guadeloupe et dont l'objectif général est l'identification de facteurs de risque, environnementaux et génétiques, de survenue et de récurrence du CaP.

L'étude KARUPROSTATE présente un certain nombre de particularités tenant compte du lieu où elle s'est déroulée et de la population concernée. Elle a été réalisée dans un territoire insulaire où la population bénéficie d'un libre accès aux soins et d'une prise en charge adaptée du CaP. Pour ces raisons, la population est assimilable, au sens épidémiologique du terme, à une population « captive » avec un flux de départs et d'arrivées réduit mais aussi de fuites sanitaires limitées. La population est majoritairement d'origine Africaine et présente une incidence particulièrement élevée de CaP, ce qui facilite ainsi l'identification de facteurs de risque pertinents pour la maladie. La population est particulièrement concernée par l'usage des pesticides dont certains sont réputés être des « perturbateurs endocriniens ».

Tenant compte que l'immense majorité des études réalisées parmi des populations Africaines, considérées à juste titre à haut risque de CaP, se sont déroulées aux USA parmi le groupe minoritaire Afro-Américain, l'étude KARUPROSTATE représente une opportunité d'améliorer la connaissance de la maladie dans un groupe à risque élevé mais dans d'autres circonstances sociales, économiques et environnementales.

Les premiers résultats issus de l'étude KARUPROSTATE ont montré que dans la population Guadeloupéenne : a) l'exposition au chlordécone, un pesticide possédant des propriétés hormonales estrogéniques, est associée significativement à un risque augmenté de survenue du CaP [Multigner et coll., 2010] ; b) le profil

hormonal stéroïdien périphérique diffère de manière significative de celui observé chez des adultes Caucasiens de même distribution d'âge [Giton et coll., 2011] ; c) que les porteurs homozygotes d'une délétion des gènes codants pour les GSTM1 et GSTT1, comparés aux porteurs de ces gènes (homozygotes ou hétérozygotes), présentent un risque significativement diminué de survenue de CaP [Mallick et coll., 2007; Taioli et coll., 2011].

## Objectifs

Le traitement et l'analyse statistique des données issues de l'étude KARUPROSTATE au cours de cette thèse d'atteindre les objectifs suivants :

- Estimer les associations des polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme des estrogènes (*CYP1B1*, *CYP17*, *CYP19*, *COMT* et *UGT1A1*) et le risque de survenue du CaP.
- Estimer l'association entre le nombre de copies (*Copy Number Variation*) des gènes GSTM1 et GSTT1 et le risque de survenue du CaP.
- Identifier les déterminants clinique et anatomopathologique de la récurrence biologique après prostatectomie radicale
- Estimer les associations entre l'exposition à des polluants persistents organochlorés (chlrodécone, DDE, PCBs) et la récurrence biologique du cancer de la prostate après prostatectomie radicale.

### **III. MATERIELS ET METHODE**

## **A. Population d'étude**

### **1. Population Guadeloupéenne**

Les données utilisées dans ce travail proviennent principalement de l'étude cas - témoins KARUPROSTATE. Au cours de la période 2004 - 2007, 709 cas et 722 témoins ont été inclus.

#### **1.1. Recrutement des sujets**

##### **1.1.1. Cas**

Les cas sont les hommes dont le diagnostic d'adénocarcinome prostatique a été confirmé histologiquement. Le recrutement s'est effectué parmi les cas incidents diagnostiqués dans les services d'urologie du secteur publique (CHU de Pointe-à-Pitre) et privé (clinique Saint-Pierre de Basse-Terre) de la Guadeloupe. Selon les données estimées d'incidence du CaP, ces centres couvraient approximativement 80 % des cas incidents annuels sur le territoire d'étude.

##### **1.1.2 Témoins**

Les témoins sont les individus dont l'absence de cancer de la prostate a été estimée sur la base de l'absence de signes cliniques évocateurs de la maladie, à savoir un toucher rectal strictement normal et un taux d'antigène prostatique (PSA) dans le sang inférieur au 75ème percentile de la distribution des valeurs de PSA en fonction de l'âge constaté dans une population noire américaine de référence sans cancer de la prostate [Morgan et coll., 1996]. Les témoins ont été recrutés parmi les hommes de plus de 45 ans consultant le Centre d'Examens de Santé (CES) de la Guadeloupe dans le cadre d'un bilan de santé gratuit entre janvier 2005 et décembre 2006. Chaque année, un échantillon de la population générale (de plus de 14 ans),

stratifié par sexe et tranche d'âge, est tiré au sort parmi les inscrits à la Sécurité Sociale et convoqué au CES.

## **1.2 Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion communs aux cas et aux témoins étaient : avoir une résidence principale en Guadeloupe continentale (Basse-Terre, Grande - Terre) ou insulaire (Les Saintes, Marie-Galante, le Désirade) à l'exclusion de Saint Martin et Saint Barthélémy; des origines ethno-géographiques caribéennes d'ascendance africaine sur la base de parents nés dans une île caribéenne (Guadeloupe, Martinique ou autre île de la Caraïbe) dont la population est majoritairement originaire de l'Afrique sub-saharienne.

## **1.3 Critères d'exclusion**

Les principaux critères d'exclusion (cas et témoins) étaient la présence d'antécédents de pathologies tumorales (sauf CaP pour les cas) ou d'antécédents de traitements hormonaux incluant les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ RD.

## **1.4 Informations collectées**

Pour chaque individu, les informations ont été recueillies auprès des volontaires, cas et témoins, au moyen d'un questionnaire structuré lors d'un entretien individuel avec un personnel de santé (infirmières). Les données médicales ont été recueillies par le médecin traitant (pour les cas) ou par le médecin accueillant les participants aux examens de santé (témoins). Les informations portaient sur les

variables sociodémographiques (date de naissance, lieu de naissance, lieux de naissance des parents, lieu de résidence actuelle et passé, niveau de scolarité, professions au cours de la vie), le style de vie (consommation de tabac et d'alcool), les activités professionnelles, les antécédents médicaux personnels (urologiques, infectieuses et endocrines), les antécédents médicaux familiaux (pathologies cancéreuses) et les données cliniques (toucher rectal, dosage de PSA, antécédents de diagnostic précoce individuel de CaP par le dosage du PSA). Des mesures anthropométriques ont été réalisées (taille, poids, tour de taille, tour de hanche). Pour les cas, des données ont été également recueillies portant sur le stade clinique, le score de Gleason (obtenu suite à une biopsie ou à une résection trans-urétrale de la prostate).

### **1.5 Prélèvements**

Chaque sujet s'est vu proposer un prélèvement de sang veineux périphérique. Ce prélèvement a permis pour chacun d'entre eux la préparation et la conservation (à  $-80^{\circ}$ ) de sérum, plasma et de sang total. De plus, une fraction de sang total a permis la préparation extemporanée d'ADN génomique lymphocytaire.

### **1.6 Suivi des cas traités par prostatectomie radicale au CHU**

Les patients qui ont bénéficié d'une prostatectomie radicale ont un suivi minimum de 10 ans. Ils sont revus à 2 mois après la chirurgie, puis à 3 mois puis tous les 6 mois pendant les 2 premières années puis annuellement. A chaque visite, ils sont examinés et interrogés par rapport aux troubles fonctionnels (incontinence, dysfonction érectile) et munis du taux de PSA.

## 2. Population Congolaise

Dans le cadre d'une collaboration avec les cliniques urologiques universitaires de Kinshasa (République Démocratique du Congo), une étude cas-témoins a été mise en place à Kinshasa. Contrairement à l'étude KARUPROSTATE, réalisée en population générale, l'étude congolaise a été réalisée parmi une population consultante (cas –témoins hospitaliers).

### 2.1 Cas

Les cas sont les hommes dont le diagnostic d'adénocarcinome prostatique a été confirmé histologiquement. Le recrutement a été effectué parmi les cas incidents consultants et diagnostiqués au sein de la Clinique Universitaire de Kinshasa et par l'un des praticiens. Entre le 1<sup>er</sup> Juin 2004 et le 31 décembre 2007, 168 cas de CaP ont été identifiés. Parmi eux aucun n'a refusé mais 6 ne correspondaient pas aux critères d'inclusion (voir ci-dessous). Au total 162 cas ont été inclus.

### 2.2 Témoins

Le groupe témoin a été initialement défini comme étant des hommes sans CaP. L'absence de CaP a été estimée sur la base d'un toucher rectal normal et d'un taux sérique de PSA dans le sang inférieur au 75<sup>ème</sup> percentile de la distribution des valeurs de PSA en fonction de l'âge constaté dans une population noire-américaine de référence sans CaP [Morgan coll., 1996]. Le recrutement des témoins s'est effectué parmi les hommes de plus de 45 ans consultant pour un dépistage précoce individuel de CaP au cours de la même période que les cas. 152 hommes âgés de 45 ans ou plus ont été sollicités. Parmi eux, aucun n'a refusé, 2 n'ont pas été inclus dans l'étude pour dossier incomplet et 6 pour des critères d'inclusion non respectés. 144 hommes ont ainsi été finalement inclus comme témoins.

### **3. Cohorte de patients opérés par prostatectomie**

Entre 2001 et 2011, tous les patients qui ont bénéficié d'une prostatectomie radicale quelque le mode opératoire, sont enregistrés de manière consécutive. Ces patients présentent tous un adénocarcinome de prostate localisé et non bénéficié d'aucun autre traitement en préopératoire.

Les données cliniques (l'âge, le poids, la taille, le diabète, l'hypertension artérielle, le stade clinique, les taux de PSA pré et post opératoire), histologiques (les scores de Gleason sur les biopsies et sur la pièce opératoire, le pourcentage de longueur de biopsies positives, le stade pathologique, la présence de marges positives) et opératoires (modalité opératoire, les pertes sanguines) ont été enregistrées dans une base de donnée en temps réel.

## **B. Analyse des polymorphismes**

### **1. Préparation de l'ADN génomique**

L'ADN génomique a été obtenu pour 1294 sujets (cas et témoins confondus) à partir de leucocytes.

L'extraction d'ADN à partir des leucocytes s'effectue de la façon suivante :

- Prélèvement de 2 ml de sang prélevé sur tube EDTA.
- Ajout de 15 ml de NaCl à 9 ‰, puis centrifugation de la solution et aspiration du surnageant afin d'éliminer les protéines plasmatiques.
- Lyse des globules rouges à l'aide d'une solution hypotonique (20 mM Tris-HCl pH 7,5 ; 5 mM MgCl<sub>2</sub>), puis centrifugation.

- Extraction du surnageant et incubation une nuit à 37°C dans une solution comprenant : 1 ml de SLB (10 mM Tris-HCl pH 7,5 ; 10 mM EDTA pH 8 ; 0,2% SDS (sodium dodécyl sulfate), 61 mM NaCl), 80 µL de SDS à 10% et 60 µL de protéinase K à 10 mg/ml.
- Précipitation de l'ADN en ajoutant 2 ml d'isopropanol et remise en suspension de la méduse formée dans une solution tampon 10 mM Tris-HCl pH 7,5 / 1mM EDTA.
- Conservation des échantillons à + 4°C ou à – 20°C.

## 2. Dosage de l'ADN

La qualité de l'ADN obtenu a pu être vérifiée par un test qualitatif en spectrophotométrie (Cary 50 BIO®). L'absorption de 10 µl d'un prélèvement d'ADN dilué dans 500 µl d'eau a été mesurée à une longueur d'onde  $\lambda=260$  nm et  $\lambda=280$  nm.

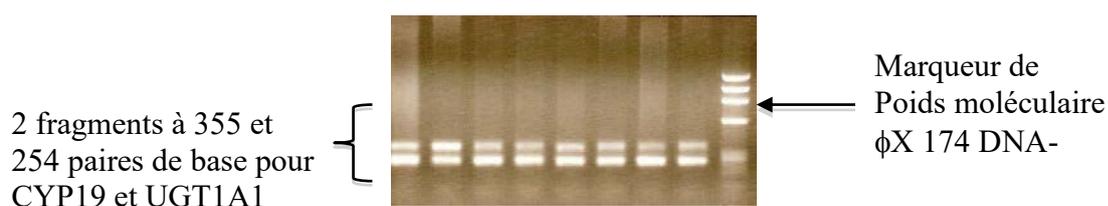
Un rapport OD260/OD280 de 2 indique une purification efficace de l'ADN.

En présence de marqueurs de haut poids moléculaire ( $\lambda$ HindIII), une migration par électrophorèse sur gel d'agarose à 0,7% de 3 µl d'ADN avec 7 µl d'eau et de 2 µl d'une solution de dépôt contenant 0,25% de bromophénol et 30% de glycérol a également permis de vérifier la qualité de l'ADN. Un ADN d'une taille supérieure à 23 kpb était jugé de bonne qualité.

### 3. Technique d'Amplification in vitro (PCR) et identification des variants génétiques

Les génotypes correspondant à chacune des régions de l'ADN étudiées ont été analysés essentiellement par la technique d'amplification in vitro de l'ADN ou PCR. Les produits d'amplification ont été visualisés après électrophorèse sur gel d'agarose à 2%, coloration au bromure d'éthidium et exposition aux rayons ultraviolets.

**Figure 9 : Électrophorèse de produits de PCR**



### 4. Description et méthode d'analyse des oesrogènes

Deux séries de PCR multiplex sont réalisées en fonction des gènes étudiés : une première série pour CYP17 (rs743752), CYP1B1 (rs1056836) et COMT (rs4680) pour lesquels les polymorphismes étudiés sont des SNPs, une seconde pour CYP19 et UGT1A1 pour lesquels il s'agit de polymorphismes de répétitions de nucléotides. Le génotypage des loci CYP17, CYP1B1 et COMT est effectué selon la méthode dite de « SNaPshot », celui des gènes CYP19 (rs60271534) et UGT1A1 (\*28), par analyse de la taille des produits de PCR à l'aide d'un séquenceur automatique d'ADN.

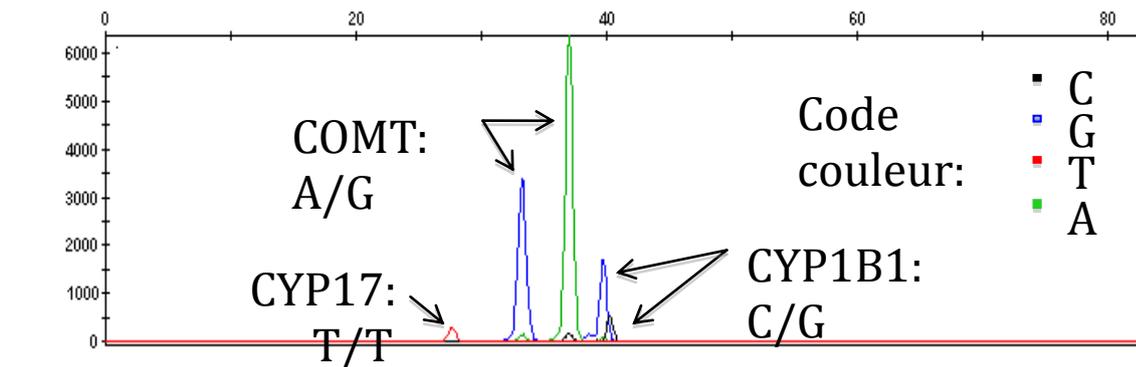
#### **4.1 La méthode d'analyse dite « SNaPshot »**

La méthode d'analyse dite « SNaPshot » permet d'étudier des mutations ponctuelles. On réalise tout d'abord une PCR multiplex qui est purifiée par l'ExoSAP-IT® afin de se débarrasser des amorces et des dNTP en excès. L'ExoSAP-IT® est le mélange d'une exonucléase I et de la SAP (Shrimp Alkaline Phosphate). Puis, on ajoute des amorces de tailles différentes et dont les extrémités 3' sont situées en amont des SNPs étudiés. L'extension d'une base est effectuée en présence de ddNTP marqués par des fluorochromes différents. Enfin, les produits d'extension sont analysés par migration sur un séquenceur automatique d'ADN en y ajoutant des marqueurs de poids moléculaire fluorescents après l'élimination des ddNTP en excès par la SAP.

#### **4.2 Lecture des produits d'extension**

L'analyse au séquenceur permet de déterminer le typage allélique pour chaque gène en fonction du sens de lecture. La lecture sur le séquenceur s'effectue de la gauche vers la droite. Pour chacun des variants, on obtient un ou deux pics selon son statut homozygote ou hétérozygote et à chaque couleur de pic correspond une base selon le code couleur prédéfini.

**Figure 10: Un exemple de fluorogramme de SNaPshot**



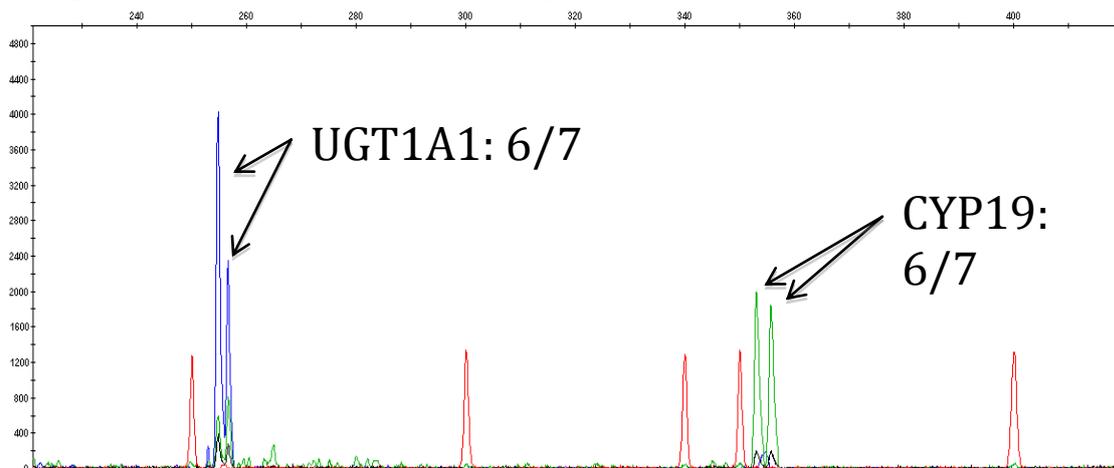
#### 4.1.1 Détermination des polymorphismes de taille

On réalise tout d'abord une PCR multiplex à l'aide de couples d'amorces dont l'une des amorces est marquée avec un fluorochrome. Puis, une migration des produits de PCR sur gel d'agarose nous permet d'ajuster la quantité de matrice à considérer pour la préparation du mélange d'analyse auquel on ajoute un marqueur de poids moléculaire fluorescent. La migration est effectuée sur un séquenceur automatique d'ADN.

#### 4.3 Méthode de lecture pour les polymorphismes de taille

L'analyse de la taille et de la fluorescence associées aux amplicons permet de déterminer le génotype des sujets pour les 2 gènes étudiés dans le cadre des polymorphismes de taille.

**Figure 11: Un exemple de fluorogramme de polymorphisme de taille**



#### 4.4 Séquençage des fragments d'ADN

Cette technique nous a permis de confirmer, pour chacun des gènes étudiés, la taille des fragments amplifiés en fonction du nombre de répétitions. Seuls des patients homozygotes pour chaque locus ont été séquencés.

### 5. Analyse des GST

Le nombre de copies de GSTM1 et GSTT1 sont déterminés par la technique de Taqman exploitée par Applied Biosystems (Foster City, CA, USA). Il s'agit d'une PCR en temps réel utilisant une amorce spécifique (6-carboxyfluoresceine) 6-FAM-MGB, des sondes spécifiques Hs01731033\_cn pour GSTT1 et Hs02595872\_cn pour GSTM1 et des amorces spécifiques pour la RNase P gène et une sonde de référence VIC-TAMARA. Tous les échantillons ont été analysés de la même façon, par PCR en aveugle par rapport au statut cas ou témoins des sujets. 50 ng d'ADN génomique ont été utilisés pour analyser les échantillons en triplon.

Les échantillons qui contiennent 0 à 2 copies de GSTT1 et GSTM1 confirmé par la technique de Taqman sont inclus sur la plateforme de génotypage pour un contrôle

interne de qualité. Le logiciel « CopyCaller est utilisé pour quantifier exactement le nombre de copies de chaque échantillon.

20% des échantillons, sélectionnés au hasard, ont bénéficié d'une 2<sup>e</sup> analyse afin de réviser la qualité d'analyse. On retrouve une concordance des résultats dans 98% des cas pour GSTT1 et GSTM1. Les résultats discordants au nombre de 5 ont été exclus. Par ailleurs, tous les résultats avec plus de 2 copies de GSTT1 et GSTM1 ont été systématiquement analysés 2 fois et le test de concordance était de 100%. L'analyse des GST a échoué pour 10 sujets.

## **C. Dosages des polluants organochlorés persistants**

Les prélèvements de plasma ont fait l'objet d'analyses de polluants organochlorés persistants (POPs) par le Centre d'Analyses des Résidus en Traces (CART) de l'Université de Liège. Ces analyses ont été réalisées par chromatographie en phase gazeuse (Thermo Quest Trace 2000) couplé à la détection par capture d'électrons Ni63 selon la méthodologie décrite par Derbier et coll. [2003] et Multigner et coll. [2010]. 14 POPs ont été dosés : le chlordécone, les isomères  $\alpha$   $\beta$  et  $\gamma$  de l'HCH, le p,p'-DDT et ses métabolites le p,p'-DDD (p,p'-dichlorodiphényldichloroéthane) et le p,p'-DDE et divers PCBs : 6 dioxin-like (77, 105, 118, 126, 156, et 169) and 18 non-dioxin like (18, 28, 52, 101, 110, 128, 138, 143, 149, 153, 170, 180, 183, 187, 194, 195, 206, et 209). La limite de détections (LD) qui correspond à la plus petite quantité détectable a été initialement établie à

0,25 µg/L puis ultérieurement à 0,06 µg/L pour le chlordécone et à 0,05 µg/L pour les autres organochlorés.

## **D. Traitement statistique des données**

### **1. Analyses descriptives**

Les analyses descriptives ont été réalisées en utilisant des indicateurs statistiques usuels. Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide d'indices de position (moyenne, moyenne géométrique, médiane), de dispersion (écart-type, variance), des valeurs extrêmes (minimum, maximum) et de distribution (percentiles). Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage selon la répartition des classes.

### **2. Analyses univariées**

Les variables continues ont été étudiées à l'aide du test paramétrique de t de Student ou du test non paramétrique de Mann-Whitney en fonction des caractéristiques de la distribution des variables. Les relations entre variables quantitatives ont été étudiées par l'analyse des coefficients de corrélation de Spearman (non paramétrique) ou de Pearson (paramétrique). Les variables catégorielles ont été étudiées avec le test du Khi 2 ( $\chi^2$ ) ou exact de Fisher en cas de faibles effectifs. L'ensemble des tests ont été des tests bilatéraux avec un risque de première espèce (risque  $\alpha$ ) de 5%.

### **3. Mesure d'association**

En fonction des variables que nous cherchons à expliquer, les analyses multivariées ont été réalisées par la régression logistique binomiale non conditionnelle et par la régression polytomique (variable dépendante à plusieurs catégories).

#### **4. Régression logistique non conditionnelle binomale**

La régression ou modèle logistique est un modèle statistique qui permet d'exprimer la relation entre une variable dichotomique d'intérêt  $Y$  et une ou plusieurs variables  $X_i$  qualitatives ou quantitatives. Cette méthode des études Cas-Témoins peut être utilisée chaque fois que le paramètre de santé mesuré s'exprime en deux catégories :  $Y=1$  individu ayant déclaré la maladie et  $Y=0$  individu sain. Ce modèle statistique permet de calculer la probabilité de survenue de la maladie quand la valeur des variables  $X_i$  est connue.

#### **5. Régression logistique Polytomique**

La régression logistique adaptée à la modélisation d'une variable dichotomique se généralise au cas d'une variable  $Y$  à  $K$  modalités. On parle de régression polytomique ou régression logistique ordinale quand les modalités de la variable qualitative sont ordonnées.

#### **6. Test de tendance et analyse de sensibilité**

Des tests de tendance ont été réalisés en affectant une variable ordinale aux catégories nominales de la variable indépendante.

#### **7. Stratégie de sélection des facteurs d'ajustement**

La sélection des facteurs d'ajustement a été faite en prenant en compte des variables qui, en analyse bivariée, modifient l'estimation des coefficients d'intérêt de plus de 10% comparée à celle des coefficients en analyse univariée.

## **8. Gestion des données manquantes**

Les données dites manquantes lors d'études épidémiologiques constituent un problème important. La première conséquence est un biais de l'estimation des associations. Les données manquantes ont été remplacées par une variable catégorielle indicatrice.

## **IV RESULTATS**

## **A. Polymorphismes des gènes codants pour des enzymes intervenant dans le métabolisme des estrogènes et risque de survenue du cancer de la prostate**

Travaux finalisés, soumis et en révision :

*Polymorphisms from genes related to estrogen metabolism and prostate cancer risk in in Afro-Caribbean (French West Indies) and African populations (Democratic Republic of Congo)*

Brureau L, Moningo D, Emeville E, Ferdinand S, Punga-Maole A, Lufuma-Luakandi S, Blanchet P, Romana M, Multigner L.

Résumé:

Le rôle des estrogènes dans la carcinogénèse prostatique a été suggéré par l'aromatation périphérique de la testostérone en oestrogène. L'augmentation du rapport oestrogène/testostérone avec l'âge laisse penser que les estrogènes pourraient jouer un rôle dans la carcinogénèse prostatique [Carruba, 2007]. L'objectif du présent travail est d'étudier les associations entre certains polymorphismes fréquents de 5 gènes impliqués dans le métabolisme (anabolisme ou catabolisme) des estrogènes (CYP17 (rs743752), CYP19 (rs60271534), CYP1B1 (rs1056836), COMT (rs4680), et UGT1A1 (\*28)) et le risque de survenue du CaP dans deux

populations d'ascendance Africaine: Afro-Caribéenne en Guadeloupe et native Africaine en République Démocratique du Congo (RDC).

Cette étude a été réalisée parmi deux populations. En Guadeloupe, 498 cas et 565 témoins issus de l'étude KARUPROSTATE ont été comparés. En République Démocratique du Congo, 162 cas et 144 témoins hospitaliers ont été comparés. La technique dite de SNaPshot est utilisée pour caractériser les SNPs CYP17, CYP1B1 et COMT. Les polymorphismes de taille CYP19 et UGT1A1 ont été déterminés par PCR.

Les principaux résultats ont mis en évidence une diminution du risque de survenue du cancer de la prostate dans les deux populations d'étude pour le variant A (Met) du polymorphisme rs4680 du gène COMT et une augmentation significative du risque de survenue au sein de la population Guadeloupéenne seulement pour les porteurs d'un nombre de répétition supérieure à 6 pour le polymorphisme \*28 de UGT1A1 (TA)<sub>n</sub>.

Parmi les 5 polymorphismes étudiés, seul le rs4680 de COMT apparaît associé, de manière consistante dans nos deux populations, à une diminution significative de risque de survenue du CaP, et en particulier pour les formes considérées peu agressives. Cela suggère l'existence d'un rôle protecteur pour le génotype minoritaire (et l'allèle minoritaire) ou d'un rôle délétère pour le génotype sauvage majoritaire (et l'allèle majoritaire).

## Introduction

Prostate cancer is the leading non-cutaneous cancer in men from developed countries, and the second most common such cancer in men worldwide [1]. It disproportionately affects individuals of African ancestry, regardless of their country of residence, and is less common in Caucasian and Asian populations [2]. The reasons for these ethnic differences in incidence are largely unknown, but probably involve complex interplay between hormonal, environmental and genetic factors [2, 3].

There is evidence to suggest that the steroid hormone pathway and genes relating to the metabolism of androgens and estrogens are involved in prostate carcinogenesis [4]. The prostate is an androgen-dependent organ, so many studies initially focused on the influence of androgens. However, attention has increasingly focused on the role of estrogen in prostate cancer, in during recent years. It is now suspected that exposure to endogenous or environmental estrogens may contribute to prostate gland carcinogenesis and that the decrease in the androgen/estrogen ratio with aging may play a role in this process [5]. Estrogens, though their receptors or catechol metabolites, have been identified as potential carcinogens [6, 7]. Various studies have investigated the associations between polymorphisms of genes encoding enzymes involved in estrogen metabolism and the risk of prostate cancer [8]. However, most such studies focused on Caucasian or Asian populations; very few have investigated populations of African ancestry.

In this study we focused on several common functional polymorphisms of key genes encoding enzymes involved in estrogen metabolism, biosynthesis and catabolism: *CYP17*, *CYP19*, *CYP1B1*, *COMT*, and *UGT1A1*.

The *CYP17* gene encodes cytochrome P450c17, which catalyzes the conversion of 17-hydroxypregnenolone and 17-hydroxyprogesterone to dehydroepiandrosterone and androstenedione, respectively. A polymorphism (rs743572) in the 5'-untranslated promoter region causes the replacement of a thymidine (T) with a cytosine (C) at nucleotide 34. The C variant allele (also known as A2) is associated with higher levels of enzymatic activity, and, thus, with higher circulating levels of estradiol than the wild-type T allele (also known as A1) [9]. The *CYP19* gene encodes aromatase, an enzyme that converts androstenedione and testosterone to estrone and estradiol, respectively. A microsatellite polymorphism (rs60271534) consisting of tandem (TTTA)<sub>n</sub> repeats in intron 4 has been described. Associations between the number of repeats and the level of circulating estrogens have been reported [10]. The *CYP1B1* gene encodes cytochrome P4501B1, an enzyme principally catalyzing the addition of a 4-hydroxyl group to estrone and estradiol. A cytosine (C) to guanine (G) substitution (rs1056836) in exon 3 results in the replacement of a valine residue with a leucine residue at codon 434. The valine variant protein has been shown to be associated with higher levels of catalytic activity than the wild-type leucine variant [11]. The *COMT* gene encodes catechol-O-methyltransferase, which converts catechol estrogens into inactive metabolites. A guanine (G) to alanine (A) substitution (rs4680) in exon 7 result in the replacement of a valine residue with a methionine residue at codon 158, this change being associated with a three- to four-fold decrease in activity [12]. UGT1A1 catalyzes the glucuronidation of estrogen metabolites, facilitating their excretion. A functional microsatellite polymorphism (rs8175347) consisting of dinucleotide (TA)<sub>n</sub> repeats located in the TATA box of the gene has been identified. Larger numbers of repeats are associated

with lower levels of transcription and, thus, lower levels of glucuronidation activity [13, 14].

We investigated the associations between the five gene polymorphisms described above and the risk of prostate cancer in two different populations of African origin: an Afro-Caribbean population from Guadeloupe (French West Indies) and a native African population from Kinshasa (Democratic Republic of Congo).

## **Materials and methods**

### *Populations Study*

This study was conducted at two locations: Guadeloupe (French West Indies, from 2005 to 2007), a Caribbean archipelago where most of the inhabitants (90%) are descended from slaves from West and Central Africa, and Kinshasa (Democratic Republic of Congo, Central Africa, from 2011 to 2013).

In Guadeloupe, we conducted a population-based case-control study including 498 consecutive incident cases of histologically confirmed prostate cancer, and 565 controls without prostate cancer. The selection of cases and controls has been described elsewhere [15]. Briefly, cases were recruited from public and private urology clinics in a recruitment area covering the entire territory of the Guadeloupe Archipelago. Controls were recruited from men participating in a free systematic health screening program open to the general population: each year, a random population sample, selected in accordance with the sex and age distribution of the general population, was invited to participate. Consecutive men aged 45 years and over attending the screening program were invited to participate, with selection according to the approximate age distribution of prostate cancer incidence in

Guadeloupe. The inclusion criteria for both cases and controls were current residence in Guadeloupe, both parents born on any Caribbean island with a population of predominantly African descent. Additional inclusion criteria for controls were normal findings upon digital rectal examination and total plasma PSA concentration no higher than the 75th percentile for the corresponding age group of African-American men with no clinical evidence of prostate cancer [16].

In Kinshasa, we conducted a hospital-based case-control study at the University Clinic of Kinshasa. We included 162 consecutive incident cases of histologically confirmed prostate cancer and 144 controls without prostate cancer. Control subjects were recruited consecutively from men attending for prostate cancer screening or benign prostatic hyperplasia. For subjects taking part in prostate cancer screening, we retained the criteria described above (digital examination and PSA concentrations) for the Guadeloupean control population. All subjects with benign prostatic hyperplasia underwent a histological evaluation of prostate tissue after *transurethral resection of the prostate*; an absence of malignancy was confirmed in all cases. The inclusion criteria for both patients and controls were birth in a sub-Saharan African country, with both parents also born in sub-Saharan African countries.

