



HAL
open science

Polluants Organochlorés et Risque de Survenue du Cancer de la Prostate. Interactions Gène-Environnement

Elise Emeville

► **To cite this version:**

Elise Emeville. Polluants Organochlorés et Risque de Survenue du Cancer de la Prostate. Interactions Gène-Environnement. Médecine humaine et pathologie. Université Rennes 1, 2014. Français. NNT : 2014REN1B016 . tel-02301127

HAL Id: tel-02301127

<https://theses.hal.science/tel-02301127>

Submitted on 30 Sep 2019

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

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



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1
Mention : Biologie-Science de la Santé

Ecole doctorale Vie-Agro-Santé

présentée par

Elise EMEVILLE

Préparée à l'Inserm U1085
Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail

Polluants

Organochlorés et

Risque de Survenue

du Cancer de la

Prostate. Interactions

Gène-Environnement

**Thèse soutenue à Rennes
le 17 Décembre 2014**

devant le jury composé de :

Geneviève VAN MAELE-FABRY
Professeur, Université Catholique de Louvain -
Bruxelles / *Rapporteur*

Pascal GUENEL
Directeur de Recherche Inserm, Inserm U1018,
Villejuif, Université Paris Sud – Paris 11/ *Rapporteur*

Xavier COUMOUL
Professeur, Université René Descartes - Paris 5/
Examineur

Olivier CUSSENOT
Professeur, PU-PH, Université Pierre et Marie Curie
- Paris 6 / *Examineur*

Guy FAGHERAZZI
Chercheur, Institut Gustave Roussy, Villejuif,
Inserm U1018, Université Paris Sud – Paris 11/
Examineur

Denis ZMIROU-NAVIER
Professeur, PU-PH, Université de Lorraine &
EHESP/ *Examineur*

Luc MULTIGNER
Directeur de Recherche Inserm, Inserm U1085,
Rennes, Université de Rennes 1 / *Directeur de
thèse*

*“Genetics loads the gun and environment pulls the trigger.”
Dr. Francis Collins*

Remerciements

Qui l'aurait cru ? La thèse qui était au départ de mes études un objectif inaccessible est devenue progressivement une idée, un projet puis une réalisation.

Je tiens tout d'abord à adresser mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance à Luc Multigner qui m'a donné l'opportunité de travailler sur ce sujet si intéressant. Un grand MERCI pour tout ce qu'il m'a transmis, pour sa disponibilité, ses conseils, ses qualités scientifiques et pour la confiance qu'il m'a accordé dès mon stage de Master 2. J'ai beaucoup appris en travaillant avec lui.

Je tiens à remercier le Professeur Geneviève Van Maele-Fabry et Monsieur Pascal Guenel pour avoir accepté de juger mon travail en tant que rapporteurs. Je remercie le Professeur Xavier Coumoul, le Professeur Olivier Cussenot, Monsieur Guy Fagherazzi et le Professeur Denis Zmirou-Navier d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie la Ligue Nationale contre le Cancer ainsi que le Comité Départemental de la Guadeloupe qui m'ont apporté leur soutien financier pendant trois ans pour réaliser cette thèse. Mille mercis aux donateurs qui sans eux ce travail n'aurait pas pu aboutir.

J'aimerais adresser mes sincères remerciements aux membres de mon Comité de thèse : le Professeur Eric Bellissant, le Docteur Jacques Auger et le Docteur Sébastien Vincendeau.

Je remercie Bernard Jégou ainsi que Sylvaine Cordier pour m'avoir permis de travailler au sein de l'unité 1085 de l'Inserm-IRSET et plus particulièrement au sein de l'équipe 9 (Recherches Epidémiologiques sur l'Environnement, la Reproduction et le Développement). Mes remerciements s'adressent également à l'ensemble de l'équipe d'épidémiologie de Rennes pour leur sympathie. Plus particulièrement merci à Cécile Chevrier, Natalie Costet et Christine Monfort qui ont su répondre à mes interrogations durant toutes ces dernières années.

Merci à Véronique Villalon grâce à qui les problèmes administratifs ou logistiques n'en sont plus.

Je ne t'ai pas oublié Charline !! Un grand merci à toi qui me « supporte » depuis déjà 5 ans (et oui ça passe vite). Merci pour ton aide en statistique et en informatique. Merci pour ta sympathie constante à mon égard durant ces dernières années.

Ce travail est également le résultat de toute une équipe de personnels chercheurs et hospitaliers. J'adresse mes remerciements à toutes ces personnes et en particulier au Professeur Pascal Blanchet pour son travail exceptionnel qu'il fournit en Guadeloupe concernant le cancer de la prostate et sans

qui les travaux de cette thèse n'auraient pas pu voir le jour. Merci à Marc Romana, Laurent Brureau et Séverine Ferdinand pour votre contribution dans toute la partie génétique de l'étude. Merci à l'ensemble de l'équipe du Centre de Recherche Analytique et Technologique de l'Université de Liège (Belgique) pour la réalisation des dosages des polluants organochlorés, en particulier au Professeur Jean-Pierre Thomé et Arnaud Giusti. Je remercie également l'équipe du laboratoire de l'Inserm U555, Franck Giton et le Professeur Jean Fiet pour leur contribution inestimable aux dosages hormonaux.

Il est vrai que j'ai déjà remercié les membres de l'équipe 9 d'épidémiologie de l'IRSET mais notre équipe étant sur deux sites géographiques distincts, je tiens à remercier vivement tous ceux qui appartiennent ou ont appartenue au site Guadeloupe : Leah, Marie, Marie Fred...Merci à Daniele Luce pour avoir répondu à mes interrogations de dernières minutes.

Je vous remercie sincèrement les filles Karène, Aurélie et Aurore. Merci pour les petits fous rires qu'on s'est fait dans notre bureau «aquarium ». Fous rires qui nous ont permis de travailler dans la bonne humeur.

Je voudrai souligner l'importance de mon entourage amical et familiale : ma Kénou, Béné, Titine, Dodo, Michouchou et JP. Un gros merci à ma sœur Didi, qui me supporte déjà depuis 27 ans, qui supporte mes crises d'angoisse, de stress et de doute. Merci mon Wiwi d'avoir subi mon « charmant caractère » durant ces derniers mois. Toi et Didi vous avez vu, vous avez subi et vous avez survécu. Mais comme vous le saviez déjà « An si nich ».

Merci à ma mère et mon père qui m'ont donné l'opportunité de choisir ma voie et m'ont aidé tout au long. Merci Mamie, Maman Nadège et Ninie qui m'ont vu grandir et devenir celle que je suis. Merci au reste de ma famille : oncles, tantes, cousins- cousines...

Résumé

Le cancer de la prostate (CaP) est la pathologie tumorale la plus fréquente chez les hommes dans les pays occidentaux. L'âge avancé, les origines ethno-géographiques et la présence d'antécédents familiaux de CaP sont les principaux facteurs de risque clairement établis. Le CaP résulte vraisemblablement de l'interaction complexe entre des facteurs environnementaux et hormonaux et des facteurs génétiques de susceptibilité. Les expositions aux substances chimiques issues de l'activité humaine, en particulier ceux présentant des propriétés hormonales, sont suspectées. Les données issues de l'étude cas-témoins KARUPROSTATE réalisée en Guadeloupe parmi une population Afro-Caribéenne ont été utilisées pour estimer les associations entre l'exposition à des polluants organochlorés persistants sur le risque de survenue du CaP et de récurrence biologique de la maladie après prostatectomie radicale (RBCaP). Nous avons également exploré les relations entre ces polluants et les taux circulants d'hormones stéroïdiennes et estimé les associations entre des polymorphismes de certains gènes codant pour des enzymes intervenant dans le métabolisme des xénobiotiques (*GSTM1*, *GSTT1*) ou des hormones stéroïdiennes (*CYP17*, *CYP19*, *CYP1B1*, *COMT*, *UGT1A1*) et la survenue du CaP. Nos travaux ont mis en évidence que l'exposition au DDE, principal métabolite du DDT, est associée à un risque augmenté de survenue du CaP mais à un risque diminué de RBCaP. L'exposition au chlordécone, connue pour être associée à un risque augmenté de CaP, a été également retrouvée associée à un risque augmenté de RBCaP. Finalement l'exposition au PCB153 est associée à une diminution de risque de survenue du CaP sans pour autant modifier le risque de RBCaP. Nos travaux ont également montré que l'impact sur les taux circulants en hormones stéroïdiennes diffère en fonction de l'exposition aux polluants considérés et qu'il existe des interactions gène-environnement telles que celle observée entre l'aromatase (polymorphisme rs60271534 de *CYP19*) et l'exposition au chlordécone au regard du risque de survenue du CaP. En conclusion, nos travaux suggèrent que les effets imputables aux polluants persistants organochlorés étudiés pourraient découler des caractéristiques hormonales qui leurs sont propres et d'interactions avec des facteurs génétiques de susceptibilité.

Mots-clés : Antilles Françaises, Cancer de la Prostate, Hormones, Perturbateurs Endocriniens, Polluants Organochlorés Persistants, Polymorphismes Génétiques.

Abstract

Prostate cancer (PCa) is the most frequent type of cancer in men in Western countries. Advanced age, ethnogeographic origins and a family history of PCa are the main clearly established risk factors. PCa seems to result from a complex interaction between environmental, hormonal and genetic susceptibility factors. Exposure to chemicals generated by human activity, particular those with hormonal properties, is suspected also to contribute. The data from the KARUPROSTATE case-control study carried out on an Afro-Caribbean population in Guadeloupe were used to estimate the associations between exposure to persistent organochlorine pollutants and the risks of both PCa occurrence and biological recurrence after radical prostatectomy (BRPCa). We also explored the relationship between these pollutants and serum concentrations of steroid hormones, and estimated the association between polymorphisms of selected genes encoding enzymes involved in xenobiotic metabolism (*GSTM1*, *GSTT1*) or in the metabolism of steroid hormones (*CYP17*, *CYP19*, *CYP1B1*, *COMT*, *UGT1A1*) and PCa. We found that exposure to DDE, the principal metabolite of DDT, was associated with a higher risk of PCa occurrence, but a lower risk of BRPCa. Exposure to chlordecone, which is known to be associated with an increase in the risk of PCa, was also found to be associated with a higher risk of BRPCa. Finally, exposure to PCB153 was found to be associated with a lower risk of PCa occurrence, with no effect on the risk of BRPCa. We also showed that the impact on serum concentrations of steroid hormones depended on the level of exposure to the pollutants considered. Furthermore, there were gene x environment interactions, such as that observed between aromatase (the rs60271534 polymorphism of the *CYP19* gene) and exposure to chlordecone for the risk of PCa occurrence. In conclusion, our findings suggest that the effects attributable to the persistent organochlorine pollutants studied may result from the hormonal properties of these molecules and interactions with genetic susceptibility factors.

Key-words: Endocrine Disruptors, French West Indies, Genetic Polymorphisms, Hormones, Persistent Organochlorine Pollutants, Prostate Cancer.

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

Emeville E., Giton F., Giusti A., Oliva A., Fiet J., Thomé JP., Blanchet P., Multigner L.
Persistent Organochlorine Polluants with Endocrine Activity and Blood Steroid Hormone Levels in Middle-Age Men. *PlosOne*. June 2013 .DOI: 10.1371.

Emeville E., Giusti A., 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).
Accepté dans *Environmeantal Health Perspective*.

Communications orales dans des Congrès et Colloques

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.
5th International African-Caribbean Cancer Consortium Conference, Schoelcher, Martinique, 9 Octobre 2014

NB: Cette communication a reçu le Prix de la meilleure communication orale (Hervé Azalouz Award)

Emeville E., Giusti A., Coumoul X., Thomé JP., Multigner L., Blanchet P.
Polluants organochlorés persistants et risque de survenue du cancer de la prostate.
3^{èmes} journées de recherche clinique. CHU dePointe-à-Pitre/Abymes , Pointe-à Pitre, Guadeloupe, 10 avril 2014.

Emeville E., Giusti A., Thomé JP., Multigner L., Blanchet P.
Polluants persistants organochlorés et risqué de survenue du cancer de la prostate
107^{ème} Congrès français d'urologie, Paris, France, 21 novembre 2013.

Romana M., **Emeville E.**, Broquère C., Brureau L., Ferdiand S., Blanchet P., Multigner L.
Polymorphismes du nombre de copies des gènes GSTT1 et M1 et risque de survenue du cancer de la prostate dans une population.
107^{ème} Congrès français d'urologie, Paris, France, 21 novembre 2013.

Emeville E., Giton F., Fiet J., Thomé JP., Blanchet P., Multigner L.
Perturbateurs endocriniens et niveaux circulants d'androgènes, d'oestrogènes et de gonadotrophines chez une population masculine âgée entre 45 et 69 ans.
Journée scientifique des Docts/Post-Docts de l'IRSET, Rennes, France ,27 novembre 2012.

Emeville E., Giton F., Fiet J., Thomé JP., Blanchet P., Multigner L.
Perturbateurs endocriniens et niveaux circulants des androgènes et des œstrogènes chez une population à risque de développer un cancer de la prostate.
106^{ème} Congrès français d'urologie. Paris, France, 24 novembre 2012.

Communications sous la forme de posters

Emeville E., Giusti A., Thomé JP., Blanchet P., Multigner L.

Opposite Directions of the Associations of DDE and PCB153 with Prostate Cancer Risk.

5th International African-Caribbean Cancer Consortium Conference. Schoelcher, Martinique du 09 au 11 Septembre 2014.

Emeville E., Giusti A., Thomé JP., Blanchet P., Multigner L. Opposite Directions of the Associations of DDE and PCB153 with Prostate Cancer Risk.

26th annual International Society for Environmental Epidemiology conference. Seattle, Washington, USA, 24 au 28 Août 2014.

Emeville E., Brureau L., Blanchet T P., Multigner L. with the collaboration of Romana M , Giton F, Fiet J, Giusti A, Thomé JP.

Persistent Organochlorine Polluants and Risk of Prostate Cancer: Genes-Environment Interactions.

2nd European Doctoral College on Environment and Health, Rennes, France, 4 Juin 2012.

Sommaire

I. INTRODUCTION	21
II. ETAT DES CONNAISSANCES	25
A. La Prostate	27
1. Généralités	27
2. Embryologie.....	28
3. Anatomie.....	28
4. Histologie.....	29
5. Fonctions	30
6. Régulation	30
B. Le Cancer de la prostate	32
1. Anatomopathologie.....	32
2. Diagnostic	32
3. Dépistage.....	33
4. Classification.....	34
4.1. Score de Gleason	34
4.2. Stades TNM	35
4.3. Classification de d'Amico.....	36
5. Evolution et traitement	37
6. Epidémiologie descriptive du cancer de la prostate	37
6.1 Incidence	37
6.2 Mortalité.....	39
7. Etiologie et facteurs de risque du cancer de la prostate.....	41
7.1 Age.....	41
7.2 Origines ethno-géographiques.....	41
7.3 Antécédents familiaux de cancers.....	42
7.3.1 Antécédents familiaux de cancer de la prostate.....	42
7.3.2 Antécédents familiaux de cancer autre que la prostate	47
7.4 Facteurs génétiques	49
7.4.1 Gènes de prédisposition.....	49
7.4.2 Polymorphismes de susceptibilité génétique	51
7.4.2.1 Gènes impliqués dans le métabolisme des androgènes	52
7.4.2.1.1 Récepteurs aux androgènes (AR)	54
7.4.2.1.2 5 α -réductase (5 α RD)	55
7.4.2.1.3 Autres gènes.....	56
7.4.2.2 Gènes impliqués dans le métabolisme des estrogènes	57
7.4.2.3 Gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques	59
7.4.2.3.1 Gluthation-S-transferases (GSTs)	59

7.4.2.3.2	N-acetyltransferases.....	61
7.4.2.3.3	Récepteur de la vitamine D	62
7.4.2.3.4	Autres polymorphismes	62
7.4.2.3.5	Etudes pangénomiques	63
7.5	Facteurs hormonaux.....	65
7.6	Alimentation.....	70
7.7	Obésité	74
7.8	Facteurs infectieux	75
7.9	Environnement chimique	76
7.9.1	Pesticides.....	76
7.9.1.1	Méta-analyses en milieu professionnel.....	77
7.9.1.2	Etudes de cohortes.....	82
7.9.1.2.1	Cohorte Agricultural Health Study	82
7.9.1.2.2	Autres cohortes	87
7.9.1.3	Études cas-témoins	87
7.9.1.4	Études couplées à des mesures biologiques d'exposition	89
7.9.2	Autres substances chimiques d'exposition	94
7.9.2.1	Polychlorobiphényles (PCBs)	94
7.9.2.2	Bisphenol A (BPA).....	95
7.9.2.3	Cadmium et arsenic.....	96
7.10	Perturbateurs endocriniens	98
7.10.1	Concept	98
7.10.2	Définition.....	99
7.10.4	Perturbateurs endocriniens et carcinogénèse prostatique	105
C.	Contexte Antillais.....	107
1.	Généralités	107
2.	Le Cancer aux Antilles.....	109
3.	Le Cancer de la prostate.....	110
3.1	Incidence et Mortalité.....	110
3.2	Facteurs de risque	111
4.	Les pesticides aux Antilles	112
III.	CONSIDÉRANTS GÉNÉRAUX ET OBJECTIFS.....	115
A.	Considérants généraux.....	117
B.	Objectifs	118
IV.	MATERIEL & METHODES	119
A.	Population d'étude	121
1.	Population Guadeloupéenne	121
1.1.	Recrutement des sujets.....	121
1.1.1.	Cas	121
1.1.2.	Témoins	121
1.2.	Critères d'inclusion.....	122