In both populations, cases and controls were excluded if they presented past or current cancer (except for prostate cancer, for cases), past or current treatment with 5-alpha reductase inhibitors or any drug known to influence the hypothalamic-pituitary-gonadal-adrenal axis. All subjects were interviewed in person, to obtain information about their age, their own and their parents' places of birth, education, weight and height, for the calculation of body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>), smoking, alcohol consumption, family history of prostate cancer, and diabetes. Participants

provided blood (Guadeloupe) or saliva (Kinshasa) samples for DNA analysis. Studies were approved by the Guadeloupean ethics committee for studies involving human subjects and by the ethics committee of the University Clinic of Kinshasa. Each participant provided written informed consent.

### *Genotyping analysis*

In Guadeloupe, genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes by standard procedures. In Kinshasa, DNA was extracted from saliva with the Oragene DNA Oragene® OG-300 kit (DNA Genotek). DNA was quantified with a NanoVue Plus™ (GE Healthcare Bio-Sciences, Uppsala, Sweden). Single-nucleotide polymorphisms of the *CYP17*, *CYP1B1* and *COMT* genes were screened by multiplex PCR amplifications followed by SNaPshot single-nucleotide primer extension. Briefly, PCR was performed as follows: initial denaturation for 5 min at 95°C, followed by 35 cycles of 95°C for 1 min, 62°C for 45 seconds and 72°C for 45 seconds. PCR products were subjected to electrophoresis in a 2 % agarose gel, and purified with exonuclease I and shrimp alkaline phosphatase (USB Corporation, High Wycombe, UK) treatment to remove unincorporated deoxynucleotides and primers from the amplified DNA. For primer extension with target complementary fluorescent dideoxynucleotides (ddNTPs), SNaPshot reactions were performed using the SNaPshot® Multiplex Kit (Applied Biosystems, Warrington, UK). The labeled extension products were analyzed by capillary electrophoresis. The number of *UGT1A1* and *CYP19* tandem repeat sequences was determined by duplex PCR on a Perkin-Elmer 2700 thermocycler (Perkin-Elmer Corporation, Norwalk, USA). PCR amplification was carried out as follows: 95°C for 5 minutes, followed by 35 cycles of 95°C for 30 seconds, 55°C for 40 seconds and 72°C for 45 seconds. PCR products were then subjected to electrophoresis in a 2% agarose gel and analyzed with an

ABI 3130 DNA sequencer (Applied Biosystems, Foster City, USA). Genotyping was carried out blind to the case-control status of the subject. For quality control, a subsample of 10% of the subjects studied were genotyped twice.

### *Statistical analysis*

We checked the consistency of all the genotypes studied in our analysis of bi-allelic polymorphism for consistency with Hardy-Weinberg equilibrium in the control population. Standard chi-squared tests were used to compare genotype and allele frequencies between the case and control groups. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for the associations between gene polymorphisms and prostate cancer were estimated by unconditional logistic regression. Univariate logistic regression analysis was used to evaluate potential confounding factors. Confounders were selected on the basis of change-in-estimate criterion if their inclusion in the model modified the estimated unadjusted OR by >10% [17]. Age and education (as surrogate of socioeconomic status) were systematically included in the adjusted model. Log linearity was not achieved for age, so this variable was categorized as quartiles, according to the age distribution of controls. Missing data for covariates were handled using a dummy variable.

For allele analyses, *CYP17*, *CYP1B1*, and *COMT* were coded as counts of risk alleles (wt = 0; var = 1) and *CYP19* and *UGT1A1* were classified according to the number of repeats ( $\leq 7 = 0$ ;  $> 7 = 1$ ) and ( $\leq 6 = 0$ ;  $> 6 = 1$ ) as previously reported, respectively [14, 18]. For genotype analyses, *CYP17*, *CYP1B1*, and *COMT* were coded (wt/wt = 0; wt/var = 1 and var/var = 2) and *CYP19* and *UGT1A1* s were classified according to the number of repeats ( $\leq 7/\leq 7 = 0$ ;  $\leq 7/> 7 = 1$ ;  $> 7/> 7 = 2$ ) and ( $\leq 6/\leq 6 = 0$ ;  $\leq 6/> 6 = 1$ ;  $> 6/> 6 = 2$ ), respectively.

Tests for trend in risk were performed by entering the categorical variable into the model as ordinal variables. Polytomous logistic regressions were used to estimate risk simultaneously in controls and non-ordered subgroups of cases, as a function of grade (low grade: Gleason score <7 or 3+4; high grade: Gleason score 4+3 or >7) or clinical stage at diagnosis (tumor, nodes, metastases; localized stage: T1c or T2 and N0 and M0; advanced stage: T3 or T4, or N+ or M+). These analyses were restricted to alleles, to decrease the sampling fluctuation due to the presence of small numbers of cases in strata. Statistical analyses were carried out with SAS software version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC). All tests were two-tailed, and *P* values less than 0.05 were considered significant.

## RESULTS

The general characteristics of the study participants are summarized in Table 1. The most notable differences between the two populations studied were the higher level of education (in both controls and cases), and the higher Gleason score and clinical stage (cases) in Congolese than in Guadeloupean subjects. We also noted that there was a difference in the percentage of individuals with a family history of prostate cancer between cases and controls for the Guadeloupean, but not for the Congolese population.

The distributions of genotypes and alleles for the *CYP17*, *CYP19*, *CYP1B1*, *COMT* and *UGT1A1* polymorphisms in controls and prostate cancer patients are shown in Table 2. Each of the three single-nucleotide polymorphisms was in Hardy-Weinberg equilibrium in controls from both populations (data not shown). Detailed genotype and allele distributions for *CYP19* and *UGT1A1* in cases and controls are presented in Tables S1 and S2 respectively.

A comparison of the frequency distribution of genotypes and alleles in our control populations is presented in Table S3. Some differences between Congo and Guadeloupe were observed for *CYP1B1* and *UGT1A1*. However, in both populations, all gene frequencies were within the range previously reported for populations of African ancestry [19].

No association was found between *CYP17*, *CYP19*, *CYP1B1* and *UGT1A1* polymorphisms and prostate cancer risk in crude and adjusted models, for either the Afro-Caribbean or native African population (Table 3). By contrast, the homozygous AA genotype of rs4680 (*COMT*) appeared to be inversely associated with prostate cancer risk in adjusted models, for both Afro-Caribbean (OR: 0.53; 95% CI: 0.32 - 0.86;  $P_{\text{trend}}$ : 0.04) and native African (OR: 0.26, 95% CI: 0.08-0.83;  $P_{\text{trend}}$ : 0.003)

populations. Similar significant inverse associations were observed for the A allele (OR: 0.81, 95% CI: 0.67-0.99 and OR: 0.54, 95% CI: 0.35-0.82, for the Afro-Caribbean and native African populations, respectively).

We investigated the dependence of the gene polymorphism-prostate cancer association on clinical characteristics in the Afro-Caribbean (Table 4) and native African populations (Table 5). No significant associations were found for *CYP17*, *CYP19* or *CYP1B1*, for Gleason score or clinical stage. The A allele of rs4680 (*COMT*) was inversely associated with low-grade Gleason scores (OR: 0.78, 95% CI: 0.63-0.97) and localized clinical stage (OR: 0.82, 95% CI: 0.67-1.01), in Afro-Caribbean men. Similar inverse associations were observed in the native African population (OR: 0.35, 95% CI: 0.19-0.65 and OR: 0.45, 95% CI: 0.25-0.75 for low-grade Gleason score and localized clinical stage, respectively). Finally, the presence of long (TA) $_n$  repeats ( $n>6$ ) in rs8175347 (*UGT1A1*) was significantly associated with a high Gleason score (OR: 1.41, 95% CI: 1.00-2.00) and advanced clinical stage (OR: 1.56, 95% CI: 1.02-2.37) in the Afro-Caribbean population (Table 4), but not in the native African population (Table 5).

## DISCUSSION

We report here the results of a study of the association of polymorphisms of five estrogen-related genes to prostate cancer risk in two different populations of African ancestry, an Afro-Caribbean population from the French West Indies and a native African population from the Democratic Republic of Congo.

We assumed a common sub-Saharan African ancestry for the two populations studied. Ethnic identification is always difficult and misclassifications due to mixed ancestry can never be excluded. In Guadeloupe, at least 90% of the inhabitants are descended from slaves originating from West and Central Africa. The remaining 10% of the population are descended from Indian immigrants arriving during the 19<sup>th</sup> century or from more recent immigrants arriving from the Middle East and Europe in the 20<sup>th</sup> century. Our selection criteria, including only subjects whose parents were born in the French West Indies or any other Caribbean island with a population of predominantly African ancestry (Haiti, Dominica), gave us some confidence in the homogeneity of our study population. In Kinshasa, we included only subjects whose parents were born in a sub-Saharan country. Moreover, although some differences in genotype distribution were found between our two populations, the genotype frequencies in the two populations were within the range previously reported for populations of African ancestry [19].

The two populations studied had similar ancestral geographic origins, but they differed markedly in terms of socioeconomic and environmental conditions. The French West Indies consists of well-developed territories belonging to the European Union in the Caribbean, with schooling for the entire population and free access to healthcare. By contrast, the Democratic Republic of Congo is a low-income Central African country in which access to education and healthcare is limited. Despite these

differences, the population from Kinshasa studied here included men with a high level of education, reflecting the restriction of access to healthcare to people with a certain level of wealth. We also noted that a very high percentage of the prostate cancer cases were diagnosed at an advanced stage of disease. We cannot rule out the possibility that there is an inherently high prevalence of an aggressive form of the disease in this population, but we believe that this finding is more likely to be due to the low level of early prostate cancer detection by PSA screening. Our results should be seen in light of these considerations.

Seven small studies (including 8 to 132 prostate cancer cases) have explored the relationship between the rs743572 (*CYP17*) polymorphism and the risk of prostate cancer in populations of African ancestry. Six of these studies were carried out in the US [20-25], the remaining study being performed in Brazil [26]. Three meta-analyses based on these studies reported that the C allele or the CC genotype was marginally, but not significantly associated with prostate cancer risk [27-29]. Our results indicate that the C allele and the CC genotype are not associated with a significant risk of prostate cancer in either Afro-Caribbean or native African men. Moreover, no associations were found with Gleason score or clinical stage in cases. In other ethnic groups (Caucasian and Asian), no significant association was found between the rs743572 (*CYP17*) polymorphism and prostate cancer [27].

To our knowledge, this is the first study to have explored the relationship between the rs60271534 (*CYP19*) polymorphism and prostate cancer in populations of African ancestry. We found no significant association between prostate cancer and the number of (TTTA)<sub>n</sub> repeats, regardless of the type of modeling used (allele or genotype analysis), in either Afro-Caribbean or native African populations. We also found no association between the number of (TTTA)<sub>n</sub> repeats and Gleason score or

clinical stage, in the Afro-Caribbean and native African populations studied. Using a sibling-based design, Li *et al.* [30] found no effect of (TTTA)<sub>n</sub> repeat number on prostate cancer risk in Caucasian populations, whereas Cussenot *et al.* [31] reported an association between larger numbers of (TTTA)<sub>n</sub> repeats ( $n > 8$ ) and prostate cancer in Caucasians, particularly among patients with early disease onset. In Japanese populations, genotypes with fewer than nine TTTA repeats ( $n < 9$ ) have been shown to be associated with a familial risk of prostate cancer [32], whereas alleles with more than seven repeats are associated with poorer cancer-specific survival in patients with bone metastasis at diagnosis [18].

The association of the rs1056836 (*CYP1B1*) polymorphism with the risk of prostate cancer has been intensively investigated in Caucasian and Japanese populations. A recent meta-analysis including 3,221 cases and 3,447 controls from 10 case-control studies provided evidence for a lack of association of the GG variant genotype with prostate cancer risk overall, except in Asians, in studies stratified by ethnicity [33]. However, in a large study of French Caucasians, the G variant allele was found to be significantly associated with a risk of prostate cancer, particularly in cases with aggressive forms [31]. In the only study performed to date in African-Americans, no difference in allele frequencies was reported between prostate cancer cases and controls [25]. Our findings confirm the lack of association between this polymorphism and the risk of prostate cancer in Afro-Caribbean and native African populations. Furthermore, no differences as a function of Gleason score or clinical stage were observed in either population.

The association of the *COMT* (rs4680) polymorphism with the risk of prostate cancer has been investigated only in Caucasian and Asian populations, and three

meta-analyses have reported no overall association [34-36]. However, one of these studies reported a significant inverse association in Asian carriers of the A allele [36]. We show here that the AA genotype or A allele was associated with a significantly lower risk of prostate cancer in Afro-Caribbean and native African populations. This inverse association appeared to be more pronounced in cases with a low Gleason score or a localized tumor than in those with a high Gleason score or advanced disease. At first glance, this protective effect is counterintuitive, because the A allele of *COMT* is believed to be associated with a lower efficiency (by a factor of three to four) of carcinogenic catechol estrogen (2- and 4-hydroxyestrogens) conversion into inactive metabolites. The similar inverse associations observed in our two study populations make it less likely that this observation was due to chance, although this remains possible. Green tea-drinking women with the homozygous AA genotype of *COMT* have been shown to have a lower risk of breast cancer [37]. *COMT* encodes an enzyme known to be involved in the rapid O-methylation of factors protective against tumorigenesis, such as the catechin polyphenols present in green tea [38]. Carriers of the AA variant excrete smaller amounts of polyphenols in their urine [38], suggesting that they retain larger amounts of polyphenols and derive greater health benefits from green tea intake [39]. Neither of the populations studied here has a particularly high level of tea consumption, but an as yet unidentified protective dietary compound metabolized by the *COMT* pathway may be present. We cannot exclude the possibility that our findings result from the complexity of estrogen signaling due to the functional heterogeneity of estrogen receptors and/or multiple gene-gene interactions.

Two studies on Caucasian populations have investigated the association between *UGT1A1* promoter region polymorphism (TA)<sub>n</sub> and prostate cancer risk [40,

41]. Overall, no significant association, but one study reported that heterozygosity ( $\leq 6 / > 6$  repeats) but not homozygosity ( $> 6 / > 6$  repeats) for the variant number of repeats was significantly more strongly associated with the risk of low-grade prostate cancer than the  $\leq 6 / \leq 6$  genotype [41]. Here we found that, in Afro-Caribbean men, alleles with large numbers of repeats ( $> 6$ ) were associated with a higher risk of prostate cancer (marginal significance) than short ( $\leq 6$  repeats) alleles. Long alleles were also significantly associated with high-grade and advanced-stage prostate cancer. Long repeats might be associated with low levels of catalytic activity and lower levels of tumorigenic estrogen metabolite inactivation. However, these findings were not replicated in the native African population. Thus, the association between UGT1A1 genotype and prostate cancer in Afro-Caribbean men must be interpreted with care, as the possibility of a chance association cannot be ruled out.

Our study is subject to several limitations inherent to the case – control design used. Factors potentially generating bias must be considered, particularly those relating to differential errors in disease assessment. In both populations, cases were identified on the basis of unambiguous histological criteria and our analysis was limited to incident cases during the study period. Controls were selected on the basis of normal findings on digital rectal examination and PSA levels in the normal range for age, taking into account the ethnic background of the population. In some cases (benign prostatic hyperplasia) the absence of malignancy was confirmed histologically. We cannot exclude the possibility that some control individuals had latent disease not detectable by PSA analysis or digital rectal examination. Undetected prostate cancer in control subjects would be expected to bias estimates toward the null, resulting in an underestimation of positive associations. In Guadeloupe, we included incident cases from a recruitment area covering the whole

of Guadeloupe, and controls were selected from a representative sample of the male Guadeloupean population during the study period. In Kinshasa, the study was hospital-based for both cases and controls, limiting the possibility of generalizing the results obtained to the total Congolese population. The differential misclassification of genotypes with respect to case status is unlikely, because the individuals responsible for genotyping were blind to the case/control status of subjects. Finally, we did not apply adjustments for multiple comparisons. Such adjustments are recommended when very many comparisons are performed simultaneously. However, in our study the number of comparisons was limited and both genes and polymorphism were planned and selected at the start of the study. In such a situation, any adjustment would result in the diminution of informativeness of an association of possible interest [42]. Therefore, our results should be considered as preliminary and must be confirmed by further studies on larger samples

In summary, our results suggest that some polymorphisms of genes involved in estrogen metabolism, particularly *COMT*, are associated with prostate cancer risk in men of African ancestry. Confirmation of these observations in other and larger populations of African origin and mechanistic studies are required before the establishment of a causal link in this ethnic group.

#### **Authors' Contributions**

Conceived and designed the experiments: LM MR DM PB. Performed the experiments: LB MR SF. Analyzed the data: EE LB MR LM. Contributed reagents/materials/analysis tools: LB EE DM AP SL MR PB. Contributed to the writing of the manuscript: LB EE DM MR PB LM.

#### **Supporting Information**

**Table S1.** Genotype and allele frequency comparison in control subjects

**Table S2.** Detailed *CYP19* genotypes and alleles frequencies in cases and controls  
**Table S3.** Detailed *UGT1A1* genotypes and allele frequencies in cases and controls

## References

1. Center MM, Jemmal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, et al. (2012) International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 61: 1079-1092.
2. Hsing AW, Chokkalingam AP. (2006) Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci* 11: 1388-1413.
3. Damber JE, Aus G. (2008) Prostate cancer. *Lancet* 37: 1710-1721.
4. Bosland MC. (2000) The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 27: 39-66.
5. Carruba G. (2007) Estrogen and prostate cancer: an eclipsed truth in an androgen-dominated scenario. *J Cell Biochem* 102: 899-911.
6. Rogan EG, Cavalieri EL. (2004) Estrogen metabolites, conjugates, and DNA adducts: possible biomarkers for risk of breast, prostate, and other human cancers. *Adv Clin Chem* 38: 135-149.
7. Yuen MT, Leung LK, Wang J, Wong YC, Chan FL. (2005) Enhanced induction of prostatic dysplasia and carcinoma in Noble rat model by combination of neonatal estrogen exposure and hormonal treatments at adulthood. *Int J Oncol* 27: 1685-1695.
8. Cancel-Tassin G, Cussenot O. (2005) Genetic susceptibility to prostate cancer. *BJU Int* 96: 1380-1385.

9. Sharp L, Cardy AH, Cotton SC, Little J. (2004) CYP17 gene polymorphisms: prevalence and associations with hormone levels and related factors. a HuGE review. *Am J Epidemiol* 160: 729-740.
10. Olson SH, Bandera EV, Orlov I. (2007) Variants in estrogen biosynthesis genes, sex steroid hormone levels, and endometrial cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 165: 235-245.
11. Hanna IH, Dawling S, Roodi N, Guengerich FP, Parl FF. (2000) Cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) pharmacogenetics: association of polymorphisms with functional differences in estrogen hydroxylation activity. *Cancer Res* 60: 3440-3444.
12. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melén K, et al. (1995) Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 34: 4202–4210.
13. Cheng Z, Rios GR, King CD, Coffman BL, Green MD, et al. (1998) Glucuronidation of catechol estrogens by expressed human UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) 1A1, 1A3, and 2B7. *Toxicol Sci* 45: 52-57.
14. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, et al. (1995) The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 333: 1171-1175.
15. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, et al. (2010) Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 28: 3457-3462.
16. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, et al. (1996) Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 335: 304-310.

17. Rothman K, Greenland S. (1998) Introduction to stratified analysis. In: K Rothman, S Greenland, editors. *Modern Epidemiology*. Lippincott-Raven, Philadelphia; P 253–279.
18. Tsuchiya N, Wang L, Suzuki H, Segawa T, Fukuda H, et al. (2006) Impact of IGF-I and CYP19 gene polymorphisms on the survival of patients with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 24: 1982-1989.
19. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, Baker J, Phan L, et al. (2001) dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res* 29: 308-311.
20. Lunn RM, Bell DA, Mohler JL, Taylor JA. (1999) Prostate cancer risk and polymorphism in 17 hydroxylase (CYP17) and steroid reductase (SRD5A2). *Carcinogenesis* 20: 1727-1731.
21. Kittles RA, Panguluri RK, Chen W, Massac A, Ahaghotu C, et al. (2001) Cyp17 promoter variant associated with prostate cancer aggressiveness in African Americans. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 10: 943–947.
22. Stanford JL, Noonan EA, Iwasaki L, Kolb S, Chadwick RB, et al. (2002) A polymorphism in the CYP17 gene and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 11: 243–247.
23. Cicek MS, Conti DV, Neville PJ, Paris PL, Casey G, et al. (2004) Association of prostate cancer risk and aggressiveness to androgen pathway genes: SRD5A2, CYP17, and the AR. *Prostate* 59: 69-76.
24. Sarma AV, Dunn RL, Lange LA, Ray A, Wang Y, et al. (2008) Genetic polymorphisms in CYP17, CYP3A4, CYP19A1, SRD5A2, IGF-1, and IGFBP-3 and prostate cancer risk in African-American men: the Flint Men's Health Study. *Prostate* 68: 296-305.

25. Beuten J, Gelfond JA, Franke JL, Weldon KS, Crandall AC, et al. (2009) Single and Multigenic Analysis of the Association between Variants in 12 Steroid Hormone Metabolism Genes and Risk of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 1869-1880.
26. Dos Santos A, Ribeiro ML, Mesquita JC, Carvalho-Salles AB, Hackel C. (2002) No association of the 50promoter region polymorphism of CYP17 gene with prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostat Disease* 5: 28–31.
27. Wang F, Zou YF, Feng XL, Su H, Huang F. (2011) CYP17 gene polymorphisms and prostate cancer risk: a meta-analysis based on 38 independent studies. *Prostate* 71: 1167-1177.
28. Ragin CC, Langevin S, Rubin S, Taioli E. (2010) Review of studies on metabolic genes and cancer in populations of African descent *Genet Med* 12: 12-18.
29. Taioli E, Sears V, Watson A, Flores-Obando RE, Jackson MD, et al. (2013) Polymorphisms in CYP17 and CYP3A4 and prostate cancer in men of African descent. *Prostate* 73: 668-676.
30. Li L, Cicek MS, Casey G, Witte JS. (2004) No association between a tetranucleotide repeat polymorphism of CYP19 and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 2280-2281.
31. Cussenot O, Azzouzi AR, Nicolaiew N, Fromont G, Mangin P, et al. (2007) Combination of polymorphisms from genes related to estrogen metabolism and risk of prostate cancers: the hidden face of estrogens. *J Clin Oncol* 25: 3596-3602.
32. Suzuki K, Nakazato H, Matsui H, Koike H, Okugi H, et al. (2003) Association of the genetic polymorphism of the CYP19 intron 4[TTTA]<sub>n</sub> repeat with familial prostate cancer risk in a Japanese population. *Anticancer Res* 23: 4941-4946.

33. Cui L, Dillehay K, Chen W, Shen D, Dong Z, et al. (2012) Association of the CYP1B1 Leu432Val polymorphism with the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 39: 7465-7471.
34. Zou LW, Xu XJ, Liu T, Wang HY, Fan WJ, et al. (2013) No association between COMT Val158Met polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 17: 78-84.
35. Zhang H, Zhang Z, Wu J, Xu Y, Cheng R, et al. (2013) Lack of association between COMT Val158Met polymorphism and prostate cancer susceptibility. *Urol Int* 91: 213-219.
36. Xiao L, Tong M, Jin Y, Huang W, Li Z. (2013) The I58Val/Met polymorphism of catechol-O-methyl transferase gene and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 40: 1835-1841.
37. Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Yu MC. (2003) Tea intake, COMT genotype, and breast cancer in Asian-American women. *Cancer Res* 63: 7526-7529.
38. Zhu BT, Patel UK, Cai MX, Conney AH. (2000) O-Methylation of tea polyphenols catalyzed by human placental cytosolic catechol-O-methyltransferase. *Drug Metab Dispos* 28: 1024-1030.
39. Inoue-Choi M, Yuan JM, Yang CS, Van Den Berg DJ, Lee MJ, et al. (2010) Genetic Association Between the COMT Genotype and Urinary Levels of Tea Polyphenols and Their Metabolites among Daily Green Tea Drinkers. *Int J Mol Epidemiol Genet* 1: 114-123.
40. Karatzas A, Giannatou E, Tzortzis V, Gravas S, Aravantinos E, et al. (2010) Genetic polymorphisms in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene and prostate cancer risk in Caucasian men. *Cancer Epidemiol* 34: 345–349.

41. Tang L, Yao S, Till C, Goodman PJ, Tangen CM, et al. (2011) Repeat polymorphisms in estrogen metabolism genes and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Carcinogenesis* 32: 1500-1506.
42. Rothman KJ. (1990) No adjustments are needed for multiple comparisons.. *Epidemiology*. 1:43-46.

**Table 1. Baseline characteristics of the study populations**

Characteristics	Afro-Caribbean			Native African		
	Cases (N = 498)	Controls (N = 565)	<i>P</i> <sup>a</sup>	Cases (N = 162)	Controls (N = 144)	<i>P</i> <sup>a</sup>
<b>Age</b> (mean, range)	66.4 (45.8-94.5)	60.4 (45.1-88.8)	<0.001	68.9 (43.2-	63.7 (42.1 –	<0.001
<b>PSA</b> (mean, range)	30.4 (0.84 -	1.1 (0.04-4.9)	-	77.5 (3.0 –	2.4 (0.2 – 6.5)	-
<b>Geographic origin</b> ( <i>n</i> , %)						
French West Indies	479 (96.2)	518 (91.7)	0.002	-	-	0.22
Other Caribbean islands <sup>b</sup>	19 (3.8)	47 (8.3)		-	-	
Congo Kinshasa	-	-		155 (95.7)	133 (92.4)	
Other African countries <sup>c</sup>	-	-		7 (4.3)	11 (7.6)	
<b>Education</b> ( <i>n</i> , %)						
Primary	308 (62.4)	301 (56.0)	0.03	42 (25.9)	14 (9.7)	<0.001
Secondary	124 (25.1)	175 (32.6)		44 (27.2)	25 (17.4)	
High school or above	62 (12.5)	61 (11.4)		76 (46.9)	105 (72.9)	
<b>Body mass index</b> (kg/m <sup>2</sup> ) ( <i>n</i> , %)						
< 25	199 (42.7)	258 (45.7)	0.62	102 (63.0)	70 (48.6)	0.03
25 - < 30	206 (44.2)	237 (42.0)		47 (29.0)	54 (37.5)	
≥ 30	61 (13.1)	69 (12.2)		13 (8.0)	20 (13.9)	
<b>Waist-to-hip-ratio</b> ( <i>n</i> , %)						
≤ 0.95	182 (55.0)	392 (69.7)	<0.001	117 (72.2)	99 (68.8)	0.51
> 0.95	149 (45.0)	170 (30.2)		45 (27.8)	45 (31.3)	
<b>Smoking</b> ( <i>n</i> , %)						
Never	309 (62.7)	345 (61.4)	0.67	103 (63.6)	90 (62.9)	0.91
Former or current smoker	184 (37.3)	217 (38.6)		59 (36.4)	53 (37.1)	
<b>Alcohol consumption</b> ( <i>n</i> , %)						
Never	68 (13.9)	80 (14.4)	0.79	26 (16.0)	27 (18.8)	0.53
Former or current drinker	422(86.1)	474 (85.6)		136 (84.0)	117 (81.3)	
<b>Type 2 diabetes</b> ( <i>n</i> , %)						
No	400 (82.6)	491 (88.9)	0.003	148 (91.4)	132 (91.7)	0.92
Yes	84 (17.4)	61 (11.1)		14 (8.6)	12 (8.3)	

<b>Family history of prostate cancer (n, %)</b>						
No	269 (54.8)	429 (78.4)		116 (71.6)	111 (77.1)	
Yes	113 (23.0)	61 (11.2)	<0.001	22 (13.6)	20 (13.9)	0.30
Don't know	109 (22.2)	57 (10.4)		24 (14.8)	13 (24.0)	
<b>PSA screening history (n, %)</b>						
No	242 (48.9)	489 (86.5)		-	-	-
Yes	253 (51.1)	76 (13.5)	<0.001	-	-	-
<b>Gleason score</b>						
< 7 or 3 + 4	395 (79.3)	-		63 (38.9)	-	
> 7 or 4 + 3	90 (18.6)	-		88 (54.3)	-	
Not provided	13 (2.1)	-		11 (6.8)	-	
<b>TNM</b>						
T1c or T2 and N0 and M0	417 (83.7)	-		94 (58.0)	-	
T3 or T4, or N+ or M+	63 (12.7)	-		68 (42.0)	-	
Not provided	18 (3.6)	-		-	-	

<sup>a</sup> *P* values were calculated in two-tailed Chi<sup>2</sup> tests for comparisons of percentages and in two-tailed Student's *t* tests or Mann-Whitney tests for comparisons of means,

<sup>b</sup> Dominica, Haiti,

<sup>c</sup> Angola, Cameroon, Ivory Coast, Mali, Niger, Tanzania

**Table 2. Genotypes and allele frequencies in cases and controls**

Gene	Afro-Caribbean		Native African	
	Cases Frequency (N)	Controls Frequency (N)	Cases Frequency (N)	Controls Frequency (N)
<b>CYP17</b>				
<i>Genotypes</i>				
T/T	0.41 (178)	0.39 (208)	0.37 (55)	0.36 (50)
T/C	0.46 (199)	0.50 (265)	0.47 (71)	0.49 (68)
C/C	0.13 (57)	0.11 (59)	0.16 (24)	0.15 (21)
<i>Alleles</i>				
T	0.64 (555)	0.65 (681)	0.61 (182)	0.60 (168)
C	0.36 (309)	0.35 (375)	0.39 (118)	0.40 (110)
<b>CYP19</b>				
<i>Genotypes</i>				
≤7/≤7	0.64 (272)	0.63 (329)	0.66 (97)	0.65 (89)
≤7/>7	0.32 (137)	0.32 (168)	0.31 (46)	0.34 (47)
>7/>7	0.04 (17)	0.05 (25)	0.03 (4)	0.02 (2)
<i>Alleles</i>				
≤7	0.80 (681)	0.79 (826)	0.82 (240)	0.82 (225)
>7	0.20 (171)	0.21 (218)	0.18 (54)	0.18 (51)
<b>CYP1B1</b>				
<i>Genotypes</i>				
C/C	0.05 (24)	0.08 (42)	0.02 (3)	0.02 (3)
C/G	0.40 (180)	0.37 (205)	0.28 (42)	0.31 (43)
G/G	0.55 (252)	0.55 (301)	0.70 (105)	0.67 (93)
<i>Alleles</i>				
C	0.25 (228)	0.26 (289)	0.16 (49)	0.18 (49)
G	0.75 (684)	0.77 (807)	0.84 (251)	0.82 (229)
<b>COMT</b>				
<i>Genotypes</i>				
G/G	0.45 (203)	0.42 (229)	0.61 (91)	0.50 (69)
G/A	0.48 (220)	0.46 (254)	0.36 (54)	0.42 (58)
A/A	0.07 (33)	0.12 (65)	0.03 (5)	0.08 (12)
<i>Alleles</i>				
G	0.69 (626)	0.65 (712)	0.79 (236)	0.71 (196)
A	0.31 (286)	0.35 (384)	0.21 (64)	0.29 (82)
<b>UGT1A1</b>				
<i>Genotypes</i>				
<6/<6	0.32 (140)	0.31 (161)	0.31 (45)	0.27 (38)
<6/>6	0.45 (197)	0.50 (266)	0.44 (65)	0.46 (63)
>6/>6	0.23 (99)	0.19 (99)	0.25 (37)	0.27 (37)
<i>Alleles</i>				
<6	0.56 (588)	0.55 (477)	0.53 (155)	0.50 (139)
>6	0.44 (464)	0.45 (395)	0.47 (139)	0.50 (137)

N: total number of individuals and total number of chromosomes for genotype frequency and allele frequency, respectively.

Table 3. Association between polymorphisms of estrogen metabolism-related genes and the risk of prostate cancer

	Cases/Controls <i>n</i>	Afro-Caribbean Crude OR (95% CI)	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI)	Cases/Controls <i>n</i>	Native African Crude OR (95% CI)	Adjusted OR <sup>b</sup> (95% CI)
<b>CYP17</b>						
<b>Genotypes</b>						
T/T	178/208	1.0	1.0	55/50	1.0	1.0
T/C	199 /265	0.88 (0.67 - 1.15)	0.79 (0.59 - 1.06)	71/68	0.95 (0.57-1.58)	0.94 (0.54-1.66)
C/C	57/59	1.13 (0.74 - 1.71)	0.98 (0.63 - 1.53)	24/21	1.04 (0.52-2.09)	1.25 (0.58-2.70)
<i>p</i> -trend		0.98	0.46		0.98	0.72
<b>Alleles</b>						
T	555/681	1.0	1.0	182/168	1.0	1.0
C	309/375	1.01 (0.84 - 1.22)	0.94 (0.76 - 1.14)	118/110	0.99 (0.71-1.38)	1.06 (0.73-1.54)
<b>CYP19</b>						
<b>Genotypes</b>						
≤7/≤7	272/329	1.0	1.0	97/89	1.0	1.0
≤7/>7	137/168	0.99 (0.75 - 1.30)	0.86 (0.61 - 1.20)	46/47	0.90 (0.55-1.48)	0.85 (0.48-1.49)
>7/>7	17/25	0.82 (0.43 - 1.55)	0.67 (0.28 - 1.60)	4/2	1.84 (0.33-10.3)	0.80 (0.13-5.02)
<i>p</i> -trend		0.67	0.24		0.97	0.49
<b>Alleles</b>						
≤7	681/826	1.0	1.0	240/225	1.0	1.0
>7	171/218	0.95 (0.76 - 1.19)	0.85 (0.64 - 1.12)	54/51	0.99 (0.65-1.52)	0.89 (0.55-1.44)
<b>CYP1B1</b>						
<b>Genotypes</b>						
C/C	24/42	1.0	1.0	105/93	1.0	1.0
C/G	180/205	1.54 (0.89 - 2.64)	1.09 (0.54 - 2.19)	42/43	0.87 (0.52-1.44)	0.91 (0.52-1.60)
G/G	252/301	1.46 (0.86 - 2.48)	1.10 (0.56 - 2.17)	3/3	0.89 (0.17-4.50)	0.46 (0.08-2.72)
<i>p</i> -trend		0.48	0.84		0.59	0.37
<b>Alleles</b>						
C	228/289	1.0	1.0	251/229	1.0	1.0
G	684/807	1.03 (0.83 - 1.27)	0.95 (0.71 - 1.26)	49/49	0.91 (0.59-1.41)	0.86 (0.53-1.39)
<b>COMT</b>						
<b>Genotypes</b>						
G/G	203/229	1.0	1.0	91/69	1.0	1.0
G/A	220/254	0.98 (0.75 - 1.26)	0.94 (0.71 - 1.24)	54/58	0.71 (0.43-1.15)	0.53 (0.30-0.91)
A/A	33/65	0.57 (0.36 - 0.91)	0.53 (0.32 - 0.86)	5/12	0.32 (0.11-0.94)	0.26 (0.08-0.83)

<i>p</i> -trend		0.07	0.04		0.02	0.003
<b>Alleles</b>						
G	626/712	1.0	1.0	236/196	1.0	1.0
A	286/384	0.85 (0.70 - 1.02)	0.81 (0.67 - 0.99)	64/82	0.65 (0.44-0.95)	0.54 (0.35-0.82)
<b>UGT1A1</b>						
<b>Genotypes</b>						
<6/<6	140/161	1.0	1.0	45/38	1.0	1.0
<6/>6	197/266	0.85 (0.63 - 1.14)	0.94 (0.65 - 1.34)	65/63	0.87 (0.50-1.52)	1.22 (0.66 - 2.26)
>6/>6	99/99	1.15 (0.80 - 1.65)	1.41 (0.92 - 2.16)	37/37	0.84 (0.45-1.58)	0.91 (0.46 - 1.82)
<i>p</i> -trend		0.56	0.12		0.59	0.84
<b>Alleles</b>						
≤ 6	477/588	1.0	1.0	155/139	1.0	1.0
> 6	395/464	1.08 (0.90 - 1.31)	1.25 (0.99 - 1.57)	139/137	0.91 (0.66-1.26)	0.96 (0.66-1.39)

<sup>a</sup> For *CYP17* adjusted for age and education. ; For *CYP19* and *COMT* adjusted for age, education and waist-to-hip-ratio. For *CYP1B1* adjusted for age, education, waist-to-hip-ratio, type 2 diabetes, BMI and PSA screening history. For *UGT1A1* adjusted for age, education and waist-to-hip-ratio.

<sup>b</sup> For *CYP17* and *COMT* adjusted for age and education; For *CYP19* adjusted for age, education, body mass index and alcohol consumption.

For *CYP1B* and for *UGT1A1* adjusted for age and education.

**Table 4. Association between polymorphisms of estrogen metabolism-related genes related to estrogen metabolism and the risk of prostate cancer, by Gleason score and clinical stage, in the Afro-Caribbean population**

Genes (allele)	Gleason Score					Clinical Stage			
	Controls <i>n</i> (%)	Low Grade		High Grade		Localized		Advanced	
		Cases <i>n</i> (%)	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI)						
<b><i>CYP17</i></b>									
T	681 (64.5)	434 (63.4)	1.0	106 (65.8)	1.0	476 (65.4)	1.0	68 (59.6)	1.0
C	375 (35.5)	251 (36.4)	0.97 (0.79 - 1.20)	55 (34.2)	0.85 (0.59 - 1.22)	252 (34.6)	0.91 (0.74 - 1.12)	46 (40.4)	1.06 (0.69 - 1.62)
<b><i>CYP19</i></b>									
≤7	826 (79.1)	540 (80.8)	1.0	129 (77.7)	1.0	562 (79.6)	1.0	94 (81.0)	1.0
>7	218 (20.9)	128 (19.2)	0.80 (0.60 - 1.08)	37 (22.3)	0.98 (0.63 - 1.52)	144 (20.4)	0.84 (0.63 - 1.12)	22 (19.0)	0.82 (0.48 - 1.42)
<b><i>CYP1B1</i></b>									
C (Leu)	289(26.4)	177 (24.3)	1.0	46 (28.1)	1.0	188 (24.4)	1.0	34(29.3)	1.0
G (Val)	807(73.6)	551 (75.7)	1.04 (0.80 - 1.38)	118 (71.9)	0.89 (0.59 - 1.35)	585 (75.6)	1.04 (0.79 - 1.36)	82 (70.7)	0.84 (0.52 - 1.36)
<b><i>COMT</i></b>									
G (Val)	712 (65.0)	506 (69.5)	1.0	107 (65.2)	1.0	527 (68.4)	1.0	83 (71.5)	1.0
A (Met)	384 (35.0)	222 (60.5)	0.78 (0.63 - 0.97)	57 (34.8)	0.94 (0.66 - 1.35)	243 (31.6)	0.82 (0.67 - 1.01)	33 (28.5)	0.68 (0.43 - 1.07)
<b><i>UGT1A1</i></b>									
≤ 6	588 (55.9)	377 (55.3)	1.0	86 (50.6)	1.0	404 (55.8)	1.0	56 (46.7)	1.0
> 6	464 (44.1)	305 (44.7)	1.15 (0.92 - 1.44)	84 (49.4)	1.41 (1.00 - 2.00)	320 (44.2)	1.14 (0.91 - 1.42)	64 (53.3)	1.56 (1.02 - 2.37)

<sup>a</sup> For *CYP17* adjusted for age and education. ; For *CYP19* and *COMT* adjusted for age, education and waist-to-hip-ratio. For *CYP1B1* adjusted for age, education, waist-to-hip-ratio, type 2 diabetes, BMI and PSA screening history. For *UGT1A1* adjusted for age, education and waist-to-hip-ratio.

**Table 5. Association between polymorphisms of estrogen metabolism-related genes and the risk of prostate cancer, by Gleason score and clinical stage, for the native African population**

	Gleason Score					Clinical Stage			
	Controls <i>n</i> (%)	Low Grade Cases <i>n</i> (%)	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI)	High Grade Cases <i>n</i> (%)	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI)	Localized Cases <i>n</i> (%)	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI)	Advanced Cases <i>n</i> (%)	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI)
<b>CYP17</b>									
T (A1)	182 (60.7)	65 (60.2)	1.0	103 (60.6)	1.0	102 (60.0)	1.0	81 (61.4)	1.0
C (A2)	118 (39.3)	43 (39.8)	1.08 (0.67-1.75)	67 (39.4)	1.08 (0.70-1.66)	68 (40.0)	1.10 (0.72-1.68)	51 (38.6)	1.01 (0.64-1.60)
<b>CYP19</b>									
≤7	240 (81.6)	88 (86.3)	1.0	136 (80.0)	1.0	136 (81.0)	1.0	106 (82.8)	1.0
>7	54 (18.4)	14 (13.7)	0.68 (0.35-1.32)	34 (20.0)	1.03 (0.60-1.7-)	32 (19.0)	0.94 (0.55-1.60)	22 (17.2)	0.82 (0.45-1.49)
<b>CYP1B1</b>									
G (Val)	251 (83.7)	93 (86.1)	1.0	141 (82.9)	1.0	147 (86.5)	1.0	105 (79.5)	1.0
A (Leu)	49 (16.3)	15 (13.9)	0.78 (0.41-1.50)	29 (17.1)	0.88 (0.51-1.54)	23 (13.5)	0.71 (0.40-1.26)	27 (20.5)	1.10 (0.63-1.94)
<b>COMT</b>									
G (Val)	196 (70.5)	92 (85.2)	1.0	130 (76.5)	1.0	137 (81.5)	1.0	99 (75.0)	1.0
A (Met)	82 (29.5)	16 (14.8)	0.35 (0.19-0.65)	140 (23.5)	0.63 (0.38-1.02)	131 (18.5)	0.45 (0.27-0.75)	33 (25.0)	0.68 (0.41-1.14)
<b>UGT1A1</b>									
≤6	155 (52.7)	57 (55.9)	1.0	57 (55.9)	1.0	66 (51.6)	1.0	90 (53.6)	1.0
>6	139 (47.3)	45 (44.1)	0.86 (0.54-1.39)	45 (44.1)	1.06 (0.69-1.62)	62 (48.4)	0.94 (0.62-1.42)	78 (46.4)	1.00 (0.64-1.57)

<sup>a</sup> For *CYP17* and *COMT* adjusted for age and education; For *CYP19* adjusted for age, education, body mass index and alcohol consumption. For *CYP1B* and for *UGT1A1* adjusted for age and education.

**Table S1**  
**Genotype and allele frequency comparison in control subjects**

	<b>Afro-Caribbean</b> <i>N</i> (%)	<b>Native African</b> <i>N</i> (%)	<b><i>P</i> value <sup>a</sup></b>
<b>CYP17</b>			
<b>Genotypes</b>			
T/T	208 (39.1)	50 (36.0)	0.41
T/C	265 (49.8)	68 (48.9)	
C/C	59 (11.1)	21 (15.1)	
<b>Alleles</b>			
T	681 (64.5)	168 (60.4)	0.21
C	375 (35.5)	110 (39.6)	
<b>CYP19</b>			
<b>Genotypes</b>			
≤7/≤7	329 (63.0)	89 (64.5)	0.21
≤7/>7	168 (32.2)	47 (34.1)	
>7/>7	25 (4.8)	2 (1.4)	
<b>Alleles</b>			
≤7	826 (79.1)	225 (81.5)	0.38
/≤7	218 (20.9)	51 (18.5)	
<b>CYP1B1</b>			
<b>Genotypes</b>			
C/C	42 (7.7)	3 (2.2)	0.01
C/G	205 (37.4)	43 (30.9)	
G/G	301 (54.9)	93 (66.9)	
<b>Alleles</b>			
C	289 (0.26)	49 (0.18)	0.002
G	807 (0.74)	229 (0.82)	
<b>COMT</b>			
<b>Genotypes</b>			
G/G	229 (41.8)	69 (49.6)	0.21
G/A	254 (46.3)	58 (41.7)	
A/A	65 (11.9)	12 (8.6)	
<b>Alleles</b>			
G	712 (0.65)	196 (0.71)	0.08
A	384 (0.35)	82 (0.29)	
<b>UGT1A1</b>			
<b>Genotypes</b>			
≤6/≤6	161 (30.6)	38 (27.5)	0.05
≤6/>6	266 (44.6)	63 (45.7)	
>6/>6	99 (18.8)	37 (26.8)	
<b>Alleles</b>			
≤6	477 (54.7)	139 (50.4)	0.21
≤6	395 (45.3)	137 (49.6)	

<sup>a</sup> *P* values were calculated in two-tailed Chi2 tests for comparisons of percentages  
*N*: total number of individuals and total number of chromosomes for genotype frequency and allele frequency, respectively.

**Table S2**  
**Detailed CYP19 genotypes and alleles frequencies in cases and controls**

	Afro-Caribbean		Native African	
	Cases Frequency (N)	Controls Frequency (N)	Cases Frequency (N)	Controls Frequency (N)
<i>Genotypes</i>				
5/6	0 (0)	0.002 (1)	0 (0)	0.014 (2)
5/7	0.002 (1)	0 (0)	0.007 (1)	0.014 (2)
6/6	0.104 (59)	0.128 (69)	0.048 (7)	0.058 (8)
6/7	0.286 (162)	0.253 (136)	0.299 (44)	0.225 (31)
6/8	0.032 (17)	0.030 (16)	0.048 (7)	0.022 (3)
6/10	0.006 (3)	0.002 (1)	0 (0)	0 (0)
6/11	0.086 (46)	0.079 (45)	0.048 (7)	0.043 (6)
6/12	0.019 (10)	0.026 (15)	0.014 (2)	0.014 (2)
6/13	0.002 (1)	0.002 (1)	0 (0)	0 (0)
7/7	0.246 (132)	0.222 (126)	0.306 (45)	0.333 (46)
7/8	0.045 (24)	0.039 (22)	0.048 (7)	0.072 (10)
7/10	0.004 (2)	0.005 (3)	0 (0)	0.007 (1)
7/11	0.104 (56)	0.115 (65)	0.082 (12)	0.116 (16)
7/12	0.034 (18)	0.034 (19)	0.075 (11)	0.058 (8)
7/13	0.002 (1)	0 (0)	0 (0)	0.007 (1)
8/10	0 (0)	0.002 (1)	0.007 (1)	0 (0)
8/11	0.011 (6)	0.011 (6)	0 (0)	0 (0)
8/12	0 (0)	0.004 (2)	0 (0)	0 (0)
9/11	0 (0)	0.002 (1)	0 (0)	0 (0)
10/11	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.007 (2)
11/11	0.021 (12)	0.024 (13)	0.014 (2)	0.007 (2)
11/12	0.014 (8)	0.002 (1)	0.007 (2)	0 (0)
12/12	0.004 (2)	0.002 (1)	0 (0)	0.007 (2)
<i>Alleles</i>				
5	0.001 (1)	0.001 (1)	0.003 (1)	0.011 (3)
6	0.328 (352)	0.316 (358)	0.252 (74)	0.217 (60)
7	0.467 (501)	0.462 (524)	0.561 (165)	0.583 (161)
8	0.044 (47)	0.042 (47)	0.051 (15)	0.047 (13)
9	0 (0)	0.001 (1)	0 (0)	0 (0)
10	0.005 (5)	0.004 (5)	0.003 (1)	0.011 (3)
11	0.126 (135)	0.131 (149)	0.082 (24)	0.087 (24)
12	0.029 (31)	0.042 (48)	0.048 (14)	0.036 (10)
13	0.002 (2)	0.001 (1)	0 (0)	0.004 (1)

N: total number of individuals and total number of chromosomes for genotype frequency and allele frequency, respectively.

**Table S3**  
**Detailed *UGT1A1* genotypes and allele frequencies in cases and controls**

	<b>Afro-Caribbean</b>		<b>Native African</b>	
	Cases Frequency (N)	Controls Frequency (N)	Cases Frequency (N)	Controls Frequency (N)
<i>Genotypes</i>				
5/5	0.011 (6)	0.011 (6)	0.007 (1)	0 (0)
5/6	0.049 (27)	0.058 (33)	0.068 (10)	0.080 (11)
5/7	0.047 (26)	0.058 (33)	0.048 (7)	0.109 (15)
5/8	0.009 (5)	0.004 (2)	0.007 (1)	0.022 (3)
6/6	0.266 (146)	0.229 (131)	0.231 (34)	0.196 (27)
6/7	0.337 (185)	0.415 (236)	0.361 (53)	0.304 (42)
6/8	0.047 (26)	0.037 (21)	0.027 (4)	0.022 (3)
7/7	0.197 (108)	0.159 (91)	0.197 (29)	0.210 (29)
7/8	0.035 (19)	0.030 (17)	0.048 (7)	0.058 (8)
8/8	0.002 (1)	0 (0)	0.007 (1)	0 (0)
<i>Alleles</i>				
5	0.064 (70)	0.070 (80)	0.068 (20)	0.105 (29)
6	0.483 (530)	0.484 (469)	0.459 (135)	0.399 (110)
7	0.406 (446)	0.411 (40)	0.425 (125)	0.446 (123)
8	0.047 (52)	0.035 (40)	0.048 (14)	0.051 (14)

N: total number of individuals and total number of chromosomes for genotype frequency and allele frequency, respectively.

## **B. Nombre de copies des gènes codants pour les GSTM1 et GSTT1 et risque de survenue du cancer de la prostate**

Travaux publiés dans la revue *PlosOne* sous le titre :

*Copy Number Variation of GSTT1 and GSTM1 and the Risk of Prostate Cancer in a Caribbean Population of African Descent*

Emeville E, Broquère C, Brureau L, Ferdinand S, Blanchet P, Romana M, Multigner L.

PLoS ONE 9(9): e107275. doi:10.1371/journal.pone.0107275

Résumé :

Parmi les facteurs génétiques de susceptibilités du cancer de la prostate, des travaux antérieurs réalisés en Guadeloupe, à partir d'une étude pilote cas-témoin hospitalière et à partir de l'étude cas-témoin en population générale KARUPROSTATE, ont montré que les sujets porteurs d'au moins une copie (porteurs homozygotes ou hétérozygotes) des gènes *GSTM1* et particulièrement *GSTT1* étaient associées à une augmentation de risque de survenue du cancer de la prostate [Mallick et coll., 2007 ; Taioli et coll., 2011]. Ces résultats étaient inattendus dans la mesure où les enzymes exprimées par ces gènes sont censées interagir avec des composés exogènes électrophiles, potentiellement cancérigènes, et les neutraliser en favorisant leur élimination. Les études réalisées à ce jour, principalement en population Caucasienne ou Asiatique, ont abouties à des résultats inconsistants : soit absence d'association soit augmentation de risque en présence

de délétions homozygotes. Par ailleurs, les techniques de génotypage utilisées dans l'ensemble de ces travaux ne permettaient pas de distinguer les porteurs hétérozygotes des homozygotes des gènes *GSTM1* et *GSTT1*.

La présente étude a eu comme objectif de procéder à la détermination du nombre de copies (*Copy Number Variation*) des gènes *GSTM1* et *GSTT1*, et donc de distinguer les porteurs hétérozygotes des homozygotes, dans la population d'étude KARUPROSTATE et d'estimer les associations entre le nombre de copies et le risque de survenue du cancer de la prostate.

Nous avons comparé 629 cas et 622 témoins inclus dans l'étude cas témoins Karuprostate. La détermination du nombre exact de copies de *GSTT1* et *GSTM1* a été réalisée par la PCR en temps réel.

Les principaux résultats montrent une augmentation du risque de survenue du cancer de la prostate d'autant plus que le nombre de copies de *GSTT1* est important (OR: 1,55, 95% CI: 1,11–2,16 and OR: 4,89, 95% CI: 1,71–13,99, respectivement pour les hommes avec 2 et au minimum 3 copies; p de tendance, 0,001). De même, la combinaison de *GSTT1* et de *GSTM1* augmente également le risque de survenue du cancer de la prostate (OR: 2,18, 95% CI: 1,21–3,91, OR: 3,24, 95% CI: 1,63–6,46, and OR: 5,77, 95% CI: 1,40–23,84, respectivement pour les sujets avec 3, 4 et au minimum 5 copies; p de tendance, 0,001).

Ces résultats confortent l'influence de *GSTT1* et *GSTM1* dans la survenue du cancer de la prostate en augmentant le risque.





**Table 1. Baseline characteristics of the study population.** Missing data for covariates varied from none to 3 (0.2%) for PSA screening history.

Characteristics	Cases n = 629	Controls n = 622	P-values*
<b>Age</b> (mean, range)	66.1 (45.8–94.5)	60.9 (45.1–88.0)	<0.001
<b>Caribbean origin</b> (n, %)			
French West Indies	609 (96.8)	572 (92.0)	<0.001
Haiti or Dominica	20 (3.1)	50 (8.0)	
<b>Education</b> (n, %)			
Primary	384 (61.4)	342 (57.8)	0.02
Secondary	156 (25.0)	187 (31.6)	
High school and higher	85 (13.6)	63 (10.6)	
<b>Body mass index</b> (kg/m <sup>2</sup> ) (n, %)			
<25	295 (46.9)	293 (47.1)	0.53
25–<30	266 (42.3)	250 (40.2)	
≥30	68 (10.8)	79 (12.7)	
<b>Smoking</b> (n, %)			
Never	388 (62.3)	383 (61.9)	0.88
Former or current	235 (37.7)	236 (38.1)	
<b>Alcohol consumption</b> (n, %)			
Never	84 (13.5)	97 (15.9)	0.24
Former or current	537 (86.5)	514 (84.1)	
<b>PSA screening history</b> (n, %) b			
No	300 (47.9)	536 (86.2)	<0.001
Yes	326 (52.1)	86 (13.8)	
<b>Family history of prostate cancer</b> (n, %)			
No	346 (55.0)	478 (76.8)	<0.001
Yes	148 (23.5)	63 (10.1)	
Not known	135 (21.5)	81 (13.1)	
<b>GSTM1 copy number</b> (n, %)			
0	159 (25.3)	197 (31.7)	0.02
1	317 (50.4)	284 (45.7)	
2	142 (22.5)	137 (22.0)	
3	8 (1.3)	4 (0.6)	
4	3 (0.5)	0 (0)	
<b>GSTT1 copy number</b> (n, %)			
0	153 (24.3)	192 (30.9)	<0.001
1	280 (44.5)	284 (45.7)	
2	173 (27.5)	141 (22.7)	
3	15 (2.4)	3 (0.5)	
4	8 (1.3)	2 (0.3)	

**Discussion**

To the best of our knowledge, this is the first study reporting the

... body mass index, family history of prostate cancer and the sum of GSTM1/GSTT1 copy numbers is shown in Tables 3 to 5. The interaction between GSTM1 and GSTT1 copy numbers was also evaluated in both univariate and multivariate analyses. In multivariate analyses, the interaction between GSTM1 and GSTT1 copy numbers was not significant. However, the interaction between GSTM1 and GSTT1 copy numbers was significant in the multivariate analysis for prostate cancer risk. Higher copy numbers of large insertions/deletions of the GST gene would generate and expose cells to higher concentrations of genotoxic products,

cancer and GSTM1 gene copy number and shows a significant relationship between the risk and GSTT1 gene copy number; consequently, it provides further evidence for the previously described inverse association between deletions of both GST genes and the risk of prostate cancer in men of African descent. These findings are consistent with the findings of other studies that have reported an inverse association between GST gene copy number and prostate cancer risk. However, the findings of these studies are inconsistent with the findings of other studies that have reported a positive association between GST gene copy number and prostate cancer risk. The interaction between GSTM1 and GSTT1 copy numbers was not significant in the multivariate analysis for prostate cancer risk. However, the interaction between GSTM1 and GSTT1 copy numbers was significant in the multivariate analysis for prostate cancer risk. Higher copy numbers of large insertions/deletions of the GST gene would generate and expose cells to higher concentrations of genotoxic products,

**Table 2.** Association between copy number of the *GSTM1* and *GSTT1* genes and risk of prostate cancer.

	Cases	Controls	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
<b><i>GSTM1</i> copy number</b>	<b>n = 629 (%)</b>	<b>n = 622 (%)</b>		
0	159 (25.3)	197 (31.7)	1.0	1.0
1	317 (50.4)	284 (45.7)	1.38 (1.06–1.80)	1.37 (1.04–1.82)
2	142 (22.6)	137 (22.0)	1.28 (0.94–1.76)	1.28 (0.84–1.62)
≥3	11 (1.7)	4 (0.6)	3.40 (1.06–10.9)	2.55 (0.78–8.39)
<i>P</i> <sub>trend</sub>			0.03	0.17
Non-Carrier	159 (25.3)	197 (31.7)	1.0	1.0
Carrier	470 (74.7)	425 (68.3)	1.09 (0.78–1.51)	1.31 (1.01–1.71)
<b><i>GSTT1</i> copy number</b>				
0	153 (24.3)	192 (30.9)	1.0	1.0
1	280 (44.5)	284 (45.7)	1.24 (0.95–1.62)	1.26 (0.94–1.68)
2	173 (27.5)	141 (22.7)	1.54 (1.13–2.09)	1.55 (1.11–2.16)
≥3	23 (3.7)	5 (0.8)	5.77 (2.14–15.5)	4.89 (1.71–13.99)
<i>P</i> <sub>trend</sub>			0.0002	0.0006
Non-Carrier	153 (24.3)	192 (30.9)	1.0	1.0
Carrier	476 (75.7)	430 (69.1)	1.38 (1.08–1.77)	1.40 (1.07–1.83)
<b>Sum of <i>GSTM1</i>/<i>GSTT1</i> copy numbers</b>				
0 <sup>b</sup>	33 (5.2)	45 (7.2)	1.0	1.0
1 <sup>c</sup>	160 (25.4)	188 (30.3)	1.16 (0.71–1.91)	1.56 (0.88–2.76)
2 <sup>d</sup>	219 (34.9)	236 (37.9)	1.26 (0.78–2.06)	1.71 (0.98–2.99)
3 <sup>e</sup>	143 (22.7)	114 (18.3)	1.71 (1.02–2.85)	2.18 (1.21–3.91)
4 <sup>f</sup>	61 (9.7)	36 (5.8)	2.31 (1.25–4.25)	3.24 (1.63–6.46)
≥5 <sup>g</sup>	13 (2.1)	3 (0.5)	5.90 (1.55–22.4)	5.77 (1.40–23.8)
<i>P</i> <sub>trend</sub>			<0.0001	<0.0001
Non-Carrier	33 (5.2)	45 (7.2)	1.0	1.0
Carrier	596 (94.8)	577 (92.8)	1.41 (0.89–2.23)	1.88 (1.11–3.21)

\*Unconditional logistic regression adjusted for age and education for *GSTM1*; for age and family history of prostate cancer for *GSTT1*; for age and PSA screening history for the sum of *GSTM1* and *GSTT1* alleles.

<sup>b</sup>*GSTM1*<sub>0</sub> and *GSTT1*<sub>0</sub>

<sup>c</sup>*GSTM1*<sub>0</sub> and *GSTT1*<sub>1</sub> or *GSTM1*<sub>1</sub> and *GSTT1*<sub>0</sub>

<sup>d</sup>*GSTM1*<sub>1</sub> and *GSTT1*<sub>1</sub> or *GSTM1*<sub>0</sub> and *GSTT1*<sub>2</sub> or *GSTM1*<sub>2</sub> and *GSTT1*<sub>0</sub>

<sup>e</sup>*GSTM1*<sub>2</sub> and *GSTT1*<sub>1</sub> or *GSTM1*<sub>1</sub> and *GSTT1*<sub>2</sub> or *GSTM1*<sub>2</sub> and *GSTT1*<sub>2</sub> or *GSTM1*<sub>0</sub> and *GSTT1*<sub>3</sub> or *GSTM1*<sub>3</sub> and *GSTT1*<sub>0</sub>

<sup>f</sup>*GSTM1*<sub>3</sub> and *GSTT1*<sub>2</sub> or *GSTM1*<sub>2</sub> and *GSTT1*<sub>3</sub> or *GSTM1*<sub>4</sub> and *GSTT1*<sub>1</sub> or *GSTM1*<sub>1</sub> and *GSTT1*<sub>4</sub> or *GSTM1*<sub>4</sub> and *GSTT1*<sub>0</sub> or *GSTM1*<sub>0</sub> and *GSTT1*<sub>4</sub>

<sup>g</sup>*GSTM1*<sub>3</sub> and *GSTT1*<sub>3</sub> or *GSTM1*<sub>2</sub> and *GSTT1*<sub>3</sub> or *GSTM1*<sub>4</sub> and *GSTT1*<sub>2</sub> or *GSTM1*<sub>2</sub> and *GSTT1*<sub>4</sub> or *GSTM1*<sub>4</sub> and *GSTT1*<sub>3</sub> or *GSTM1*<sub>1</sub> and *GSTT1*<sub>4</sub> or *GSTM1*<sub>4</sub> and *GSTT1*<sub>4</sub>

doi:10.1371/journal.pone.0107275.t002

never smoked. This finding is consistent with a previous observation of an association between homozygous *GSTT1* deletion and a lower risk of prostate cancer in Caribbean men who had never smoked [14]. Such observations contrast with those reported for African-American men, in whom homozygous *GSTM1* deletion was associated with an increase in the risk of prostate cancer among smokers, whereas homozygous *GSTT1* deletion was not [14]. The observed differences in such associations between Caribbean and African-American men suggest possible differences in various factors between these populations, including lifetime exposure to other carcinogens that saturate the GST system, different levels of tobacco consumption and possible differences in the composition of cigarettes between countries.

We found that current or former drinkers with more than two *GSTM1* or combined *GSTM1*/*GSTT1* gene copies had a greater risk of prostate cancer than teetotalers. No reports have yet been published concerning this genetic  $\times$  environment interaction and prostate cancer risk. Moreover, toxicological studies carried out

*in vivo* and *in vitro* have reported conflicting results concerning the possible effects of alcohol on GST expression [26] and most epidemiologic studies have suggested that neither the amount nor the type of alcohol is clearly associated with a risk of developing prostate cancer [27,28]. These observations should therefore be interpreted with caution until more data become available.

Guadeloupe is a Caribbean department of France characterized by the adoption of a Western lifestyle, including, in particular, eating habits that may be risk factors for prostate cancer [2,3]. Moreover, since the middle of the 20th century, intensive banana farming in Guadeloupe led to the use of large amounts of chlordecone, an organochlorine insecticide, which has since been banned. This pesticide undergoes no significant biotic or abiotic degradation in the environment, so permanently polluted soils and waters remain a major source of contamination of foodstuffs, such that human beings continue to be exposed to this chemical [29]. Chlordecone is a potential carcinogen and has been associated with increased risk of prostate cancer in Guadeloupe [21]. Nevertheless, it is difficult to suggest that the exposure of our

**Table 3.** Association between copy number of the GSTM1 gene and risk of prostate cancer according to smoking, alcohol consumption, body mass index and family history of prostate cancer.

	GSTM1 Copy Number		Cases/Controls	OR* (CI95%)	Cases/Controls	OR* (CI95%)	Cases/Controls	OR* (CI95%)	P <sub>trend</sub>	P <sub>interaction</sub>
	0	1								
<b>Smoking</b>										
Never	98/114	200/173	90/96	1.11 (0.73–1.68)	1.36 (0.95–1.95)	1.36 (0.95–1.95)	90/96	1.36 (0.95–1.95)	0.58	0.71
Former or Current	61/80	113/103	61/53	1.31 (0.77–2.26)	1.26 (0.79–2.02)	1.26 (0.79–2.02)	61/53	1.26 (0.79–2.02)	0.30	
<b>Alcohol</b>										
Never	24/29	42/47	18/21	0.68 (0.40–2.38)	0.94 (0.45–1.95)	0.94 (0.45–1.95)	18/21	0.94 (0.45–1.95)	0.95	0.51
Former or Current	112/103	270/223	135/128	1.25 (0.88–1.79)	1.48 (1.09–2.02)	1.48 (1.09–2.02)	135/128	1.48 (1.09–2.02)	0.18	
<b>BMI</b>										
<25	75/88	157/145	63/60	1.23 (0.82–1.86)	1.16 (0.70–1.92)	1.16 (0.70–1.92)	63/60	1.16 (0.70–1.92)	0.51	0.69
≥25	84/109	160/131	90/89	1.53 (1.03–2.24)	1.21 (0.79–1.87)	1.21 (0.79–1.87)	90/89	1.21 (0.79–1.87)	0.37	
<b>Family history of prostate cancer</b>										
Without	88/147	186/208	72/123	1.34 (0.94–1.91)	0.88 (0.58–1.34)	0.88 (0.58–1.34)	72/123	0.88 (0.58–1.34)	0.64	0.67
With	46/21	64/28	38/14	1.11 (0.53–2.30)	1.14 (0.46–2.68)	1.14 (0.46–2.68)	38/14	1.14 (0.46–2.68)	0.76	

\*Adjusted for age and education.  
doi:10.1371/journal.pone.0107275.t003

**Table 4.** Association between copy number of the GSTT1 gene and risk of prostate cancer according to smoking, alcohol consumption, body mass index and family history of prostate cancer.