1.3.	Critères d'exclusion	122
1.4.	Informations collectées	123
1.5.	Sous-populations	123
2.	Population Congolaise.....	124
2.1.	Cas	124
2.2.	Témoins	124
B.	Prélèvements et analyses biologiques	125
1.	Prélèvements.....	125
2.	Analyses biologiques	125
2.1.	Dosages des polluants organochlorés persistants	125
2.2.	Dosages des lipides plasmatiques	126
2.3.	Dosages hormonaux.....	126
2.4.	Génotypages.....	126
2.4.1.	Glutathion-S-Transferases : GSTM1 et GSTT1.....	127
2.4.2.	CYP17, CYP1B1 et COMT	127
2.4.3.	UGT1A1 et CYP19	127
C.	Gestion des données	128
D.	Analyses statistiques.....	131
1.	Analyses descriptives.....	131
2.	Analyses univariées	131
3.	Mesures d'association.....	131
3.1.	Régression linéaire multiple	132
3.2.	Régression logistique non conditionnelle	133
3.3.	Régression logistique polytomique	134
3.4.	Modèle de Cox.....	135
4.	Test de tendance et analyses de sensibilité	137
5.	Stratégie de sélection des facteurs d'ajustement.....	137
6.	Gestion des données absentes.....	138
6.1.	Données analytiques en dessous de la limite de détection	138
6.2.	Données manquantes	139
7.	Interactions gène-environnement	141
V.	RÉSULTATS	145
A.	Exposition aux polluants organochlorés persistants et risque de survenue du cancer de la prostate	147
B.	Exposition aux polluants organochlorés persistants et risque de récurrence biologique du cancer de la prostate après prostatectomie radicale	191
C.	Nombre de copies des gènes codants pour les GSTM1 et GSTT1 et risque de survenue du cancer de la prostate	211

D. Polymorphismes des gènes codants pour des enzymes intervenant dans le métabolisme des estrogènes et risque de survenue du cancer de la prostate	231
E. Exposition aux polluants organochlorés persistants et concentrations circulantes en hormones stéroïdiennes chez des hommes adultes sans cancer de la prostate	255
VI. DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSIONS.....	273
VII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	283
VIII. ANNEXES	329

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Estimation des taux d'incidence et de mortalité standardisés du cancer de la prostate (x10 ⁵ pa) dans différentes régions du Monde.....	40
Tableau 2 : Méta-analyses évaluant l'association entre la présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate et le risque de cancer de la prostate.....	46
Tableau 3 : Etudes évaluant l'association entre la présence d'antécédents familiaux de cancer (autre que le cancer de la prostate) et le risque.....	48
Tableau 4 : Gènes prédisposant au cancer de la prostate	51
Tableau 5 : Comparaison des concentrations circulantes moyennes en hormones stéroïdiennes entre des populations masculines Caucasiennes et Africaines	68
Tableau 6 : Méta-analyses des études portant sur le risque de cancer de la prostate parmi des populations agricoles	80
Tableau 7 : Méta-analyses des études portant sur le risque de cancer de la prostate parmi des populations exposées professionnellement aux pesticides.....	81
Tableau 8 : Exposition aux herbicides et risque de survenue du cancer de la prostate au sein de la cohorte AHS.....	84
Tableau 9 : Exposition aux insecticides et risque de survenue du cancer de la prostate au sein de la cohorte AHS.....	85
Tableau 10 : Exposition aux fongicides et risque de survenue du cancer de la prostate au sein de la cohorte AHS.....	86
Tableau 11 : Exposition aux fumigants et risque de survenue du cancer de la prostate au sein de la cohorte AHS.....	86
Tableau 12 : Pesticides organochlorés et cancer de la prostate : études utilisant des marqueurs biologiques d'exposition	92
Tableau 13 : Relations entre les concentrations sanguines en pp' DDE et en hormones stéroïdiennes, SHBG et gonadotrophines	103

Tableau 14 : Relations entre les concentrations sanguines en PCB 153 (ou PCBs totaux) et en hormones stéroïdiennes, SHBG et gonadotrophines.....	104
Tableau 15: Synthèse des résultats observés.....	281

Liste des Figures

Figure 1 : Anatomie uro-génitale masculin	27
Figure 2 : Zones de la prostate	29
Figure 3 : Incidence standardisée du cancer de la prostate ($\times 10^5$ pa) estimée dans les différents Etats du Monde	40
Figure 4 : Schéma des principales voies métaboliques des androgènes et des estrogènes	53
Figure 5 : Risque de développer des cancers par type de cancer dans des populations agricoles comparé à la population générale	79
Figure 6: Département de la Guadeloupe.....	108
Figure 7: Département de la Martinique	108
Figure 8: Incidences standardisées du cancer de la prostate dans les différents Etats du Monde et en Guadeloupe et en Martinique.....	111

Liste des Abréviations

5 α RD	5 α -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	Dichlorodiphényldichloroéthane
DDE	Dichlorodiphényltrichloroéthylène
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DES	Distilbène
DHAE	Déhydroépiandrostérone
DHEAS	Déhydroépiandrostérone sulfate
DHT	Déhydrotestostérone
E1	Estrone
E2	Estradiol
ER	Récepteur aux estrogènes
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GST	Glutathion-S-transférase
HAC	Hydrocarbures Aliphatiques Chlorés
HAP	Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
HCH	Hexachlorocyclohexane
IC 95%	Intervalle de Confiance à 95%
IMC	Indice de Masse Corporelle
IST	Infections Sexuellement Transmissibles
LH	Luteinizing Hormone
OMS	Organisation 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
SIR	Standardized Incidence Ratio (Ratio standardisé d'incidence)
SMR	Standardized Mortality Ratio (Ratio standardisé de mortalité)
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TT	Testostérone
VDR	Récepteur de la vitamine D

I. INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est la pathologie tumorale la plus fréquente chez les hommes dans les pays développés. A ce jour, les seuls facteurs de risque de survenue clairement établis sont l'âge avancé, les origines ethno-géographiques (Africaines en particulier) et la présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate au 1^{er} degré. De nombreux facteurs génétiques de susceptibilités génétiques tout comme le rôle du statut hormonal stéroïdien ont également été mis en avant. La littérature fait état d'autres facteurs de risque environnementaux, au sens large du terme, sans que pour autant les conclusions ne soient unanimes. Parmi eux, figurent les expositions à des substances chimiques générées par l'activité humaine et dont certaines sont considérées comme des perturbateurs endocriniens. En résumé, il est vraisemblable que la carcinogénèse prostatique résulte d'interaction complexe entre des facteurs génétiques, hormonaux et facteurs environnementaux.

Dans cette thèse, j'ai abordé la question relative au rôle des substances chimiques d'origine anthropique et pourvues de propriétés hormonales (perturbateurs endocriniens) dans la survenue du cancer de la prostate et de ses interactions potentielles avec le statut hormonal stéroïdien et des facteurs génétiques de susceptibilité en lien avec le métabolisme des xénobiotiques et des estrogènes. Pour ce faire, je me suis appuyé sur les données issues d'une étude cas-témoins à base populationnelle réalisée en Guadeloupe parmi une population à risque élevé de développer la maladie de par ses origines Africaines. Les substances chimiques spécifiquement étudiées ont été le chlordécone, un insecticide largement employé en Guadeloupe ; le DDE, principal métabolite du DDT, un insecticide universellement répandu ; et les PCBs, polluants industriels largement employés dans le passé aux quatre coins du Monde et toujours présent dans l'environnement.

La première partie de cette thèse est consacrée à une revue de la littérature sur le cancer de la prostate et tout particulièrement sur les facteurs de risque génétiques et environnementaux dont les substances chimiques. La seconde partie est consacrée au matériel et aux méthodes employés dans cette thèse, en particulier au traitement statistique des données. La troisième partie rapporte les résultats obtenus sous la forme de travaux publiés ou acceptés (section A, C, D) ou à soumettre pour publication (section B, E). En quatrième partie j'aborde de manière synthétique une conclusion

générale ainsi que les perspectives. Finalement, en cinquième et sixième partie je présente respectivement les références bibliographiques et des annexes.

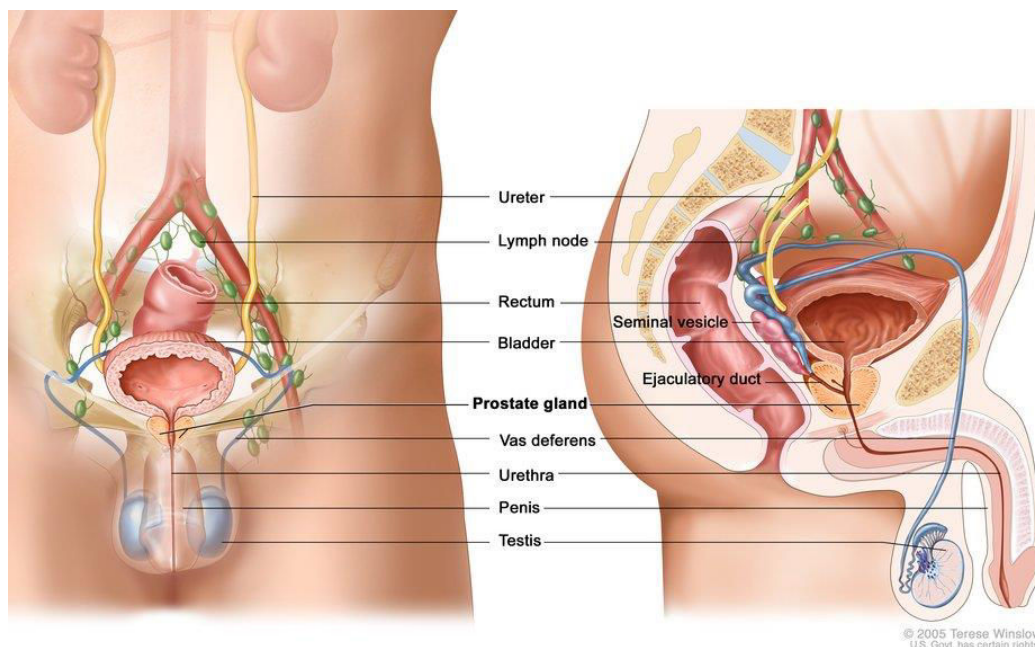
II. ETAT DES CONNAISSANCES

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 (augmentation du volume et donc du poids) ou d'hyperplasie (augmentation de la masse cellulaire) de la prostate ou adénome prostatique.

Figure 1 : Anatomie uro-génitale masculin
(Source : National Cancer Institute)



2. Embryologie

La prostate se développe chez les fœtus masculins au cours du 3^{ème} 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- α et β*) déterminants pour le développement prostatique, 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.

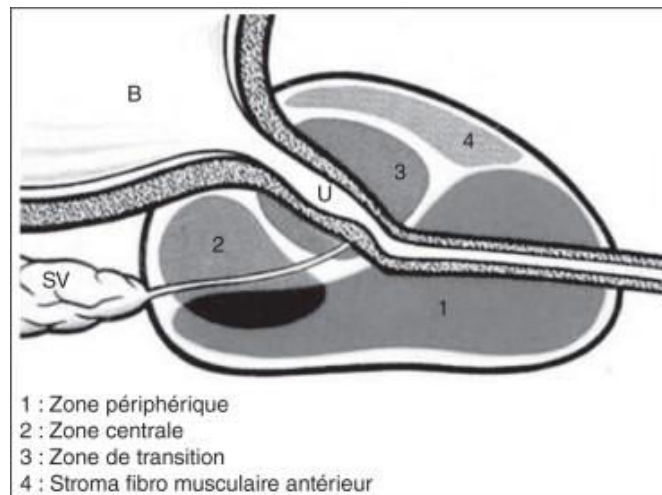
3. Anatomie

Selon 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: Seisen et coll., 2012)



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 :

a) 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 ; b) 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, la *neuron-specific enolase*, la sérotonine et la synaptophysine. Ces cellules participent à la croissance et à la différenciation de l'épithélium *via* un contrôle autocrine et paracrine ; c) Les cellules intermédiaires sont des cellules plutôt basales, 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 ; d) 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 qui vont constituer le 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 α -réductase (5 α RD) à l'intérieur de la prostate. La DHT est deux fois plus active que la TT. Ces deux androgènes sont impliqués dans de multiples effets métaboliques dans la prostate incluant la croissance, la différenciation cellulaire et la fonction sécrétoire.

La production de TT au niveau testiculaire par les cellules de Leydig est stimulée par la *luteinizing hormone* (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 α RD : 5 α RD1 et 5 α RD2. La 5 α RD1 principalement localisée dans la peau va transformer la TT en DHT à un niveau périphérique. La 5 α 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 de 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 important, 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- α et ER- β respectivement), qui pourraient modifier l'action du couple DHT-AR sur l'acide désoxyribonucléique (ADN) [Ellem & Risbridger, 2009]. Le récepteur ER- α 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- β 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 envahi 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 considéré 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.

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 :

T.

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 ≤ 6 et PSA (ng/ml) ≤ 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 ≥ 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 interstitielle 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...). Ainsi pour un CaP au stade localisé et peu agressif, trois principaux traitements sont possibles : la résection partielle ou totale de la prostate (prostatectomie) et des vésicules, la radiothérapie externe et la curiethérapie interstitielle. Dans le cas d'un cancer localisé et à haute agressivité, on retrouve la prostatectomie totale et la radiothérapie externe associées à l'hormonothérapie qui vise à neutraliser la TT dont dépend la progression de la tumeur. Pour les formes les plus agressives produisant des métastases, il est utilisé l'hormonothérapie et, en cas de résistance à la castration chimique, la chimiothérapie est tentée.

6. Epidémiologie descriptive du cancer de la prostate

6.1 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 ($\times 10^5$ pa), le CaP est au 1^{er} rang des cancers incidents chez l'homme (34,9 %) et tout sexe confondus (19,8%) de l'ensemble des nouveaux cancers [GLOBOCAN, 2012]. Dans le monde, le CaP se situe au 2^{ème} 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. Dans les pays d'Afrique sub-saharienne, l'estimation de l'incidence du cancer de la prostate est particulièrement difficile, du fait de l'absence de registres, la faible espérance de vie qui n'atteint pas souvent la cinquantaine ainsi que des difficultés d'accès aux soins. Il en résulte selon toute vraisemblance une sous-estimation de l'incidence effective. 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).

6.2 Mortalité

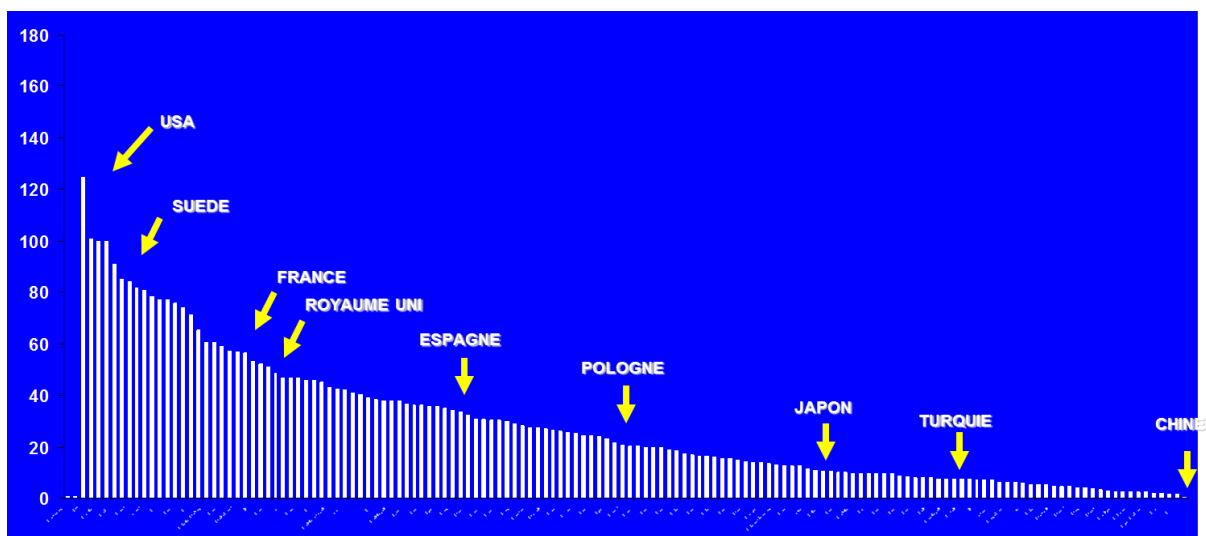
Le CaP se situe en France au 3^{ème} rang des causes de décès par cancer chez les hommes avec 8606 décès et au 4^{ème} rang tout sexe confondu après les cancers du poumon, colorectal et du sein [GLOBOCAN, 2012]. Dans le monde, selon les projections estimées par GLOBOCAN [2012], le CaP est la 5^{ème} 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 sub-saharienne avec des valeurs comprises entre 19 et 29 x10⁵ pa. Les valeurs les plus basses se retrouvent dans les régions asiatiques, notamment en Chine avec un taux de 2,4 x10⁵ 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 1
Estimation des taux d'incidence et de mortalité standardisés du cancer de la prostate
(x10⁵ 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 ^a	13,1

^a Principalement Australie et Nouvelle-Zélande

Figure 3
Incidence standardisée du cancer de la prostate (x10⁵ pa) estimée dans les différents Etats
du Monde
 (D'après GLOBOCAN, 2012)



7. Etiologie et facteurs de risque du cancer de la prostate

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 au sens large du terme. Plusieurs facteurs de risque ont été associés à ce jour à la survenue de la maladie.

7.1 Age

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 subsaharienne. Selon l'étude de Karimi 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 subsaharienne par rapport aux Caucasiens [Metcalf et coll., 2008].

7.2 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 subsaharienne 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 $228,7 \times 10^5$ 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 subsaharienne présentent également des incidences élevées [Hennis et coll., 2011 ; Mallick et coll., 2005]. Cependant, en Afrique subsaharienne,

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 efficients. 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 CaP [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.

7.3 Antécédents familiaux de cancers

7.3.1 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 isolés (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 1^{er} degré (père, frères, fils) ou au 2^{ème} 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 1^{er} ou 2^{ème} 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 1^{er} 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 1^{er} 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 1^{er} degré 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 2^{ème} 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 1^{er} et 2^{ème} 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 2**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%) ^a			
		1 ^{er} degré	2 ^{ème} degré	Père	Frère
Bruner et coll. [2003]	23 études - 11 cas-témoins - 9 cohortes	2,22 (2,06 – 2,40)	1,88 (1,54 – 2,30)	2,12 (1,82 – 2,51)	2,87 (2,21 – 3,73)
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	2.48 (2.25 – 2.74)	2.52 (0.99 – 6.46)	2.35 (2.02 – 2.72)	3.14 (2.37 – 4.15)

^a OR : Odds Ratio ; IC 95%: intervalle de confiance à 95%

7.3.2 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.

En résumé, la présence d'antécédents familiaux de CaP, en particulier au 1^{er} degré, augmente de manière significative le risque de survenue du CaP. On distingue les formes dites héréditaires (moins de 5% des cas) –associées à des gènes peu fréquents mais à forte pénétrance– des formes dites familiales représentant 20% des cas et qui semblent être associées à des gènes fréquents mais à faible pénétrance. Ce phénomène d'agrégation familiale apparaît être plus important pour le CaP que pour d'autres cancers (sein, colon), où la composante familiale est également reconnue. La présence d'antécédents familiaux de CaP suggère l'existence de facteurs de prédisposition, génétiques et/ou environnementaux, communs.

Tableau 3
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%] ^a
Suzuki et coll. [2007]	Japon 1988 – 2004	Asiatique	Cas- Témoins 257 Cas de CaP	Seins	1 ^{er} degré	3,6 (1,1 – 11,7)
				Utérus	1 ^{er} 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	1,16 (1,11 – 1,21)
				Ovaire	Soeur	1,11 (1,06 – 1,17)
					Mère	1,12 (1,02 – 1,22)
Soeur	1,09 (0,95 – 1,24)					
Ahn et coll. [2008]	Finlande 1991 – 2003	Caucasienne	Cohort ATBC 19562 sujets dont 1111 cas	Seins	1 ^{er} degré	1,16 (0,93 – 1,48)
					Mère	1,24 (0,89 – 1,72)
					Soeur	1,13 (0,85 – 1,49)
Negri et coll. [2005]	Italie 1991 – 2002	Caucasienne	Cas - Témoins 1294 cas –1451 témoins	Seins ou Ovaire	1 ^{er} 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 ^{er} degré	1,22 (1,08 – 1,38)
					Mère	1,24 (1,06– 1,45)
					Soeur	1,19 (0,98 – 1,45)
Beebe-Dimmer et coll. [2006]	Michigan 1996 - 2002	Africaine	Cas- Témoins 121 cas – 179 témoins	Seins	Mère	0,52 (0,10 – 2,69)
					Soeur	3,80 (1,57 – 9,22)
					Fille	1,01 (0,19 – 5,28)
Bai et coll. [2005]	Chine (Shanghai) 1993 – 1995	Asiatique	Cas- Témoins 238 cas – 471témoins	Seins	1 ^{er} degré	2,01 (0,75 – 5,43)
					Mère	2,01 (0,28 – 14,38)
					Soeur	4,03 (0,73 – 22,14)
Turati et coll. [2013]	Italie – Suisse 1991 – 2009	Caucasienne	Cas- Témoins 1294 cas – 11000 Témoins	Foie	1 ^{er} degré	3,4 (1,6 – 7,3)

^a RR : Risque Relatif

7.4 Facteurs génétiques

7.4.1 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 20^{ème} 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 prédisposition 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* (*BR*east *C*ancer), *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 *RNASEL*, *ELAC2* 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 *RNASEL*, 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].

Cependant la faible prévalence des mutations dans la population générale a pour conséquence, d'avoir des résultats contradictoires voir l'absence de mise en évidence de différence au niveau anatomo-clinique et évolutif entre la forme sporadique et héréditaire du CaP dans les analyses de liaison.

Tableau 4
Gènes prédisposant au cancer de la prostate
(Source : Cancel-Tassin & Cussenot, 2005)

Gènes	Région	Mutations/Variants
<i>HPC1/RNASEL</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/ ELAC2</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

7.4.2 Polymorphismes de susceptibilité génétique

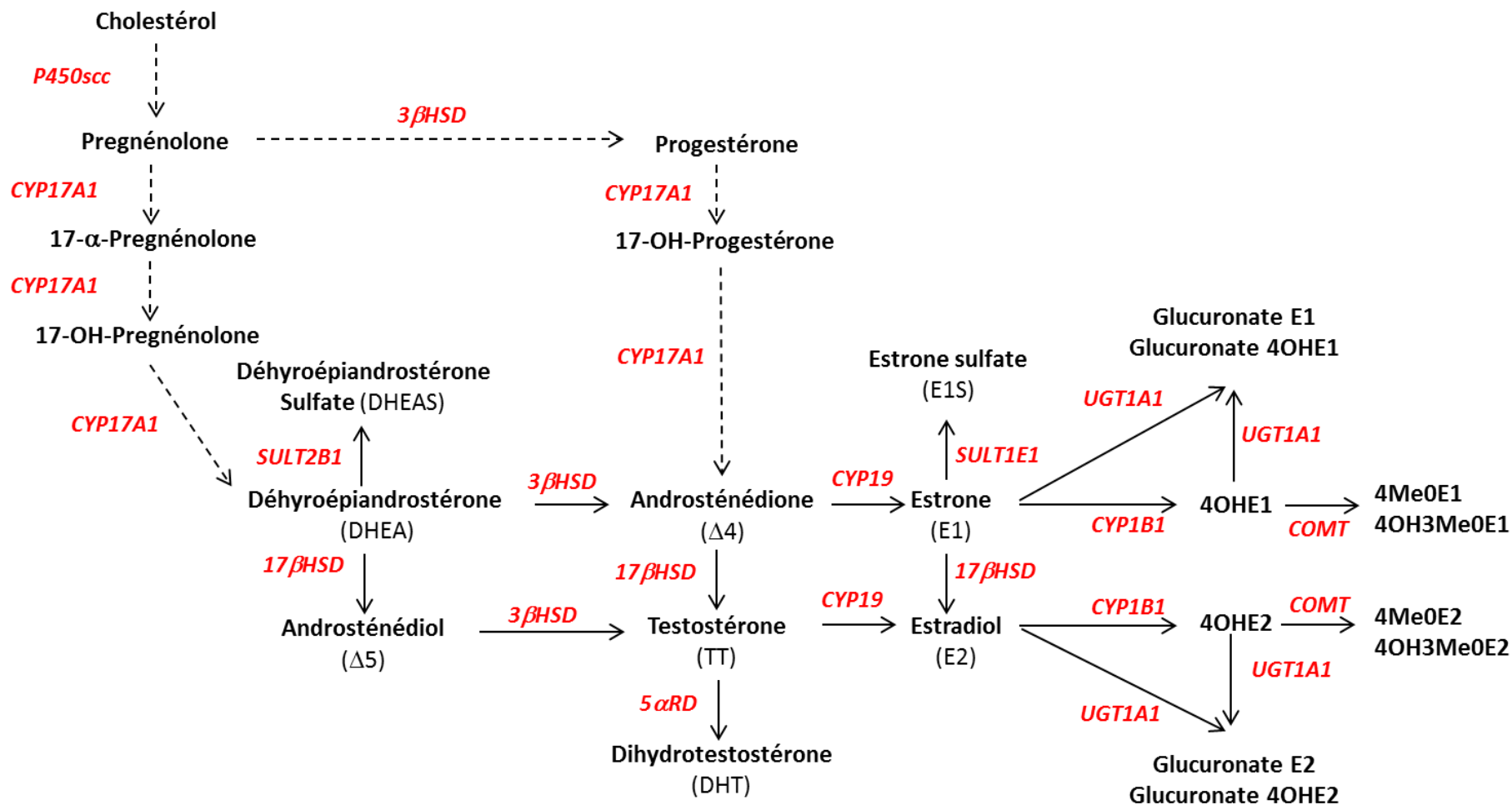
Outre la recherche des gènes prédisposant au CaP, de très nombreuses études se sont intéressées aux polymorphismes des gènes impliqués dans la régulation hormonale, en particulier des androgènes et des estrogènes, les processus de détoxification et de la réparation de l'ADN et leurs influences dans la 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.

Un grand nombre de travaux ont été réalisés selon l'approche « gènes candidats », tenant compte des hypothèses physiopathologiques prévalentes du CaP. Parmi eux on retrouve les gènes impliqués dans le métabolisme des androgènes, des estrogènes et des xénobiotiques. D'autres études plus récentes font appel à des approches pangénomiques (*Genome Wide Association Study* – GWAS) permettant de mettre en évidence des gènes de susceptibilités communs et de formuler de nouvelles hypothèses physiopathologiques.

7.4.2.1 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



P450_{scc} : P450 *side-chain cleavage enzyme*; CYP17A1: 17 α -hydroxylase/17,20 lyase; 3 β HSD et 17 β HSD:hydroxystéroïde déshydrogénase ; 5 α RD : réductase ; CYP19 : aromatase; CYP1B1 : P4501B1 ; COMT : catéchol-O-méthyl transférase ; UGT1A1: UDP-glucuronosyl transférase.

7.4.2.1.1 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 trinuécléotides 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 ≥ 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 ≤ 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].

7.4.2.1.2 5 α -réductase (5 α RD)

L'activité de la 5 α 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 α RD de type 1 est codée par le gène *SRD5A1* majoritairement exprimée dans les tissus extra-prostatiques (peau), et la 5 α 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 α -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 α -RD de type 2 [Makridakis et coll., 1997]. L'allèle Leu est plus fréquent chez les Asiatiques (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., 1999 ; Hsing et coll., 2001 ; Pearce et coll., 2002 ; Hayes et coll., 2007 ; Ntais et coll., 2003 ; Neslund-Dudas 2007].

7.4.2.1.3 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 détecté 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 α -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 β hydroxy stéroïde déshydrogénase (HSD-3 β) 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 associés à un risque accru de CaP [Chang et coll., 2002].

7.4.2.2 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 β hydroxy stéroïde

déshydrogénase ou la 17 α -hydroxylase/17,20-lyase peuvent être considérés comme des gènes/enzymes intervenant 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 identifiées autant chez le gène codant pour le récepteur alpha (ER α) (6q25.1) que pour le récepteur bêta (ER β) (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 ER α 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-hydroxyyles 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 [Tang et coll., 2000 ; Sobti et coll., 2006 ; Fukatsu et coll., 2004]. 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].

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 cancérigènes, des estrogènes. Il présente un polymorphisme de répétition, un di-nucléotide (TA)_n 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.

7.4.2.3 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.

7.4.2.3.1 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 inconsistantes. Certaines études ont observé 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 réalisées 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.

7.4.2.3.2 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 fréquences alléliques 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.

7.4.2.3.3 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].

7.4.2.3.4 Autres polymorphismes

Le gène ϵ -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 survenu 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 porteurs 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'angiogenèse 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-β1*, endostatine, *cyclin-dependent kinase inhibitor 1A* et 1B, ostéocalcine, p53, *nitric oxide synthase 3*, leptine, kallikreine 10, paraoxonase, etc [Cancel-Tassin & Cussenot, 2005].

7.4.2.3.5 Etudes pangénomiques

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 identifié 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 révèle de nouveaux polymorphismes qui semblent propres aux origines ethniques des populations.

En résumé, il est clairement établi que de nombreux facteurs génétiques interviennent dans la genèse du CaP. Plusieurs locus concernant des gènes favorisant la survenue de formes héréditaires de CaP ont été identifiés (*HPC1*, *PCaP*, *HPCX*...). D'autres gènes et polymorphismes de ces gènes, présentant une fréquence élevée mais à faible pénétrance, ont également été associés à un risque individuel ou familial augmenté de la maladie. Ces polymorphismes concernent avant tout des gènes impliqués dans la régulation hormonale (hormones stéroïdiennes) dans le métabolisme des carcinogènes (métabolisme des xénobiotiques) mais également dans le développement de la prostate (réparation de l'ADN, cycle de régulation cellulaire...). Le développement au cours des dernières années des études pangénomiques permettent de formuler des nouvelles hypothèses physiopathologiques sur le CaP.

7.5 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 vivant en zone rurale ou ceux vivant en zone urbaine mais appartenant à des classes 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 5**). 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 stéroïdiennes 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.

En résumé, le développement et la croissance de la glande prostatique, normale ou tumorale, est sous la dépendance des androgènes. Le rôle permissif des androgènes et, plus récemment, des estrogènes a été suspecté dans la survenue du CaP. Les études réalisées à ce jour aboutissent à des conclusions divergentes, expliquées en partie par le manque des méthodologies immunologiques analytiques peu spécifiques ainsi qu'à la variabilité des concentrations circulantes en fonction des groupes ethniques. Il est par ailleurs possible que la balance estrogène/androgène soit plus pertinente que les mesures individuelles de chaque hormone.

Tableau 5
Comparaison des concentrations circulantes moyennes en hormones stéroïdiennes entre des populations masculines
Caucasiennes et Africaines
 (Source : Giton et coll., 2011)

Auteurs Populations	n	Age	TT (nmol/l)	BT (nmol/l)	DHT (nmol/l)	DHEA (µmol/l)	DHEAS (nmol/l)	E (pmol/l)	E1 (pmol/l)
Ross et coll.		Etudiants	RIA					RIA	RIA
Africaines	50		22,9					7,7	135,4
Caucasiennes	50		19,1*					71,2	116,6*
Ellys & Nyborg		30 - 50							
Africaines	525		2,8						
Caucasiennes	3654		22,1*						
Wu et coll.		>60	RIA	ASD	RIA				
Africaines	315		17,2	5,48	1,68				
Caucasiennes	411		16,3*	3,3	1,54*				
Ettinger et coll.		25 - 36	IM	CAL		IM			
Africaines	109		20,6	11,1		5,14			
Caucasiennes	114		19,1*	10,3		5,68*			
Platz et coll.		47 - 78	RIA		RIA			RIA	
Africaines	43		15,9		1,24			80,4	
Caucasiennes	55		16,3		1,24			74,1	
Asbell et coll.		> 55	RIA		RIA				
Africaines	12		11,4		1,13				
Caucasiennes	26		14,2*		1,48*				
Winter et coll.		18 - 24	RIA					RIA	
Africaines	23		23,3					172,4	
Caucasiennes	23		18,6*					157,8	

Tableau 5 (suite)
Comparaison des concentrations circulantes moyennes en hormones stéroïdiennes entre des populations masculines
Caucasiennes et Africaines
(Source : Giton et coll., 2011)

Auteurs Populations	n	Age	TT (nmol/l)	BT (nmol/l)	DHT (nmol/l)	DHEA (µmol/l)	DHEAS (nmol/l)	E (pmol/l)	E1 (pmol/l)
Ukkola et coll.		17 - 65	RIA		RIA	RIA	RIA	RIA	
Africaines	93		14,9		2,89	5,79	13,88	78,9	
Caucasiennes	202		14,5		2,47*	6,45	15,9	66,4	
Gapstur et coll.		24 - 41	RIA						
Africaines	483		20,1						
Caucasiennes	695		19,7						
Tsai et coll.		20 - 55	RIA	CAL				RIA	
Africaines	238		24	14,9				179,8	
Caucasiennes	412		21,2*	13,3				154,1*	
Litman et coll.		30 - 79	ECL	CAL	RIA	ECL			
Africaines	531		15,7	7,5	1,65	5,35			
Caucasiennes	702		15	7,3	1,51	5,67*			
Rohrmann et coll.		45 - 69	ECL					ECL	
Africaines	103		19,5					138,7	
Caucasiennes	201		17,3					126,2*	
Orwoll et coll.		>65			GC-MS			GC-MS	GC-MS
Africaines	221				1,58			85,5	149,1
Caucasiennes	427				1,30*				

CAL, calculé; ASD, mesuré; IM, immuno-essai sans autre précision; RIA, radio-immuno-essai ; ECL, électro-chimio-luminescence ; GC-MS, chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

*Différence significative entre groupes ethniques ($P < 0,05$)

7.6 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- β 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 évoqué 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 oméga 3. Les composés polyphénoliques 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 a 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 comparés 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 leurs hautes teneurs en graisses saturées auraient 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 présentes 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 significative 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 pouvait diminuer le risque 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 (4^{ème} quintile : HR=2,21 ; IC 95%=1,10 – 4,45 et 5^{ème} 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 60^{ème} 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.

7.7 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 ($\geq 30 \text{ kg} / \text{m}^2$) [Robinson et coll., 2005 ; Wright et coll., 2007]. Les études ayant évalué la relation entre un IMC élevé, 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 réalisées aux Etats - 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.

7.8 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 soient 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].

7.9 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 20^{ème} 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].

7.9.1 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 (**Figure 5**). 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 du CaP estimé entre 7 à 12% comparé à la population générale (**Tableau 6**). 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.

7.9.1.1 Méta-analyses en milieu professionnel

Trois méta-analyses ont été réalisées sur des populations exposées professionnellement aux pesticides (**Tableau 7**). La première méta-analyse réalisée sur 22 études (11 études de cohorte, 7 cas-témoins et 4 études de mortalité), a porté sur les groupes professionnels utilisateurs de pesticides dans le secteur professionnel agricole (exploitants ou salariés agricoles, préparateurs ou applicateurs de pesticides en plein champ...) et non agricole (employés de pépinières et de serres, agents d'entretien des pelouses, de golfs, de parcs et jardins...) à l'exception de ceux travaillant dans des usines de production de pesticides [Van Maele-Fabry & Willems, 2003]. Les auteurs ont montré globalement une augmentation significative du risque de survenue du CaP de 13 %. En stratifiant, sur la région géographique, les auteurs ont constaté un risque augmenté significatif pour les études réalisées en Amérique du Nord et une absence d'excès de risque dans le cas des études européennes. L'excès de risque présent dans la sous-catégorie des « applicateurs de pesticides » n'a plus été observé parmi la sous-catégorie « exploitants agricoles ».