	GSTT1 Copy Number		P <sub>trend</sub>	P <sub>interaction</sub>
	0	≥2		
	Cases/Controls	OR* (CI95%)	Cases/Controls	OR* (CI95%)
<b>Smoking</b>				
Never	89/125	1.0 (1.06–2.22)	122/82	2.06 (1.35–3.14)
Former or Current	63/66	1.0 (0.57–1.51)	72/65	1.27 (0.75–2.16)
<b>Alcohol</b>				
Never	20/28	1.0 (0.46–2.19)	33/21	2.31 (0.99–5.40)
Former or Current	132/161	1.28 (0.93–1.76)	161/125	1.60 (1.12–2.29)
<b>BMI</b>				
<25	74/94	1.0 (0.84–1.96)	85/62	1.79 (1.09–2.95)
≥25	79/96	1.0 (0.85–1.91)	113/86	1.61 (1.03–2.50)
<b>Family history of prostate cancer</b>				
Without	87/146	1.0 <sup>a</sup> (0.87–1.77)	97/108	1.63 <sup>b</sup> (1.09–2.45)
With	29/18	1.0 <sup>a</sup> (0.64–3.03)	54/19	1.92 <sup>b</sup> (0.84–4.35)

<sup>a</sup>Adjusted for age and family history of prostate cancer.  
<sup>b</sup>Adjusted for age.  
 doi:10.1371/journal.pone.0107275.t004

**Table 5.** Association between copy number of the sum of GSTM1/GSTT1 genes and risk of prostate cancer according to smoking, alcohol consumption, body mass index and family history of prostate cancer.

	Sum of GSTM1/GSTT1 Copy Genes						P <sub>total</sub>	P <sub>stratification</sub>
	0	1	2	≥3	OR* (CI95%)	OR* (CI95%)		
<b>Smoking</b>	Cases/Controls	Cases/Controls	Cases/Controls	Cases/Controls	OR* (CI95%)	OR* (CI95%)		
Never	20/24	96/123	139/142	133/94	1.18 (0.55, 2.52)	1.47 (0.70, 3.10)	0.004	0.48
Former or Current	13/20	64/64	76/93	82/99	2.11 (0.88, 5.09)	1.77 (0.75, 4.20)	0.04	
<b>Alcohol</b>								
Never	6/7	25/28	26/39	31/23	0.91 (0.23, 3.54)	0.73 (0.19, 2.77)	0.27	0.57
Former or Current	26/36	138/158	188/190	185/130	1.73 (0.91, 3.29)	2.00 (1.06, 3.75)	0.0007	
<b>BMI</b>								
<25	15/21	83/93	105/116	92/63	1.66 (0.72, 3.84)	1.55 (0.77, 3.13)	0.11	0.89
≥25	18/24	77/95	114/120	125/90	1.45 (0.67, 3.15)	1.36 (0.31, 5.91)	0.06	
<b>Family history of prostate cancer</b>								
Without	20/34	92/162	128/181	106/121	1.40 (0.69, 2.87)	1.55 (0.77, 3.13)	0.11	0.89
With	10/4	32/19	49/24	57/16	1.04 (0.23, 4.64)	1.36 (0.31, 5.91)	0.06	

\*Adjusted to age and PSA screening history. doi:10.1371/journal.pone.0107275.t005

population to environmental agents is such that it can cause the association between prostate cancer and GSTs in the direction we observe.

We cannot exclude the possibility that our findings are due to the ethnic background of our population if a common inherited genetic trait is simultaneously associated with the disease and with a factor that may alter the balance between bioactivation and detoxification in the body. GST enzymes are involved in steroid metabolism, which is thought to be involved in the initiation or progression of prostate cancer [2,3]. It has already been suggested that ethnic differences in the incidence of prostate cancer may be related to differences in lifelong androgen or estrogen exposure [2].

We are aware of the inherent limitations of patient-control studies. Several factors potentially generating bias must be considered, particularly those relating to differential errors in the measurement of disease or exposure. Patient identification was based on unequivocal histologic criteria and controls were selected on the basis of strict criteria, including normal findings on digital rectal examination and PSA in the normal range for age, taking the ethnic origin of the population into account. However, we cannot exclude the possibility that some control individuals had latent disease that was not detected by PSA analysis or digital rectal examination. However, undetected prostate cancer in control subjects would be expected to bias estimates toward the null hypothesis, so the positive association observed may be an underestimate. We recruited incident rather than prevalent patients, and controls were selected from a representative sample of the male Guadeloupean population during the study period. Differential misclassification of the GST genotypes with respect to case status is unlikely because the staff responsible for genotyping were blind to the case/control status of the subjects. Ethnic identification is always difficult and misclassification can never be excluded, particularly because mixed ancestry is very likely. At least 90% of the inhabitants of Guadeloupe are descended from slaves and immigrants from West and Central Africa. The remaining 10% of the population are descended from Indian immigrants during the XIX century, from more recent immigrants from the middle-east or Europeans. Our selection criteria, including only subjects whose parents were born in French West Indies or on any Caribbean island with a population of

predominantly African descent (Haiti, Dominica), gave us some confidence in the homogeneity of our study population. Moreover, the frequency of homozygous deletions of *GSTM1* and *GSTT1* in our control population is consistent with that previously reported for Afro-American, Afro-Caribbean, Native African and Brazilian men of African descent [14,30,31]. Nevertheless, we cannot exclude the possibility that some unknown confounding factors remain that may account for the associations observed or that they are chance findings.

In summary, our study suggests that copy number of *GSTT1* and combined *GSTM1/GSTT1* copy number are associated to prostate cancer risk in men of African descent with gene dose relationship. Replication of these observations in other populations and mechanistic studies are needed before any causal link can be established.

### Supporting Information

**Table S1** Information on TaqMan Copy Number Target Assay. (DOC)

**Table S2** Associations between *GSTM1* genotype and subject characteristics. (DOC)

**Table S3** Associations between *GSTT1* genotype and subject characteristics. (DOC)

**Table S4** Associations between combined *GSTM1* and *GSTT1* genotypes and subject characteristics. (DOC)

### Acknowledgments

We thank H. Delacroix-Maillard and the staff of the Centre d'Examens de Santé Sainte Genevieve for recruiting subjects.

### Author Contributions

Conceived and designed the experiments: PB LM MR. Performed the experiments: CB LB SF PB MR LM. Analyzed the data: EE LM. Contributed reagents/materials/analysis tools: EE CB LB SF PB MR. Contributed to the writing of the manuscript: EE PB MR LM.

### References

- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, et al. (2012) International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 61: 1079–1092.
- Hsing AW, Chokkalingam AP. (2005) Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci* 11: 1388–1413.
- Damber JE, Aus G. (2008) Prostate cancer. *Lancet* 371: 1710–1721.
- Chen C. (2001) Risk of prostate cancer in relation to polymorphisms of metabolic genes. *Epidemiol Rev* 23: 30–33.
- Hayes JD, Flanagan JU, Josey IR. (2005) Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45: 51–88.
- Redbeck TR. (1997) Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes *GSTM1* and *GSTT1* in cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6: 733–743.
- Monks TJ, Anders MW, Dekam W, Stevens JL, Lau SS, et al. (1990) Glutathione conjugate mediated toxicities. *Toxicol Appl Pharmacol* 106: 1–19.
- Guengerich FP. (2003) Activation of ultravioletamines by thiol-dependent mechanisms. *J Biochem Mol Biol* 36: 20–27.
- Nuan C, Polycarpou A, Ioannidis JP. (2005) Association of *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* gene polymorphisms with the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 176–181.
- Mo Z, Gao Y, Cao Y, Gao F, Jian L. (2009) An updating meta-analysis of the *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* polymorphisms and prostate cancer: a HuGE review. *Prostate* 69: 662–688.
- Gong M, Dong W, Shi Z, Xu Y, Ni W, et al. (2012) Genetic Polymorphisms of *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* with Prostate Cancer Risk: A Meta-Analysis of 57 studies. *PLoS One* 10.1371/journal.pone.0050587.
- Wei B, Xu Z, Zhou Y, Ruan J, Cheng H, et al. (2012) Association of *GSTM1* Null Allele with Prostate Cancer Risk: Evidence from 36 Case-Control Studies. *PLoS One* 10.1371/journal.pone.0046982.
- Yang Q, Du J, Yao X. (2013) Significant Association of Glutathione S-Transferase T1 Null Genotype with Prostate Cancer Risk: A Meta-Analysis of 26,293 Subjects. *PLoS One* 10.1371/journal.pone.0053700.
- Taitoti E, Flores-Gonzalez RE, Agalini I, Blanchet P, Bunker GH, et al. (2011) Multi-institutional prostate cancer study of genetic susceptibility in populations of African descent. *Carcinogenesis* 32: 1361–1365.
- Mizuki C, Grunell R, Neuman R, Rose-Zerilli MJ, Torrem M, et al. (2010) Glutathione-S-transferase genes and asthma phenotypes: A Human Genome Epidemiology (HuGE) systematic review and meta-analysis including unpublished data. *Int J Epidemiol* 39: 549–562.
- McLellan RA, Ovarsson M, Alexandrie AK, Seidsgaard J, Evans DA, et al. (1997) Characterization of a human glutathione S-transferase mu cluster containing a duplicate *GSTM1* gene that causes ultrarapid enzyme activity. *Mol Pharmacol* 52: 958–965.
- Bruh C, Brockmoller J, Kerb R, Rost G, Borchert HH. (1998) Concordance between enzyme activity and genotype of glutathione S-transferase beta (*GSTT1*). *Biochem Pharmacol* 56: 1189–1193.
- Xu S, Wang Y, Roe B, Pearson WR. (1998) Characterization of the human class Mu glutathione S-transferase gene cluster and the *GSTM1* deletion. *J Biol Chem* 273: 3517–3527.
- Sprenger R, Schlagenhauf R, Kerb R, Bruhn C, Brockmoller J, et al. (2000) Characterization of the glutathione S-transferase *GSTT1* deletion: discrimination of all genotypes by polymerase chain reaction indicates a bimodal genotype-phenotype correlation. *Pharmacogenetics* 10: 557–565.

20. Josephy PD (2010) Genetic Variations in Human Glutathione Transferase Enzymes: Significance for Pharmacology and Toxicology. *Proteomics* 8:6940.
21. Muligner L, Nkong JB, Gatti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, et al. (2010) Chloroquine exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 28: 3457–3462.
22. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, et al. (1996) Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 335: 304–310.
23. Norikov MS, Frikke-Schmidt R, Bejten SE, Nordstgaard BG, Loft S, et al. (2011) Copy number variation in glutathione-S-transferase T1 and M1 predicts incidence and 5-year survival from prostate and bladder cancer, and incidence of corpus uteri cancer in the general population. *Pharmacogenomics J* 11: 292–299.
24. Timofeeva M, Jager B, Rosenberger A, Sauter W, Wichmann HE, et al. (2009) A multiplex real-time PCR method for detection of GSTM1 and GSTT1 copy numbers. *Clin Biochem* 42: 500–509.
25. Rudolph A, Hein B, Hoffmeister M, Forst A, Hemminki K, et al. (2012) Copy number variations of GSTT1 and GSTM1, colorectal cancer risk and possible effect modification of cigarette smoking and menopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 131: E841–848.
26. Rundle A, Tang D, Mooney L, Grumet S, Perera F (2005) The interaction between alcohol consumption and GSTM1 genotype on polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adduct levels in breast tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12: 911–914.
27. Dennis LK, Hayes RB (2001) Alcohol and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 23: 110–114.
28. Albertsen K, Gronback M (2002) Does amount or type of alcohol influence the risk of prostate cancer? *Prostate* 52: 297–304.
29. Dubuisson C, Héraud F, Leblanc JC, Gallotti S, Flamand C, et al. (2007) Impact of subsistence production on the management options to reduce the food exposure of the Martinican population to Chlordane. *Regul Toxicol Pharmacol* 49: 5–16.
30. Arruda VR, Gignolli CE, Gonçalves MS, Soares MC, Menezes R, et al. (1998) Prevalence of homozygosity for the deleted alleles of glutathione S-transferase mu (GSTM1) and theta (GSTT1) among distinct ethnic groups from Brazil: relevance to environmental carcinogenesis? *Clin Genet* 54: 210–214.
31. Garte S, Gaspari L, Alexandrie AK, Ambrosone C, Autrup H, et al. (2001) Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10: 1239–1248.



## **C. Les facteurs prédictifs de la récurrence biologique en pré et post prostatectomie radicale au sein d'une population Afro Caribéenne**

Travaux finalisés et en cours de rédaction pour publication sous le titre provisoire :

Pre and post radical prostatectomy predictive factors for biochemical recurrence in an African Caribbean population.

Brureau L, Emeville, Multigner L, Blanchet P.

## **Introduction**

Le cancer de la prostate est le second cancer chez l'homme dans le monde. Il affecte différemment l'homme en fonction de l'origine ethnique. Ces différences d'incidence sont probablement liées à une interaction complexe entre l'influence hormonale, et les facteurs génétiques et environnementaux.

Les populations qui ont une ascendance africaine sub saharienne ont une mortalité élevée qui s'explique en partie par une maladie plus agressive.

La prostatectomie radicale est l'option thérapeutique de référence dans le traitement du cancer de la prostate localisé. Prédire la récurrence biologique après chirurgie est possible à l'aide de nomogrammes qui prennent en compte les données cliniques des patients. Ces nomogrammes ne sont pas toujours extrapolables à d'autre population car ne prennent pas en compte le contexte environnemental et génétique. En outre, la plupart des études qui ont étudié la récurrence biologique chez les patients qui ont une ascendance africaine, ont été conduites aux Etats-Unis. Pour toutes ces raisons, il paraît légitime d'étudier les facteurs prédictifs de la récurrence biologique au sein de notre population.

Les Antilles françaises ont une des incidences les plus élevées au monde de cancer de la prostate au monde, avec un accès aux soins satisfaisant grâce à un système social performant. 90% de la population à une ascendance africaine sub-saharienne. Dans cette étude, nous rapportons les facteurs prédictifs pré et post opératoires de la récurrence biologique chez 1051 patients consécutifs d'origine afro caribéenne.

## **Patients et méthodes**

C'est une étude monocentrique, qui a inclus 1051 patients consécutifs au Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre entre le 1<sup>er</sup> avril 2000 et le 31 décembre 2010.

Les patients qui ont bénéficié d'un traitement hormonal néo-adjuvant ou d'une radiothérapie sont exclus (n=10). De même, sont exclus tous les patients qui ne répondent pas à la définition de récurrence biologique (n=77). La récurrence biologique est définie par deux dosages successifs du PSA total supérieur à 0,20 ng/ml après avoir obtenu au moins un PSA post opératoire indosable.

Pour tous les patients, les données suivantes sont collectées : âge au diagnostic, âge au moment de la chirurgie, poids, taille, diabète, hypertension artérielle, PSA pré opératoire, stade clinique, le score de Gleason sur les biopsies, la longueur de biopsies positives, la modalité chirurgicale, les pertes sanguines, le stade histologique de la pièce opératoire, le score de Gleason sur la pièce, le volume prostatique, la présence de marges positives, les PSA post opératoires.

La régression selon le modèle de Cox utilisant l'Hazard Ratio (HR) avec un intervalle de confiance à 95% permet d'estimer la récurrence biologique en analyse univariée.

Nous déterminons les facteurs prédictifs de la récurrence biologique en utilisant deux modèles.

Dans le premier modèle, nous sélectionnons toutes les caractéristiques qui sont significativement associées au risque de récurrence en analyse univariée (tableau 1).

L'imputation multiple est utilisée dans ce modèle pour déterminer les facteurs prédictifs en pré et post chirurgie. En pré chirurgie les critères retenus sont : âge au diagnostic, diabète, PSA pré opératoire, le stade clinique, le score de Gleason sur les biopsies, le pourcentage de longueur de biopsie positive. En post chirurgie, les

critères retenus sont : âge au moment de la chirurgie, diabète, les pertes sanguines, les marges positives, le volume prostatique, le volume tumoral, le stade histologique sur la pièce, le score de Gleason sur la pièce.

Dans le second modèle, la méthode de Bootstrap est utilisée. 1000 boucles sont réalisées et nous retenons les critères qui sont significatives dans au moins 30% des boucles avec un risque  $\alpha = 0,05$ .

Toutes les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel SAS selon la version 9.3. Tous les résultats sont considérés comme statistiquement significatifs si  $p < 0,05$ .

## **Résultats**

964 patients ont été inclus dans cette étude avec un âge médian au diagnostic de 64,2 ans (41,3 – 78,8). La durée médiane du suivi est de 57,6 mois (3 – 171,6). Le taux de récurrence biologique est de 26,7%. Toutes les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 1.

En analyse univariée, l'obésité ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) et le diabète sont associés à une augmentation du risque de récurrence. En ce qui concerne les données pré opératoires, le PSA, le score de Gleason élevé, le stade clinique T2 and le pourcentage de longueur de biopsie sont associés à une augmentation du risque de récurrence. Concernant les données post opératoires : le stade histologique pT3a et pT3b, un score de Gleason élevé, les marges positives, les pertes sanguines et le volume tumoral sont aussi associés à une augmentation du risque de récurrence.

**Tableau 1. Caractéristiques des patients en analyse univariée**

<b>Variables</b>	<b>Tous N (%)</b>	<b>Non-BCR N (%)</b>	<b>BCR N (%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>
<b>Données pré opératoires</b>				
<b>Age au Diagnostic (années)</b>				
Median (min – max)	64,2 (41,3 – 78,8)	64,1 (41,3 – 76,3)	64,4 (44,1 – 78,8)	1,01 (0,99 – 1,03)
<b>Indice de Masee Corporelle (IMC)</b>				
<25	360 (45,1)	264 (45,7)	96 (43,4)	1,0
25 –<30	355 (44,4)	255 (44,1)	100 (45,2)	0,99 (0,75 – 1,32)
≥30	84 (10,5)	59 (10,2)	25 (11,3)	1,27 (0,82 – 1,97)
<b>Diabète de type 2</b>				
No	753 (81,2)	562 (82,6)	191 (77,3)	1,0
Yes	174 (18,8)	118 (17,4)	56 (22,7)	1,35 (1,00 – 1,81)
<b>Hypertension</b>				
No	432 (46,7)	317 (46,7)	115 (46,6)	1,0
Yes	494 (53,3)	362 (53,3)	132 (53,4)	1,06 (0,82 – 1,66)
<b>Stade Clinique</b>				
T1c	554 (59,3)	437 (63,7)	117 (47,2)	1,0
T2	380 (40,7)	249 (36,3)	131 (52,8)	1,67 (1,30 – 2,15)
<b>PSA (ng/ml)</b>				
Median (min –max)	7,5 (0,8 – 46,0)	7,2 (1,0 – 32,0)	8,8 (0,8 – 46,0)	1,05 (1,03 – 1,07)
<b>Score de Gleason (biopsies)</b>				
<7 or (3+4)	821 (87,7)	622 (90,7)	199 (79,6)	1,0
7 or (4+3)	115 (12,3)	64 (9,3)	51 (20,4)	2,53 (1,86 – 3,46)
<b>Longueur de biopsie positive (%)</b>				
Median (min – max)	4,6 (< 0,1 – 81,8)	3,9 (< 0,1 – 70,9)	7,4 (< 0,1 – 81,8)	1,03 (1,02 – 1,04)
<b>Données post opératoires</b>				
<b>Age à la chirurgie (Années)</b>				
Median (min – max)	64,6 (41,4 – 79,0)	64,4 (41,4 – 76,8)	64,9 (44,3 – 79,0)	1,01 (0,99 – 1,03)
<b>Type de chirurgie</b>				
Ouvert	560 (61,1)	405 (60,2)	155 (63,8)	1,0
Laparoscopique	356 (38,9)	268 (39,8)	88 (36,2)	0,91 (0,70 – 1,80)
<b>Stade histologique</b>				
pT2	791 (83,3)	609 (87,4)	182 (71,9)	1,0
pT3a	87 (9,2)	55 (7,9)	32 (12,6)	1,61 (1,11 – 2,36)
pT3b	72 (7,6)	33 (4,7)	39 (15,4)	3,03 (2,14 – 4,31)
<b>Score de Gleason pathologique</b>				
<7 or (3+4)	811 (85,8)	624 (90,0)	187 (74,2)	1,0
7 or (4+3)	134 (14,2)	69 (10,0)	65 (25,8)	2,88 (2,17 – 3,83)
<b>Marges chirurgicales</b>				
Negative	723 (76,3)	557 (80,0)	166 (66,1)	1,0
Positive	224 (23,7)	139 (20,0)	85 (33,9)	1,84 (1,41 – 2,38)
<b>Poids Prostate (g)</b>				
Median (min – max)	39,0 (9,0 – 280,0)	39,0 (9,0 – 150,0)	39,0 (16,0- 280,0)	0,99 (0,99 – 1,01)
<b>Volume tumorale (%)</b>				
Median (min – max)	10,0 (< 0,1 – 80,0)	8,0 (< 0,1 – 80,0)	11,0 (< 0,1 – 75,0)	1,01 (1,01 – 1,02)
<b>Perte sanguine (dl)</b>				
Median (min – max)	4,0 (0,5 – 30,0)	4,0 (0,5 – 20,0)	4,5 (1,0 – 30,0)	1,05 (1,01 – 1,09)
<b>Suivi (années)</b>				
Median (min – max)	4,8 (0,2 – 14,3)	5,3 (0,2 – 14,3)	3,2 (0,4 – 11,8)	-
	57,6 (3 – 171,6)			

Selon le tableau 2, en pré opératoire les données qui sont le plus souvent significativement associées à un risque de récurrence sont le score de Gleason, le pourcentage de biopsie positive, le stade clinique, le PSA et la présence d'un diabète de type 2. En post opératoire, il s'agit du score de Gleason, les marges chirurgicales positives, les pertes sanguines, l'indice de masse corporelle, le volume tumoral.

**Tableau 2. Frequence des potentiels predicteurs de la récurrence biologique après prostatectomie radiocirur**

<b>Facteurs prédictifs</b>	<b>%</b>
<b>Données pré opératoires</b>	
<b>Score de Gleason (Biopsies)</b>	<b>86,7</b>
<b>Biopsies positives (%)</b>	<b>79,4</b>
<b>Stade clinique</b>	<b>77,0</b>
<b>PSA (ng/ml)</b>	<b>65,7</b>
<b>Diabète de type 2</b>	<b>43,1</b>
Indice de Masse corporelle	16,6
Hypertension	6,9
Age au diagnostic (années)	6,0
<b>Données post opératoires</b>	
<b>Score de Gleason (pièce)</b>	<b>99,2</b>
<b>Marges chirurgicales positives</b>	<b>92,3</b>
<b>Pertes sanguines (dl)</b>	<b>63,3</b>
<b>Stade pathologique</b>	<b>47,5</b>
<b>Indice de Masse corporelle</b>	<b>46,9</b>
<b>Volume tumorale (%)</b>	<b>40,6</b>
Poids prostate (g)	27,3
Type de chirurgie	22,9
Diabete de type 2	17,4
Age à la chirurgie (années)	12,8
Hypertension	3,7

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs pré opératoires qui sont significativement associés au risque de récurrence biologique quelque soit le modèle utilisé (imputations multiples ou Bootstrap) sont la présence d'un diabète de type 2, un stade clinique T2, le PSA, le pourcentage de biopsie positive, un score de Gleason supérieur ou égal à 7 (4+3) (Tableau 3).

En ce qui concerne les facteurs prédictifs post opératoires, sont associés significativement au risque de récurrence biologique la présence d'un diabète de type 2,

le stade pathologique pT3a et pT3b, le score de Gleason sur la pièce opératoire supérieur ou égal à 7 (4+3), les marges chirurgicales positives, le volume tumoral et les pertes sanguines. Hormis la présence du diabète de type 2 qui n'est pas significatif dans le modèle 2, toutes les autres variables sont significatives dans les 2 modèles.

**Tableau 3. Facteurs prédictifs de récurrence biologique avant chirurgie**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Modèle 1</b>	<b>Modèle 2</b>
	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)
<b>Diabète de type 2</b>		
Non	1,0	1,0
Oui	1,48 (1,10 – 1,99)	1,44 (1,04 – 1,98)
<b>Stade clinique</b>		
T1	1,0	1,0
T2	1,55 (1,19 – 2,01)	1,54 (1,17 – 2,03)
<b>PSA (ng/ml)</b>	1,02 (1,00 – 1,05)	1,03 (1,00 – 1,05)
<b>Biopsie positive (%)</b>	1,02 (1,00 – 1,03)	1,02 (1,00 – 1,03)
<b>Score de Gleason (biopsies)</b>		
<7 or (3+4)	1,0	1,0
7 or (4+3)	1,93 (1,37 – 2,71)	1,99 (1,37 – 2,89)

Model 1: Imputations multiples

Model 2: Bootstrap

Tableau 4. Facteurs prédictifs de récurrence biologique après chirurgie

Caractéristiques	Modèle 1	Modèle 2
	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)
<b>Diabète de type 2</b>		
Non	1,0	-
Oui	1,35 (1,00 – 1,83)	-
<b>Stade pathologique</b>		
pT2	1,0	1,0
pT3a	1,06 (0,71 – 1,59)	0,94 (0,58 – 1,55)
pT3b	1,83 (1,22 – 2,73)	1,72 (1,08 – 2,75)
<b>Score de Gleason (pièce)</b>		
<7 or (3+4)	1,0	1,0
7 or (4+3)	2,43 (1,80 – 3,30)	2,43 (1,71 – 3,45)
<b>Marge chirurgicale</b>		
Negative	1,0	1,0
Positive	1,67 (1,28 – 2,21)	1,66 (1,20 – 2,29)
<b>Volume tumorale (%)</b>	1,01 (1,00 – 1,03)	1,01 (1,00 – 1,02)
<b>Pertes sanguines (dl)</b>	1,06 (1,02 – 1,10)	1,06 (1,02 – 1,09)

Model 1: Imputations multiples

Model 2: Bootstrap

## Discussion et conclusion

Il existe une controverse concernant l'impact de l'origine ethnogéographique sur la survie sans récurrence. Certains suggèrent que les afro-américains ont un plus grand risque de récurrence car ils auraient une maladie plus agressive. Cependant, ils bénéficient également d'un accès aux soins plus limités ce qui réduit la survie sans récurrence. Dans notre population d'étude, la population bénéficie d'un accès aux soins gratuit et performant. Toutefois nous avons comparé nos résultats à 2 études qui ont inclus des afro américains et caribéens avec la même définition de la récurrence biologique.

## Données comparatives de récurrence biologique

Variables	Notre étude	Etude Laudano	Etude Ritch study	
	Afro Caraïbéen	Afro Américain	Afro Caraïbéen	Afro Américain
N	964	132	81	93
Age moyenne, années	64	58,6	60	58
Médiane de suivi, années	4,8	3,9	3,5	4,1
PSA médian, ng/ml	7,5	6,7	8,8	6,2
Stade clinique, n %				
T1c	554 (59,3)	97 (73,5)	55 (68)	89 (96)
≥ T2	380 (40,7)	35 (26,5)	26 (32)	4 (4)
Score de Gleason pré opératoire, n (%)				
< 7	821 (87,7)	61 (46,2)	45 (56)	86 (92)
≥ 7	115 (12,3)	71 (53,8)	36 (44)	7 (8)
Stade pathologique, n (%)				
T2	791 (83,3)	-	73 (90)	74 (80)
≥ T3	159 (16,7)	-	8 (10)	19 (20)
Score de Gleason post opératoire, n (%)				
< 7	811 (85,8)	-	35 (43)	26 (28)
≥ 7	475 (48,8)	-	46 (57)	67 (72)
Marges chirurgicales positives, n (%)	224 (23,7)	42 (31,8)	12 (15)	31 (33)
Récurrence biologique N (%)	257 (26,7)	-	19 (23)	15 (16)

Le taux de récurrence biologique est de 26,7 % dans notre étude. Il semble plus important par rapport aux études de comparaison. Cependant la médiane de suivi est plus importante dans notre étude, de même que l'effectif.

Les caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques, tels que l'âge, le PSA initial, le score de Gleason supérieur à 7, le stade clinique T2, le stade pathologique pT3 minimum, la présence d'une marge chirurgicale positive augmentent le risque de récurrence biologique. Dans notre étude, il manque le statut ganglionnaire. Peu de curages ganglionnaires ont été réalisés dans notre série, ce qui ne nous permet pas d'évaluer l'influence d'une atteinte ganglionnaire sur la

récidive biologique. Toutefois, il semble évident qu'un curage ganglionnaire positif augmentera le risque de récurrence.

A partir de nos résultats, on pourrait mettre en place un nomogramme à validation interne qui nous permettrait de calculer le risque de récurrence après prostatectomie radicale. Il existe de nombreux nomogrammes, mais la plupart ont été réalisés à partir de séries incluant en majorité des sujets caucasiens dans un contexte environnemental différent du notre.

Dans des travaux futurs, l'influence des facteurs environnementaux (pesticides, alimentation,...) et génétiques (GST, Oestrogènes,...) sur la récurrence biologique sera étudiée.

## **D. Exposition aux polluants organochlorés persistants et risque de récurrence biologique du cancer de la prostate après prostatectomie radicale**

Travaux finalisés et en cours de rédaction pour publication sous le titre provisoire :

*Persistent Organochlorine Pollutants with Hormonal Properties and Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy*

Emeville E, Brureau L, Helissey C, Giusti A, Thome JP, Coumoul X, Blanchet P, Multigner L.

## Introduction

Les recherches menées à ce jour concernant les risques sanitaires entraînés par l'exposition à des polluants environnementaux, se sont focalisées pour l'essentiel sur le risque de survenue des maladies. Pratiquement pas de travaux ont été rapportés sur les conséquences éventuelles de ces expositions sur le devenir de la maladie une fois installée ou son évolution à la suite d'interventions thérapeutiques. Ces considérants concernent autant les pathologies tumorales que les non tumorales.

L'histoire naturelle du CaP, tout comme celle du patient présentant cette maladie, ne s'arrête pas au diagnostic. En absence de traitements, la maladie évoluera de manière différente selon les patients et les caractéristiques de la tumeur. Par ailleurs, les traitements proposés en première ou en seconde intention (voir plus) ne sont jamais efficaces à 100 % et de ce fait la maladie évolue entraînant une augmentation de risques vitaux pour le patient.

Parmi les traitements proposés en première intention, le plus usité, et destiné aux patients présentant une forme localisée (intra-prostatique) de la maladie, est la prostatectomie radicale. Il s'agit de l'ablation chirurgicale de la prostate. S'agissant d'une intervention appliquée aux formes localisées de la maladie, elle est censée éliminer définitivement la tumeur. Toutefois, il est reconnu qu'un certain pourcentage des patients ayant eu ce traitement, de 10 à 50 % selon les séries publiées dans la littérature, récidivent la maladie au cours des mois ou années qui suivent l'intervention, obligeant ainsi à opter pour une deuxième ligne de traitement (i.e. hormonal). L'élimination de la prostate (et en principe de la tumeur) entraîne une chute théoriquement totale de la production de PSA et donc une quasi-absence de détection de cette protéines dans le sang. La récurrence est habituellement estimée par

l'apparition d'une nouvelle sécrétion de PSA (mesurée dans le sang) et dépassant un certain seuil, ce dépassement étant vérifié au moins à deux reprises successives. Il s'agit donc dans un premier temps d'une récurrence dite biologique de la maladie, signalant la réinstallation de la maladie et prédictive d'une évolution négative pour le patient. Plusieurs explications peuvent être avancées à la récurrence: extension extra-prostatique de la tumeur non décelée au moment de l'intervention, marges positives de résection chirurgicale de la prostate laissant augurer que du tissu prostatique tumoral a pu rester dans l'organisme après l'ablation de la glande prostatique, présence des cellules tumorales circulantes dans l'organisme (sang, tissus lymphatiques). L'amplitude et la vitesse d'apparition de la récurrence biologique sont de plus conditionnées par l'agressivité intrinsèque de la tumeur et il est légitime de penser que d'autres facteurs pourraient intervenir. A ce jour, on ne dispose d'aucune information concernant l'influence des facteurs chimiques environnementaux, notamment des polluants ayant des propriétés hormonales, sur la récurrence biologique du CaP après prostatectomie radicale.

L'objectif de ce travail a été d'étudier le risque qu'entraîne l'exposition à des POPs et présentant des propriétés hormonales (chlordécone, DDE et PCBs) sur la récurrence biologique du CaP chez des patients traités par prostatectomie radicale.

### **Matériels et Méthodes**

Parmi les 623 cas de CaP inclus dans l'étude KARUPROSTATE chez qui des prélèvements sanguins ont été obtenus, 340 ont été traités par prostatectomie radicale au CHU de la Guadeloupe. Les patients ayant eu un traitement néo-adjuvant (n=5) et ceux qui n'ont pas vu leur PSA diminuer en dessous de 0,2 ng/ml dans les six semaines suivant l'intervention (n=14) ont été exclus. Les patients ont été suivis au cours du temps avec des mesures de PSA tous les 6 mois pendant les 3

premières années suivant l'intervention et annuellement au-delà. La récurrence biologique a été définie par la présence de deux mesures consécutives (habituellement à 4 semaines d'intervalle) du PSA dépassant 0,2 ng/ml. Aux données obtenues chez ces patients à l'occasion de leur inclusion dans l'étude KARUPROSTATE, des données relatives à l'examen pathologique de la pièce opératoire (poids de la prostate, pourcentage du volume de la tumeur, Score de Gleason, présence de marges chirurgicales) et au stade clinique post-opératoire TNM, ainsi qu'au suivi du PSA au cours du temps ont été recueillies. Les concentrations plasmatiques en POPs et en lipides totaux ont mesurées à l'occasion du diagnostic.