Partant des conclusions précédentes, une seconde méta-analyse de 22 études (15 cohortes et 7 cas-témoins publiés entre 1986 et 2003) [Van Maele-Fabry & Willems, 2004] s'est focalisée sur les applicateurs de pesticides, catégorie professionnelle logiquement la plus exposée parmi les professions susceptibles d'être en contact avec des pesticides. Les applicateurs regroupaient des salariés agricoles, exploitants agricoles, employés de pépinières et de serres, et employés

d'entreprises d'épandages, tous impliqués dans l'application de pesticides en milieu agricole. Cette méta-analyse a montré une association statistiquement significative entre le fait d'appliquer des pesticides et la survenue de CaP se traduisant par un excès de risque de 24%. En stratifiant sur la localisation géographique, l'excès de risque subsiste aussi bien dans les études réalisées en Europe qu'en Amérique du Nord, même s'il est plus élevé dans cette dernière région du Monde (**Tableau 7**).

Les précédentes méta-analyses n'ont pas pu déterminer les pesticides ou les familles de pesticides mises en cause. Partant de ce constat, une troisième méta-analyse [Van Maele-Fabry et coll., 2006] s'est focalisée sur les employés travaillant dans des usines de production de pesticides. Cette étude, regroupant 18 études publiées entre 1984 et 2004, a conclu à un excès de risque significatif de CaP de 28 %. En considérant les familles chimiques de pesticides fabriqués, un risque significativement augmenté a été constaté chez ceux ayant été en contact avec des herbicides de type chlorophénoxy et connus pour être contaminés, accidentellement ou pas, avec des dioxines et des furanes. L'exposition aux autres familles chimiques ou matières actives étudiées (chlorophénoxy non contaminés aux dioxines, triazines, dibromochloropropane, chloroacétanilides ou organochlorés comme l'aldrine ou la dieldrine) n'ont pas montré d'association significative (**Tableau 7**). Cette méta-analyse a également pris en compte la méthode d'évaluation des expositions (questionnaire, matrices emploi-exposition, mesures biologiques). Seules les études disposant de mesures biologiques d'exposition (sang, urines ou graisses) ont conclu à un méta-risque augmenté et significatif de CaP. Parmi ces études, 3 portaient sur des chlorophénoxy contaminés avec des dioxines, 2 sur des triazines et 1 sur des organochlorés (dieldrine).

Figure 5
Risque de développer des cancers par type de cancer dans des populations agricoles comparé à la population générale

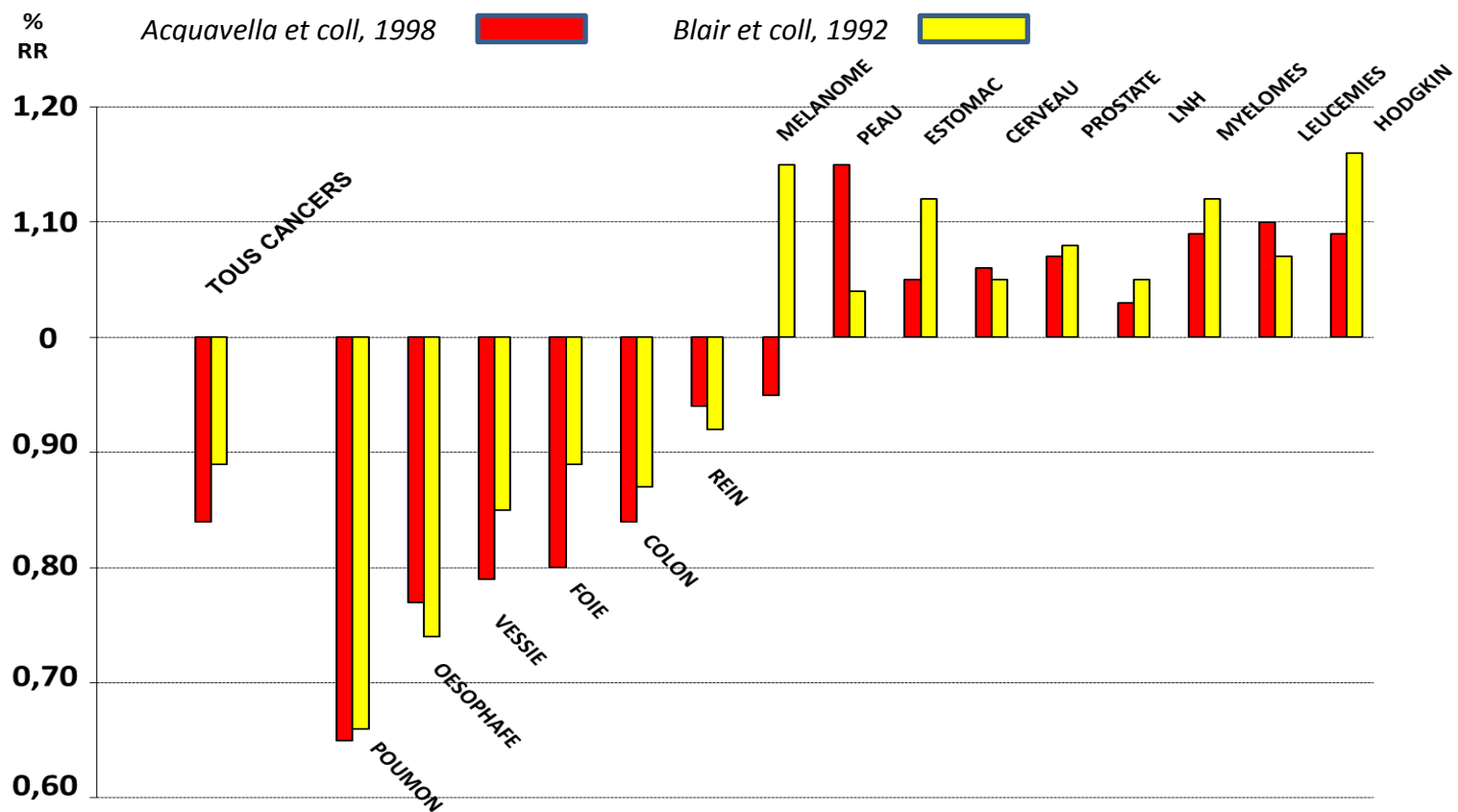


Tableau 6
Méta-analyses des études portant sur le risque de cancer de la prostate parmi des populations agricoles

Références	Populations d'étude	Nombre d'études	Années de publication	RR (IC 95%)*
Blair et coll. [1992]	Agriculteurs	22	1949-1990	1,08 (1,06–1,11)
Acquavella et coll. [1998]	Agriculteurs	37	1949-1994	1,07 (1,02–1,13)
Keller-Byrne et coll. [1997]	Agriculteurs	24	1983-1994	1,12 (1,01–1,24)

* incidence (survenue) ou mortalité

Tableau 7

Méta-analyses des études portant sur le risque de cancer de la prostate parmi des populations exposées professionnellement aux pesticides

Références	Populations d'étude	Nombre d'études	Années de publication		RR (IC 95%)
Van Maele-Fabry et coll. [2003]	Exposées professionnellement aux pesticides	22	1995-2001	Ensemble	1,13 (1,04 - 1,22)
				Amérique du Nord	1,50 (1,08 - 2,07)
				Europe	0,98 (0,93 - 1,02)
				Exploitants agricoles	0,97 (0,92 - 1,03)
				Applicateurs de pesticides	1,64 (1,13 - 2,38)
Van Maele-Fabry et coll. [2004]	Applicateurs de pesticides	22	1986-2003	Ensemble	1,24 (1,06 - 1,45)
				Europe	1,12 (1,03 - 1,22)
				Amérique du Nord	1,40 (1,09 - 1,80)
Van Maele-Fabry et coll. [2006]	Employés d'usines de production des pesticides	18	1984-2004	Ensemble	1,28 (1,05 - 1,58)
				Chlorophénoxy non contaminés aux dioxines	1,18 (0,83 - 1,67)
				Chlorophénoxy contaminés accidentellement	1,80 (1,03 - 3,13)
				Chlorophénoxy contaminés non accidentellement	1,50 (1,06 - 2,11)
				Triazines	1,76 (0,95 - 3,28)
				Dibromochloropropane	1,81 (0,42 - 7,90)

7.9.1.2 Etudes de cohortes

7.9.1.2.1 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, mise en place afin de mieux connaître les effets des pesticides sur la santé, 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].

Après un premier suivi moyen de 4,3 ans, un excès de risque de CaP, estimée à 14%, a été rapporté sur l'ensemble de la cohorte [Alavanja et coll., 2003]. En 2006 et après un suivi moyen de 10,8 années, Koutros et coll. [2010] ont constaté que les exploitants agricoles applicateurs de pesticides présentaient une augmentation de risque significatif estimée à 19%. Chez les applicateurs professionnels, dont les effectifs étaient moins nombreux, l'excès de risque de survenue du CaP était de 28 % mais à la limite de la signification statistique.

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. Les résultats sont présentés dans les **Tableaux 8, 9, 10 et 11** en fonction des catégories d'emploi (herbicides, insecticides, fongicides et fumigants respectivement). 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^{er} 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 (**Tableaux 8 et 9**). 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.

Tableau 8
Exposition aux herbicides et risque de survenue du cancer de la prostate au sein de la cohorte AHS

Références	Matière active	Ensemble	Sans antécédents familiaux de cancer de la prostate *	Avec antécédents familiaux de cancer de la prostate **
Lee et coll. [2004b]	Alachlor	1,0 †		
Rusiecki et coll. [2004]	Atrazine	1,0 †		
Beane Freeman et coll. [2011]		1,0 †		
Lynch et coll. [2009]	Butylate	1,44 (1,04 – 2,00) (a)	0,93 (0,66 – 1,30) (a)	1,65 (1,01 – 2,77) (a)
		2,09 (1,27 – 3,44) (b)	1,10 (0,81 – 1,48) (b)	1,67 (1,01 – 2,78) (b) (e)
		1,33 (0,90 – 1,73) (c)	1,12 (0,77 – 1,64) (c)	1,94 (1,05 – 3,60) (c)
		1,47 (0,96 – 2,26) (d)	1,52 (1,06 – 2,19) (d)	2,00 (1,07 – 3,74) (d)
Alavanja et coll. [2003]	Chlorimuron ethyl	1,0 †		
Lynch et coll.[2006]	Cyanazine	1,0 †		
Alavanja et coll. [2003]	2-4 D	1,0 †		
Samanic et coll. [2006]	Dicamba	1,0 †		
Van Bommel et coll. [2008]	EPTC	1,0 †		
De Roos et coll. [2005]	Glyphosate	1,0 †		
Alavanja et coll. [2003]	Huiles de pétroles	1,0 †		
Koutros et coll. [2009]	Imazethapyr	1,0 †		
Rusiecki et coll. [2006]	Metolachlor	0,59 (0,39-0,89) (a)		
		0,66 (0,45-0,97) (b)		
Delancey et coll. [2009]	Metribuzine	1,0 †		
Park et coll. [2009]	Paraquat	1,0 † (f)		
Hou et coll. [2006]	Pendimethaline	1,0 †		
Alavanja et coll. [2003]	2,4,5,-T	1,0 †		
Alavanja et coll. [2003]	2,4,5-TP	1,0 †		
Kang et coll. [2008]	Trifluralin	1,0 †		

Tableau 9
Exposition aux insecticides et risque de survenue du cancer de la prostate au sein de la cohorte AHS

Références	Matière active	Ensemble	Sans antécédents familiaux de cancer de la prostate *	Avec antécédents familiaux de cancer de la prostate **
Alavanja et coll. [2003]	Aldicarbe	1,0 †		
Purdue et coll. [2007]	Aldrine	1,0 †		
Mahajan et coll. [2007]	Carbaryl	1,0 †		
Bonner et coll. [2005]	Carbofuran	1,0 †	1,14 (0,92 – 1,42) (g)	1,81 (1,18 – 2,77) (g) (h)
Purdue et coll. [2007]	Chlordane	1,0 †		
Alavanja et coll. [2003] Lee et coll. [2004a]	Chlorpyrifos	1,0 †	0,82 (0,66 – 1,02)	1,29 (0,84 – 1,98) (g) (i)
Christensen et coll. [2010]	Coumaphos	1,0 †	0,78 (0,52 – 1,17) (i) 0,93 (0,69 – 1,23) (j) 0,87 (0,68 – 1,10) (k)	2,07 (1,19 – 3,62) (ii) (e) 1,46 (0,89 – 2,40) (j) 1,65 (1,13 – 2,38) (k) (e)
Beane Freeman et coll. [2005]	Diazinon	1,0 †		
Koutros et coll. [2008]	Dichlorvos	1,0 †		
Purdue et coll. [2007]	Dieldrine	1,0 †		
Purdue et coll. [2007]	DDT	1,0 †		
Mahajan et coll. [2006a]	Fonofos	1,0 †	0,86 (0,60 – 1,24) (a) 0,96 (0,70 – 1,31) (c)	1,77 (1,03 – 3,05) (a) (l) 1,83 (1,12 – 3,00) (c) (m)
Purdue et coll. [2007]	Heptachlor	1,0 †		
Purdue et coll. [2007]	Lindane	1,0 †		
Bonner et coll. [2007]	Malathion	1,0 †		
Alavanja et coll. [2003]	Parathion	1,0 †		
Alavanja et coll. [2003]	Permethrine	1,0 †	1,13 (0,77 – 1,66) (g)	2,38 (1,34–4,25) (g) (e)
Rusiecki et coll. [2009]			0,88 (0,72 – 1,07) (g)	1,19 (0,82–1,30) (g) (e)
Mahajan et coll. [2006b]	Phorate	1,0 †	0,91 (0,64 – 1,30) (a) 0,92 (0,59 – 1,43) (b)	1,48 (0,85–2,58) (a) (n) 1,91 (0,86 – 4,24) (b) (o)
Bonner et coll. [2010]	Terbufos	1,0 † (p)		
Purdue et coll. [2007]	Toxaphène	1,0 †		
Alavanja et coll. [2003]	Bénomyl	1,0 †		
Greenburg et coll. [2008]	Captane	1,0 †		

Tableau 10
Exposition aux fongicides et risque de survenue du cancer de la prostate au sein de la cohorte AHS

Références	Matière active	Ensemble	Sans antécédents familiaux de cancer de la prostate *	Avec antécédents familiaux de cancer de la prostate **
Mozzachio et coll. [2008]	Chlorotalonil	1,0 †	-	-
Alavanja et coll. [2003]	Maneb/mancozebe	1,0 †	-	-
Alavanja et coll. [2003]	Metalaxyl	1,0 †	-	-

Tableau 11
Exposition aux fumigants et risque de survenue du cancer de la prostate au sein de la cohorte AHS

Références	Matière active	Ensemble	Sans antécédents familiaux de cancer de la prostate *	Avec antécédents familiaux de cancer de la prostate **
Alavanja et coll. [2003]	Bromure de méthyle	3,5 (1,4 – 8,8) (q)	-	-

† Risque non différent de 1 * Groupe de référence : témoins sans antécédents familiaux de cancer de la prostate ** Groupe de référence : témoins avec antécédents familiaux de cancer de la prostate

a) Pour la catégorie d'exposition la plus élevée (vie entière) et avec comme groupe de référence les non exposés

b) Pour la catégorie d'exposition la plus élevée (vie entière) et avec comme groupe de référence les plus faiblement exposés

c) Pour la catégorie d'exposition la plus élevée (vie entière modulée par l'intensité) et avec comme groupe de référence les non exposés

d) Pour la catégorie d'exposition la plus élevée (vie entière modulée par l'intensité) et avec comme groupe de référence les plus faiblement exposés

e) p d'interaction significatif

f) Relation dose effet décroissante avec comme groupe de référence les plus faiblement exposées (exposition vie entière, p de tendance : 0,07 et exposition vie entière modulée par l'intensité, p de tendance : 0,11)

g) pour les exposés avec comme groupe de référence les non exposés.

h) p d'interaction : 0,06

i) p d'interaction : 0,04

ii) pour les exposés avec comme groupe de référence les non exposés sur la période 1993 à 1999

j) pour les exposés avec comme groupe de référence les non exposés sur la période 2000 à 2005

k) pour les exposés avec comme groupe de référence les non exposés sur la période 1993 à 2005

l) relation dose-effet croissante, p de tendance : 0,02

m) relation dose-effet croissante, p de tendance : <0,01

n) RR de l'interaction : 1,18 (0,96 – 1,44)

o) RR de l'interaction : 1,53 (0,99 – 2,37)

p) RR de 1,21 (0,99 – 1,47) pour la catégorie d'exposition la plus élevée (exposition vie entière modulée par l'intensité avec comme groupe de référence les non exposés)

q) pour le groupe d'exposition cumulée le plus élevé avec comme groupe de référence les non exposés. Relation dose-effet croissante, p de tendance : 0,004

7.9.1.2.2 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 quelque 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].

7.9.1.3 Études cas-témoins

Plusieurs 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 aux 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, a 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 importante 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 leurs expositions à 180 matières actives et de les classer en non exposés et exposés et, si le nombre de cas le permettait, en non exposés, faiblement exposés et fortement exposés. 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.

7.9.1.4 Études 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, sont présentées dans le **Tableau 12**. 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 oxychlordane 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 β 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, 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) [Multigner et coll., 2010]. Cette association est modulée par la présence d'antécédents familiaux au 1^{er} 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).