Les analyses statistiques ont été restreintes aux POPs détectés dans plus de 80 % des sujets (DDE, PCBs, chlordécone). Les PCBs étant fortement corrélés entre eux, les analyses se sont centrés sur le plus fréquent d'entre eux, le PCB 153. Les associations entre exposition et risque de récurrence biologique de CaP ont été estimées par le modèle à risque proportionnel de Cox. Les concentrations en POPs ont été catégorisées en quartiles. De ce fait, les sujets présentant des valeurs en polluants en dessous de la LD analytique ont été systématiquement inclus dans le premier quartile (concentrations les plus faibles). La variable temporelle a été définie comme la durée entre la date de l'intervention chirurgicale et la date du second dosage de PSA dépassant le seuil de 0,2 ng/ml. Les patients qui n'ont pas récidivé ont été censurés à leur dernière date de suivi précédant le 31 décembre 2013. Les modèles statistiques (pour chaque polluant considéré) ont été ajustés aux covariables significativement associées au risque de récurrence (analyse univarié), aux lipides totaux ainsi qu'aux autres POPs. Les concentrations circulantes en chlordécone n'étant pas corrélées aux concentrations en DDE ou en PCB 153, les

analyses portant sur le DDE et le PCB 153 n'ont pas été ajusté au chlordécone. Les données manquantes ont été substituées par des variables indicatrices. Des tests de tendances ont été réalisés en utilisant les concentrations en POPs comme variable continue après transformation en Log naturel.

Pour évaluer la stabilité des modèles ajustés ainsi que le potentiel prédictif des variables indépendantes, nous avons également utilisé la procédure de sélection automatique *Backward* couplé au ré-échantillonnage par *Bootstrapping*. Toutes les variables d'exposition (POPs) et l'ensemble des covariables ont été initialement introduites. Les covariables ont été retenues si elles étaient sélectionnées dans au moins 30 % des 1000 boucles, soit avec un seuil de significativité de 5 %, soit avec un seuil plus astreignant de 1%.

## Résultats

Les caractéristiques générales de la population d'étude sont présentées dans le Tableau 1. Parmi les 326 sujets inclus dans l'étude, 76 (23,3 %) ont récidivés. Les analyses univariées (Tableau 1) montrent que les individus obèses tout comme ceux qui présentent un score de Gleason sur pièce opératoire >7 ou 4+3 ou un stade clinique post-opératoire pT3 ou N+ ou des marges chirurgicales positives présentent un risque significativement augmenté de récurrence biologique de CaP. Le pourcentage de volume tumoral est associé à une augmentation de risque à la limite de la signification statistique.

Les taux de détections et les concentrations en POPs retenus dans l'analyse sont présentés sur le Tableau 2.

En utilisant le modèle de Cox, les hommes présentant les concentrations plasmatiques les plus élevées en chlordécone (4<sup>ème</sup> quartile) présentent un risque

significativement augmenté de récurrence biologique autant dans le modèle non ajusté (HR : 2,24 ; IC 95% = 1,20 – 4,20) qu'ajusté (HR: 2.52, IC 95% = 1.30 – 4.88) avec une relation dose-effet linéaire significative ( $p$  de tendance = 0,008 et 0,0004 respectivement) (Tableau 3). Concernant le DDE, et uniquement pour le modèle ajusté on observe que les hommes présentant les concentrations plasmatiques les plus élevées (4<sup>ème</sup> quartile) présentent un risque significativement diminué de récurrence (HR: 0,42, 95%IC: 0,19 – 0,95) mais sans relation dose-effet significative ( $p$  de tendance = 0.28). Finalement, aucune association n'a été constatée entre l'exposition au PCB 153 et la récurrence biologique de la maladie quel que soit le modèle, non ajusté ou ajusté.

Les analyses de sensibilité confirment la stabilité de la relation entre l'exposition au chlordécone et le risque de récurrence biologique (Tableau 4). Pour le DDE, les associations restent stables à l'exception de l'analyse restreinte aux sujets sans marges chirurgicales où les HR sont toujours inférieurs à 1 mais ne sont pas statistiquement significatifs (Tableau 5). Les analyses de sensibilité concernant le PCB 153 ne modifient pas l'absence d'association avec le risque de récurrence (Tableau 6).

En associant le modèle de Cox à une sélection *Backward* des covariables couplé à une procédure de ré-échantillonnage par *Bootstrapping* (Tableau 7) dans un modèle unique, les hommes qui se situent dans le 4<sup>ème</sup> quartile d'exposition au chlordécone présentent un risque significativement augmenté de récurrence (HR: 2,43, IC 95% = 1,24 – 4,76) alors que ceux qui se situent dans le 4<sup>ème</sup> quartile d'exposition au DDE présentent un risque significativement diminué (HR: 0,47, 95%IC: 0,22 – 0,98) (Tableau 7). Ces associations persistent avec une intensité similaire en utilisant un critère plus astringent de sélection des covariables ( $p < 0,01$ ). Les autres variables

prédictives retenues dans le modèle sont le score de Gleason pathologique > 7 ou 4+3, les marges chirurgicales positives et l'obésité. La direction et l'intensité des associations restent virtuellement les mêmes quel que soit le seuil de signification appliqué à la sélection.

Le Tableau 8 liste l'ensemble des covariables et la fréquence où elles ressortent significatives, à un seuil de signification 0,05 ou 0,01 avant la sélection *Backward*, au cours des 1000 boucles de ré-échantillonnage. Les marges chirurgicales (positives), l'IMC (obésité), l'exposition au chlordécone (4<sup>ème</sup> quartile) et l'exposition au DDE (4<sup>ème</sup> quartile) sont les covariables qui apparaissent le plus fréquemment prédictives d'un risque augmenté (marges positives, obésité, chlordécone) ou diminué (DDE) de récurrence biologique.

## **Discussion et conclusions**

Ce travail est le premier à notre connaissance à aborder les relations entre expositions à des facteurs environnementaux chimiques et le risque de récurrence biologique de CaP après prostatectomie radicale. Nous montrons que l'exposition au chlordécone est associée à un risque augmenté de récurrence alors que l'exposition au DDE est associée à un risque diminué. Aucune association n'a été constatée avec l'exposition au PCB 153.

Notre étude présente certains points forts. L'exposition aux polluants a été déterminée objectivement par la mesure de leur concentration dans le sang. Ces mesurages ont été réalisés à l'occasion du diagnostic avant l'occurrence de l'évènement de santé étudié. S'agissant de POPs à longue demi-vie dans l'organisme, et considérant que l'exposition supplémentaire par voie alimentaire (au cours de la période comprise entre la date d'ablation de la prostate et celle de la

récidive ou de dernière date de suivi) a été relativement constante, les mesures, bien que ponctuelles, peuvent être considérées comme des indicateurs appropriés de l'exposition. Nous avons par ailleurs tenu compte d'un grand nombre de covariables susceptibles de confondre les associations étudiées et, en particulier, les facteurs cliniques et histopathologiques. Les différentes approches statistiques employées pour la prise en compte des facteurs potentiellement confondants convergent dans la stabilité des associations observées. Cela est particulièrement le cas pour le chlordécone (modification du risque) et le PCB 153 (absence de modification du risque). Pour le DDE, les résultats sont moins stables du fait d'une relation dose-effet (présumée linéaire) non significative (Tableau 3). Notons que les analyses de sensibilité portant sur l'exclusion des sujets avec marges chirurgicales positives ou stade clinique avancé ou score de Gleason élevé s'accompagnent, vraisemblablement par manque de puissance, d'une augmentation du risque de commettre une erreur de type I (Tableaux 4 et 5). Toutefois, la direction et l'intensité des associations observées ne sont pas modifiées, notablement pour le chlordécone. Les facteurs de risques cliniques et pathologiques bien établis de récurrence biologique de CaP ressortent significativement associées dans nos modèles [Han et coll., 2003]. De plus, et confirmant des travaux réalisés antérieurement, nous observons que l'obésité apparaît également, et de manière indépendante, associée à un risque augmenté de récurrence [Allot et coll., 2013; Chalfin et coll., 2014; Freedland et coll., 2004]. L'ensemble de ces observations confèrent de la cohérence interne à ce travail.

Nous pouvons nous baser sur les propriétés hormonales de chacun des POPs étudiés pour émettre des hypothèses sur le sens biologique des associations que nous observons. Rappelons que dans l'état actuel des connaissances, de par les

propriétés décrites *in vitro* ou *in vivo*, le chlordécone s'apparente à un estrogène, le DDE à un anti-androgène (avec des activités pro-estrogéniques) et le PCB 153, selon les modèles biologiques employés, a des pro-estrogènes ou à des anti-estrogènes.

Concernant le chlordécone, il apparaît une continuité cohérente des effets estrogéniques de cette molécule, dans la mesure où dans les deux situations, survenue et récurrence de la maladie, les directions des associations vont dans le même sens (augmentation du risque). Le chlordécone est un agoniste des ER $\alpha$  (associés à la prolifération cellulaire) et un antagoniste des ER $\beta$  (associés à l'inhibition de la prolifération cellulaire) [Ellem & Risbridger, 2009] Cependant, on ignore si cette synergie qui conduit à une balance favorable à la prolifération cellulaire est toujours présente lorsqu'on s'adresse (en principe) qu'à du tissu résiduelle ou à d'éventuelles cellules résiduelles circulantes suite à l'ablation de la prostate. Notons également que le chlordécone a récemment été décrit comme favorisant la phosphorylation de FAK (*Focal Adhesion Kinase*) [Clere et coll., 2012] qui intervient de manière cruciale dans l'adhésion cellulaire [Mitra et coll., 2005]. Cette protéine est un médiateur de la signalisation de l'intégrine intervenant sur les sites de connexion de la membrane cellulaire et a été impliquée dans de nombreux processus cellulaires dont l'adhésion [Mitra et coll., 2005]. FAK a été fréquemment retrouvée surexprimée ou suractivée (par phosphorylation) dans des cellules tumorales prostatiques et semblerait jouer un rôle crucial dans les processus de métastases et/ou androgéno-indépendance de la tumeur [Figel & Geman, 2011].

Dans le cas de l'exposition au DDE, il apparaît clairement une inversion dans la direction des associations : augmentation du risque dans le cas de la survenue de la maladie et diminution dans le cas de la récurrence. Comment concilier cette

apparente contradiction ? Si l'on considère les propriétés anti-androgéniques du DDE, celles-ci apparaissent cohérentes vis-à-vis d'un effet « protecteur » au regard de la récurrence. En effet, il serait logique d'admettre qu'un anti-androgène pourrait freiner la croissance et/ou développement des cellules prostatiques tumorales tant qu'elles restent androgéno-dépendantes. Mais le DDE est, vis-à-vis de la survenue de la maladie, non seulement dépourvu d'effet « protecteur » mais plutôt associé à une augmentation du risque. Il est admis que la survenue d'un cancer comme celui de la prostate est la conséquence d'un processus qui s'étale sur plusieurs d'années et avec une prostate intègre. Au contraire, la récurrence est un processus qui se déroule sur des délais bien plus courts et dans un environnement où il ne reste que des fragments ou des cellules tumorales résiduelles. Il est donc possible que dans certaines circonstances les activités anti-androgènes priment et dans d'autres circonstances les activités pro-estrogéniques.

Finalement, et pour le PCB 153, on se retrouve également dans des situations apparemment contradictoires : diminution du risque de survenue mais absence d'association au regard de la récurrence. Il est impossible à ce stade et sur la base de l'hétérogénéité des propriétés hormonales attribuées aux PCBs de formuler une explication crédible. Toutefois, si l'on considère que la diminution de risque observée pour la survenue de la maladie est principalement associée à la survenue des formes localisées et peu agressives, il devient compréhensible que cet effet « protecteur » ne puisse pas se manifester lors de la récurrence biologique de la maladie dans la mesure où se sont les formes les plus agressives qui ont tendance à récidiver.

Une meilleure connaissance des propriétés hormonales des POPs et de leur capacité à intervenir dans la signalisation impliquée dans les processus tumoraux est nécessaire pour soutenir la plausibilité des associations observées.

**Tableau 1**  
**Caractéristiques générales des patients et associations univariées avec le**  
**risque de récurrence biologique du cancer de la prostate**

Caractéristiques	Patients (n = 326)		HR	IC 95 %
	N	%		
<b>Age</b> (médiane), années	63,7		1,0	0,97 - 1,04
<b>Origines ethno-géographiques</b>				
Antilles Françaises	313	96,0	1,0	
Haiti ou Dominique	13	4,0	1,84	0,67 - 5,04
<b>Scolarité</b>				
Primaire	165	60,0	1,0	
Secondaire	97	29,9	0,69	0,40 - 1,18
Baccalauréat ou supérieure	62	19,1	0,62	0,32 - 1,21
<b>Indice de masse corporelle</b>				
< 25	141	44,8	1,0	
25 - < 30	145	46,0	1,06	0,63 - 1,79
≥ 30	29	9,2	2,81	1,41 - 5,58
<b>Rapport tour de taille – tour de</b>				
≤ 0.95	107	52,4	1,0	
> 0.95	97	47,6	0,90	0,49 - 1,63
<b>Tabac</b>				
Jamais	202	62,5	1,0	
Ancien ou actuel	121	37,5	0,95	0,59 - 1,52
<b>Alcool</b>				
Jamais	49	15,1	1,0	
Ancien ou actuel	275	84,9	1,19	0,61 - 2,31
<b>Diabète type 2</b>				
Non	266	83,65	1,0	
Oui	52	16,35	1,32	0,75 - 2,34
<b>PSA préopératoire</b> (médiane),	7,30		1,01	0,98 - 1,03
<b>Lipides totaux</b> (médiane), g/L	5,23		0,90	0,72 - 1,14
<b>PSA antérieurs</b>				
Non	149	45,9		
Oui	176	54,2	0,96	0,61 - 1,51
<b>Antécédents familiaux de cancer de la</b>				
Non	180	55,6	1,0	
Oui	89	27,4	1,42	0,86 - 2,36
Ne sais pas	55	17,0	1,12	0,60 – 2,11
<b>Score de Gleason</b>				
< 7 ou 3 + 4	280	85,9	1,0	
> 7 ou 4 + 3	46	14,1	3,33	2,03 – 5,45

**Tableau 1 (suite)**  
**Caractéristiques générales des patients et associations univariées avec le**  
**risque de récurrence biologique du cancer de la prostate**

Caractéristiques	Patients (n = 326)		HR	IC 95 %
	N	%		
<b>Stade pathologique</b>				
pT2 et N0	269	82,5	1,0	
pT3a ou pT3b ou N+	57	17,5	3,00	1.86 – 4.85
<b>Marges chirurgicales</b>				
Négatives	231	71,5	1,0	
Positives	92	28,5	2,52	1.58 – 4.00
<b>Poids prostatique (médiane), g</b>	40.0		0,99	0,97 - 1,00
<b>Pourcentage du volume tumoral</b>	9.0		1,02	1,00 - 1,03
<b>Progression du PSA</b>				
Non	250	76,6		
Oui	76	23,3		
<b>Suivi post-opératoire (médiane),</b>	4,80			

\* Parmi les hommes n'ayant pas récidivés

**Tableau 2**  
**Fréquence de détection et distribution des concentrations DDE, PCB153 et**  
**chlordécone dans la population d'étude**

Organochlorés	Fréquence de détection (%)	Percentiles (µg/L)				Max (µg/L)
		10 <sup>ème</sup>	25 <sup>ème</sup>	50 <sup>ème</sup>	75 <sup>ème</sup>	
<b>DDE</b>	94,7	0,37	0,93	2,32	4,67	40,11
<b>PCB 153</b>	97,0	0,20	0,38	0,75	1,17	5,96
<b>Chlordécone</b>	80,1	<LD*	0,16	0,38	0,69	19,05

\* Limite de détection analytique

**Tableau 3**  
**Polluants organochlorés persistants et risque de récurrence du cancer de la prostate après prostatectomie radicale**

Organochlorés	Non ajusté		Ajusté	
	HR	IC 95 %	HR	IC 95 %
<b>Chlordécone, µg/L *</b>				
< 0,16	1,0		1,0	
0,16 - < 0,38	1,47	0,75 - 2,87	1,38	0,68 - 2,79
0,38 - < 0,69	0,97	0,46 - 2,04	0,92	0,42 - 2,02
≥0,69	2,24	1,20 - 4,20	2,52	1,30 - 4,88
	<i>P</i> de tendance = 0,008		<i>P</i> de tendance = 0,004	
<b>DDE, µg/L †</b>				
<0,93	1,0		1,0	
0,93 - < 2,32	0,60	0,30 - 1,22	0,34	0,43 - 2,00
2,32 - < 4,67	1,19	0,65 - 2,18	0,71	0,57 - 2,66
≥4,67	0,72	0,37 - 1,43	0,42	0,19 - 0,95
	<i>P</i> de tendance = 0,60		<i>P</i> de tendance = 0,28	
<b>PCB 153, µg/L ‡</b>				
< 0,38	1,0		1,0	
0,38 - < 0,75	1,02	0,51 - 2,07	0,92	0,16 - 1,75
0,75 - < 1,17	1,12	0,57 - 2,21	1,24	0,34 - 1,51
≥ 1,17	1,32	0,68 - 2,57	1,10	0,47 - 2,57
	<i>P</i> de tendance = 0,35		<i>P</i> de tendance =	

\*Ajusté à l'IMC, score de Gleason pathologique, stade pathologique, marges chirurgicales, poids de la prostate et pourcentage de volume tumoral.

† Ajusté à l'IMC, score de Gleason pathologique, stade pathologique, marges chirurgicales, poids de la prostate, pourcentage de volume tumoral et PCB 153.

‡ Ajusté à l'IMC, score de Gleason pathologique, stade pathologique, marges chirurgicales, poids de la prostate, pourcentage de volume tumoral et DDE.

**Tableau 4**  
**Analyses de sensibilité de l'association entre l'exposition au chlordécone et le risque de récurrence biologique du cancer de la prostate après prostatectomie radicale**

Modèles	Chlordécone (µg/L)				P de tendance
	< 0,16	0,16 - <0,38	0,38 - <0,69	≥0,69	
<b>Ajusté *</b> HR (IC 95%)	1,0	1,38 (0,68 - 2,79)	0,92 (0,42 - 2,02)	2,52 (1,30 - 4,88)	0,004
<b>Ajusté * + PCB 153</b> HR (IC 95%)	1,0	1,36 (0,67 - 2,75)	0,91 (0,41 - 2,01)	2,51 (1,30 - 4,85)	0,004
<b>Ajusté * + DDE</b> HR (IC 95%)	1,0	1,40 (0,68 - 2,86)	0,86 (0,38 - 1,92)	2,50 (1,29 - 4,86)	0,004
<b>Ajusté * en excluant les sujets avec des marges chirurgicales positives¶</b> HR (IC 95%)	1,0	1,36 (0,52 - 3,51)	0,46 (0,12 - 1,79)	2,27 (0,95 - 5,44)	0,04
<b>Ajusté * en excluant les sujets avec un stade pathologique avancé</b> HR (IC 95%)	1,0	1,84 (0,77 - 4,38)	1,13 (0,46 - 2,81)	2,29 (0,98 - 5,37)	0,09
<b>Ajusté * en excluant les sujets avec un score de Gleason 4+3 et &gt;7</b> HR (IC 95%)	1,0	1,78 (0,75 - 4,24)	1,11 (0,45 - 2,76)	2,21 (0,94 - 5,18)	0,10

\* Ajusté à l'IMC, score de Gleason pathologique, stade pathologique, marges chirurgicales, poids de la prostate et pourcentage de volume tumoral.

**Tableau 5**  
**Analyses de sensibilité de l'association entre l'exposition au DDE et le risque de récurrence biologique du cancer de la prostate après prostatectomie radicale**

Modèles	DDE (µg/L)				P de tendance
	<0,9 3	0,93 - < 2,32	2,32 - < 4,67	≥4,67	
<b>Ajusté *</b> HR (IC 95%)	1,0	0,34 (0,43 - 2,00)	0,71 (0,57 - 2,66)	0,42 (0,19 - 0,95)	0,28
<b>Ajusté * + chlordécone</b> HR (IC 95%)	1,0	0,35 (0,17 - 0,75)	0,75 (0,38 - 1,50)	0,42 (0,20 - 0,88)	0,16
<b>Ajusté * en excluant les sujets avec des marges chirurgicales positives¶</b> HR (IC 95%)	1,0	0,57 ( 0,21 - 1,54)	0,90 (0,36 - 2,21)	0,60 (0,22 - 1,63)	0,28
<b>Ajusté * en excluant les sujets avec un stade pathologique avancé</b> HR (IC 95%)	1,0	0,43 (0,18 - 1,02)	1,01 (0,46 - 2,24)	0,33 (0,12 - 0,85)	0,08
<b>Ajusté * en excluant les sujets avec un score de Gleason 4+3 et &gt;7</b> HR (IC 95%)	1,0	0,44 (0,19 - 1,02)	1,02 (0,46 - 2,26)	0,34 (0,13 - 0,88)	0,10

\* Ajusté à l'IMC, score de Gleason pathologique, stade pathologique, marges chirurgicales, poids de la prostate et pourcentage de volume tumoral et PCB153.

**Tableau 6**  
**Analyses de sensibilité de l'association entre l'exposition au PCB 153 et le risqué de récidence biologique**  
**du cancer de la prostate après prostatectomie radicale**

Modèles	PCB153 (µg/L)				P de tendance
	< 0,38	0,38 - <0,75	0,75 - <1,17	≥ 1,17	
<b>Ajusté *</b> HR (IC 95%)	1,0	0,92 (0,16 - 0,75)	1,24 (0,34 - 1,51)	1,10 (0,47 - 2,57)	0,80
<b>Ajusté * + chlordécone</b> HR (IC 95%)	1,0	0,62 (0,29 - 1,31)	0,88 (0,44 - 1,76)	0,83 (0,39 - 1,75)	0,85
<b>Ajusté * en excluant les sujets avec des marges chirurgicales positives¶</b> HR (IC 95%)	1,0	0,87 (0,32 - 2,41)	1,33 (0,52 - 3,41)	1,46 (0,55 - 3,83)	0,29
<b>Ajusté * en excluant les sujets avec un stade pathologique avancé</b> HR (IC 95%)	1,0	0,49 (0,18 - 1,32)	0,84 (0,36 - 1,93)	0,81 (0,35 - 1,87)	0,89
<b>Ajusté * en excluant les sujets avec un score de Gleason 4+3 et &gt;7</b> HR (IC 95%)	1,0	0,50 (0,18 - 1,34)	0,85 (0,37 - 1,97)	0,82 (0,36 - 1,89)	0,88

\* Ajusté à l'IMC, score de Gleason pathologique, stade pathologique, marges chirurgicales, poids de la prostate et pourcentage de volume tumoral et DDE.

**Tableau 7**  
**Variables prédictives de récurrence du cancer de la prostate après prostatectomie radicale**

Variables prédictives	<i>p</i> <0.05		<i>p</i> <0.01	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%
<b>Chlordécone, µg/L</b>				
< 0,16	1,0		1,0	
0,16 - < 0,38	1,70	0,83 - 3,48	1,74	0,86 - 3,52
0,38 - < 0,69	0,98	0,45 - 2,12	1,14	0,53 - 2,44
≥0,69	2,43	1,24 - 4,76	2,66	1,37 - 5,19
<b>DDE, µg/L</b>				
<0,93	1,0		1,0	
0,93 - < 2,32	0,36	0,16 - 0,77	0,38	0,17 - 0,81
2,32 - < 4,67	0,80	0,41 - 1,54	0,82	0,42 - 1,58
≥4,67	0,47	0,22 - 0,98	0,45	0,22 - 0,93
<b>Marges chirurgicales</b>				
Négatives	1,0		1,0	
Positives	3,50	2,03 - 6,03	3,05	1,87 - 4,99
<b>Score de Gleason pathologique</b>				
< 7 ou 3 + 4	1,0		1,0	
> 7 ou 4 + 3	2,20	1,17 - 4,15	2,71	1,52 - 4,83
<b>Indice de masse corporelle</b>				
< 25	1,0		1,0	
25 - < 30	1,21	0,67 - 2,18	1,11	0,63 - 1,95
> 30	2,35	1,11 - 4,99	2,90	1,40 - 6,00

**Tableau 8**  
Fréquence des covariables associées à  $p < 0.01$  et  $p < 0.05$

Predicteurs	$p < 0.01$		$p < 0.05$	
	Fréquence	%	Fréquence	%
Marges chirurgicales	965	<b>96,5</b>	979	<b>97,9</b>
Indice de masse corporelle	773	<b>77,3</b>	857	<b>85,7</b>
Chlordécone	622	<b>62,2</b>	846	<b>84,6</b>
DDE	614	<b>61,4</b>	854	<b>85,4</b>
PSA antérieurs	343	34,3	554	55,4
Score de Gleason pathologique	307	30,7	430	43,0
Scolarité	244	24,4	432	43,2
Antécédents familiaux de cancer de la prostate	240	24,0	370	37,0
Stade pathologique	237	23,7	337	33,7
Origines ethno-géographiques	233	23,3	424	42,4
Pourcentage du volume tumoral	195	19,5	255	25,5
Tabac	128	12,8	317	31,7
Poids prostatique	113	11,3	261	26,1
Alcool	89	8,9	204	20,4
PSA préopératoire	83	8,3	229	22,9
PCB 153	74	7,4	205	20,5
Rapport tour de taille – tour de hanche	46	4,6	151	15,1
Diabète type 2	34	3,4	92	9,2
Lipides totaux	28	2,8	114	11,4
Age	18	1,8	88	8,8

## **IV. DISCUSSION**

Le cancer de la prostate est la pathologie tumorale la plus fréquente aux Antilles. Le contexte ethno-géographique associé aux spécificités environnementales expliquerait en partie cette forte incidence.

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés aux facteurs de risque génétiques de survenue et de récurrence en interaction avec les facteurs cliniques et environnementaux. Certains gènes étudiés avaient déjà fait l'objet d'étude dans d'autres populations et pour d'autres il s'agissait de confirmer des résultats obtenus dans notre population avec un plus grand effectif en allant plus loin dans l'analyse.

## **1. Contexte environnemental**

Les travaux décrits dans cette thèse ont été réalisés parmi une population Antillaise qui présente, de par ses origines ethno-géographiques Africaines, un risque élevé de développer la maladie et qui est soumise à un environnement particulier. Cet environnement se caractérise par l'insularité, par certains comportements alimentaires et styles de vie et par un environnement chimique spécifique. Les activités agricoles tropicales se caractérisent par le développement important de parasites qui affectent leur production et rendement, entraînant un usage important de pesticides. Ces produits peuvent par la suite contaminer l'environnement, la chaîne alimentaire et la population. Dans le cas de la Guadeloupe (plus largement des Antilles françaises), l'usage du chlordécone, un insecticide destiné à lutter contre le charançon du bananier, a entraîné une pollution importante, toujours présente de nos jours, des milieux naturels, de la chaîne alimentaire et de l'Homme. Le chlordécone se caractérise par des propriétés hormonales notamment estrogéniques. A ce contexte environnemental global, on peut ajouter dans ces territoires un accès libre et gratuit aux soins et une bonne prise

en charge de la maladie, rendant les études épidémiologiques dans cette population, toutes choses égales par ailleurs, peut-être plus représentatives que celles réalisées dans d'autres populations d'origine Africaine.

## 2. Les objectifs

Partant d'une étude épidémiologique de type cas-témoins réalisée en population générale en Guadeloupe (étude KARUROSTATE), d'une cohorte de suivi de patients traités par prostatectomies radicales, et d'un ensemble de données recueillies par questionnaire ou obtenues à la suite d'analyses biologiques réalisées sur des prélèvements de sang (polluants, hormones, génotypages), cette thèse aborde successivement plusieurs questions :

- *Est-ce que des polymorphismes des gènes codants pour des enzymes impliquées dans le métabolisme des stéroïdes influencent-t-ils le risque de survenue du CaP dans des populations Africaines ?*
- *Est-ce que le nombre de copies des gènes GSTM1 et GSTT1 impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques, mais aussi des stéroïdes, influence-t-il le risque de survenue du CaP dans une population d'origine Africaine ?*
- *Quelles sont les facteurs de risque de récurrence cliniques et histologiques après prostatectomies radicales ?*
- *Est-ce que l'exposition à ces polluants entraîne une modification de risque de récurrence biologique du CaP chez les patients traités par prostatectomie radicale ?*

## 3. Approches et limites méthodologiques

Les études cas-témoins présentent un certain nombre d'inconvénients, liés à leur caractère rétrospectif, pouvant se traduire par de nombreux biais. L'exhaustivité des cas inclus et les modalités de sélection des témoins de l'étude

KARUPROSTATE réduisent, sans l'exclure totalement, les biais de sélection. La définition des cas, basée sur des critères histologiques objectifs, et celle des témoins, basée sur des seuils stricts de PSA tenant compte des origines ethniques de la population, permettent avec confiance de réduire considérablement les biais de classement de la maladie/non maladie. Les questions recueillies par voie orale auprès des sujets inclus concernent des covariables et non pas les variables indépendantes d'étude (expositions au sens générique du terme : polluants, hormones et génotypes). De ce fait, l'impact des éventuels biais de mémorisation sur la mesure des associations est moindre. Les variables indépendantes d'études (exposition) ont été estimées par des approches objectives et validées, réduisant ainsi les biais de mesures. Ces estimations ont été ponctuelles et, sauf pour les génotypes, il est légitime de s'interroger sur leur validité temporelle. Dans les cas des polluants persistants étudiés à longue demi-vie dans l'organisme, il est admis qu'une seule mesure peut-être un indicateur convenable de l'exposition antérieure des sujets. Par ailleurs les polluants étant mesurés dans le sang, ils sont censés être à l'équilibre avec les différents compartiments de l'organisme. Toutefois, pour les substances qui s'accumulent dans les tissus graisseux, les variations de masse corporelle au cours du temps peuvent modifier leur concentration circulante et fausser la vraie mesure d'exposition. Dans le cas de l'étude portant sur la récurrence biologique du CaP après prostatectomie radicale, la mesure des polluants a précédé l'ablation de la prostate. Pour estimer les associations (OR, HR, b), nous avons employé des méthodes bien établies : régression logistique, analyse de survie à l'aide du modèle de Cox et régression linéaire multiple permettant la prise en compte des facteurs potentiels de confusion. Nous avons géré ces facteurs, susceptibles de modifier profondément l'intensité ou la direction des associations, en tenant compte

des données de la littérature et par trois approches différentes : association du facteur avec la variable dépendante et avec la variable indépendante ; modification par le facteur de l'intensité ou de la direction de l'association observée, en analyse univariée, entre la variable indépendante d'étude et la variable dépendante ; sélection par ré-échantillonnage *Bootstrap*. Nous avons également utilisé des procédures pour gérer les données manquantes en utilisant plusieurs approches : analyses des cas complets, remplacement par une variable indicatrice ou imputation multiple.

## **V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

Il est bien établi de nos jours que le cancer de la prostate est la résultante de la combinaison et de l'interaction complexe de multiples facteurs génétiques et environnementaux. A travers ce travail, nous avons également illustré, dans la population Guadeloupéenne, l'impact des facteurs génétiques et environnementaux dans la survenue et la récurrence biologique de la maladie après prostatectomie radicale.

## **1. Conclusions générales**

### **1.1. Facteurs de risque de survenue du cancer de la prostate**

L'étude des polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme des oestrogènes (CYP17, CYP19, CYP1B1, COMT et UGT1A1) et le risque de survenue du cancer de la prostate dans la population Guadeloupéenne et Congolaise de Kinshasa a permis de démontrer que :

- le variant A (Met) du polymorphisme rs4680 du gène COMT est associé à une diminution du risque de survenue du cancer de la prostate dans les deux populations d'étude.
- Le polymorphisme \*28 de UGT1A1 (TA)<sub>n</sub> est associé à une augmentation significative du risque de survenue au sein de la population Guadeloupéenne seule pour les porteurs d'un nombre de répétition supérieure à 6.

Les autres polymorphismes étudiés (CYP17, CYP19 et CYP1B1) ne sont pas associés de manière significative à une modification du risque de survenue de cancer de la prostate.

L'étude du nombre de copies de GSTM1 et GSTT1, a mis en évidence une augmentation du risque de survenue du cancer de la prostate en fonction d'un nombre croissant de copies de GSTT1. De même, un nombre croissant de copies combinées de GSTT1 et de GSTM1 apparaît associée à un risque augmenté de survenue du cancer de la prostate.

### **1.2. Facteurs de risque de récurrence du cancer de la prostate**

Les facteurs de risques clinique et histologique (le toucher rectal, le taux de PSA, le pourcentage de longueur de biopsies positives, le score de Gleason, le stade pathologique, la présence de marges positives) sont des facteurs de risque de récurrence de la maladie dans la population Guadeloupéenne.