Tableau 12
Pesticides organochlorés et cancer de la prostate : études utilisant des marqueurs biologiques d'exposition

Références	Population	Nombre de cas/témoins	Matrice de mesure	Pesticides étudiés	Niveaux d'exposition		OR [IC 95%]
					% de détection	Valeurs détectées (min-max)	
Ritchie et coll. [2003]	Population hospitalière	58/99	Sang	p,p'-DDE	100	0,046–2,00 µg/g lip	1,0 †
				Dieldrine	> 29	Non précisé	0,28 (0,09-0,88) (a)
				Heptachlore epoxide	> 24	Non précise	1,0 †
				trans-nonachlore	> 88	0,006–0,21 µg/g lip	1,0 †
				Oxychlordane	> 82	0,007–0,10 µg/g lip	1,0 † (b)
Hardell et coll. [2006]	Population hospitalière	31 à 45/10	Graisse abdominale	p,p'-DDE	100	0,006–3,16 µg/g lip	1,0 † (c)
				β-HCH	100	0,012–0,70 µg/g lip	1,0 † (c)
				cis- Heptachlorepoxide	NP	0,0005–0,01 µg/g lip	1,0 †
				trans-chlordane	100	<0,0001–0,001 µg/g lip	3,49 (1,08-11,12) (a)
				Oxychlordane	100	0,006–0,07 µg/g lip	1,0
				MC6	100	0,0008–0,02 µg/g lip	1,0 † (c)
				trans-nonachlordane	100	0,005–0,131 µg/g lip	1,0 †
				cis-nonachlordane	100	0,0006–0,014 µg/g lip	1,0 †
Aronson et coll. [2010]	Population hospitalière	79/329	Sang	Hexachlorobenzene	>70	<0,02–0,07 µg/g lip	1,0 †
				p,p'-DDE	>70	<0,27–2,36 µg/g lip	1,0 †
				p,p'-DDT	>70	<0,005–0,05 µg/g lip	1,0 †
				trans- nonachlore	>70	<0,02–0,11 µg/g lip	1,0 †
				Oxychlordane	>70	<0,02–0,06 µg/g lip	1,0 †
				Mirex	>70	<0,006–0,08 µg/g lip	1,0 †
				β-HCH	>70	0,01–0,23 µg/g lip	1,0 †

Tableau 12 (suite)
Pesticides organochlorés et cancer de la prostate : études utilisant des marqueurs biologiques d'exposition

Références	Population	Nombre de cas/témoins	Matrice de mesure	Pesticides étudiés	Niveaux d'exposition		OR [IC 95%]
					% de détection	Valeurs détectées (min-max)	
Xu et coll. [2010]	Cohorte NHANES	65/1920	Sang	β-HCH	> 73	0,0009–3,50 µg/g lip	3,36 (1,24-9,10) (a, d)
				p,p'-DDE	100	0,0016–27,90 µg/g lip	1,0 † (e)
				Oxychlordane	> 82	0,0010–0,289 µg/g lip	1,0 † (f)
				trans-nonachlore	> 89	0,0017–0,834 µg/g lip	14,1 (2,55-77,9) (a, g)
				Heptachlor epoxide	> 53	0,0014–0,912 µg/g lip	1,0 †
				Dieldrine	> 65	0,0012–0,670 µg/g lip	2,74 (1,01-7,49) (a, h)
Sawada et coll. [2010]	Cohorte JPHC	201/402	Sang	o,p'-DDT	100	0,002–0,008 µg/g lip (k)	1,0 †
				p,p'-DDT	100	0,024–0,064 µg/g lip (k)	1,0 †
				p,p'-DDE	100	0,56–1,60 µg/g lip (k)	1,0 †
				trans- nonachlore	100	0,05–0,12 µg/g lip (k)	1,0 †
				cis-Nonachlordane	100	0,009–0,02 µg/g lip (k)	1,0 †
				Oxychlordane	100	0,017–0,037 µg/g lip (k)	1,0 †
				Hexachlorobenzene	100	0,034–0,085 µg/g lip (k)	1,0 † (i)
				Mirex	100	0,003–0,006 µg/g lip (k)	1,0 †
β-HCH	100	0,20–0,52 µg/g lip (k)	1,0 † (j)				
Multigner et coll. [2011]	Population générale	623/671	Sang	Chlordécone	>67	<0,25–49 µg/L ~ < 0,04–7 µg/g lip	1,77 (1,21–2,58) (l)

† Risque non différent de 1 **a)** Troisième tercile **b)** Association significative avec le deuxième tercile dans un modèle non ajusté (OR=3,11 ; IC95 % [1,27–7,63] et ajusté à l'âge, présence de prostatite, indice de masse corporelle et PCB 180 (OR=2,76 ; IC95 % [1,10–6,95]. **c)** OR > 2 non significatif pour les concentrations supérieures à la médiane de la distribution chez les témoins **d)** p de tendance 0,02 avec terciles croissants **e)** OR > 2 non significatif pour le troisième tercile, p de tendance 0,07 avec terciles croissants **f)** OR > 3 non significatif pour le troisième tercile, p de tendance 0,06 avec terciles croissants **g)** p de tendance 0,002 avec terciles croissants **h)** p de tendance 0,04 avec terciles croissants **i)** OR 0,52 non significatif pour le troisième tercile, p de tendance 0,11 avec terciles décroissants **j)** OR 0,56 non significatif pour le troisième tercile, p de tendance 0,05 avec terciles décroissants **k)** interquartiles **l)** troisième quartile ; p de tendance 0,002 avec quartiles croissants

7.9.2 Autres substances chimiques d'exposition

7.9.2.1 **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 (membres du *International Brotherhood of Electrical Workers*) 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 nichée dans une cohorte de 138905 hommes travailleurs de l'industrie électrique et exposés 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 exposés 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

particuliers 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].

7.9.2.2 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 éventuelle du BPA dans la survenue du CaP.

7.9.2.3 Cadmium et arsenic

Le cadmium, présent naturellement dans l'environnement (issu de la croûte terrestre), est également présent dans l'industrie. Il a été utilisé dans la fabrication de piles et de batteries, dans les industries métallurgiques (extraction de zinc, cuivre...) et également dans l'élaboration des pesticides ou de cigarettes. L'exposition au cadmium peut se faire soit 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, cancérigènes 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 études 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 à classé l'arsenic comme un cancérogène avéré pour l'homme (groupe 1).

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

En résumé, nombreux sont les travaux qui ont porté sur l'influence des expositions à des agents chimiques, principalement dans un contexte professionnel, avec une évaluation des expositions faites par questionnaire ou par des matrices emploi – exposition. Plus rares sont les études qui ont évalué les expositions en utilisant des marqueurs biologiques (exposition interne). Les études portant sur l'incidence ou la mortalité, parmi les populations agricoles ou utilisatrices de pesticides, ont montré de manière convergente une augmentation du risque de survenue du CaP. Quelques rares matières actives ont été identifiées telles que le bromure de méthyle ou le chlordécone. Concernant l'exposition aux PCBs, les travaux épidémiologiques menés à ce jour n'ont pas permis de conclure dans un sens ou dans un autre. Quelques travaux ont suggéré des excès de risque de survenue ou de décès de CaP suite à l'exposition à d'autres produits chimiques (arsenic, cadmium, HAP...).

7.10 Perturbateurs endocriniens

7.10.1 Concept

L'expression « Perturbateur Endocrinien » ou PE (en anglais *Endocrine Disruptor*) est apparue pour la première fois en juillet 1991 dans un colloque organisé dans l'Etat du Wisconsin. Sous la forme d'une déclaration commune, dite de *Wingspread*, des scientifiques attirèrent l'attention sur les substances chimiques disséminées dans l'environnement et possédant la capacité de perturber le système endocrinien de nombreuses espèces animales, y compris l'espèce humaine. Ce constat s'appuyait sur un ensemble hétérogène, mais bien documenté, d'études réalisées au cours des décennies précédentes et qui montraient les conséquences délétères sur des organismes vivants de substances, de synthèse ou naturelles, possédant des propriétés hormonales [Bern et coll., 1992]. Sous le terme de PE, se regroupait en fait les substances pour lesquelles a) des propriétés hormonales avaient été identifiées (essentiellement par leur liaison à des récepteurs hormonaux ou par la similitude de leurs effets avec ceux induits par des hormones naturelles dans des organismes entiers), avec ou sans similitude structurale avec les hormones naturelles, et b) des effets indésirables avaient été caractérisées.

Ces substances avaient en commun une similarité structurale ou fonctionnelle, *in vitro* ou *in vivo*, avec des hormones stéroïdiennes. Il pouvait s'agir, par exemple, d'une capacité de liaison à un récepteur hormonal, en particulier celui de l'E1, ou de stimulation de la croissance de certains organes en mimant l'action physiologique de l'E1. Concernant les effets indésirables attribuables à ces substances, citons, à titre d'exemple : la diminution du succès de reproduction des sternes du littoral hollandais et des mouettes et pélicans bruns aux États-Unis, consécutive à la pollution des écosystèmes par le DDT ; la masculinisation des femelles de gastéropodes marins attribuée à la pollution marine par des peintures antisalissures à base de tributylétain ou celles des poissons en contact avec des effluents d'usines à papier contenant du stigmastérol, un stéroïde végétal transformé secondairement par des mycobactéries en AD ; la féminisation d'alligators mâles en contact avec des sédiments pollués par du DDT ou celle de jeunes coqs nourris avec des résidus de

pesticides organochlorés, tels que le DDT ou le chlordécone ; les troubles de la fertilité du bétail après consommation de végétaux riches en phyto-estrogènes (luzerne, trèfle des prés) ou contaminés par la zéaralénone, une mycotoxine ayant des propriétés estrogéniques. Ces observations, colligées dans la faune sauvage et domestique, s'ajoutaient aux effets dramatiques chez l'être humain, tels que les adénocarcinomes à cellules claires du vagin et les anomalies morphologiques utérines chez les filles des mères traitées par le Distilbène (un estrogène de synthèse) à doses pharmacologiques, ou la survenue d'élargissement mammaire et d'impuissance chez des hommes exposés professionnellement au DAS (un dérivé du Distilbène utilisé dans l'industrie optique).

L'expression PE a eu un fort écho sociétal et s'est rapidement répandue, en se positionnant dans une hypothétique relation causale vis-à-vis d'évolutions séculaires d'un certain nombre d'indicateurs de santé chez l'homme, principalement de la sphère reproductive. Citons, à cet égard, le déclin séculaire, toujours débattu, de la qualité du sperme chez l'homme ou l'augmentation, avérée, de l'incidence du cancer du testicule. Par la suite, d'autres scientifiques ont étendu le concept sous-tendu par l'expression PE à des systèmes hormonaux autres que les stéroïdes sexuels et, par voie de conséquence, à des effets autres que ceux touchant la sphère reproductive. Par ailleurs, la déclaration originale de *Wingspread* soulignait également des aspects toxicologiques peu pris en considération jusqu'alors, tels que les fenêtres de sensibilité ou les effets trans-générationnels. Elle soulevait aussi la nécessité de prendre en compte les activités hormonales *in vivo*, tout comme la tératogénicité fonctionnelle dans les essais toxicologiques à des fins réglementaires.

7.10.2 Définition

En réponse à la popularité croissante des PE et aux nombreux questionnements, l'Agence américaine de protection de l'environnement (*Environmental Protection Agency, EPA*) décida, en 1995, de réfléchir à une définition susceptible d'intégrer les PE dans le cadre normatif de l'évaluation des risques des substances chimiques :

« Un PE est un 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. »

Puis, dans les années qui suivirent, de nombreuses agences sanitaires, sociétés savantes et institutions proposèrent de nouvelles définitions [Evans et coll., 2011] :

« Un PE est un agent exogène qui cause un effet adverse sur la santé dans un organisme intact, ou sa descendance, comme conséquence secondaire de changements dans la fonction endocrine » (Weybridge Workshop, European Commission, 1996).

« Un PE est une substance qui possède des propriétés susceptibles de donner lieu à une perturbation endocrinienne dans un organisme intact » (Weybridge Workshop, European Commission, 1996).

« Un PE est une substance exogène qui modifie la fonction endocrine et cause des effets adverses dans un organisme intact, ou sa descendance et/ou des sous-populations d'organismes. La perturbation endocrinienne n'est pas un effet adverse en soi mais plutôt un mécanisme d'action susceptible de générer des effets pris en considération dans les décisions réglementaires » : effets cancérigènes, reproductifs ou sur le développement (US - Environmental Protection Agency, EDSTAC, 1996) ».

« Un PE est une substance exogène qui interfère avec le fonctionnement normal des hormones lorsqu'elles s'incorporent à l'organisme » (Japan Environment Agency, 1998).

« Un PE est une substance qui a la capacité de perturber la synthèse, sécrétion, transport, métabolisme, liaison, action ou élimination des hormones dans un organisme, ou sa descendance, et qui sont responsables de la maintenance de l'homéostasie de la reproduction, développement ou comportement de l'organisme » (Canadian Environment Protection Act, 1999) ».

« Un PE est une 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. Un PE « potentiel » est une substance exogène, ou mélange, qui possède des propriétés qui pourraient donner lieu à une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, sa descendance, ou des sous-populations » (IPCS, WHO, 2002) ».

Comme on peut le constater, les définitions sont diverses et à ce jour aucun consensus international n'a été établi. De ce fait, il en résulte une grande difficulté à élaborer des procédures d'évaluation des risques, laquelle doit s'appuyer sur une définition opérationnelle.

Pourquoi cette absence de définition et quelles en sont les conséquences ? L'expression PE correspond, comme nous l'avons vu précédemment, est un concept, c'est-à-dire une représentation générale et abstraite d'une réalité. La déclaration de *Wingspread* ne proposait d'ailleurs pas de définition, c'est-à-dire une énonciation des attributs qui distinguent une chose, impliquant des choix et des limites. Certaines des définitions proposées ci-dessus se sont limitées à décrire la présence d'une propriété hormonale de la substance, sans préjuger des conséquences (effets) ou de leur caractère néfaste (effets indésirables). Une telle approche s'apparente, et se limite, à la description d'un mécanisme d'action. D'autres définitions ont tenté de mettre l'accent sur le caractère indésirable des effets, sans pour autant les préciser ni les distinguer, en termes de catégories, de celles existantes évoquées ci-dessus. Le concept de PE ayant été étendu par la suite à de nombreux systèmes hormonaux, la liste potentielle des effets indésirables s'est élargie, la signalisation hormonale étant à la croisée de nombreuses, voir toutes, fonctions physiologiques.

Quelle que soit la ou les définitions retenues, il n'en reste pas moins que les propriétés hormonales attribuées à diverses substances chimiques soulèvent de nombreuses questions sur leur rôle éventuel dans la survenue d'états pathologiques et qu'elles offrent également l'opportunité de mieux comprendre la genèse de certaines maladies dites hormono-dépendantes.

7.10.3 Perturbateurs endocriniens et impact hormonal

L'interaction biologique d'une substance chimique avec le système hormonal dans un organisme entier et intègre peut se traduire de multiples manières. L'une d'entre elles, qui présente l'avantage d'être facilement accessible et mesurable, est la modification des concentrations circulantes en hormones. Diverses études ont rapporté la relation existante entre des niveaux circulants de polluants chimiques (essentiellement des polluants persistants comme le dichlorodiphényldichloroéthylène –DDE–métabolite du DDT et les PCBs) et d'hormones stéroïdiennes, *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) et gonadotrophines chez des hommes adultes. Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau 13** pour le DDE et dans le **Tableau 14** pour les PCBs (essentiellement le PCB153, le plus fréquemment détecté). Les conclusions des différentes études sont assez divergentes. Cela s'explique par les différentes tranches d'âge considérées, l'hétérogénéité des effectifs – certaines études ayant des effectifs très réduits –, la prise en compte ou pas de facteurs de confusions et la diversité des méthodologies de dosage des hormones, essentiellement immunologiques. De plus, la plupart des études se sont centrées sur un nombre limité d'hormones, particulièrement sur la TT.