L'exposition aux facteurs environnementaux chimiques module le risque de récurrence biologique de CaP après prostatectomie radicale. Nos résultats suggèrent que l'exposition au chlordécone est associée à un risque augmenté de récurrence alors que l'exposition au DDE est associée à un risque diminué. Aucune association n'a été constatée avec l'exposition au PCB 153.

Les facteurs génétiques sont également suspectés. Certains auteurs ont rapporté la relation entre les gènes 8p24, BCAR1, GST et l'hyperméthylation de l'ADN et l'augmentation du risque de récurrence après traitement à visée curative.

Cependant la récurrence n'est certainement pas liée à un seul facteur mais à une interaction entre les facteurs cliniques, environnementaux et génétiques.

## 2. Perspectives

L'impact de certains facteurs environnementaux et génétiques a été étudié au sein de notre population d'étude. Cependant, d'autres hypothèses restent à vérifier. Concernant la récurrence, les futurs travaux devront étudier l'impact des polymorphismes des oestrogènes et des GSTs sur le risque de récurrence biologique après prostatectomie radicale. Les GSTs interviennent également dans le catabolisme des stéroïdes. Il serait donc intéressant à l'avenir d'étudier les interactions avec des pesticides organochlorés persistants pourvues de propriétés hormonales, en particulier ceux qui sont prévalents aux Antilles.

Afin de poursuivre le travail effectué ces dernières années, le projet de cohorte prospective incluant tous les cas incidents de cancer de prostate tous stades confondus semble légitime.

Cette cohorte permettrait de répondre à certaines questions :

- Estimer la survie globale et spécifique.
- Estimer la survie sans progression en fonction des modalités thérapeutiques.
- Elargir les analyses génétiques et environnementales à la fois dans la survenue et la récurrence de la maladie.

## **VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## A

Acevedo C, Opazo JL, Huidobro C, Cabezas J, Iturrieta J, Quiñones Sepúlveda L. Positive correlation between single or combined genotypes of CYP1A1 and GSTM1 in relation to prostate cancer in Chilean people. *Prostate*. 57, 111-117, 2003.

Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, Schuman S, Holden L. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 8, 64-74, 1998.

Agalliu I, Karlins E, Kwon EM, Iwasaki LM, Diamond A, Ostrander EA, Stanford JL. Rare germline mutations in the BRCA2 gene are associated with early-onset prostate cancer. *Br J Cancer*. 97, 826-831, 2007.

Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin. Cancer Res*. 15, 1112-1120, 2009.

Agúndez JA, Martínez C, Olivera M, Gallardo L, Ladero JM, Rosado C, Prados J, Rodríguez-Molina J, Resel L, Benítez J. Expression in human prostate of drug- and carcinogen-metabolizing enzymes: association with prostate cancer risk. *Br J Cancer*. 78, 1361-1367, 1998.

Ahlbom A, Lichtenstein P, Malmström H, Feychting M, Pedersen NL, Hemminki K. Cancer in Twins: Genetic and Nongenetic Familial Risk Factors. *J Natl Cancer Inst*. 89, 287-293, 1997.

Ahn J, Moslehi R, Weinstein SJ, Snyder K, Virtamo J, Albanes D. Family history of prostate cancer and prostate cancer risk in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Study. *Int J Cancer*. 123, 1154-1159, 2008.

Akamats S, Takata R, Haiman CA, Takahashi A, Inoue T, Kubo M, Furihata M, Kamatani N, Inazawa J, Chen GK, Le Marchand L, Kolonel LN, Katoh T, Yamano Y, Yamakado M, Takahashi H, Yamada H, Egawa S, Fujioka T, Henderson BE, Habuchi T, Ogawa O, Nakamura Y, Nakagawa H. Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese. *Nat Genet*. 44, 426-429, S1, 2012.

Akinloye O, Gromoll J, Simoni M. Variation in CAG and GGN repeat lengths and CAG/GGN haplotype in androgen receptor gene polymorphism and prostate carcinoma in Nigerians. *Br J Biomed Sci*. 68, 138-142, 2011.

Alavanja MC, Sandler DP, McMaster SB, Zahm SH, McDonnell CJ, Lynch CF, Pennybacker M, Rothman N, Dosemeci M, Bond AE, Blair A. The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*. 104, 362-369, 1996.

Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, Knott C, Thomas K, Hoppin JA, Barker J, Coble J, Sandler DP, Blair A. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol*. 157, 800-814, 2003.

Alexander DD, Mink PJ, Cushing CA, Scurman B. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. *Nutr J*. 9: 50, 2010. doi: 10.1186/1475-2891-9-50.

Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol*. 63, 800-809, 2013.

Amundadóttir LT, Sulem P, Gudmundsson J, Helgason A, Baker A, Agnarsson BA, Sigurdsson A, Benediktsdóttir KR, Cazier JB, Sainz J, Jakobsdóttir M, Kostic J, Magnúsdóttir DN, Ghosh S, Agnarsson K, Birgisdóttir B, Le Roux L, Olafsdóttir A, Blondal T, Andresdóttir M, Gretarsdóttir OS, Bergthorsson JT, Gudbjartsson D, Gylfason A, Thorleifsson G, Manolescu A, Kristjánsson K, Geirsson G, Isaksson H, Douglas J, Johansson JE, Bälter K, Wiklund F, Montie JE, Yu X, Suarez BK, Ober C, Cooney KA, Gronberg H, Catalona WJ, Einarsson GV, Barkardóttir RB, Gulcher JR, Kong A, Thorsteinsdóttir U, Stefansson K. A common variant associated with prostate cancer in European and African populations. *Nat Genet*. 38, 652-658, 2006.

Andersson P, Varenhorst E, Söderkvist P. Androgen receptor and vitamin D receptor gene polymorphisms and prostate cancer risk. *Eur J Cancer*. 42, 2833-2837, 2006.

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med*. 360, 1310-1319, 2009.

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 104, 125-132, 2012.

Angèle S, Falconer A, Edwards SM, Dörk T, Bremer M, Moullan N, Chapot B, Muir K, Houlston R, Norman AR, Bullock S, Hope Q, Meitz J, Dearnaley D, Dowe A, Southgate C, Arden-Jones A, Easton DF, Eeles RA, Hall J. ATM polymorphisms as risk factors for prostate cancer development. *Br J Cancer*. 91, 783-787, 2004.

Antognelli C, Mearini L, Talesa VN, Giannantoni A, Mearini E. Association of CYP17, GSTP1, and PON1 polymorphisms with the risk of prostate cancer. *Prostate*. 63, 240-251, 2005.

Arab L, Su J, Steck SE, Ang A, Fontham ET, Bensen JT, Mohler JL. Adherence to World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research lifestyle recommendations reduces prostate cancer aggressiveness among African and Caucasian Americans. *Nutr Cancer*. 65, 633-643, 2013.

Armstrong BG & Kazantzis G. Prostatic cancer and chronic respiratory and renal disease in British cadmium workers: a case control study. *Br J Ind Med.* 42, 540-545, 1985.

Aronson KJ, Wilson JW, Hamel M, Diarsvitri W, Fan W, Woolcott C, Heaton JP, Nickel JC, Macneily A, Morales A. Plasma organochlorine levels and prostate cancer risk. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 20, 434-445, 2010.

Augustsson K, Michaud DS, Rimm EB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. A Prospective Study of Intake of Fish and Marine Fatty Acids and Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 12, 64-67, 2003.

## **B**

Baade PD, Youlden DR, Cramb SM, Dunn J, Gardiner RA. Epidemiology of prostate cancer in the Asia-Pacific region. *Prostate Int.* 1, 47-58, 2013.

Bai Y, Gao YT, Deng J, Sesterhenn IA, Fraumeni JF, Hsing AW. Risk of prostate cancer and family history of cancer: a population-based study in China. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 8, 60-65, 2005.

Band PR, Abanto Z, Bert J, Lang B, Fang R, Gallagher RP, Le ND. Prostate cancer risk and exposure to pesticides in British Columbia farmers. *Prostate.* 71, 168-183, 2011.

Bañez LL, Sun L, van Leenders GJ, Wheeler TM, Bangma CH, Freedland SJ, Ittmann MM, Lark AL, Madden JF, Hartman A, Weiss G, Castaños-Vélez E. Multicenter clinical validation of PITX2 methylation as a prostate specific antigen recurrence predictor in patients with post-radical prostatectomy prostate cancer. *J Urol.* 184, 149-56, 2010.

Bangsi D, Zhou J, Sun Y, Patel NP, Darga LL, Heilbrun LK, Powell IJ, Severson RK, Everson RB. Impact of a genetic variant in CYP3A4 on risk and clinical presentation of prostate cancer among white and African-American men. *Urol Oncol.* 24, 21-27, 2006.

Barlow LJ, Badalato GM, Bashir T, Benson MC, McKiernan JM. The relationship between age at time of surgery and risk of biochemical failure after radical prostatectomy. *BJU Int.*, 105:1646-1649, 2010.

Beebe-Dimmer JL, Drake EA, Dunn RL, Bock CH, Montie JE, Cooney KA. Association between family history of prostate and breast cancer among African-American men with prostate cancer. *Urology.* 68, 1072-1076, 2006.

Beebe-Dimmer JL, Dunn RL, Sarma AV, Montie JE, Cooney KA. Features of the metabolic syndrome and prostate cancer in African-American men. *Cancer.* 109, 875-881, 2007.

Beer TM, Evans AJ, Hough KM, Lowe BA, McWilliams JE, Henner WD. Polymorphisms of GSTP1 and related genes and prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 5, 22-27, 2002.

Ben-Shlomo Y, Evans S, Ibrahim F, Patel B, Anson K, Chinegwundoh F, Corbishley C, Dorling D, Thomas B, Gillatt D, Kirby R, Muir G, Nargund V, Popert R, Metcalfe C, Persad R, PROCESS study group. The risk of prostate cancer amongst black men in the United Kingdom: the PROCESS cohort study. *Eur Urol.* 53, 99-105, 2008.

Bellec S & Godard E. Contamination en produits phytosanitaires organochlorés en Martinique. Caractérisation de l'exposition des populations. Service Santé Environnement. DSDS Martinique. 2002.

Berndt SI, Dodson JL, Huang WY, Nicodemus KK. A systematic review of vitamin D receptor gene polymorphisms and prostate cancer risk. *J Urol.* 175, 1613-1623, 2006.

Berroukche A, Bendahmane M, Kandouci BA. Association of diet with the risk of prostate cancer in Western Algeria. *Oncologie.* 14, 674-678, 2012.

Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T, Wöhr G, Latil A, Millasseau P, Mellah I, Cohen N, Blanché H, Bellané-Chantelot C, Demenais F, Teillac P, Le Duc A, De Petriconi R, Hautmann R, Chumakov I, Bachner L, Maitland NJ, Lidereau R, Vogel W, Fournier G, Mangin P, Cussenot O. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am J Hum Genet.* 62, 1416-1424, 1998.

Beuten J, Gelfond JA, Franke JL, Weldon KS, Crandall AC, Johnson-Pais TL, Thompson IM, Leach RJ. Single and Multigenic Analysis of the Association between Variants in 12 Steroid Hormone Metabolism Genes and Risk of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18, 1869-1880, 2009.

Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire. pp. 122, 2013

Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health.* 18, 209-215, 1992.

Boers D, Zeegers MP, Swaen GM, Kant I, Van den Brandt PA. The influence of occupational exposure to pesticides, polycyclic aromatic hydrocarbons, diesel exhaust, metal dust, metal fumes, and mineral oil on prostate cancer: a prospective cohort study. *Occup Environ Med.* 62, 531-537, 2005.

Bolla M., de Reijke T.M., Van Tienhoven G., Van den Bergh A.C., Oddens J., Poortmans P.M., et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med.* 360, 2516-2527, 2009.

Bolla M., Van Tienhoven G., Warde P., Dubois J.B., Mirimanoff R.O., Storme G., et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 11, 1066-1073, 2010.

Bonner MR, Lee WJ, Sandler DP, Hoppin JA, Dosemeci M, Alavanja MC. Occupational exposure to carbofuran and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* 113, 285-289, 2005.

Bonner MR, Williams BA, Rusiecki JA, Blair A, Beane Freeman LE, Hoppin JA, Dosemeci M, Lubin J, Sandler DP, Alavanja MC. Occupational exposure to terbufos and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control.* 21, 871-877, 2010.

Bova GS, Partin AW, Isaacs SD, Carter BS, Beaty TL, Isaacs WB, Walsh PC. Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *J Urol.* 160, 660-663, 1998.

Bradbury BD, Wilk JB, Kaye JA. Obesity and the risk of prostate cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 16, 637-641, 2005.

Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol.* 58, 275-280, 2010.

Brandt A, Sundquist J, Hemminki K. Risk for incident and fatal prostate cancer in men with a family history of any incident and fatal cancer. *Ann Oncol.* 23, 251-256, 2012.

Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol.* 168, 906-913, 2002.

Brinkman M, Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Zeegers MP. Are men with low selenium levels at increased risk of prostate cancer? *Eur J Cancer.* 42, 2463-2471, 2006.

Bulger WH, Muccitelli RM, Kupfer D. Studies on the estrogenic activity of chlordecone (Kepone) in the rat: effects on uterine estrogen receptor. *Mol Pharmacol.* 15, 515-524, 1979.

Buschemeyer WC, Freeland SJ, Obesity and prostate cancer : Epidemiology and clinical implications. *Eur Urol.* 52, 331-343, 2007.

Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 107, 797-803, 2003.

Burns C, Bodner K, Swaen G, Collins J, Beard K, Lee M. Cancer incidence of 2,4-D production workers. *Int J Environ Res Public Health.* 8, 3579-3590, 2011.

BVS Cire Antille-Guyane. Epidémiologie des cancers aux Antilles-Guyane : focus sur quatre principes localisations. N°8-9. Octobre-Novembre 2013.

**C**

Cancel-Tassin G, Latil A, Valéri A, Mangin P, Fournier G, Berthon P, Cussenot O. PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. *Eur J Hum Genet.* 9, 135-142, 2001.

Cancel-Tassin G, Latil A, Rousseau F, Mangin P, Bottius E, Escary JL, Berthon P, Cussenot O. Association Study of Polymorphisms in the Human Estrogen Receptor Alpha Gene and Prostate Cancer Risk. *Eur Urol.* 44, 487-490, 2003.

Cancel-Tassin G, Romana M, Gaffory C, Blanchet P, Cussenot O, Multigner L. Region 2 of 8q24 is associated with the risk of aggressive prostate cancer in Caribbean men of African descent from Guadeloupe (French West Indies). *Asian J Androl.* 2014. doi: 10.4103/1008-682X.135127.

Cancel-Tassin G & Cussenot O. Genetic susceptibility to prostate cancer. *BJU Int.* 96, 1380-1385, 2005.

Cannon SB, Veazey JM Jr, Jackson RS, Burse VW, Hayes C, Straub WE, Landrigan PJ, Liddle JA. Epidemic Kepone poisoning in chemical workers. *Am J Epidemiol.* 107, 529-537, 1978.

Carruba G. Estrogen and prostate cancer: an eclipsed truth in an androgen-dominated scenario. *J Cell Biochem.* 102, 899-911, 2007.

Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 89, 3367-3371, 1992.

Cerhan JR, Parker AS, Putnam SD, Chiu BC, Lynch CF, Cohen MB, Torner JC, Cantor KP. Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 8, 53-60, 1999.

Chalfin HJ, Lee SB, Jeong BC, Freedland SJ, Alai H, Feng Z, Trock BJ, Partin AW, Humphreys E, Walsh PC, Han M. Obesity and Long-Term Survival after Radical Prostatectomy. *J Urol.* 2014. pii: S0022-5347(14)03421-1.

Chang B, Zheng SL, Hawkins GA, Isaacs SD, Wiley KE, Turner A, Carpten JD, Bleecker ER, Walsh PC, Trent JM, Meyers DA, Isaacs WB, Xu J. Polymorphic GGC repeats in the androgen receptor gene are associated with hereditary and sporadic prostate cancer risk. *Hum Genet.* 110, 122-129, 2002.

Chang B, Zheng SL, Hawkins GA, Isaacs SD, Wiley KE, Turner A, Carpten JD, Bleecker ER, Walsh PC, Trent JM, Meyers DA, Isaacs WB, Xu J. Joint effect of HSD3B1 and HSD3B2 genes is associated with hereditary and sporadic prostate cancer susceptibility. *Cancer Res.* 62, 1784-1789, 2002.

Charles LE, Loomis D, Shy CM, Newman B, Millikan R, Nylander-French LA, Couper D. Electromagnetic fields, polychlorinated biphenyls, and prostate cancer mortality in electric utility workers. *Am J Epidemiol.* 157, 683-691, 2003.

Checkoway H, DiFerdinando G, Hulka BS, Mickey DD. Medical, life-style, and occupational risk factors for prostate cancer. *Prostate*. 10, 79-88, 1987.

Chen C, Lamharzi N, Weiss NS, Etzioni R, Dightman DA, Barnett M, DiTommaso D, Goodman G. Androgen receptor polymorphisms and the incidence of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 11, 1033-1040, 2002.

Chen CJ, Kuo TL, Wu MM. Arsenic and cancers. *Lancet*. 1, 414-415, 1988.

Chen CJ & Wang CJ. Ecological Correlation between Arsenic Level in Well Water and Age-adjusted Mortality from Malignant Neoplasms. *Cancer Res*. 50, 5470-5474, 1990.

Chen R, Ren S, Meng T, Aguilar J, Sun Y. Impact of glutathione-S-transferases (GST) polymorphisms and hypermethylation of relevant genes on risk of prostate cancer biochemical recurrence: a meta-analysis. *PLoS One*. 23;8:e74775, 2013.

Chen YC, Page JH, Chen R, Giovannucci E. Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *Prostate*. 68, 1582–1591, 2008.

Chitra KC, Latchoumycandane C, Mathur PP. Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicology*. 185, 119-127, 2003.

Chokkalingam AP, Pollak M, Fillmore CM, Gao YT, Stanczyk FZ, Deng J, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Fears TR, Madigan MP, Ziegler RG, Fraumeni JF, Hsing AW. Insulin-like growth factors and prostate cancer: a population-based case-control study in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 10, 421-427, 2001.

Christensen CH, Platz EA, Andreotti G, Blair A, Hoppin J.A, Koutros S, Lynch CF, Sandler DP, Alavanja MC. Coumaphos exposure and incident cancer among male participants in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Health Perspect*. 118, 92-96, 2010.

Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH, Witherington R, Herlong JH, Janosko E, Carpenter D, Borosso C, Falk S, Rounder J. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol*. 81, 730-734, 1998.

Clerc N, Lauret E, Malthiery Y, Andriantsitohaina R, Faure S. Estrogen receptor alpha as a key target of organochlorines to promote angiogenesis. *Angiogenesis*. 15, 745-760, 2012.

Cocco P, Fadda D, Billai B, D'Atri M, Melis M, Blair A. Cancer mortality among men occupationally exposed to dichlorodiphenyltrichloroethane. *Cancer Res*. 65, 9588-9594, 2005.

Cockburn M, Mills P, Zhang X, Zadnick J, Goldberg D, Ritz B. Prostate cancer and ambient pesticide exposure in agriculturally intensive areas in California. *Am J Epidemiol*. 173, 1280-1288, 2011.

Cohn WJ, Boylan JJ, Blanke RV, Fariss MW, Howell JR, Guzelian PS. Treatment of chlordecone (Kepone) toxicity with cholestyramine. Results of a controlled clinical trial. *N Engl J Med.* 298, 243-248, 1978.

Cotignola J1, Leonardi DB, Shahabi A, Acuña AD, Stern MC, Navone N, Scorticati C, De Siervi A, Mazza O, Vazquez E. Glutathione-S-transferase (GST) polymorphisms are associated with relapse after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 28-34, 2013.

Cunha GR. Role of mesenchymal-epithelial interactions in normal and abnormal development of the mammary gland and prostate. *Cancer* 1994; **74**: 1030-1044.

Cussenot O, Azzouzi AR, Nicolaiew N, Fromont G, Mangin P, Cormier L, Fournier G, Valeri A, Larre S, Thibault F, Giordanella JP, Pouchard M, Zheng Y, Hamdy FC, Cox A, Cancel-Tassin G. Combination of Polymorphisms From Genes Related to Estrogen Metabolism and Risk of Prostate Cancers: The Hidden Face of Estrogens. *J Clin Oncol.* 25, 3596-3602, 2007.

## D

Dal Maso L, Zucchetto A, La Vecchia C, Montella M, Conti E, Canzonieri V, Talamini R, Tavani A, Negri E, Garbeglio A, Franceschi S. Prostate cancer and body size at different ages: an Italian multicentre case-control study. *Br J Cancer.* 90, 2176-2180, 2004.

Dallaire R, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Guldner L, Seurin S, Chajès V, Monfort C, Boucher O, Thomé J.P, Jacobson S.W, Multigner L, Cordier S. Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. *Environ Res.* 118, 79-85, 2012.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 280, 969-974, 1998.

Demark-Wahnefried W, Conaway MR, Robertson CN, Mathias BJ, Anderson EE, Paulson DF. Anthropometric risk factors for prostate cancer. *Nutr Cancer.* 28, 302-307, 1997.

Dennis LK & Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology.* 13, 72-79, 2002.

Dillner J, Knekt P, Boman J, Lehtinen M, Af Geijersstam V, Sapp M, Schiller J, Maatela J, Aromaa A. Sero-epidemiological association between human-papillomavirus infection and risk of prostate cancer. *Int J Cancer.* 75, 564-567, 1998.

Dorgan JF, Albanes D, Virtamo J, Heinonen OP, Chandler DW, Galmarini M, McShane LM, Barrett MJ, Tangrea J, Taylor PR. Relationships of serum androgens

and estrogens to prostate cancer risk: results from a prospective study in Finland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 7, 1069-1074, 1998.

Dosemeci M, Alavanja MC, Rowland AS, Mage D, Zahm SH, Rothman N, Lubin JH, Hoppin JA, Sandler DP, Blair A. A quantitative approach for estimating exposure to pesticides in the Agricultural Health Study. *Ann Occup Hyg.* 46, 245-260, 2002.

DSDS. Pollution des captages du sud basse-terre (1999-2000) par des pesticides organochlorés actions entreprises et perspectives. Rapport final – DSDS Guadeloupe 2002.

Dubuisson C, Héraud F, Leblanc JC, Gallotti S, Flamand C, Bateau A, Quenel P, Volatier JL. Impact of subsistence production on the management options to reduce the food exposure of the Martinican population to Chlordecone. *Regul Toxicol Pharmacol.* 49, 5-16, 2007.

Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, Marshall JR, Clark LC, for the Nutritional Prevention of Cancer Study Group. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int.* 91, 608-612, 2003.

## E

Edwards SM, Evans DG, Hope Q, Norman AR, Barbachano Y, Bullock S, Kote-Jarai Z, Meitz J, Falconer A, Osin P, Fisher C, Guy M, Jhavar SG, Hall AL, O'Brien LT, Gehr-Swain BN, Wilkinson RA, Forrest MS, Dearnaley DP, Arden-Jones AT, Page EC, Easton DF, Eeles RA, UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators and BAUS Section of Oncology. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *Br J Cancer.* 103, 918-924, 2010.

Eeles RA, Kote-Jarai Z, Al Olama AA, Giles GG, Guy M, Severi G, Muir K, Hopper JL, Henderson BE, Haiman CA, Schleutker J, Hamdy FC, Neal DE, Donovan JL, Stanford JL, Ostrander EA, Ingles SA, John EM, Thibodeau SN, Schaid D, Park JY, Spurdle A, Clements J, Dickinson JL, Maier C, Vogel W, Dörk T, Rebbeck TR, Cooney KA, Cannon-Albright L, Chappuis PO, Hutter P, Zeegers M, Kaneva R, Zhang HW, Lu YJ, Foulkes WD, English DR, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, Morrison J, Arden-Jones AT, Hall AL, O'Brien LT, Wilkinson RA, Saunders EJ, Page EC, Sawyer EJ, Edwards SM, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA, Khoo VS, Parker CC, Van As N, Woodhouse CJ, Thompson A, Christmas T, Ogden C, Cooper CS, Southey MC, Lophatananon A, Liu J.-F, Kolonel LN, Le Marchand L, Wahlfors T, Tammela TL, Auvinen A, Lewis SJ, Cox A, FitzGerald LM, Koopmeiners JS, Karyadi DM, Kwon EM, Stern MC, Corral R, Joshi AD, Shahabi A, McDonnell SK, Sellers TA, Pow-Sang J, Chambers S, Aitken J, Gardiner RA, Batra J, Kedda MA, Lose F, Polanowski A, Patterson B, Serth J, Meyer A, Luedeke M, Stefflova K, Ray AM, Lange EM, Farnham J, Khan H, Slavov C, Mitkova A, Cao G, UK Genetic Prostate

Cancer Study Collaborators/British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology UK ProtecT Study Collaborators, PRACTICAL Consortium, Easton DF. Identification of seven new prostate cancer susceptibility loci through a genome-wide association study. *Nat Genet.* 41, 1116-1121, 2009.

Elghany NA, Schumacher MC, Slattery ML, West DW, Lee JS. Occupation, cadmium exposure, and prostate cancer. *Epidemiology.* 1, 107-115, 1990.

Elinder CG, Kjellström T, Hogstedt C, Andersson K, Spång G. Cancer mortality of cadmium workers. *Br J Ind Med.* 42, 651-655, 1985.

Ellem SJ & Risbridger GP. The dual, opposing roles of estrogen in the prostate. *Ann N Y Acad Sci.* 1155, 174-186, 2009.

Emeville E, Giusti A, Coumoul X, Thomé JP, Blanchet P, Multigner L. Associations of plasma concentrations of dichlorodiphenyldichloroethylene and polychlorinated biphenyls with prostate cancer: a case-control study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Health Perspect.* 123: 317-23, 2015.

Engeland A, Tretli S, Bjørge T. Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegian men. *Br J Cancer.* 89, 1237-1242, 2003.

Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 29, 1228-1242, 2005.

Eroschenko VP & Wilson WO. Cellular changes in the gonads, livers, and adrenal glands of Japanese quail as affected by the insecticide kepone. *Toxicol Appl Pharmacol* 3, 491-504, 1975

Eroschenko VP & Palmiter RD. Estrogenicity of kepone in birds and mammals. In *Estrogens in the Environment*, ed. J. A. McLachlan, 305-24. New York: Elsevier/North Holland. pp 427, 1980.

Eroschenko VP. Estrogenic activity of the insecticide chlordecone in the reproductive tract of birds and mammals. *J Toxicol Environ Health.* 8, 731-742, 1981.

Etminan M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. The Role of Tomato Products and Lycopene in the Prevention of Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 13, 340-345, 2004.

**F**

Figel S & Gelman IH. Focal adhesion kinase controls prostate cancer progression via intrinsic kinase and scaffolding functions. *Anticancer Agents Med Chem.* 11, 607-16, 2011.

Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, Presti JC Jr, Amling CL, Elashoff D, Terris MK. Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: a report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group. *J Clin Oncol.* 22, 446-453, 2004.

Freedman ML, Haiman CA, Patterson N, McDonald GJ, Tandon A, Waliszewska A, Penney K, Steen RG, Ardlie K, John EM, Oakley-Girvan I, Whittemore AS, Cooney KA, Ingles SA, Altshuler D, Henderson BE, Reich D. Admixture mapping identifies 8q24 as a prostate cancer risk locus in African-American men. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 103, 14068-14073, 2006.

Friedenreich CM, McGregor SE, Courneya KS, Angyalfi SJ, Elliott FG. Case-control study of anthropometric measures and prostate cancer risk. *Int J Cancer.* 110, 278-283, 2004.

Fritschi L, Glass DC, Tabrizi JS, Leavy JE, Ambrosini GL. Occupational risk factors for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: a case-control study in Western Australia. *Occup Environ Med.* 64, 60-65, 2007.

Fromont G, Rozet F, Cathelineau X, Ouzzane A, Doucet L, Fournier G, Cussenot O. BCAR1 expression improves prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate.* 72:1359-1365, 2012.

Fromont G, Godet J, Peyret A, Irani J, Celhay O, Rozet F, Cathelineau X, Cussenot O. 8q24 amplification is associated with Myc expression and prostate cancer progression and is an independent predictor of recurrence after radical prostatectomy. *Hum Pathol.* 44, 1617-1623, 2013.

Fukuda H, Tsuchiya N, Narita S, Kumazawa T, Horikawa Y, Inoue T, Saito M, Yuasa T, Matsuura S, Satoh S, Ogawa O, Habuchi T. Clinical implication of vascular endothelial growth factor T-460C polymorphism in the risk and progression of prostate cancer. *Oncol Rep.* 18, 1155-1163, 2007.

Fukutome K, Watanabe M, Shiraishi T, Murata M, Uemura H, Kubota Y, Kawamura J, Ito H, Yatani R. N-acetyltransferase 1 genetic polymorphism influences the risk of prostate cancer development. *Cancer Lett.* 136, 83-87, 1999.

**G**

Ghadirian P, Howe GR, Hislop TG, Maisonneuve P. Family history of prostate cancer: A multi-center case-control study in Canada. *Int J Cancer*. 70, 679-681, 1997.

Gibbs M, Stanford JL, McIndoe RA, Jarvik GP, Kolb S, Goode EL, Chakrabarti L, Schuster EF, Buckley VA, Miller EL, Brandzel S, Li S, Hood L, Ostrander EA. Evidence for a Rare Prostate Cancer–Susceptibility Locus at Chromosome 1p36. *Am J Hum Genet*. 64, 776-787, 1999.

Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, Brown M, Dahl D, Brufsky A, Talcott J, Hennekens CH, Kantoff PW. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 94, 3320-3323, 1997.

Giovannucci E. Tomatoes, Tomato-Based Products, Lycopene, and Cancer: Review of the Epidemiologic Literature. *J Natl Cancer Inst*. 91, 317-331, 1999.

Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Leitzmann M, Wu K, Stampfer MJ, Willett WC. Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *J Natl Cancer Inst*. 95, 1240-1244, 2003.

Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer*. 121, 1571–1578, 2007.

Giton F, Fiet J, Cornu JN, Cussenot O, Bélanger A, Urien S, Oliva A, Blanchet P, Multigner L. Serum sex steroids measured in middle-aged European and African–Caribbean men by gas chromatography–mass spectrometry. *Eur J Endocrinol*. 165, 917-924, 2011.

Giusti RM, Rutter JL, Duray PH, Freedman LS, Konichezky M, Fisher-Fischbein J, Greene MH, Maslansky B, Fischbein A, Gruber SB, Rennert G, Ronchetti RD, Hewitt SM, Struwing JP, Iscovich J. A twofold increase in BRCA mutation related prostate cancer among Ashkenazi Israelis is not associated with distinctive histopathology. *J Med Genet*. 40, 787-792, 2003.

Giwercman AH, Rignell-Hydbom A, Toft G, Rylander L, Hagmar L, Lindh C, Pedersen HS, Ludwicki JK, Lesovoy V, Shvets M, Spano M, Manicardi GC, Bizzaro D, Bonfeld-Jorgensen EC, Bonde JP. Reproductive hormone levels in men exposed to persistent organohalogen pollutants: a study of Inuit and three European cohorts. *Environ Health Perspect*. 114, 1348-1353, 2006.

Gleason D F. "The Veteran's Administration Cooperative Urologic Research Group: histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma". In Tannenbaum, M. *Urologic Pathology: The Prostate*. Philadelphia: Lea and Febiger. pp 171–198, 1977.

GLOBOCAN: <http://globocan.iarc.fr>.

Glover FE, Coffey DS, Douglas LL, Russell H, Cadigan M, Tulloch T, Wedderburn K, Wan RL, Baker T.D, Walsh P.C. Familial study of prostate cancer in Jamaica. *Urology*. 52, 441-443, 1998.

Gong Z, Agalliu I, Lin DW, Stanford JL, Kristal AR. Obesity is associated with increased risks of prostate cancer metastasis and death after initial cancer diagnosis in middle-aged men. *Cancer*. 109, 1192–202, 2007.

Gong C, Hu X, Gao Y, Cao Y, Gao F, Mo Z. A meta-analysis of the NAT1 and NAT2 polymorphisms and prostate cancer: a huge review. *Med Oncol*. 28, 365-376, 2011.

Gong M, Dong W, Shi Z, Xu Y, Ni W, An R. Genetic Polymorphisms of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 with Prostate Cancer Risk: A Meta-Analysis of 57 Studies. *PLoS ONE*. 7, e50587 ,2012. doi: 10.1371/journal.pone.0050587.

Goode EL, Stanford JL, Peters MA, Janer M, Gibbs M, Kolb S, Badzioch MD, Hood L, Ostrander EA, Jarvik GP. Clinical Characteristics of Prostate Cancer in an Analysis of Linkage to Four Putative Susceptibility Loci. *Clin Cancer Res*. 7, 2739-2749, 2001.