Tableau 13

Relations entre les concentrations sanguines en pp' DDE et en hormones stéroïdiennes, SHBG et gonadotrophines

Auteurs	n	Age	Concentrations plasmatiques (µg/g lipides)	Hormones											Facteurs de confusions pris en compte *								
				DHEA	DHEAS	AD	ADIO L	E1	E1S	E2	TT	DH T	BT ou TT libre	SHBG		FSH	LH						
Ayotte et coll. [2001]	24	16 - 28	17 -177															→	→BT	↗	→	→	
Hagmar et coll. [2001]	110	23 - 79	0.20 – 3.15 ^a															→		→	→	→	i
Persky et coll. [2001]	178	49.7 ^b 47.7 ^c	4.6 ^d ; 2.0 ^e			→				→								→	→TTL	→	→	→	i, ii, v, vi
Martin et coll. [2002]	138	30 - 88	7.7 ^f															→	→	→ BT	→		i, ii, iii
Dalvie et coll. [2004]	59	Adultes	1.1 – 273							→	→							→		→	→	→	
Cocco et coll. [2004]	107	76.5 - 78.8	0.40 ^g							→	→							→		→	→	→	
Asawasinsopon et coll. [2006]	97	18 - 45	1.3 – 12.7								↘	→						→			→	→	i, ii
Giwercman et coll. [2006]	184	24 - 68	0.04 – 2.3							→	→							→TTL	→	→	→	→	i, ii, iv, v, vi
	194	19 - 45	0.32 – 12.0							→	→							↗TTL	↗	→	↗		i, ii, iv, v, vi
	113	20 - 46	0.20 – 2.1							→	→							→TTL	→	→	→		i, ii, iv, v, vi
	258	18 - 50	0.006 – 13.0							→	→							↗TTL	→	→	→		i, ii, iv, v, vi
	749	18 - 68	0.006 – 13.0							→	→							→TTL	→	↗	→		i, ii, iv, v, vi
Turyk et coll. [2006]	56	27 - 70	0.04 – 9.5								↘	→						→TTL	→	→	→	→	i, ii, v, vi
Rignell-Hydbom et coll. [2004]	195	24 - 65	<2.5							→	→							→	→	→	→	→	i, ii, vi
Rylander et coll. [2006]	96	48 - 82	0.1 – 2.14 ^h								↘	→						→		→	→	→	i, ii, v, vi
Goncharov et coll.	257	18 - 82	0.001 – 0.27									→						→					i, ii
Langer et coll. [2012]	429	41 - 55	0.17 – 12.97									→						→					i,ii
Blanco-Munoz et coll.	136	33.8	0.86							→	→ ^k							→			→	→	i,ii,v,vi
Haugen et al [2011]	193	19 - 40	0.01 – 0.43							→	→							→	→	→	→	→	i,ii
Ferguson et al [2012]	341	18 - 51	0.24 (GM)							→	→							→TTL	→				

^a: 10^{ème} – 90^{ème} percentile; ^b: âge moyen des consommateurs de poisson; ^c: âge moyen des témoins; ^d: moyenne géométrique des consommateurs de poissons, ng/g sérum; ^e: moyenne géométrique des témoins, ng/g sérum; ^f: mediane, ng/g sérum; ^g: median; ^h: 5^{ème} – 95^{ème} percentile; ⁱ: moyenne; ^j: moyenne géométrique; ^k: tendance à une diminution quand la TT est exprimée en quartiles * *i* : âge ; *ii* : IMC ; *iii* : Ratio tour de taille/hanche ; *iv* : saison de prélèvement ; *v* : consommation d'alcool ; *vi* : tabac ; *vii* : éducation

Tableau 14
Relations entre les concentrations sanguines en PCB 153 (ou PCBs totaux) et en hormones stéroïdiennes, SHBG et gonadotrophines

Auteurs	n	Age	Concentrations plasmatiques (µg/g lipides)	Hormones													Facteurs de confusions pris en compte *								
				DHEA	DHEAS	AD	ADIO L	E1	E1S	E2	TT	DH T	BT ou TT libre	SHBG	FSH	LH									
Hagmar et coll. [2001]	110	23 - 79	0.12 – 1.10 ^a															→	→	→	→	i			
Persky et coll. [2001]	178	49.7 ^b ; 47.7 ^c	0.82 ^d ; 0.20 ^e															→	→TTL	↘	→	→	i, ii, v, vi		
Richthoff et coll. [2003]	305	18-21	0.02 – 0.25															→	→	↗	→	→	i, ii, iv, v, vi		
Giwerzman et coll. [2006]	184	24 - 68	0.04 – 0.15															→	→	→TTL	→	→	→	i, ii, iv, v, vi	
	194	19 - 45	0.005 – 0.57															→	→	→TTL	↗	→	↗	i, ii, iv, v, vi	
	113	20 - 46	0.003 – 0.13															→	→	→TTL	→	→	→	i, ii, iv, v, vi	
	258	18 - 50	0.005 – 5.50															→	→	→TTL	→	→	→	i, ii, iv, v, vi	
	749	18 - 68	0.005 – 5.50															→	→	→TTL	→	→	→	i, ii, iv, v, vi	
Turyk et coll. [2006]	56	27 - 70	0.06 – 3.10 ^f																→	→	↘TTL	→	→	→	i, ii, v, vi
Rignell-Hydbom et coll. [2004]	195	24 - 65	0.04 – 1.46															→	→		→	→	→	i, ii, vi	
Rylander et coll. [2006]	96	48 - 82	0.10 – 2.14 ^g															→	→		→	→	→	i, ii, v, vi	
Goncharov et coll. [2009]	257	18 - 82	0.001 – 1.08																↘						i, ii
Langer et coll. [2012]	429	41 - 55	0.35 – 32.51 ^f															→							i, ii
Langer et coll. [2010]	834	21 - 78	0.06 – 25.09															→							i
Haugen et coll. [2011]	193	19 - 40	0.01 – 0.33															→	→		↗	→	→		i,ii
Ferguson et coll. [2012]	341	18 - 51	0.04 ^h															→	→	→TTL	→				

^a: 10^{ème} – 90^{ème} percentile ; ^b: âge moyen des consommateurs de poisson; ^c: âge moyen des témoins; ^d: PCBs totaux, moyenne géométrique des consommateurs de poissons, ng/g sérum; ^e: PCBs totaux, moyenne géométrique des témoins, ng/g sérum; ^f: PCBs totaux; ^g: 5^{ème} – 95^{ème} percentile ; ^h: moyenne géométrique

* *i*: âge ; *ii*: IMC ; *iii*: Ratio tour de taille/hanche ; *iv*: saison de prélèvement ; *v*: consommation d'alcool ; *vi*: tabac ; *vii*: éducation

7.10.4 Perturbateurs endocriniens et carcinogénèse prostatique

L'élargissement du concept des perturbateurs endocriniens à l'ensemble des organes et fonctions régulées par le système endocrinien est à l'origine des questionnements sur leurs implications potentielles dans de nombreuses pathologies dont les pathologies tumorales. Plusieurs études ont été publiées concernant les effets avérés ou suspectés dans l'apparition de cancer hormono-dépendants. Le Distilbène (diéthylstilbestrol ou DES) prescrit dans les années 1950- 1960 pour éviter les avortements spontanés, interdit depuis le milieu des années 70, est associé à la survenue d'adénocarcinomes à cellules claires du vagin, du sein et de l'utérus chez les filles voir les petites filles des mères traitées [Herbst & Scully, 1970; Herbst et coll., 1971; Palmer et coll., 2006; Hilakivi-Clarke, 2014]. L'exposition aux dioxines, notamment la 2,3,7,8 TCDD classé cancérigène pour l'homme, est associé significativement à la survenue du cancer du sein chez la femme et de myélomes multiples chez les hommes exposés à de fortes doses (exposition accidentelle de l'usine de Sévés). La récente étude menée en Guadeloupe a montré que le chlordécone –substance ayant des propriétés estrogéniques– est associé significativement à un excès de risque du CaP [Multigner et coll., 2010].

L'association entre PE et risque de survenue du CaP est fortement suspecté. Parmi les substances à effet perturbateur endocrinien, on retrouve le DES. L'exposition maternelle durant la grossesse a été associée à une augmentation des pathologies prostatiques [Driscoll & Taylor, 1980; Yonemura et coll., 1995] incluant potentiellement le CaP [Huang et coll., 2004]. Le BPA largement utilisé dans la production de matière plastique est également suspecté *in vitro* dans la carcinogénèse prostatique [Prins & Karach, 2008; Keri et coll., 2007; Ho et coll., 2006; Wetherill et coll., 2006]. Mais à ce jour, aucun effet cancérigène du BPA n'a été démontré chez l'homme. Les PCBs –polluants organochlorés persistants –avec des propriétés estrogéniques complexes, ont été récemment associés à l'inhibition de l'activité de l'estrogène sulfotransférase [Kester et coll., 2002]. Plus récemment, une étude conduite en 2008 *in vitro* [Plísková et coll., 2005] a montré que les PCBs *non-dioxin like* se comportent comme des anti-estrogènes. Une autre étude réalisée sur des cultures

cellulaires de cellules prostatiques de rat, a observé que l'exposition à un mélange de 60 PCBs (Aroclor -1264) conduit à une rupture de jonctions cellulaires et à une augmentation de la rupture de la double hélice de l'ADN, suggérant l'implication des PCBs dans la carcinogénèse prostatique [Cillo et coll., 2007]. Les études épidémiologiques associant CaP et exposition aux PCBs restent cependant non concluantes (**cf Introduction B.7.9**). Le cadmium et l'arsenic deux molécules classées comme cancérigène chez l'homme présentent des propriétés hormonales estrogéniques. La littérature portant sur l'arsenic inorganique a montré ses quelques effets de PE en particulier au niveau de l'interaction avec les ERs et l'activation des gènes impliqués dans la régulation des estrogènes [Davey et coll., 2007]. L'étude *in vitro* de Benbrahim-Tallaa et coll. [2007a] a montré la capacité de l'arsenic à induire une transformation maligne de l'épithélium des cellules de la prostate. Le cadmium connu pour être un agoniste des estrogènes et sa capacité à se fixer aux récepteurs ERs a été associé à l'augmentation du risque de survenue du CaP, bien que cette association reste faible (**cf Introduction B.7.9**).

Le CaP est connu pour être une pathologie androgéno-dépendante. La vinclozoline, qui est un fongicide, présente des propriétés anti-androgéniques en interférant au niveau de l'activité du AR. Plusieurs études menées chez le rat, ont associé des modifications de la glande prostatique à l'exposition à la vinclozoline [Anway et coll., 2005; Anway & Skinner, 2008; Yu et coll., 2004]. Le DDE, principal métabolite du DDT, est connu pour inhiber le récepteur AR et de ce fait est considéré comme un anti-androgène [Kelce et coll., 1995]. Lo et coll. [2007] ont montré que le DDE est un inhibiteur de la 5 α RD.

La problématique des PE et CaP (ou toutes autres pathologies tumorales ou non tumorales) est sûrement pertinente mais reste encore à être largement étudiée.

C. Contexte Antillais

1. Généralités

Les Antilles françaises sont situées dans la mer de la Caraïbe et sont 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.

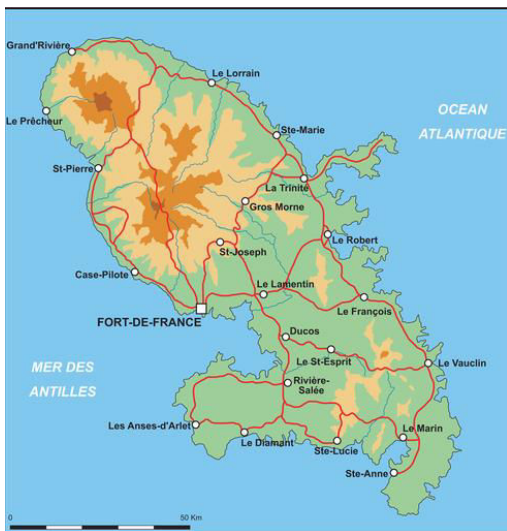
La Guadeloupe (**Figure 6**) est un département français de 1628km² et comprend 5 îles. L'île principale ou Guadeloupe « continentale » (superficie de 1434 km²) est constituée de la Basse-Terre et de la Grande-Terre, deux îles séparées par un mince bras de mer, la rivière Salée. La Basse-Terre, montagneuse 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 km². Au 1er 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 km². 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^{er} 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^{ème} et le milieu du 19^{ème} 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^{ème} siècle), Caucasienne (17^{ème} – 20^{ème}), du Moyen-Orient (20^{ème}) et Chinoise (20^{ème}).

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 certains cancers, en particulier le colorectal, l'incidence est en constante progression, ce qui est expliqué par les campagnes de dépistage organisées 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.

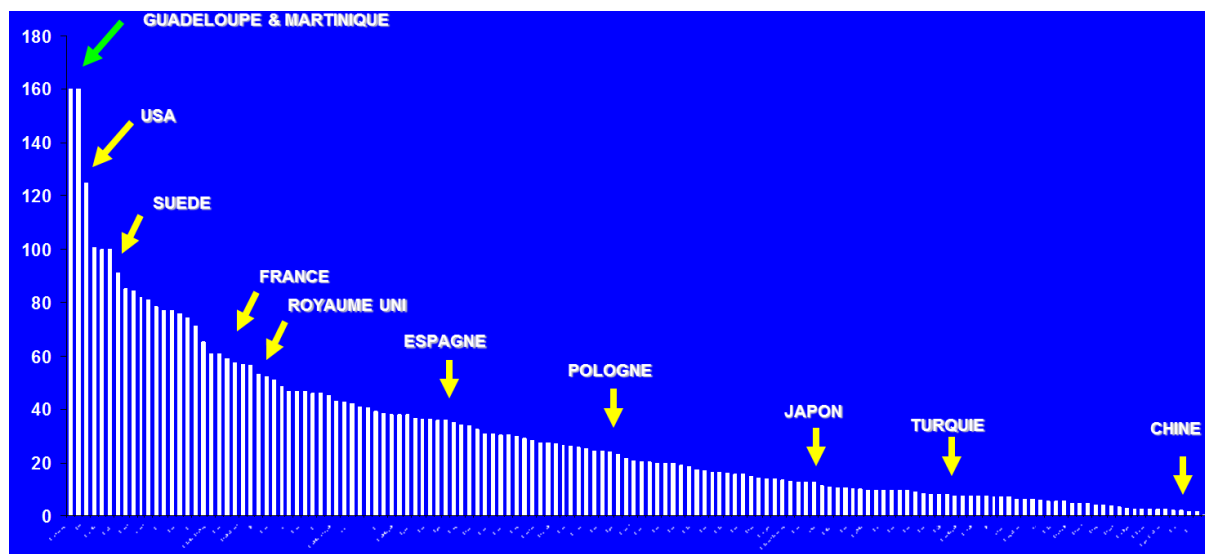
3. Le Cancer de la prostate

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 celle constatée 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 (**Cf Introduction B.7**). 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 favorisé 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 α , β et γ), 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 fœtale et développementale (particulièrement neuro-développementale) 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 cancérogène 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- α et antagoniste vis-à-vis de ER- β [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].

III. CONSIDÉRANTS GÉNÉRAUX ET OBJECTIFS

A. Considérants généraux

Cette thèse s'inscrit 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 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. L'étude s'est 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].

B. Objectifs

Au cours de cette thèse j'ai procédé au traitement et à l'analyse statistique de données issues de l'étude KARUPROSTATE avec les objectifs spécifiques suivants :

1. Estimer l'impact des expositions à des polluants persistants présentant des propriétés hormonales, autres que le chlordécone, sur le risque de survenue du CaP.
2. Déterminer l'impact des expositions à des polluants persistants présentant des propriétés hormonales, y compris le chlordécone, sur la récurrence du CaP chez des patients présentant une forme localisée de la maladie et traités par prostatectomie radicale.
3. Estimer l'association entre le nombre de copies (*Copy Number Variation*) des gènes *GSTM1* et *GSTT1* et le risque de survenue du CaP.
4. 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.
5. Etudier les interactions entre les expositions à des polluants persistants présentant des propriétés hormonales et des polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme des estrogènes et le risque de survenue du CaP.
6. Etudier les relations entre les expositions à des polluants persistants présentant des propriétés hormonales et les concentrations circulantes en hormones stéroïdiennes, leurs transporteurs et les gonadotrophines chez des sujets en âge de développer un CaP mais ne présentant pas la maladie.

IV. MATERIEL & METHODES

A. Population d'étude

1. Population Guadeloupéenne

La plupart des résultats obtenus dans cette thèse proviennent de l'étude épidémiologique cas-témoins KARUPROSTATE réalisée en Guadeloupe. L'inclusion des sujets a eu lieu entre 2004 et 2007. L'objectif général était d'identifier et de caractériser des facteurs de risque environnementaux et génétiques impliqués dans la survenue du CaP en Guadeloupe.

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. Entre le 1^{er} Juin 2004 et le 31 Décembre 2007, 850 cas incidents de CaP ont été identifiés dans les centres participants. Parmi eux 10 ont refusé de participer à l'étude, 103 n'ont pût être sollicités ou présentaient un dossier incomplet et 28 ne correspondaient pas aux critères d'inclusion (voir ci-dessous). Au total 709 cas incidents de CaP ont été inclus.

1.1.2. 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^{ème} 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]. Ce seuil correspond à 1,1 ng/mL (moins de 50 ans), 2,3 ng/mL (de 50 à moins de 60 ans), 3.5 ng/mL (de 60 à moins 70 ans) et 4,9 ng/mL (70 ans et au-delà). Le recrutement des témoins s'est effectué parmi les hommes de

plus de 45 ans convoqués au Centre d'Examens de Santé de la Guadeloupe dans le cadre d'un bilan de santé gratuit. A cette période, les convocations s'adressaient par tirage au sort annuel sur l'ensemble des assurés et ayant droits de la Sécurité Sociale, âgés de plus de 6 ans, sans restriction de catégorie socio-professionnelle ou de statut économique. Au cours de la période d'inclusion, du 1^{er} Janvier 2005 au 31 Décembre 2007, 900 hommes âgés de plus de 45 ans ont été sollicités selon une répartition d'âge par tranche de 10 ans similaire à celle attendue pour les cas (70 pour les moins de 50 ans, 280 de 50 à moins de 60 ans, 350 de 60 à 70 ans et 200 de 70 ans et au-delà). Parmi les 900 témoins éligibles, 178 n'ont pas été inclus dans l'étude : 14 refus de participation, 28 non sollicités par oubli, 14 pour dossier incomplet et 128 pour des critères d'inclusion non respectés. 722 hommes ont ainsi été finalement inclus comme témoins.

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 ethnogéographiques 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 α 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. Sous-populations

Parmi la population des sujets inclus de l'étude KARUPROSTATE, deux groupes ont été constitués. L'un provenant des sujets témoins et réparti en trois sous-groupes d'effectifs similaires (n ~ 100 par groupe d'âge : 40-49, 50-59 et 60-69). Ils ont été tirés au sort parmi les témoins. L'autre provenant des sujets cas ayant subi une prostatectomie radicale au CHU de la Guadeloupe. Le devenir de ces patients a fait l'objet d'un suivi régulier au cours du temps.

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^{er} 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. 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^{ème} 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.

B. Prélèvements et analyses biologiques

1. Prélèvements

Dans le cas de l'étude KARUPROSTATE, des prélèvements de sang veineux périphériques (\approx 30mL) ont été proposés à tous les sujets de l'étude. 1297 échantillons sanguins ont été collectés soit 90.6% des sujets inclus, cas et témoins confondus. Les prélèvements sanguins ont été recueillis dans des tubes secs (pour l'obtention de sérum) et des tubes EDTA (pour l'obtention de plasma ou de sang total). Les échantillons de sérum, destinés aux dosages hormonaux et des polluants organochlorés persistants, ont été congelés dans les tubes appropriés à -30°C et conservés temporairement avant leur transport en Europe. Du sang total a été utilisé pour extraire de l'ADN génomique. Dans le cas de l'étude CONGO, un prélèvement salivaire a été proposé à chaque participant et la salive a été recueillie dans un dispositif ORAGENE, permettant le stockage à température ambiante de l'échantillon avant extraction de l'ADN.