Gray PB, Kruger A, Huisman HW, Wissing MP, Vorster HH. Predictors of South African male testosterone levels: the THUSA study. *Am J Hum Biol*. 18, 123–132, 2006.

Grönberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in sweden: A nationwide register cohort study. *Cancer*. 77, 138–143, 1996.

Gsur A, Preyer M, Haidinger G, Zidek T, Madersbacher S, Schatzl G, Marberger M, Vutuc C, Micksche M. Polymorphic CAG repeats in the androgen receptor gene, prostate-specific antigen polymorphism and prostate cancer risk. *Carcinogenesis*. 23, 1647-1651, 2002.

Gu M, Dong X, Zhang X, Niu W. The CAG repeat polymorphism of androgen receptor gene and prostate cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 39, 2615-2624, 2012.

Guldner L, Multigner L, Héraud F, Monfort C, Thomé JP, Giusti A, Kadhel P, Cordier S. Pesticide exposure of pregnant women in Guadeloupe: ability of a food frequency questionnaire to estimate blood concentration of chlordecone. *Environ Res*. 110, 146-151, 2010.

## H

Habel LA, Van Den Eeden SK, Friedman GD. Body size, age at shaving initiation, and prostate cancer in a large, multiracial cohort. *Prostate*. 43, 136-143, 2000.

Haldrup C, Mundbjerg K, Vestergaard EM, Lamy P, Wild P, Schulz WA, Arsov C, Visakorpi T, Borre M, Høyer S, Orntoft TF, Sørensen KD. DNA methylation signatures for prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy of clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 31, 3250-3258, 2013.

Hamasaki T, Inatomi H, Katoh T, Aono H, Ikuyama T, Muratani T, Matsumoto T. N-acetyltransferase-2 gene polymorphism as a possible biomarker for prostate cancer in Japanese men. *Int J Urol.* 10, 167-173, 2003.

Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 169, 517-23, 2003.

Hanna IH, Dawling S, Roodi N, Guengerich FP, Parl FF. Cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) pharmacogenetics: association of polymorphisms with functional differences in estrogen hydroxylation activity. *Cancer Res.* 60, 3440-3444, 2000.

Hardell L, Andersson SO, Carlberg M, Bohr L, Van Bavel B, Lindström G, Björnfoth H, Ginman C. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med.* 48, 700-707, 2006.

Harries LW, Stubbins MJ, Forman D, Howard GC, Wolf CR. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis.* 18, 641-644, 1997.

Hayes RB, Liff JM, Pottern LM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Schwartz AG, Swanson GM, Silverman DT, Brown LM, Hoover RN. Prostate cancer risk in U.S. blacks and whites with a family history of cancer. *Int J Cancer.* 60, 361-364, 1995.

Hayes VM, Severi G, Padilla EJD, Morris H.A, Tilley WD, Southey MC, English DR, Sutherland RL, Hopper JL, Boyle P, Giles GG. 5alpha-Reductase type 2 gene variant associations with prostate cancer risk, circulating hormone levels and androgenetic alopecia. *Int J Cancer.* 120, 776-780, 2007.

Hedelin M, Chang ET, Wiklund F, Bellocco R, Klint A, Adolfsson J, Shahedi K, Xu J, Adami HO, Grönberg H, Bälter KA. Association of frequent consumption of fatty fish with prostate cancer risk is modified by COX-2 polymorphism. *Int J Cancer.* 120, 398-405, 2007.

Heikkilä R, Aho K, Heliövaara M, Hakama M, Marniemi J, Reunanen A, Knekt P. Serum testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate carcinoma: a longitudinal study. *Cancer.* 86, 312-315, 1999.

Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, Haapakoski J, Malila N, Rautalahti M, Ripatti S, Mäenpää H, Teerenhovi L, Koss L, Virolainen M, Edwards BK. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 90, 440-446, 1998.

Hemminki K & Czene K. Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. *Cancer*. 95, 1346–1353, 2002.

Hjelmborg JB, Scheike T, Holst K, Skytthe A, Penney KL, Graff RE, Pukkala E, Christensen K, Adami H. O, Holm NV, Nuttall E, Hansen S, Hartman M, Czene K, Harris JR, Kaprio J, Mucci, LA. The Heritability of Prostate Cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014.

Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande T. Endogenous Hormones as a Major Factor in Human Cancer. *Cancer Res*. 42, 3232-3239, 1982.

Herath CB, Jin W, Watanabe G, Arai K, Suzuki AK, Taya K. Adverse effects of environmental toxicants, octylphenol and bisphenol A, on male reproductive functions in pubertal rats. *Endocrine*. 25, 163-172, 2004.

Hinwood AL, Jolley DJ, Sim MR. Cancer incidence and high environmental arsenic concentrations in rural populations: Results of an ecological study. *Int J Environ Health Res*. 9, 131-141, 1999.

Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. 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, 2006.

Holick CN, Stanford JL, Kwon EM, Ostrander EA, Nejentsev S, Peters U. Comprehensive association analysis of the vitamin D pathway genes, VDR, CYP27B1, and CYP24A1, in prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 16, 1990-1999, 2007.

Hsing AW, Deng J, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Stanczyk FZ, Benichou J, Xie T, Gao YT. Body size and prostate cancer: a population-based case-control study in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 9, 1335-1341, 2000.

Hsing AW, Gao YT, Wu G, Wang X, Deng J, Chen YL, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Benichou J, Chang C. Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China. *Cancer Res*. 60, 5111-5116, 2000.

Huang SP, Chou YH, Chang WS, Wu MT, Yu CC, Wu T, Lee YH, Huang JK, Wu WJ, Huang CH. Androgen receptor gene polymorphism and prostate cancer in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 102, 680-686, 2003.

Huang YC, Chen M, Lin MW, Chung MY, Chang YH, Huang WJ, Wu TT, Hsu JM, Yang S, Chen YM. CYP19 TCT tri-nucleotide Del/Del genotype is a susceptibility marker for prostate cancer in a Taiwanese population. *Urology*. 69, 996-1000, 2007.

Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. *Nutr Cancer*. 60, 421-441, 2008.

Hwang YW, Kim SY, Jee SH, Kim YN, Nam CM. Soy Food Consumption and Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutr Cancer*. 61, 598-606, 2009.

## I

IARC. International Agency for Research on Cancer - Summaries & Evaluations. *Chlordecone*, Vol 20, 1979.

Insee: <http://www.insee.fr>

Irvine RA, Yu MC, Ross RK, Coetzee GA. The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. *Cancer Res*. 55, 1937-1940, 1995.

## J

Järup L, Bellander T, Hogstedt C, Spång G. Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup Environ Med*. 55, 755-759, 1998.

Jian L, Xie LP, Lee AH, Binns CW. Protective effect of green tea against prostate cancer: A case-control study in southeast China. *Int J Cancer*. 108, 130-135, 2004.

Johannesdottir G, Gudmundsson J, Bergthorsson JT, Arason A, Agnarsson BA, Eiriksdottir G, Johannsson OT, Borg A, Ingvarsson S, Easton DF, Egilsson V, Barkardottir RB. High prevalence of the 999del5 mutation in icelandic breast and ovarian cancer patients. *Cancer Res*. 56, 3663-3665, 1996.

John EM, Stern MC, Sinha R, Koo J. Meat consumption, Cooking Practices, Meat Mutagens and Risk of Prostate Cancer. *Nutr Cancer*. 63, 525-537, 2011.

Johns LE & Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*. 91, 789-794, 2003.

Justine L, Gina A, Lin F. Vietnam military service history and prostate cancer. *BMC Public Health*. 6:75, 2006.

## K

Kadhel P, Janky E, Multigner L. Incidence and mortality of gynaecological cancers in Guadeloupe (French West Indies). *Bull Cancer*. 96, 157-164, 2009.

Kadhel P & Multigner L. Age at breast cancer diagnosis in populations of african and European ancestry. *Breast J*. 20, 180-184, 2014.

Kalish LA, McDougal WS, McKinlay JB. Family history and the risk of prostate cancer. *Urology*. 56, 803-806, 2000.

Kantoff PW, Febbo PG, Giovannucci E, Krithivas K, Dahl DM, Chang G, Hennekens CH, Brown M, Stampfer MJ. A polymorphism of the 5 alpha-reductase gene and its association with prostate cancer: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 6, 189-192, 1997.

Karami S, Young HA, Henson DE. Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? *Cancer Detect Prev*. 31, 29-34, 2007.

Karatzas A, Giannatou E, Tzortzis V, Gravas S, Aravantinos E, Moutzouris G, Melekos, M. Tsezou A. Genetic polymorphisms in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene and prostate cancer risk in Caucasian men. *Cancer Epidemiol*. 34, 345-349, 2010.

Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA. Meta-analyses of prostate cancer and farming. *Am J Ind Med*. 31, 580-586, 1997.

Kermarrec A. Niveau de la contamination des chaînes biologiques en Guadeloupe: Pesticides et métaux lourds. INRA.651 339 1979 – 1980.

Kibel AS, Jin CH, Klim A, Luly J, A Roehl K, Wu WS, Suarez BK. Association between polymorphisms in cell cycle genes and advanced prostate carcinoma. *Prostate*. 68, 1179-1186, 2008.

Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An Epidemiological Reappraisal of the Familial Aggregation of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 6, e27130, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0027130.

Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, Chatterjee N, Leitzmann MF, Dixon LB, Urban DA, Crawford ED, Hayes RB. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 15, 92-98, 2006.

Kjellström T, Friberg L, Rahnster B. Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. *Environ Health Perspect*. 28, 199-204, 1979.

Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, Minasian LM, Ford LG, Parnes HL, Gaziano JM, Karp DD, Lieber MM, Walther PJ, Klotz L, Parsons JK, Chin JL, Darke AK, Lippman SM, Goodman GE, Meyskens FL Jr, Baker LH. Vitamin e and the risk of prostate cancer: The selenium and vitamin e cancer prevention trial (select). *JAMA*. 306, 1549-1556, 2011.

Kolonel LN. Diet Fat, Meat, and Prostate Cancer. *Epidemiol Rev*. 23, 72-81, 2001.

Koutros S, Freeman LE, Lubin JH, Heltshe SL, Andreotti G, Barry KH, DellaValle CT, Hoppin JA, Sandler DP, Lynch CF, Blair A, Alavanja MC. Risk of Total and Aggressive Prostate Cancer and Pesticide Use in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol*. 177, 59-74, 2013.

Koutros S, Langseth H, Grimsrud TK, Barr DB, Vermeulen R, Portengen L, Wacholder S, Freeman LE, Blair A, Hayes RB, Rothman N, Engel LS. Prediagnostic Serum Organochlorine Concentrations and Metastatic Prostate Cancer: A Nested Case-Control Study in the Norwegian Janus Serum Bank Cohort. *Environ Health Perspect.* 123: 867-72, 2015.

Kotsis SV, Spencer SL, Peyser PA, Montie JE, Cooney KA. Early onset prostate cancer: predictors of clinical grade. *J Urol.* 167, 1659-1663, 2002.

Krishnaswamy V, Kumarasamy T, Venkatesan V, Shroff S, Jayanth VR, Paul SF. South Indian men with reduced CAG repeat length in the androgen receptor gene have an increased risk of prostate cancer. *J Hum Genet.* 51, 254-257, 2006.

Kristal AR, Stanford JL, Cohen JH, Wicklund K, Patterson RE. Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 8, 887-892, 1999.

Kristal AR, Lampe JW. Brassica Vegetables and Prostate Cancer Risk: A Review of the Epidemiological Evidence. *Nutr Cancer.* 42, 1-9, 2002.

Kristal AR, Darke AK, Morris JS, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Meyskens FL, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Lippman SM, Klein EA. Baseline Selenium Status and Effects of Selenium and Vitamin E Supplementation on Prostate Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst.* 106, 2014. djt456.

Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, Van der Saag PT, Van der Burg B, Gustafsson JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology.* 139, 4252-4263, 1998.

Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Inoue M, Tsugane S. Association of body mass index and height with risk of prostate cancer among middle-aged Japanese men. *Br J Cancer.* 94, 740-742, 2006.

Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Inoue M, Tsugane S. Soy Product and Isoflavone Consumption in Relation to Prostate Cancer in Japanese Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 16, 538-545, 2007.

Kurahashi N, Sasazuki S, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S, JPHC Study Group. Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 167, 71-77, 2008.

Kwon DD, Lee JW, Han DY, Seo IY, Park SC, Jeong HJ, Yang YS, Chae SC, Na KS, Mo KJ, Kim JJ, Rim JS. Relationship between the Glutathione-S-Transferase P1, M1, and T1 Genotypes and Prostate Cancer Risk in Korean Subjects. *Korean J Urol.* 52, 247-252, 2011.

**L**

Lange EM, Sarma AV, Ray A, Wang Y, Ho LA, Anderson SA, Cunningham JM, Cooney KA. The androgen receptor CAG and GGN repeat polymorphisms and prostate cancer susceptibility in African-American men: results from the Flint Men's Health Study. *J Hum Genet.* 53, 220-226, 2008.

Latil AG, Azzouzi R, Cancel GS, Guillaume EC, Cochran-Priollet B, Berthon PL, Cussenot O. Prostate carcinoma risk and allelic variants of genes involved in androgen biosynthesis and metabolism pathways. *Cancer.* 92, 1130-1137, 2001.

Laudano MA, Badani KK, McCann TR et al. Significant change in predicted risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy more common in black than in white men. *Urology.* 74: 660-664, 2009.

Lavender NA, Benford ML, VanCleave TT, Brock GN, Kittles RA, Moore JH, Hein DW, Kidd LCR. Examination of polymorphic glutathione S-transferase (GST) genes, tobacco smoking and prostate cancer risk among men of African descent: a case-control study. *Cancer.* 9: 397, 2009. doi: 10.1186/1471-2407-9-397.

Laverdière I, Flageole C, Audet-Walsh É, Caron P, Fradet Y, Lacombe L, Lévesque É, Guillemette C. The UGT1 locus is a determinant of prostate cancer recurrence after prostatectomy. *Endocr Relat Cancer.* 22, 77-85, 2015.

Leavy J, Ambrosini G, Fritschi L. Vietnam military service history and prostate cancer. *Public Health.* 6:75, 2006. doi: 10.1186/1471-2458-6-75.

Lee J, Scheri RC, Zhang Y, Curtis LR. Chlordecone a mixed pregnane X receptor (PXR) and estrogen receptor alpha (ERalpha) agonist, alters cholesterol homeostasis and lipoprotein metabolism in C57BL/6 mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 233, 193-202, 2008.

Lee KM, Kang D, Park SK, Berndt SI, Reding D, Chatterjee N, Chanock S, Huang WY, Hayes RB. Nitric oxide synthase gene polymorphisms and prostate cancer risk. *Carcinogenesis.* 30, 621-625, 2009.

Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, Balaguer P, Rahmani R. Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci.* 79, 1160-1169, 2006.

Lewis DR, Southwick JW, Ouellet-Hellstrom R, Rench J, Calderon RL. Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect.* 107, 359-365, 1999.

Li C, Grönberg H, Matsuyama H, Weber G, Nordenskjöld M, Naito K, Bergh A, Bergerheim U, Damber JE, Larsson C, Ekman P. Difference between Swedish and Japanese men in the association between AR CAG repeats and prostate cancer suggesting a susceptibility-modifying locus overlapping the androgen receptor gene. *Int J Mol Med.* 11, 529-533, 2003.

Li H, Stampfer MJ, Hollis JB, Mucci LA, Gaziano JM, Hunter D, Giovannucci EL, Ma J. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. *PLoS Med.* 4, e103, 2007.

Li J, Coates RJ, Gwinn M, Khoury MJ. Steroid 5- $\alpha$ -reductase Type 2 (SRD5a2) gene polymorphisms and risk of prostate cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 171, 1-13, 2010.

Li J, Mercer E, Gou X, Lu YJ. Ethnic disparities of prostate cancer predisposition: genetic polymorphisms in androgen-related genes. *Am J Cancer Res.* 3, 127-151, 2013.

Li Q, Nishijo M, Nakagawa H, Morikawa Y, Sakurai M, Nakamura K, Kido T, Nogawa K, Dai M. Relationship between urinary cadmium and mortality in habitants of a cadmium-polluted area: a 22-year follow-up study in Japan. *Chin Med J.* 124, 3504-3509, 2011.

Li X, Huang Y, Fu X, Chen C, Zhang D, Yan L, Xie Y, Mao Y, Li Y. Meta-analysis of three polymorphisms in the steroid-5-alpha-reductase, alpha polypeptide 2 gene (SRD5A2) and risk of prostate cancer. *Mutagenesis.* 26, 371-383, 2011.

Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer — Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 343, 78-85, 2000.

Lima MM, Oliveira MN, Granja F, Trindade AC, De Castro Santos LE, Ward LS. Lack of association of GSTT1, GSTM1, GSTO1, GSTP1 and CYP1A1 polymorphisms for susceptibility and outcome in Brazilian prostate cancer patients. *Folia Biol. (Praha).* 54, 102-108, 2008.

Lin HJ, Han CY, Lin BK, Hardy S. Slow acetylator mutations in the human polymorphic N-acetyltransferase gene in 786 Asians, blacks, Hispanics, and whites: application to metabolic epidemiology. *Am J Hum Genet.* 52, 827-834, 1993.

Lin HJ, Han CY, Lin BK, Hardy S. Ethnic distribution of slow acetylator mutations in the polymorphic N-acetyltransferase (NAT2) gene. *Pharmacogenetics.* 4, 125-134, 1994.

Lin Y, Hu Z, Wang X, Mao Q, Qin J, Zheng X, Xie L. Tea consumption and prostate cancer: an updated meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 12: 38, 2014. doi: 10.1186/1477-7819-12-38.

Lindström S, Zheng SL, Wiklund F, Jonsson BA, Adami HO, Bälter KA, Brookes AJ, Sun J, Chang BL, Liu W, Li G, Isaacs WB, Adolfsson J, Grönberg H, Xu J. Systematic replication study of reported genetic associations in prostate cancer: Strong support for genetic variation in the androgen pathway. *Prostate.* 66, 1729-1743, 2006.

Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD 3rd, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winkquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL Jr, Baker LH, Coltman CA Jr. Effect of selenium and vitamin e on risk of prostate cancer and other cancers: The selenium and vitamin e cancer prevention trial (select). *JAMA*. 301, 39-51, 2009.

Litman HJ, Bhasin S, Link CL, Araujo AB, McKinlay JB. Serum androgen levels in black, Hispanic, and white men. *J Clin Endocrinol Metab*. 91, 4326-4334, 2006.

Loeb S, Montorsi F, Catto JW. Future-proofing Gleason Grading: What to Call Gleason 6 Prostate Cancer? *Eur Urol* 68, 1–2, 2015.

Lockett KL, Hall MC, Xu J, Zheng SL, Berwick M, Chuang SC, Clark PE, Cramer SD, Lohman K, Hu JJ. The ADPRT V762A genetic variant contributes to prostate cancer susceptibility and deficient enzyme function. *Cancer Res*. 64, 6344-6348, 2004.

Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melén K, Julkunen I, Taskinen J. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*. 34, 4202-4210, 1995.

Lunn RM, Bell DA, Mohler JL, Taylor JA. Prostate cancer risk and polymorphism in 17 hydroxylase (CYP17) and steroid reductase (SRD5A2). *Carcinogenesis*. 20, 1727-1731, 1999.

Luo W, Birkett NJ, Ugnat AM, Mao Y. Cancer incidence patterns among Chinese immigrant populations in Alberta. *J Immigr Health*. 6, 41-48, 2004.

Luscombe CJ, French ME, Liu S, Saxby MF, Farrell WE, Jones PW, Fryer AA, Strange RC. Glutathione S-transferase GSTP1 genotypes are associated with response to androgen ablation therapy in advanced prostate cancer. *Cancer Detect Prev*. 26, 376-380, 2002.

Lynch SM, Mahajan R, Beane Freeman LE, Hoppin JA, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Res*. 109, 860-868, 2009.

## M

MacInnis RJ & English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control*. 17, 989-1003, 2006.

Mahajan R, Blair A, Lynch CF, Schroeder P, Hoppin JA, Sandler DP, Alavanja MC. Fonofos exposure and cancer incidence in the agricultural health study. *Environ Health Perspect.* 114, 1838-1842, 2006a.

Mahajan R, Bonner MR, Hoppin JA, Alavanja MC. Phorate exposure and incidence of cancer in the agricultural health study. *Environ Health Perspect.* 114, 1205-1209, 2006b.

Makridakis NM, Ross RK, Pike MC, Crocitto LE, Kolonel LN, Pearce CL, Henderson BE, Reichardt JK. Association of mis-sense substitution in SRD5A2 gene with prostate cancer in African-American and Hispanic men in Los Angeles, USA. *Lancet.* 354, 975-978, 1999.

Mallick S, Blanchet P, Multigner L. Prostate Cancer Incidence in Guadeloupe, a French Caribbean Archipelago. *Eur Urol.* 47, 769-772, 2005.

Mallick S, Romana M, Blanchet P, Multigner L. GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms and the Risk of Prostate Cancer in a Caribbean Population of African Descent. *Urology.* 69, 1165-1169, 2007.

Maskarinec G & Noh JJ. The effect of migration on cancer incidence among Japanese in Hawaii. *Ethn Dis.* 14, 431-439, 2004.

McCracken M, Olsen M, Chen MS, Jemal A, Thun M, Cokkinides V, Deapen D, Ward E. Cancer Incidence, Mortality, and Associated Risk Factors Among Asian Americans of Chinese, Filipino, Vietnamese, Korean, and Japanese Ethnicities. *CA Cancer J Clin.* 57, 190–205, 2007.

McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol.* 49, 347-357, 1968.

McNicol PJ & Dodd JG. Detection of papillomavirus DNA in human prostatic tissue by Southern blot analysis. *Can J Microbiol.* 36, 359-362, 1990.

Medeiros RM, Morais A, Vasconcelos A, Costa S, Pinto D, Oliveira J, Ferreira P, Lopes C. Outcome in prostate cancer: association with endothelial nitric oxide synthase Glu-Asp298 polymorphism at exon 7. *Clin Cancer Res.* 8, 3433-3437, 2002.

Menon M, Bhandari M, Gupta N, Lane Z, Peabody JO, Rogers CG, Sammon J, Siddiqui SA, Diaz M. Biochemical Recurrence Following Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Analysis of 1384 Patients with a Median 5-year Follow-up. *E Urol.* 58: 838–846, 2010.

Metcalfe C, Evans S, Ibrahim F, Patel B, Anson K, Chinegwundoh F, Corbishley C, Gillatt D, Kirby R, Muir G, Nargund V, Popert R, Persad R, Ben-Shlomo Y. Pathways to diagnosis for Black men and White men found to have prostate cancer: the PROCESS cohort study. *Br J Cancer.* 99, 1040-1045, 2008.

Meyer TE, Coker AL, Sanderson M, Symanski E. A case-control study of farming and prostate cancer in African-American and Caucasian men. *Occup Environ Med.* 64, 155-160, 2007.

Michaud DS, Augustsson K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willet WC, Giovannucci E. A prospective study on intake of animal products and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control.* 12, 557-567, 2001.

Miller BA, Chu KC, Hankey BF, Ries LA. Cancer incidence and mortality patterns among specific Asian and Pacific Islander populations in the U.S. *Cancer Causes Control.* 19, 227-256, 2008.

Mills PK & Yang R. Prostate cancer risk in California farm workers. *J Occup Environ Med.* 45, 249-258, 2003.

Mittal RD, Srivastava DS, Mandhani A, Kumar A, Mittal B. Polymorphism of GSTM1 and GSTT1 genes in prostate cancer: a study from North India. *Indian J Cancer.* 41, 115-119, 2004.

Mitra SK, Hanson DA, Schlaepfer DD. Focal adhesion kinase: in command and control of cell motility. *Nature Rev Mol Cell Biol.* 6, 56-68, 2005.

Mo Z, Gao Y, Cao Y, Gao F, Jian L. An updating meta-analysis of the GSTM1, GSTT1, and GSP1 polymorphisms and prostate cancer: a HuGE review. *Prostate.* 69, 662-688, 2009.

Molowa DT, Wrighton SA, Blanke RV, Guzelian PS. Characterization of a unique aldo-keto reductase responsible for the reduction of chlordecone in the liver of the gerbil and man. *J Toxicol Environ Health.* 17, 375-384, 1986.

Monroe KR, Yu MC, Kolonel LN, Coetzee GA, Wilkens LR, Ross RK, Henderson BE. Evidence of an X-linked or recessive genetic component to prostate cancer risk. *Nat Med.* 1, 827-829, 1995.

Montague JA, Butler LM, Wu AH, Genkinger JM, Koh WP, Wong AS, Wang R, Yuan JM, Yu MC. Green and black tea intake in relation to prostate cancer risk among Singapore Chinese. *Cancer Causes Control.* 23, 1635-1641, 2012.

Moran P.S., O'Neill M., Teljeur C., Flattery M., Murphy L.A., Smyth G., et al. Robot-assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches: A systematic review and meta-analysis. *Int J Urol,* 20, 312-321, 2013.

Moreira DM, Bañez LL, Presti JC Jr, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Freedland SJ. High serum folate is associated with reduced biochemical recurrence after radical prostatectomy: results from the SEARCH Database. *Int Braz J Urol.* 39:312-318, 2013.

Moreira DM, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, Boffetta P, Freedland SJ. Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer,

and mortality after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Cancer*. 120:197-204, 2014.

Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-Specific Reference Ranges for Serum Prostate-Specific Antigen in Black Men. *N Engl J Med*. 335, 304-310, 1996.

Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G. Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate. *Acta Genet Stat Med*. 6, 304-305, 1956.

Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, Jégou B, Thome JP, Blanchet P. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol*. 28, 3457-3462, 2010.

## N

Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ Health Perspect*. 105, 70-76, 1997.

Nasterlack M, Hoffmann G, Messerer P, Ott MG, Pallapies D, Wrede M, Zober A. Epidemiological and clinical investigations among employees in a former herbicide production process. *Int Arch Occup Environ Health*. 80, 234-238, 2007.

Nastiuk KL, Mansukhani M, Terry MB, Kularatne P, Rubin MA, Melamed J, Gammon MD, Ittmann M, Krolewski JJ. Common mutations in BRCA1 and BRCA2 do not contribute to early prostate cancer in Jewish men. *Prostate*. 40, 172-177, 1999.

Negri E, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, La Vecchia C. Family history of cancer and the risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer*. 114, 648-652, 2005.

Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC. Family History of Prostate Cancer in a Black Population. *J Immigr Minor Health*. 15, 1107-1112, 2013.

Neslund-Dudas C, Bock CH, Monaghan K, Nock NL, Yang JJ, Rundle A, Tang D, Rybicki BA. SRD5A2 and HSD3B2 polymorphisms are associated with prostate cancer risk and aggressiveness. *Prostate*. 67, 1654-1663, 2007.

Nicolaiew N, Cancel-Tassin G, Azzouzi AR, Grand BL, Mangin P, Cormier L, Fournier G, Giordanella JP, Pouchard M, Escary JL, Valeri A, Cussenot O. Association between estrogen and androgen receptor genes and prostate cancer risk. *Eur J Endocrinol*. 160, 101-106, 2009.

Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou PH, Henderson BE, Stanczyk FZ. Serum androgens and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 5, 621-625, 1996.

Norrish AE, Ferguson LR, Knize MG, Felton JS, Sharpe SJ, Jackson RT. Heterocyclic Amine Content of Cooked Meat and Risk of Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 91, 2038-2044, 1999.

Norrish AE, Skeaff CM, Arribas GL, Sharpe SJ, Jackson RT. Prostate cancer risk and consumption of fish oils: a dietary biomarker-based case-control study. *Br J Cancer.* 81, 1238-1242, 1999.

Ntais C, Polycarpou A, Ioannidis JP. SRD5A2 gene polymorphisms and the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 12, 618-624, 2003.

## O

O'Brien TG, Guo Y, Visvanathan K, Sciulli J, McLaine M, Helzlsouer KJ, Watkins-Bruner D. Differences in ornithine decarboxylase and androgen receptor allele frequencies among ethnic groups. *Mol Carcinog.* 41, 120-123, 2004.

Ochiai A, Sotelo T, Troncoso P, Bhadkamkar V, Babaian RJ. Natural history of biochemical progression after radical prostatectomy based on length of a positive margin. *Urology.* 71:308-312, 2008.

Oddoux C, Struewing JP, Clayton CM, Neuhausen S, Brody LC, Kaback M, Haas B, Norton L, Borgen P, Jhanwar S, Goldgar D, Ostrer H, Offit K. The carrier frequency of the BRCA2 6174delT mutation among Ashkenazi Jewish individuals is approximately 1%. *Nat Genet.* 14, 188-190, 1996.

Onen IH, Ekmekci A, Eroglu M, Konac E, Yesil S, Biri H. Association of genetic polymorphisms in vitamin D receptor gene and susceptibility to sporadic prostate cancer. *Exp Biol Med (Maywood).* 233, 1608-1614, 2008.

## P

Page WF, Braun MM, Partin AW, Caporaso N, Walsh P. Heredity and prostate cancer: a study of World War II veteran twins. *Prostate.* 33, 240-245, 1997.

Palmiter RD & Mulvihill ER. Estrogenic activity of the insecticide kepone on the chicken oviduct. *Science.* 201, 356-358, 1978.

Panz VR, Joffe BI, Spitz I, Lindenberg T, Farkas A, Haffejee M. Tandem CAG repeats of the androgen receptor gene and prostate cancer risk in black and white men. *Endocrine*. 15, 213-216, 2001.

Parent ME, Désy M, Siemiatycki J. Does exposure to agricultural chemicals increase the risk of prostate cancer among farmers? *Mcgill J Med*. 12, 70-77, 2009.

Park SK, Kang D, Beane-Freeman L, Blair A, Hoppin JA, Sandler DP, Lynch CF, Knott C, Gwak J, Alavanja MC. Cancer incidence among paraquat exposed applicators in the Agricultural Health Study: prospective cohort study. *Int J Occup Environ Health*. 15, 274-281, 2009.

Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med*. 169, 391-401, 2009.

Pavuk M, Cerhan JR, Lynch CF, Schechter A, Petrik J, Chovancova J, Kocan A. Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. *Chemosphere*. 54, 1509-1520, 2004.

Pearce CL, Makridakis NM, Ross RK, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, Reichardt JK. Steroid 5- $\alpha$  Reductase Type II V89L Substitution Is Not Associated with Risk of Prostate Cancer in a Multiethnic Population Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 11, 417-418, 2002.

Peters U, Littman AJ, Kristal AR, Patterson RE, Potter JD, White, E. Vitamin E and selenium supplementation and risk of prostate cancer in the Vitamins and lifestyle (VITAL) study cohort. *Cancer Causes Control*. 19, 75-87, 2008.

Pham TM, Fujino Y, Kubo T, Ide R, Tokui N, Mizoue T, Ogimoto I, Matsuda S, Yoshimura T. Fish intake and the risk of fatal prostate cancer: findings from a cohort study in Japan. *Public Health Nutr*. 12, 609- 613, 2009.

Platz EA, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW, Giovannucci E. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst*. 92, 2009-2017, 2000.

Platz EA, Helzlsouer KJ, Hoffman SC, Morris JS, Baskett CK, Comstock GW. Prediagnostic toenail cadmium and zinc and subsequent prostate cancer risk. *Prostate*. 52, 288-296, 2002.

Platz EA & Giovannucci E. The epidemiology of sex steroid hormones and their signaling and metabolic pathways in the etiology of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 92, 237-253, 2004.

Prins GS & Korach KS. The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids*. 73, 233-244, 2008.

Plummer SJ, Conti DV, Paris PL, Curran AP, Casey G, Witte JS. CYP3A4 and CYP3A5 genotypes, haplotypes, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 12, 928-932, 2003.

Pookot D, Li LC, Tabatabai ZL, Tanaka Y, Greene KL, Dahiya R. The E-Cadherin -160 C/A Polymorphism and Prostate Cancer Risk in White and Black American Men. *J Urol.* 176, 793-796, 2006.

Porter MP & Stanford JL. Obesity and the risk of prostate cancer. *The Prostate.* 62, 316-321, 2005.

Prince MM, Ruder AM, Hein MJ, Waters MA, Whelan EA, Nilsen N, Ward EM, Schnorr TM, Laber PA, Davis-King KE. Mortality and Exposure Response among 14,458 Electrical Capacitor Manufacturing Workers Exposed to Polychlorinated Biphenyls (PCBs). *Environ Health Perspect.* 114, 1508-1514, 2006.

Prins GS, Ye SH, Birch L, Ho S, Kannan K. Serum bisphenol A pharmacokinetics and prostate neoplastic responses following oral and subcutaneous exposures in neonatal Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol.* 31, 1-9, 2011.