2. Analyses biologiques

2.1. *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) couplée 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 α β et γ 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 détection (LD) qui correspond à la plus petite quantité détectable a été initialement établie à 0,25 $\mu\text{g/L}$ puis ultérieurement à 0,06 $\mu\text{g/L}$ pour le chlordécone et à 0,05 $\mu\text{g/L}$ pour les autres organochlorés.

2.2. Dosages des lipides plasmatiques

Les concentrations du cholestérol plasmatique total et des triglycérides totaux ont été déterminées au CART de l'Université de Liège par mesure enzymatique (DiaSys Diagnostic Systems GmbH ; Holzheim). Les lipides totaux ont été calculés selon la méthodologie décrite par Bernert et coll. [2007].

2.3. Dosages hormonaux

Les dosages hormonaux ont été réalisés sur des échantillons de sérum dans le laboratoire Inserm U955 (équipe 7) à Créteil. La DHEA, l'AD, l'ADIOL, la TT totale, la DHT, E1, E2 et l'E1 sulfate (E1S) ont été mesurés simultanément par chromatographie en phase gazeuse (6890N, Agilent Technologies) couplée à la détection par spectrométrie de masse (HP5973, Agilent Technologies). La TT bio-disponible a été mesurée en ajoutant de la TT tritiée à l'échantillon de sérum. Après une incubation à 37°C, une solution de sulfate d'ammonium saturée a été ajoutée permettant la précipitation de la protéine SHBG. Le pourcentage de TT tritiée non liée à la SHBG a été déterminé après centrifugation. La concentration de TT bio-disponible a été ensuite calculée en multipliant la concentration totale de TT par le pourcentage de TT tritiée. La DHEAS a été dosée par radio-immunoessai (IM 0729, Beckman Coulter). La SHBG, la *follicle stimulating hormone* (FSH) et la LH ont été mesurés par radio-immunométrie (Schering SHBG RIACT ; FSH kit et LH kit, Coulter Immunotech).

2.4. Génotypages

Les polymorphismes d'intérêt ont été déterminés au laboratoire de Biologie Intégrée du Globule rouge (UMR Inserm S_1134) à Pointe à Pitre selon différentes techniques. L'ADN génomique a été extrait à partir des leucocytes présents dans le sang EDTA (Etude KARUPROSTATE) ou par extraction à partir de salive (ETUDE CONGO), puis quantifié par spectrophotométrie à l'aide du NanoVue Plus (GE Healthcare Bio-Sciences).

2.4.1. Glutathion-S-Transferases : GSTM1 et GSTT1

Les polymorphismes des gènes *GSTM1* et *GSTT1* ont été déterminés par l'analyse de la variation du nombre de copies à l'aide de la procédure *Taqman Gene Copy Number Assay* d'Applied Biosystems. Cette technique consiste à réaliser une PCR en temps réel (Applied Biosystems StepOne Plus real-time PCR). Les produits de PCR ont été visualisés sur gel d'agarose à 2% et séquencés avec le séquenceur automatique Genetic Analyzer ABI 310 (Applied Biosystems). La quantification du nombre de copies a été réalisée à l'aide du logiciel CopyCaller v1 (Applied Biosystems).

2.4.2. CYP17, CYP1B1 et COMT

Le génotypage des *loci* *CYP17*, *CYP1B1* et *COMT* a été réalisé par la technique du *SNaPshot* employé pour la détermination des mutations ponctuelles. Cette technique consiste à amplifier par PCR multiplexe, dans un premier temps, puis à purifier par de l'ExoSAP-IT –mélange d'une exonucléase I et de la *Shrimp Alkaline Phosphatase* – (USB Corporation). Les réactions *SNaPshot* ont été faites à l'aide du *SNaPshot Multiplex Kit* (Applied Biosystems). Les produits de PCR ont été visualisés comme ci-dessus indiqué.

2.4.3. UGT1A1 et CYP19

Pour les polymorphismes des gènes *UGT1A1* et *CYP19*, qui se définissent par le nombre de répétitions d'une région génomique, le génotypage a été effectué par l'analyse de la longueur des produits de PCR. L'amplification des séquences a été réalisée à l'aide d'un thermocycleur 2700 Perkin-Elmer (Perkin-Elmer Corporation). Les produits de PCR ont été visualisés comme ci-dessus indiqué.

C. Gestion des données

Les données issues du questionnaire KARUPROSTATE ont été codées et saisies sur EpiData version 2.1. Les données CONGO ont été codées et saisies sur Excel. Les résultats des analyses biologiques ont été saisis tel qu'ils nous ont été fournis par les laboratoires qui les ont réalisés. Certaines variables ont été créées ou recodées :

L'**âge** a été calculé comme étant la différence entre la date du diagnostic histologique (cas) ou la date du dernier PSA (témoin) et la date de naissance. L'âge a été traité comme variable continue ou catégorisé en classes d'âge (moins de 50 ans, de 50 à 59 ans, de 60 à 69 ans, de 70 à 79 ans, 80 et au-delà).

L'**IMC** a été calculé, à partir de la taille en cm et du poids en kg mesurés à l'inclusion, selon la formule : $\text{poids} / (\text{taille})^2$. L'IMC a été traité comme variable continue ou catégorisé en classes selon les normes OMS : maigreur (inférieur à 18,5), poids normal (de 18,5 à moins de 25), surpoids (de 25 à moins de 30) et obésité (30 et au-delà).

Le **rapport tour de taille–tour de hanche** a été calculé en divisant le tour de taille (en cm) par le tour de hanche (en cm) mesurés à l'inclusion et a été traité comme variable continue ou catégorisé en variable dichotomique selon les valeurs internationales de référence (inférieure à 0,95 et 0,95 et au-delà) [Jakobsen et coll., 2007].

Le **niveau de scolarité atteint**, initialement recueilli en 5 classes (sans ; primaire ; secondaire ; baccalauréat ; études supérieures), a été par la suite catégorisé en trois classes : (sans/primaire ; secondaire ; baccalauréat/ études supérieures).

La **consommation de tabac**, initialement recueillie en 3 classes (jamais, ancien fumeur, fumeur actuel), a été reclassée en variable dichotomique: non-fumeurs et fumeurs (anciens ou actuels).

La **consommation d'alcool**, initialement recueillie en 3 classes (jamais ; occasionnellement ; régulièrement) a été reclassée en variable dichotomique (jamais ; occasionnellement ou régulièrement).

Les **antécédents de diagnostic précoce individuel de CaP**, dont l'information a été recueillie sur la base des divers résultats antérieurs de PSA et des dates correspondantes, ont été catégorisés en variable dichotomique tenant compte du nombre de dépistages au PSA réalisés avant l'inclusion (aucun ; un ou plus).

Les **antécédent familiaux de CaP** ont été restreints aux antécédents au 1^{er} degré (père et/ou frère et/ou fils). La variable a été catégorisée en trois classes : non ; oui ; ne sait pas. Il était important de tenir compte d'une catégorie « ne sait pas », dans la mesure où le CaP intervient fréquemment à un âge avancé. De ce fait de nombreux sujets ne se souviennent pas d'un évènement, en particulier chez leur père, qui à l'époque était rarement diagnostiqué.

La variable **résidence extérieure** a été créée en tenant compte des réponses aux questions portant sur le parcours résidentiel au cours de la vie (étude KARUPROSTATE exclusivement). Elle correspond aux résidences de plus d'une année consécutive de durée dans un territoire industrialisé (Europe, Asie de l'Est, Amérique du Nord). Cette variable a été catégorisée en deux classes (non, oui).

Les **origines ethno-géographiques**. La Loi française ne permet pas de rapporter directement les origines ethniques/raciaux des individus. Les origines ethno-géographiques dans l'étude KARUPROSTATE ont été estimées à partir du lieu de naissance des parents et catégorisées en 2 classes : Antillais (parents nés en Guadeloupe ou en Martinique) et Caribéens (parents nés dans une autre île de la Caraïbe dont la population est réputée être majoritairement d'ascendance Africaine). Dans l'étude CONGO, nous avons retenu et classé les origines en deux classes selon les lieux de naissance des parents : République Démocratique du Congo ou autres pays Africains sub-sahariens.

Les **données cliniques** ont été recodées et catégorisées en classes de la manière suivante : Score de Gleason (<7 ou 3+4 *versus* >7 ou 4+3) ; Stade clinique (T1c ou T2 et N0 et M0 *versus* T3 ou

T4, ou N+ ou M+) ; Stade pT (pT2 et N0 et M0 *versus* pT3 ou T4, ou N+ ou M+) ; Marges chirurgicales (positives ou présentes *versus* négatives ou absentes).

Le **PSA, le poids/volume de la prostate et pourcentage de volume tumoral** ont été traités comme des variables continues.

Les **POPs**. Les résultats analytiques (exprimées en µg/L ou ng/mL) ont été traités comme variables continues ou catégorisés par percentiles (tertiles, quartiles, quintiles selon les effectifs) en fonction de la distribution chez les témoins. Comme variable continue, les valeurs en dessous de la limite de détection (LD) ont été remplacées selon une stratégie d'imputation (*cf Matériel & Méthode D.6*). Comme variable discrète, les valeurs en dessous de la LD ont été regroupées dans la classe d'exposition la plus faible, généralement employée comme classe de référence dans les analyses statistiques.

Pour les **hormones**, les résultats analytiques ont été traités comme des variables continues.

Les **résultats analytiques des génotypages** ont été traités comme des variables catégorielles. Pour les SNP de substitution d'un nucléotide, les allèles ont été catégorisés en deux classes (allèles sauvage, allèles variant) et les génotypes ont été catégorisés en trois classes (homozygotes porteurs des allèles sauvages, hétérozygotes, homozygotes porteur des allèles variants). Pour les SNP de répétition, les génotypes et les allèles ont été classés en catégories en fonction du nombre de répétitions. Pour les polymorphismes de délétion, les génotypes ont été catégorisés en deux classes (porteur du gène homozygote *versus* porteur de la délétion, homo ou hétérozygotes) ou en nombre de classes correspondants aux nombre de copies (aucune, 1, 2, 3, etc).

D. Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS® (version 9.3 ; SAS Institute Inc., Cary, Worth Carolina, USA).

1. Analyses descriptives

Les analyses descriptives ont été réalisées moyennant l'utilisation d'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), de valeurs extrêmes (minimum, maximum) et de distribution (percentiles). Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages selon la répartition des classes.

2. Analyses univariées

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

3. Mesures d'association

En fonction des variables que nous cherchions à expliquer, les analyses multivariées ont été réalisées selon quatre stratégies. Nous avons considéré la régression linéaire multiple, la régression logistique non conditionnelle, la régression polytomique et le modèle de Cox.

3.1. Régression linéaire multiple

Extension de la régression linéaire simple, la régression linéaire multiple est utilisée pour exprimer la relation entre une variable Y quantitative et des variables X_p (quantitatives ou qualitatives). Ce modèle statistique suppose que la relation entre Y et X est correctement représentée par une droite.

$$E(Y|X_1, X_2, \dots, X_p) = \alpha + \sum_{i=1}^p (\beta_i * X_i)$$

$E(Y|X_1, X_2, \dots, X_p)$ = espérance mathématique de Y conditionnellement à X_1, X_2, \dots, X_p

En faisant apparaître la valeur individuelle de chaque individu de façon équivalente, il est possible d'écrire :

$$y_i = \alpha + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_p x_{ip} + \varepsilon_i$$

ε_i = terme d'erreur correspondant à l'écart entre la valeur individuelle de y et la valeur moyenne de y (\hat{y}) avec $\mu(\varepsilon_i) = 0$ et $\text{Var}(\varepsilon_i) = \sigma^2$.

L'estimation des paramètres a été ici réalisée via la méthode des moindres carrés. Cette méthode consiste à identifier les valeurs des paramètres qui minimisent la somme des carrés des résidus dit aussi la somme des carrés des écarts (SCE).

$$SCE = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{\alpha} - \hat{\beta}_1 x_{i1} - \dots - \hat{\beta}_p x_{ip})^2$$

L'utilisation du modèle de régression linéaire se base sur les hypothèses suivantes: a) linéarité du modèle ; b) distribution des variables et des termes d'erreurs selon la loi normale, c) homoscedasticité et indépendance des termes d'erreurs.

3.2. Régression logistique non conditionnelle

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 (les variables d'exposition principales et les variables d'ajustement). Cette méthode traditionnelle 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 :

$$P(Y = 1|X_1, X_2, \dots, X_p) = \frac{1}{1 + \exp\{-\alpha + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i\}}$$

La régression logistique s'écrit comme un modèle linéaire en introduisant le Logit de P :

$$\text{Logit } P = \alpha + \sum_{i=1}^p (\beta_i X_i)$$

Les coefficients β qui expriment l'effet propre de chaque variable indépendante X_i sont ici estimés par la méthode du maximum de vraisemblance. Le principe de cette méthode consiste à choisir, pour estimateurs de α et β , les valeurs $\hat{\alpha}$ et $\hat{\beta}$ qui rendent la vraisemblance notée V maximum.

$$V = \frac{\prod^n \exp\{-\alpha + \beta x_i\}}{\prod^N (1 + \exp\{-\alpha + \beta x_i\})}$$

n = nombre de sujets non malade

N = nombre de sujets de l'échantillon

La fonction de lien Logit permet d'interpréter aisément les coefficients β estimés avec le calcul de l'Odds-Ratio (OR). Dans le cas simple d'un modèle à une seule variable dichotomique, que l'on nomme par exemple X_1 , avec β_1 son coefficient, et si P_1 est la probabilité d'être malade chez les

exposés ($X_1=1$), et P_0 la probabilité d'être malade chez les non exposés ($X_0=0$), l'OR se définit comme suit :

$$OR = \frac{P_1/(1 - P_1)}{P_0/(1 - P_0)}$$

$$\ln OR = \text{Logit} P_1 - \text{Logit} P_0 = \beta(X_1 - X_0)$$

$$OR = \exp^{\beta(X_1 - X_0)} = \exp^{\beta(1-0)} = \exp^{\beta}$$

Cette formule se généralise dans le cas d'un modèle logistique multivarié avec X_p variables et β les coefficients associés.

A noter que l'utilisation d'une variable explicative quantitative dans un modèle logistique implique l'hypothèse de linéarité avec le Logit. Cette hypothèse stipule que l'exponentielle du paramètre associé à la variable explicative représente l'OR pour la variation d'une unité de la variable, et ce quelle que soit sa valeur. Afin de vérifier cette hypothèse, il est conseillé d'estimer et de comparer les OR estimés par deux modèles : un modèle M1 avec la variable quantitative et un modèle M2 avec la variable exprimée en catégorie.

3.3. 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 logistique polytomique ou régression logistique ordinale quand les modalités de la variable qualitative sont ordonnées. Le modèle logistique polytomique permet de calculer la probabilité d'un individu d'appartenir à une catégorie k soit de modéliser $(K-1)$ rapport de probabilité. La stratégie de modélisation consiste à prendre une modalité comme référence et exprimer $(K-1)$ Logit par rapport à cette référence. Pour chaque k modalité nous avons :

$$\text{Logit } P(k) = \ln \frac{P(Y = k|X)}{P(Y = K|X)} = \alpha_k + \beta_{1,k}X_1 + \beta_{2,k}X_2 + \dots + \beta_{J,k}X_J \quad k = 1, \dots, K - 1$$

L'estimation et l'interprétation des coefficients de la régression ne varient guère de celle de la régression logistique binomiale.

3.4. *Modèle de Cox*

Le modèle de régression de Cox est un modèle fréquemment utilisé en épidémiologie pour l'analyse des enquêtes de cohorte. Ce modèle dit aussi modèle à risque proportionnelle de Cox permet de modéliser un phénomène dépendant du temps [Bouyer et coll., 1995]. L'objectif de ce modèle de régression est d'estimer la relation entre le facteur d'exposition et la survenue d'un évènement.

Dans le cas d'un modèle multivarié, le risque instantané $\lambda(t)$ de déclarer l'évènement d'intérêt à l'instant t pour un individu est :

$$\lambda(t|X_1, X_2, \dots, X_p) = \lambda_0(t) * \exp(\sum_{i=1}^p (\beta_i X_i))$$

$\lambda(t|X_1, X_2, \dots, X_p)$ = incidence instantanée de l'évènement conditionnellement aux autres variables.

$\lambda_0(t)$ = incidence instantanée de l'évènement pour lesquels toutes les covariables sont nulles ou qu'il n'y en a pas (dit risque de base)

Dans ce modèle, la formule peut être décomposée en deux parties : $\lambda_0(t)$ dépendante du temps mais dont la forme n'est pas précisée dite partie « non-paramétrique » ; et $\exp(\beta_i X_i)$ dépendant uniquement des covariables et non pas du temps dite partie « paramétrique ». Pour ces raisons, le modèle de Cox est souvent qualifié de modèle semi-paramétrique.