Punnen S, Hardin J, Cheng I, Klein EA, Witte JS. Impact of Meat Consumption, Preparation, and Mutagens on Aggressive Prostate Cancer. *PLoS ONE.* 6, e27711, 2011.

## Q

Qiu LX, Li RT, Zhang JB, Zhong WZ, Bai JL, Liu BR, Zheng MH, Qian XP. The E-cadherin (CDH1) -160 C/A polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Hum Genet J Urol.* 17, 244-249, 2009.

## R

Rebbeck TR, Jaffe JM, Walker AH, Wein AJ, Malkowicz SB. Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. *J Natl Cancer Inst.* 90, 1225-1229, 1998.

Rebbeck TR, Walker AH, Jaffe JM, White DL, Wein AJ, Malkowicz SB. Glutathione S-transferase-mu (GSTM1) and -theta (GSTT1) genotypes in the etiology of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 8, 283-287, 1999.

Rennert H, Zeigler-Johnson CM, Addya K, Finley MJ, Walker AH, Spangler E, Leonard DG, Wein A, Malkowicz SB, Rebbeck TR. Association of Susceptibility Alleles in ELAC2/HPC2, RNASEL/HPC1, and MSR1 with Prostate Cancer Severity in European American and African American Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14, 949-957, 2005.

- Reuber MD. Carcinogenicity of kepone. *J Toxicol Environ Health*. 4, 895-911, 1978.
- Ritch CR, Morrison BF, Hruby G, Coard KC, Mayhew R, Aiken W, Benson MC and McKiernan JM. Pathological outcome and biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy in African-American, Afro-Caribbean (Jamaican) and Caucasian-American men: an international comparison. *BJU Int*. 110: 1464-1469, 2012.
- Ritchie JM, Vial SL, Fuortes LJ, Guo H, Reedy VE, Smith EM. Organochlorines and risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med*. 45, 692-702, 2003.
- Robinson CF, Petersen M, Palu S. Mortality patterns among electrical workers employed in the U.S. construction industry, 1982-1987. *Am J Ind Med*. 36, 630-637, 1999.
- Robinson WR, Stevens J, Gammon MD, John EM. Obesity before age 30 years and risk of advanced prostate cancer. *Am J Epidemiol*. 161, 1107-1114, 2005.
- Rodrigues IS, Kuasne H, Losi-Guembarovski R, Fuganti PE, Gregório EP, Kishima MO, Ito K, De Freitas Rodrigues MA, De Syllos Cólus IM. Evaluation of the influence of polymorphic variants CYP1A1 2B, CYP1B1 2, CYP3A4 1B, GSTM1 0, and GSTT1 0 in prostate cancer. *Urol Oncol*. 29, 654-663, 2011.
- Rodriguez C, McCullough ML, Mondul AM, Jacobs EJ, Fakhrabadi-Shokoohi D, Giovannucci EL, Thun MJ, Calle EE. Calcium, Dairy Products, and Risk of Prostate Cancer in a Prospective Cohort of United States Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 12, 597-603, 2003.
- Rodriguez C, Freedland SJ, Deka A, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, Thun MJ, Calle EE. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 16, 63-69, 2007.
- Rohrmann S, Roberts WW, Walsh PC, Platz EA. Family history of prostate cancer and obesity in relation to high-grade disease and extraprostatic extension in young men with prostate cancer. *Prostate*. 55, 140-146, 2003.
- Rohrmann S, Platz EA, Kavanaugh CJ, Thuita L, Hoffman SC, Helzlsouer KJ. Meat and dairy consumption and subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study. *Cancer Causes Control*. 18, 41-50, 2007.
- Rooney C, Beral V, Maconochie N, Fraser P, Davies G. Case-control study of prostatic cancer in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority. *BMJ*. 307, 1391-1397, 1993.
- Rosenblatt KA, Carter JJ, Iwasaki LM, Galloway DA, Stanford JL. Serologic evidence of human papillomavirus 16 and 18 infections and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 12, 763-768, 2003.

Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 92, 405-413, 2007.

Ross RK, Shimizu H, Paganini-Hill A, Honda G, Henderson BE. Case-control studies of prostate cancer in blacks and whites in southern California. *J Natl Cancer Inst.* 78, 869-874, 1987.

Ruder AM, Hein MJ, Hopf NB, Waters MA. Mortality among 24,865 workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) in three electrical capacitor manufacturing plants: A ten-year update. *Int J Hyg Environ Health.* 217, 176-187, 2014.

Rusiecki JA, Hou L, Lee WJ, Blair A, Dosemeci M, Lubin JH, Bonner M, Samanic C, Hoppin JA, Sandler DP, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to metolachlor in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer.* 118, 3118-3123, 2006.

Rusiecki JA, Patel R, Koutros S, Beane-Freeman L, Landgren O, Bonner MR, Coble J, Lubin J, Blair A, Hoppin JA, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to permethrin in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* 117, 581-586, 2009.

Rybicki BA, Neslund-Dudas C, Nock NL, Schultz LR, Eklund L, Rosbalt J, Bock CH, Monaghan KG. Prostate cancer risk from occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons interacting with the GSTP1 Ile105Val polymorphism. *Cancer Detect Prev.* 30, 412-422, 2006.

## S

Sahmoun AE, Case LD, Jackson SA, Schwartz GG. Cadmium and prostate cancer: a critical epidemiologic analysis. *Cancer Invest.* 23, 256-263, 2005.

Salinas CA, Austin MA, Ostrander EO, Stanford JL. Polymorphisms in the androgen receptor and the prostate-specific antigen genes and prostate cancer risk. *Prostate.* 65, 58-65, 2005.

Salinas CA, Koopmeiners JS, Kwon EM, FitzGerald L, Lin DW, Ostrander EA, Feng Z, Stanford JL. Clinical utility of five genetic variants for predicting prostate cancer risk and mortality. *Prostate.* 69, 363-372, 2009.

Sander A, Linseisen J, Rohrmann S. Intake of heterocyclic aromatic amines and the risk of prostate cancer in the EPIC-Heidelberg cohort. *Cancer Causes Control.* 22, 109-114, 2011.

Sanderson M, Coker AL, Logan P, Zheng W, Fadden MK. Lifestyle and Prostate Cancer Among Older African-American and Caucasian Men in South Carolina. *Cancer Causes Control*. 15, 647-655, 2004.

Sarma AV, Dunn RL, Lange LA, Ray A, Wang Y, Lange .M, Cooney KA. Genetic polymorphisms in CYP17, CYP3A4, CYP19A1, SRD5A2, IGF-1, and IGFBP-3 and prostate cancer risk in African-American men: the Flint Men's Health Study. *Prostate*. 68, 296-305, 2008.

Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Itoh H, Sasazuki S, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S. Plasma organochlorines and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: a nested case-control study. *Environ Health Perspect*. 118, 659-665, 2010.

Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, Thibodeau SN. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet*. 62, 1425-1438, 1998.

Schlaberg R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR. XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 106, 16351-16356, 2009.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määtänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, Van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med*. 360, 1320-1328, 2009.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Määtänen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, Van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, De Koning HJ, Auvinen A. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *N Engl J Med*. 366, 981-990, 2012.

Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, Van den Brandt PA. Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 151, 541-549, 2000.

Settimi L, Masina A, Andrion A, Axelson O. Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. *Int J Cancer*. 104, 458-461, 2003.

Severi G, Morris HA, MacInnis RJ, English DR, Tilley W, Hopper JL, Boyle P, Giles GG. Circulating Steroid Hormones and the Risk of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 15, 86-91, 2006.

Shafique K, McLoone P, Qureshi K, Leung H, Hart C, Morrison DS. Tea Consumption and the Risk of Overall and Grade Specific Prostate Cancer: A Large Prospective Cohort Study of Scottish Men. *Nutr Cancer*. 64, 790-797, 2012.

Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal Predictors of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 18, 847-847, 2000.

Sharp L, Cardy AH, Cotton SC, Little J. CYP17 Gene Polymorphisms: Prevalence and Associations with Hormone Levels and Related Factors. A HuGE Review. *Am J Epidemiol.* 160, 729-740, 2004.

Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer.* 63, 963-966, 1991.

Sinha R, Park Y, Graubard BI, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A, Cross AJ. Meat and Meat-related Compounds and Risk of Prostate Cancer in a Large Prospective Cohort Study in the United States. *Am J Epidemiol.* 170, 1165-1177, 2009.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 63:11-30, 2013.

Snegaroff J. Organochlorines insecticidal residues in soils and rivers of banana-growing regions of Guadeloupe. *Phytar Phytopharm.* 26, 251-67, 1977.

Sobti RC, Gupta L, Singh SK, Seth A, Kaur P, Thakur H. Role of hormonal genes and risk of prostate cancer: gene-gene interactions in a North Indian population. *Cancer Genet Cytogenet.* 185, 78-85, 2008.

Sobti RC, Gupta L, Thakur H, Seth A, Singh S.K, Kaur P. CYP17 gene polymorphism and its association in north Indian prostate cancer patients. *Anticancer Res.* 29, 1659-1663, 2009.

Souiden Y, Mahdouani M, Chaieb K, Elkamel R, Mahdouani K. CYP17 gene polymorphism and prostate cancer susceptibility in a Tunisian population. *Cancer Epidemiol.* 35, 480-484, 2011.

Spahn M, Joniau S, Gontero P, Fieuws S, Marchioro G, Tombal B, Kneitz B, Hsu CY, Van Der Eeckt K, Bader P, Frohneberg D, Tizzani A, Van Poppel H. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol.*;58:1-7, 2010.

Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, Wicklund KG, Neal CL, Blumenstein BA, Ostrander EA. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer Res.* 57, 1194-1198, 1997.

Stattin P, Bylund A, Rinaldi S, Biessy C, Déchaud H, Stenman UH, Egevad L, Riboli E, Hallmans G, Kaaks R. Plasma Insulin-Like Growth Factor-I, Insulin-Like Growth Factor-Binding Proteins, and Prostate Cancer Risk: a Prospective Study. *J Natl Cancer Inst.* 92, 1910-1917, 2000.

Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, Alfthan H, Jellum E, Hallmans G, Thoresen S, Hakulinen T, Luostarinen T, Lehtinen M, Dillner J, Stenman UH, Hakama M. High

levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: A pooled prospective study. *Int J Cancer*. 108, 418-424, 2004.

Staerman F., Peyromaure M., Irani J., Gaschignard N., Mottet N., Soulié M., et al. Place de la surveillance active dans le cancer de la prostate à faible risque de progression. *Prog Urol*, 21,448-454, 2011.

Steinbrecher A, Rohrmann S, Timofeeva M, Risch A, Jansen E, Linseisen J. Dietary Glucosinolate Intake, Polymorphisms in Selected Biotransformation Enzymes, and Risk of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 19, 135-143, 2010.

Stone SN, Hoffman RM, Tollestrup K, Stidley CA, Witter JL, Gilliland FD. Family history, Hispanic ethnicity, and prostate cancer risk. *Ethn Dis*. 13, 233-239, 2003.

Stott-Miller M, Zhao S, Wright JL, Kolb S, Bibikova M, Klotzle B, Ostrander EA, Fan JB, Feng Z, Stanford JL. Validation study of genes with hypermethylated promoter regions associated with prostate cancer recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 23, 1331-1339, 2014.

Strom SS, Yamamura Y, Duphorne CM, Spitz MR, Babaian RJ, Pillow PC, Hursting SD. Phytoestrogen intake and prostate cancer: A case-control study using a new database. *Nutr Cancer*. 33, 20-25, 1999.

Strom SS, Yamamura Y, Flores-Sandoval FN, Pettaway CA, Lopez DS. Prostate cancer in Mexican-Americans: Identification of risk factors. *Prostate*. 68, 563-570, 2008.

Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 336, 1401-1408, 1997.

Sugiyama Y, Masumori N, Fukuta F, Yoneta A, Hida T, Yamashita T, Minatoya M, Nagata Y, Mori M, Tsuji H, Akaza H, Tsukamoto T. Influence of isoflavone intake and equol-producing intestinal flora on prostate cancer risk. *Asian Pac J Cancer Prev*. 14, 1-4, 2013.

Sun J, Chang BL, Isaacs SD, Wiley KE, Wiklund F, Stattin P, Duggan D, Carpten JD, Trock BJ, Partin AW, Walsh PC, Grönberg H, Xu J, Isaacs WB, Zheng SL. Cumulative effect of five genetic variants on prostate cancer risk in multiple study populations. *Prostate*. 68, 1257-1262, 2008.

Suzuki M, Kurosaki T, Arai T, Sawabe M, Hosoi T, Kitamura T. The Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyltransferase gene is not associated with the risk of sporadic or latent prostate cancer in Japanese men. *Int J Urol*. 14, 800-804, 2007.

Suzuki T, Matsuo K, Wakai K, Hiraki A, Hirose K, Sato S, Ueda R, Tajima K. Effect of familial history and smoking on common cancer risks in Japan. *Cancer*. 109, 2116-2123, 2007.

Szendroi A, Speer G, Tabak A, Kosa JP, Nyirady P, Majoros A, Romics I, Lakatos P. The role of vitamin D, estrogen, calcium sensing receptor genotypes and serum calcium in the pathogenesis of prostate cancer. *Can J Urol.* 18, 5710-5716, 2011.

Szymańska-Chabowska A, Antonowicz-Juchniewicz J, Andrzejak R. Plasma concentration of selected neoplastic markers in persons occupationally exposed to arsenic and heavy metals. *Med Pr.* 55, 313-320, 2004.

## T

Taioli E, Flores-Obando RE, Agalliu I, Blanchet P, Bunker CH, Ferrell RE, Jackson M, Kidd LC, Kolb S, Lavender NA, McFarlane-Anderson N, Morrison SS, Multigner L, Ostrande EA, Park JY, Patrick AL, Rebbeck TR, Romana M, Stanford JL, Ukoli F, VanCleave TT, Zeigler-Johnson CM, Mutetwa B, Ragin C. Multi-institutional prostate cancer study of genetic susceptibility in populations of African descent. *Carcinogenesis.* 32, 1361-1365, 2011.

Talamini R, La Vecchia C, Decarli A, Negri E, Franceschi S. Nutrition, social factors and prostatic cancer in a Northern Italian population. *Br J Cancer.* 53, 817-821, 1986.

Tang L, Yao S, Till C, Goodman PJ, Tangen CM, Wu Y, Kristal AR, Platz EA, Neuhaus ML, Stanczyk FZ, Reichardt JK, Santella RM, Hsing A, Hoque A, Lippman SM, Thompson IM, Ambrosone CB. Repeat polymorphisms in estrogen metabolism genes and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Carcinogenesis.* 32, 1500-1506, 2011.

Tang YM, Green BL, Chen GF, Thompson PA, Lang NP, Shinde A, Lin DX, Tan W, Lyn-Cook BD, Hammons GJ, Kadlubar FF. Human CYP1B1 Leu432Val gene polymorphism: ethnic distribution in African-Americans, Caucasians and Chinese; oestradiol hydroxylase activity; and distribution in prostate cancer cases and controls. *Pharmacogenetics.* 10, 761-766, 2000.

Taris M, Irani J, Blanchet P, Multigner L, Cathelineau X, Fromont G. ERG expression in prostate cancer: the prognostic paradox. *Prostate* 74, 1481-1487, 2014.

Taylor ML, Mainous AG, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med.* 37, 506-512, 2005.

Teixeira AL, Ribeiro R, Cardoso D, Pinto D, Lobo F, Fraga A, Pina F, Calais-da-Silva F, Medeiros R. Genetic polymorphism in EGF is associated with prostate cancer aggressiveness and progression-free interval in androgen blockade-treated patients. *Clin Cancer Res.* 14, 3367-3371, 2008.

Terry P, Lichtenstein P, Feychting M, Ahlbom A, Wolk A. Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet.* 357, 1764-1766, 2001.

Terry PD, Rohan TE, Wolk A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr.* 77, 532-543, 2003.

Thakur H, Gupta L, Sobti RC, Janmeja AK, Seth A, Singh SK. Association of GSTM1T1 genes with COPD and prostate cancer in north Indian population. *Mol Biol Rep.* 38, 1733-1739, 2011.

Thompson TC, Cunha GR, Shannon JM, Chung LW. Androgen-induced biochemical responses in epithelium lacking androgen receptors: characterization of androgen receptors in the mesenchymal derivative of urogenital sinus. *J Steroid Biochem,* 1986; 25: 627-634.

Thorne H, Willems A.J, Niedermayr E, Hoh IM, Li J, Clouston D, Mitchell G, Fox S, Hopper JL, Kathleen Cunningham Consortium for Research in Familial Breast Cancer Consortium, Bolton D. Decreased prostate cancer-specific survival of men with BRCA2 mutations from multiple breast cancer families. *Cancer Prev Res (Phila).* 4, 1002-1010, 2011.

Travis RC, Key TJ, Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Rinaldi S, Egevad L, Gann PH, Rohrmann S, Linseisen J, Pischon T, Boeing H, Johnsen NF, Tjønneland A, Overvad K, Kiemenev L, Bueno-de-Mesquita HB, Bingham S, Khaw KT, Tumino R, Sieri S, Vineis P, Palli D, Quirós JR, Ardanaz E, Chirlaque MD, Larrañaga N, Gonzalez C, Sanchez MJ, Trichopoulou A, Bikou C, Trichopoulos D, Stattin P, Jenab M, Ferrari P, Slimani N, Riboli E, Kaaks R. Serum androgens and prostate cancer among 643 cases and 643 controls in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 121, 1331-1338, 2007.

Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Olafsdóttir EJ, Olafsdóttir GH, Rafnar T, Thorlacius S, Jonsson E, Eyfjord JE, Tulinius H. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 99, 929-935, 2007.

Tsai SM, Wang TN, Ko YC. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health.* 54, 186-193, 1999.

Turati F, Edefonti V, Bosetti C, Ferraroni M, Malvezzi M, Franceschi S, Talamini R, Montella M, Levi F, Maso LD, Serraino D, Polesel J, Negri E, Decarli A, Vecchia CL. Family history of cancer and the risk of cancer: a network of case-control studies. *Ann Oncol.* 24, 2651-2656, 2013.

## V

Van der Gulden JW, Kolk JJ, Verbeek AL. Work environment and prostate cancer risk. *Prostate.* 27, 250-257, 1995.

Van Die MD, Bone KM, Williams SG, Pirodda MV. Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int.* 113, E119-E130, 2014.

Vazina A, Baniel J, Yaacobi Y, Shtriker A, Engelstein D, Leibovitz I, Zehavi M, Sidi AA, Ramon Y, Tischler T, Livne PM, Friedman E. The rate of the founder Jewish mutations in BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer patients in Israel. *Br J Cancer.* 83, 463-466, 2000.

Veierød MB, Laake P, Thelle DS. Dietary fat intake and risk of prostate cancer: a prospective study of 25,708 Norwegian men. *Int J Cancer.* 73, 634-638, 1997.

Venkateswaran V, Fleshner NE, Sugar LM, Klotz L.H. Antioxidants block prostate cancer in lady transgenic mice. *Cancer Res.* 64, 5891-5896, 2004.

Verhage BA, Baffoe-Bonnie AB, Baglietto L, Smith DS, Bailey-Wilson JE, Beaty TH, Catalona WJ, Kiemenev LA. Autosomal dominant inheritance of prostate cancer: a confirmatory study. *Urology.* 57, 97-101, 2001.

Verhage BA, Van Houwelingen K, Ruijter TE, Kiemenev LA, Schalken JA. Single-nucleotide polymorphism in the E-cadherin gene promoter modifies the risk of prostate cancer. *Int J Cancer.* 100, 683-685, 2002.

Versluys JJ. Cancer and occupation in the Netherlands. *Br J Cancer.* 3, 161-185, 1949.

Vijayalakshmi K, Thangaraj K, Rajender S, Vettriselvi V, Venkatesan P, Shroff S, Vishwanathan KN, Paul SF. GGN repeat length and GGN/CAG haplotype variations in the androgen receptor gene and prostate cancer risk in south Indian men. *J Hum Genet.* 51, 998-1005, 2006.

Vlajinac HD, Marinković JM, Ilić MD, Kocev NI. Diet and prostate cancer: a case-control study. *Eur J Cancer.* 33, 101-107, 1997.

Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, Guillette LJ, Arnold SF. Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environ Health Perspect.* 104, 1318-1322, 1996.

## W

Wadelius M, Autrup JL, Stubbins MJ, Andersson SO, Johansson JE, Wadelius C, Wolf CR, Autrup H, Rane A. Polymorphisms in NAT2, CYP2D6, CYP2C19 and GSTP1 and their association with prostate cancer. *Pharmacogenetics.* 9, 333-340, 1999.

Wang CY, Debiec-Rychter M, Schut HA, Morse P, Jones RF, Archer C, King CM, Haas GP. N-Acetyltransferase expression and DNA binding of N-hydroxyheterocyclic amines in human prostate epithelium. *Carcinogenesis*. 20, 1591-1595, 1999.

Wang F, Zou YF, Feng XL, Su H, Huang F. CYP17 gene polymorphisms and prostate cancer risk: A meta-analysis based on 38 independent studies. *Prostate*. 71, 1167-1177, 2011.

Warde P., Mason M., Ding K., Kirkbride P., Brundage M., Cowan R., et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 378, 2104-2111, 2010

Wei B, Xu Z, Zhou Y, Ruan J, Cheng H, Xi B, Zhu M, Jin K, Zhou D, Hu Q, Wang Q, Wang Z, Yan Z, Xuan F, Huang X, Zhang J, Zhou H. Association of GSTM1 null allele with prostate cancer risk: evidence from 36 case-control studies. *PLoS ONE*. 7, e46982, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0046982.

West DW, Slattery ML, Robison LM, French TK, Mahoney AW. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control*. 2, 85-94, 1991.

Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, West DW, Teh CZ, Stamey T. Family History and Prostate Cancer Risk in Black, White, and Asian Men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol*. 141, 732-740, 1995.

Wilkins EP, Freije D, Xu J, Nusskern DR, Suzuki H, Isaacs SD, Wiley K, Bujnovsky P, Meyers DA, Walsh PC, Isaacs WB. No evidence for a role of BRCA1 or BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with hereditary prostate cancer. *Prostate*. 39, 280-284, 1999.

Wright ME, Chang SC, Schatzkin A, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, Hurwitz P, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer*. 109, 675-684, 2007.

Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol*. 130, 1123-1132, 1989.

## X

Xiao L, Tong M, Jin Y, Huang W, Li Z. The I58Val/Met polymorphism of catechol-O-methyl transferase gene and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 40, 1835-1841, 2013.

Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Nusskern D, Ewing C, Wilkens E, Bujnovszky P, Bova GS, Walsh P, Isaacs W, Schleutker J, Matikainen M, Tammela T, Visakorpi T, Kallioniemi OP, Berry R, Schaid D, French A, McDonnell S, Schroeder J, Blute M, Thibodeau S, Grönberg H, Emanuelsson M, Damber JE, Bergh A, Jonsson BA, Smith J, Bailey-Wilson J, Carpten J, Stephan D, Gillanders E, Amundson I, Kainu T, Freas-Lutz D, Baffoe-Bonnie A, Van Aucken A, Sood R, Collins F, Brownstein M, Trent J. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet.* 20, 175-179, 1998.

Xu J. Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Am J Hum Genet.* 66, 945-957, 2000.

Xu X, Dailey AB, Talbott EO, Ilacqua VA, Kearney G, Asal NR. Associations of serum concentrations of organochlorine pesticides with breast cancer and prostate cancer in U.S. adults. *Environ Health Perspect.* 118, 60-66, 2010.

Xue W, Irvine RA, Yu MC, Ross RK, Coetzee GA, Ingles SA. Susceptibility to prostate cancer: interaction between genotypes at the androgen receptor and prostate-specific antigen loci. *Cancer Res.* 60, 839-841, 2000.

## Y

Yan L & Spitznagel EL. Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men. *Int J Cancer.* 117, 667-669, 2005.

Yang Q, Du J, Yao X. Significant association of Glutathione S-transferase T1 null genotype with prostate cancer risk: a meta-analysis of 26,393 subjects. *PLoS ONE.* 8, e53700, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0053700.

Yu H, Harris RE, Gao YT, Gao R, Wynder E. Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. *Int J Epidemiol.* 20, 76-81, 1991.

Yu Z, Li Z, Cai B, Wang Z, Gan W, Chen H, Li H, Zhang P, Li H. Association between the GSTP1 Ile105Val polymorphism and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol.* 34, 1855-1863, 2013.

**Z**

Zeegers MP, Kiemeneij LA, Nieder AM, Ostrer H. How strong is the association between CAG and GGN repeat length polymorphisms in the androgen receptor gene and prostate cancer risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 13, 1765-1771, 2004.

Zeigler-Johnson CM, Spangler E, Jalloh M, Gueye SM, Rennert H, Rebbeck TR. Genetic susceptibility to prostate cancer in men of African descent: implications for global disparities in incidence and outcomes. *Can J Urol.* 15, 3872-3882, 2008.

Zhang H, Zhang Z, Wu J, Xu Y, Cheng R, Li L. Lack of association between COMT Val158Met polymorphism and prostate cancer susceptibility. *Urol. Int.* 91, 213-219, 2013.

Zheng J, Yang B, Huang T, Yu Y, Yang J, Li D. Green tea and black tea consumption and prostate cancer risk: an exploratory meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer.* 63, 663-672, 2011.

Zheng W & Lee SA. Well-done Meat Intake, Heterocyclic Amine Exposure and Cancer Risk. *Nutr Cancer.* 61, 437-446, 2009.

Zhu YS. Molecular Basis of Steroid Action in the Prostate. *Cellscience.* 1, 27-55, 2005.

Zietman A.L., Bae K., Slater J.D., Shipley W.U., Efstathiou J.A., Coen J.J. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: Long-term results from proton radiation oncology group/American college of radiology 95-09. *J Clin Oncol.* 28, 1106-1112, 2010.

Zou L, Xu X, Liu T, Wang H, Fan W, Wang X, Zhang Z, Zhai J. No association between COMT Val158Met polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 17, 78-84, 2013.

Zu K, Mucci L, Rosner BA, Clinton SK, Loda M, Stampfer MJ, Giovannucci E. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era. *J Natl Cancer Inst.* 106, 2014. djt430. doi: 10.1093/jnci/djt430.

Zu K, Ip C. Synergy between selenium and vitamin E in apoptosis induction is associated with activation of distinctive initiator caspases in human prostate cancer cells. *Cancer Res.* 63, 6988-6995, 2003.

## **VII. ANNEXES**

**Tableau 1 : Procédure de matrice PCR multiplex pour CYP17, COMT et CYP1B1**

## Amorces (5'→3') :

CYP17-34TC-F1 GCTCCAGGAGAATCTTTCCACA  
 CYP17-34TC-R1 TAGTCTTGGTGCCCATACGAAC  
 COMT-M158V-F1 GGCTCATCACCATCGAGATCAA  
 COMT-M158V-R1 TGAACGTGGTGTGAACACCT  
 CYP1B1-V432L-F1 GCCAGGATGGAGATGAAGAGAA  
 CYP1B1-V432L-R1 ACTGCCAACACCTCTGTCTT

## Mélange réactionnel :

Dans un volume réactionnel final de 25 µl

2,5 µl Tampon 10X  
 2 µl MgCl<sub>2</sub> à 25 mM  
 3 µl dNTP à 1,25 mM  
 2 µl Amorces CYP17 F1 à 10 mM  
 2 µl Amorces CYP17 R1 à 10 mM  
 1 µl Amorces COMT F1 à 10 mM  
 1 µl Amorces COMT R1 à 10 mM  
 1 µl Amorces CYP1B1 F1 à 10 mM  
 1 µl Amorces CYP1B1 R1 à 10 mM  
 8,35 µl H<sub>2</sub>O  
 0,15 µl Taq (5U/µl)  
 1,5 µl ADN (100 ng)

## Conditions de PCR :

- 5 min à 95°C (dénaturation initiale)
- puis 35 cycles à 95°C pendant 1 min, 62°C pendant 45 s, 72°C pendant 45 s
- 2 min à 72°C (élongation finale)

## Electrophorèse sur gel d'Agarose à 2% :

Allèle CYP17 : 1 bande à 367 paires de bases  
 Allèle CYP1B1 : 1 bande à 254 paires de bases  
 Allèle COMT : 1 bande à 183 paires de bases

**Tableau 2 : Protocole de SNaPshot****1. Purification ExoSAP-IT®**

7 µl de produit PCR + 2 µl d'ExoSAP-IT®

Conditions de réaction :

45 in à 37°C

10 min à 80°C

Conservation à 4°C

**2. SNaPshot**

1µl du kit SNaPshot

2 µl du mix d'amorces d'extension (2 mM pour chaque amorce\*)

2 µl de produit de PCR purifié

5 µl H2O

Séquences des amorces (5'→3') :

CYP17 : CCACAGCTCTTCTACTCCAC

CYP1B1 : GTTTTGTCAACCAGTGGTCTGTGAATCATGACCCA

COMT : GCCTGGTGATAGTGGGTTTT

Conditions de réaction pendant 40 cycles:

10 s à 95°C

5 s à 50°C

30 s à 60°C

**3. Purification SAP**

Ajout dans chaque tube :

1 µl de SAP

1,5 µl de Buffer 10X

2,5 µl H2O

Conditions de réaction :

60 min à 37°C

15 min à 75°C

conservation à + 4°C

**4. Electrophorèse sur ABI 310**

2 µl de produit SNaPshot

12 µl de Formamide

0,3 µl de LIZ120 (Poids Moléculaire)

Conditions de réaction de dénaturation des échantillons :

- 3 min à 95°C

- 3 min à -20°C

Paramétrage du séquenceur :

Module E5, temps d'injection 10 secondes, durée de séquençage 16 minutes.

**Tableau 3: Procédure de PCR multiplex CYP19 et UGT1A1**Amorces (5'→3') :

CYP19-F4 CAACTCGACCCTTCTTTATG  
 CYP19-R4\* [TET]GTTTGACTCCGTGAGTTTGA  
 UGT1A1-A-F\* [6-FAM]AAGTGAACCTCCCTGCTACCTT  
 UGT1A1-B-R CCACTGGGATCAACAGTATCT

Mélange réactionnel :

Dans un volume réactionnel final de 25 µl

2,5 µl Tampon 10X  
 3µl MgCl<sub>2</sub> à 25 mM  
 3 µl dNTP à 1,25 mM  
 1,5µl Amorces CYP19-F4 à 10 mM  
 1,5µl Amorces CYP19-R4\* à 10 mM  
 0,5µl Amorces UGT1A1-A-F\* à 10 mM  
 0,5µl Amorces UGT1A1-B-R à 10 mM  
 10,35 µl H<sub>2</sub>O  
 0,15 µl Taq (5U/µl)  
 2µl ADN

Conditions de PCR :

- 5 min à 95°C (dénaturation initiale)
- puis 35 cycles à 95°C pendant 30s, 55°C pendant 40 s, 72°C pendant 45 s
- 4 min (élongation finale)

Electrophorèse sur gel d'agarose à 2% :

Allèle CYP19 : 1 bande de 350 à 374 paires de bases  
 Allèle UGT1A1 : 1 bande de 253 à 258 paires de bases

Analyse de fragment

- Fichier en 4 Dye
- Mix : 12λ Formamide + 4λ H<sub>2</sub>O + 0,4λ TAMRA 500 + 2λ PCR dilution 1/20<sup>e</sup>
- Module C et Matrice C
- Injection 10s, Run Time 29 min

\* Amorces marquées par un fluorochrome

### Tableau 4: Protocole de Séquençage

#### 1- Purification PCR (sur colonnes QIAquick®)

Ajouter du Binding Buffer (5 fois le volume de matrice de PCR)

Puis centrifuger 45" à 23°C à 13000 rpm

Éliminer le surnageant

Lavage avec 750 µL d'éthanol 70%

Puis centrifuger 45" à 23°C à 13000 rpm

Éliminer le surnageant et sécher

Ajouter 40 µL d'eau distillée

Laisser agir pendant 1 min

Puis centrifuger 1 min à 23°C à 13000 rpm

#### 2- Préparation mix de séquençage

1 µL de Terminator Mix

1,5 µL de Tampon 5x

1,5 µL de Primers à 3,3 µM

6 µL de QSP (volume matrice selon intensité des bandes varie entre 1 et 6 µL  
+ complément volume en H<sub>2</sub>O pour atteindre un volume total de QSP égal à 6 µL.

#### 3- Séquençage

Condition de réaction pendant 30 cycles:

- 1 min à 96°C (dénaturation initiale)
- puis 40 cycles à 10 s à 96°C, 10 s à 50°C, 4 min à 60°C
- 10 min à 4°C (élongation finale)
- conservation à 20°C

#### 4- Analyse de fragment

- Fichier en 4 Dye

- Mix : 12λ Formamide + 4λ H<sub>2</sub>O + 0,4λ TAMRA 500 + 2λ PCR dilution 1/20<sup>e</sup>

- Module C et Matrice C

- Injection 10s, Rune Time 29 min