L'évaluation du risque entre deux individus ayant un facteur d'exposition différent est permise. Si l'on s'intéresse à un facteur d'exposition particulier noté X_1 pour sa présence chez un individu et X_0 pour son absence chez un autre individu. Par définition le risque relatif à l'instant t , $RR(t)$ exprimé par l'incidence instantanée est :

$$RR(t) = \frac{\lambda(t|X_1)}{\lambda(t|X_0)} = \frac{\lambda_0(t) * \exp(\beta X_1)}{\lambda_0(t) * \exp(\beta X_0)} = \exp[\beta(X_1 - X_0)] = \exp^\beta$$

Le risque relatif qui est égale au rapport des incidences instantanées ne dépend pas du temps ($RR(t)=\exp^\beta$). Le risque est donc dit proportionnel. Cette hypothèse de proportionnalité des risques est une des deux hypothèses importantes dans l'application du modèle de Cox. Par définition même le modèle de Cox implique que :

$$\ln [-\ln (S_1 (t))] = \beta + \ln [-\ln (S_0 (t))] \text{ avec } S(t) = \exp \left\{ - \int_0^t \lambda(u) du \right\}$$

En pratique, cette hypothèse de proportionnalité des risques est vérifiée graphiquement en traçant les courbes $\ln [-\ln (S(t))]$ chez les exposés et les non exposés. Et l'hypothèse est vérifiée si les courbes sont parallèles.

La seconde hypothèse dans l'utilisation du modèle est la log-linéaire entre la fonction de risque instantané et les variables. Celle si peut être vérifiée par l'analyse des résidus de martingales. Cette hypothèse impose qu'il est un codage cohérent des variables.

$$\ln(\lambda) = \ln (t|X_1, X_2, \dots, X_p) = \ln (\lambda_0(t)) + \sum_{i=1}^p (\beta_i X_i)$$

4. Test de tendance et analyses de sensibilité

Des tests de tendance ont été effectués en incluant comme variable continue dans les modèles multivariés les valeurs analytiques (Log transformés si nécessaire) ou la valeur médiane des variables continues indépendantes préalablement classées en catégories ou en affectant une variable ordinaire aux différentes catégories nominales. Des analyses complémentaires de sensibilité ont également été réalisées en excluant ou incluant de nouvelles covariables ou en ajoutant des critères restrictifs à la population d'étude.

5. Stratégie de sélection des facteurs d'ajustement

La sélection des facteurs d'ajustement a été faite selon 3 procédures.

En premier lieu, il a été considéré comme facteur d'ajustement toute variable respectant *stricto-sensu* la définition d'un facteur de confusion : toute variable qui est associée à la fois à la maladie et à l'exposition. Pour cette approche, nous avons choisi comme seuil de significativité le seuil de 5% ou de 20%.

La seconde procédure de sélection utilisée a été la prise en compte de variables qui en analyse bivariée modifient l'estimation des coefficients d'intérêt de plus de 10% comparée à celle des coefficients en analyse univariée.

La troisième stratégie de sélection considérée a été la procédure proposée par Sauerbrei & Schumacher [1992]. Cette procédure couplant la sélection automatique *Backward* au ré-échantillonnage par *Bootstrapping* permet la sélection de variables d'ajustement selon un critère de décision correspondant au pourcentage fixé de rétention de la variable.

- Principe de la sélection par *Bootstrap-resampling* couplé à la sélection *Backward*

En partant de la base de données initiales, un tirage au sort avec remise des individus de l'étude est effectué jusqu'à obtention du même effectif de sujets que la base initiale. Ce processus de ré-échantillonnage dit « boucles » est réalisé autant de fois que voulu (N boucles). Pour chaque base

ou boucle, une régression couplée à la sélection automatique *backward* est réalisée, permettant de retenir les variables significatives selon le seuil de significativité préalablement choisi. Ainsi pour chaque covariable, un pourcentage est obtenu qui correspond au pourcentage pour lequel les variables ont été retenues sur l'ensemble des n boucles. Sauerbrei & Schumacher [1992] distinguent, selon le pourcentage de sélection, 2 types de facteurs d'ajustement : les facteurs dits « *weak* », facteurs qui sont intégrés dans le modèle à partir de 30% de sélection sur l'ensemble des boucles; et les facteurs dits « *strong* » où le pourcentage de rétention est supérieur à 70%. Le seuil qui a été considéré dans cette thèse a été le seuil des 30%. Il est important de noter que les choix des variables initialement intégrées s'est fait en accord avec leur plausibilité biologique et les données de la littérature.

6. Gestion des données absentes

Les données dites absentes lors d'études épidémiologiques constituent un problème important. La première conséquence est un biais de l'estimation des associations. Au cours de ce travail, nous avons identifié deux catégories de données absentes : les données analytiques en dessous de la LD et les données manquantes. Deux stratégies d'imputation ont été considérées :

6.1. Données analytiques en dessous de la limite de détection

La méthode qui consiste à remplacer la valeur inférieure à LD par la valeur de $(LD/2)$ proposé par Hornung & Reed [1990] est une alternative fréquemment utilisée dans la littérature. Cependant, elle n'est acceptable que si le pourcentage de données manquantes est faible (habituellement inférieure à 5 %). Nous avons préféré l'emploi d'une méthode d'imputation, celle de l'estimation du maximum de vraisemblance (*Maximum Likelihood Estimation*) tel que proposé par Jin et coll. [2010] et Croghan & Egeghy [2003]. A partir de l'estimation des paramètres μ et σ selon la loi de distribution de nos données, il est généré de façon aléatoire des valeurs. Les valeurs initiales en dessous de la LD sont alors remplacées par les nouvelles valeurs issues de la loi de distribution.

6.2. Données manquantes

Les données manquantes (DM), fréquentes lors des enquêtes épidémiologiques constituent un problème majeur dans les analyses (perte de puissance, variances estimées biaisées, estimations biaisées etc...). Little & Rubin [1987] ont classé les DM en trois catégories: *Missing completely at random* (MCAR), *Missing at random* (MAR) et *Missing not at random* (MNAR). Chaque classe se traduit par une hypothèse en rapport à la probabilité qu'une donnée soit manquante tenant compte des valeurs observées et des valeurs manquantes. On parle de données de types MCAR lorsque la probabilité de non-réponse est indépendante des valeurs manquantes et des autres variables recueillies/observées. Les DM sont dites MAR lorsque la probabilité de non-réponse est fonction des valeurs observées et non pas des valeurs manquantes. Enfin, on parle de données de types MNAR, lorsque la probabilité d'une non-réponse est liée aux valeurs manquantes et éventuellement aux valeurs prises par les autres variables observées.

Différentes stratégies de gestion des DM peuvent être ainsi mise en place. Dans notre travail, nous avons envisagé trois stratégies afin de palier à ce problème.

- a) La méthode des sujets complets dit *Complete-case Analysis* qui consiste à ne faire porter l'analyse que sur les sujets sans DM.
- b) La méthode de la variable indicatrice dite *Indicator Method* où la ou les DM sont remplacées par une variable indicatrice [Jones ,1996].
- c) La méthode de l'imputation multiple proposée par Rubin [1987] dite *Multiple Imputation* qui est une procédure plus élaborée consistant à remplacer chaque valeur manquante par des valeurs plausibles.

- Imputation multiple

L'imputation multiple utilise la distribution des données observées afin d'estimer un ensemble de valeurs plausibles pour les DM. Les multiples ensembles de données imputées sont ensuite analysés à l'aide des procédures standards et les résultats produits sont par la suite combinés (poolés) afin de produire une estimation finale. L'hypothèse statistique majeure dans l'utilisation de l'imputation multiple est que les données doivent suivre une structure aléatoire.

Nous ne détaillerons ici que la méthode d'imputation que nous avons utilisée dans cette thèse, celle décrite par Van Buuren et coll. [1999] sous le nom de *Regression Switching* ou *Multiple Imputations by Chained Equations* (MICE). Cette méthode se base sur un algorithme de *Monte-Carlo Markov Chain* (MCMC) et fait une hypothèse sur la distribution des variables incomplètes conditionnellement aux autres variables du modèle d'imputation.

Soit un jeu de données défini par $Z = X, Y_1, Y_2, Y_3 \dots Y_k$ ou X est un vecteur de variables complètement observées et $(Y_1, Y_2, Y_3 \dots Y_k)$ un vecteur de variables incomplètes. Pour chaque variable Y_i une imputation initiale est réalisée pour chaque valeur manquante par tirage au sort dans la distribution marginale de Y_i (loi Normale pour les variables continues et Multinomiale pour les variables catégorielles). Par la suite les estimateurs des vecteurs de paramètres φ_i caractérisant les lois de distributions conditionnelles sont obtenus pour chaque variable Y_i observée par la régression (linéaire pour les variables continues, logistique pour les variables binaires et polytomique pour les variables à plus de 2 classes) de Y_i sur l'ensemble des autres variables $(X, Y_1 \dots Y_{i-1}, Y_{i+1} \dots Y_k)$.

On a : Y_1 la première variable comportant des données manquantes, l'imputation des valeurs manquantes suit les étapes suivantes :

- Estimation du vecteur des paramètres φ_1 par régression définissant la distribution $P(Y_1 | X, Y_2, \dots Y_i, \dots)$ où Y_1 est observée.
- Tirage d'un vecteur de paramètres φ_1 par tirage au sort dans la loi asymptotique de l'estimateur.

- Imputation des valeurs manquantes de Y_1 par tirage au sort dans la loi de distribution conditionnellement au vecteur des paramètres précédents et aux valeurs des variables utilisées dans le modèle d'imputation $P(Y_1|X, Y_2, \dots, Y_i, \varphi_1)$. Les nouvelles valeurs de Y_1 seront notées Y_{1*} .

Les trois étapes précédemment citées sont réalisées pour la seconde variable avec des données manquantes (notée Y_2) mais l'estimation du vecteur des coefficients φ_2 par régression prend en compte non plus Y_1 mais les valeurs Y_{1*} . La loi de distribution s'écrivant : $P(Y_2|X, Y_{1*}, \dots, Y_{i-1}, Y_i)$.

Ce processus est répété pour toutes les autres variables présentant des DM. Quand l'ensemble des variables est imputé, on parle de cycle ou itération. Le nombre de cycles nécessaire afin d'obtenir des résultats suffisamment stables est compris entre 5 et 20 selon la taille du jeu de données. Dans le cadre de cette thèse, nous avons fixés 20 cycles par imputation avec un nombre d'imputations de 5. Les inférences statistiques ont été par la suite réalisées selon les règles établies par Rubin [1987].

7. Interactions gène-environnement

Dans les études épidémiologiques, une interaction gène-environnement (G×E) est présente si le risque de survenue de la maladie (M) associé à l'exposition d'un facteur environnemental (E) diffère selon les génotypes (ou les allèles) des individus (G), ou inversement les risques associés aux différents génotypes G (ou les allèles) varient selon le statut d'exposition à E. Dans ces circonstances, le concept d'indépendance conditionnelle qui stipule que la relation entre deux facteurs demeure inchangée en stratifiant sur une troisième n'est plus valide.

De façon générale, la présence ou l'absence d'interaction peut être statistiquement quantifiée par un terme d'interaction mesurant l'écart par rapport à un modèle de risque multiplicatif ou additif. En termes de risque, il y a présence d'interaction multiplicative si l'effet conjoint des deux facteurs E et G est différent du produit des effets propres de E et G. Il y a présence

d'interaction additive si l'effet conjoint de E et G est différent de la somme des deux effets propres de E et G. La question du choix de l'échelle de risque (mesure) à adopter pour déterminer s'il y a interaction entre deux facteurs a été largement débattue dans la littérature [Kupper & Hogan, 1978; Ottman, 1996; Rothman et coll., 1980; Walter & Holford, 1978]. Cependant, Rothman et coll. [1980] indiquent que le choix de l'échelle de mesure dépend principalement de l'objectif de l'étude. Les auteurs recommandent ainsi d'utiliser une échelle additive si le but principal est de prédire le nombre de cas dans la population. S'il s'agit plutôt de mettre en évidence le rôle étiologique de ces facteurs dans la maladie, une échelle multiplicative est plus appropriée. Notre objectif se rapprochant d'une démarche à visée étiologique, nous avons retenu le modèle à l'échelle multiplicatif. En l'absence de réel consensus nous avons également décidé de mesurer le terme d'interaction dans un modèle additif.

L'ensemble des méthodologies employées sur l'estimation d'un effet conjoint entre un facteur génétique et un facteur environnemental est basé sur des extensions simples des modèles s'intéressant aux associations environnementales et génétiques (**Cf : Matériel & Méthode D.3**). Un terme d'interaction est inclus dans les régressions logistiques, ou une stratification supplémentaire est mise en place pour la modélisation log-linéaire.

Soit deux facteurs dichotomiques environnemental E et génétique G, noté E⁺ (E⁻) la présence (l'absence) d'exposition au facteur environnemental, et G⁺ (G⁻) la présence (l'absence) d'un caractère génétique, avec M⁺ le fait d'être malade et M⁻ d'être non malade.

En partant du groupe de référence, soit les sujets ayant les caractéristiques E⁻ et G⁻, il est possible d'estimer l'effet propre de E (OR_E), l'effet propre de G (OR_G) et l'effet lié à la présence simultanée de E et G (OR_{GE}). On a ainsi :

$$OR_E = \frac{P(E^+ | M^+, G^-) / P(E^- | M^+, G^-)}{P(E^+ | M^-, G^-) / P(E^- | M^-, G^-)}$$

$$OR_G = \frac{P(G^+ | M^+, E^-) / P(G^- | M^+, E^-)}{P(G^+ | M^-, E^-) / P(G^- | M^-, E^-)}$$

$$OR_{GE} = \frac{P(E^+, G^+ | M^+) / P(E^-, G^- | M^+)}{P(E^+, G^+ | M^-) / P(E^-, G^- | M^-)}$$

En absence d'interaction G×E, et sous l'hypothèse d'un modèle multiplicatif OR_{GE} est égale au produit des effets marginaux (propre) des deux facteurs soit $OR_{GE} = OR_G * OR_E$.

En présence d'une interaction G×E, et toujours sur l'hypothèse d'une échelle multiplicative, il est possible de déterminer la déviation par rapport à l'indépendance des effets des deux facteurs par un odds ratio d'interaction $OR_{interaction}$

$$OR_{interaction} = \frac{OR_{GE}}{OR_G * OR_E}$$

Sous l'hypothèse d'un modèle additif on a :

$$OR_{GE} = OR_G + OR_E - 1$$

$$OR_{interaction} = OR_{GE} - OR_G - OR_E + 1$$

Les IC 95% sont calculés selon la procédure usuelle de Wald. L'interaction peut être testée par un test du rapport de vraisemblance. Le modèle peut être étendu en considérant les effets de chaque génotype (homozygote sauvage, hétérozygote et homozygote variant) et/ou un facteur environnemental à plus de deux classes ou en continu. Le nombre de degré de liberté (ddl) du test d'interaction est alors adapté.

Dans le cadre de cette thèse, les résultats ont été présentés sous forme d'analyses stratifiées afin d'évaluer les effets d'interaction possibles entre l'exposition aux POPs et les polymorphismes aux estrogènes. L'interaction a été testée sous l'échelle multiplicative par le test du rapport de vraisemblance. Le ddl est égale à la différence de paramètres entre le modèle « *full* » comprenant le terme d'interaction et le modèle « *reduced* » sans le terme d'interaction.

V. RÉSULTATS

A. Exposition aux polluants organochlorés persistants et risque de survenue du cancer de la prostate

Travaux acceptés pour publication dans la revue *Environmental Health Perspective* sous le titre :

Associations of Plasma Concentrations of Dichlorodiphenyldichloroethylene and Polychlorinated Biphenyls with Prostate Cancer. A Case-Control Study in Guadeloupe (French West Indies)

Emeville E, Giusti A, Coumoul X, Thomé JP, Blanchet P, Multigner L.

Introduction

Les travaux antérieurs provenant de l'étude KARUPROSTATE en Guadeloupe ont montré que l'exposition au chlordécone était associée de manière significative à un risque augmenté de survenue du CaP [Multigner et coll., 2010]. L'exposition à un polluant environnemental présentant des propriétés hormonales, estrogéniques dans le cas d'espèce, était positivement associée à la survenue de la maladie. Par ailleurs, les travaux menés dans d'autres territoires et s'adressant à d'autres POPs et présentant des propriétés hormonales, tel que le DDE ou les PCBs universellement répandus dans le Monde, et au risque de survenue du CaP n'ont pas abouti à des conclusions solides (**Cf : Introduction B.7.9**).

L'étude présentée ci-après a eu comme objectif d'estimer le risque entraîné par l'exposition à des POPs, autres que le chlordécone, dans la survenue du CaP en partant des données issues de l'étude KARUPROSTATE.

Nous avons comparé 576 cas de CaP à 655 témoins sans CaP. L'exposition aux POPs a été évaluée par la mesure de leurs concentrations dans le sang obtenu à l'occasion du diagnostic des cas et de l'inclusion des témoins. Les analyses statistiques visant à mesurer l'association entre l'exposition aux polluants et le risque de survenue du CaP ont été limitées aux polluants dont le taux de détection analytique était supérieur à 80 %. Les PCBs étant, comme attendu, fortement corrélés entre eux, les analyses statistiques se sont focalisées sur le plus fréquent d'entre eux, le PCB 153.

Les associations ont été estimées à l'aide de la régression logistique avec prise en compte des facteurs de confusion. Les facteurs de confusion ont été identifiés sur la base de leurs association avec l'exposition d'une part et avec la maladie d'autre part en utilisant un seuil $(p) < 0,05$. Face aux données manquantes, trois stratégies ont été employées : a) analyses restreints aux cas complets, b) imputation par variable indicatrice et c) imputation multiple (**Cf : Matériel & Méthodes D.6.2**). Des analyses de sensibilité ont été réalisées en incluant ou excluant des covariables formellement non confondantes, ou en excluant de la population d'étude les sujets partageant une caractéristique

identifiée comme pouvant influencer le sens ou l'intensité des associations. Nous avons également employé la régression polytomique pour étudier l'association entre exposition aux POPs et le risque de survenue du CaP en fonction des caractéristiques anatomopathologiques (score de Gleason) et cliniques (stade clinique) des cas et considérés comme des indicateurs de l'agressivité de la maladie. Nous avons également ré-analysée l'association entre l'exposition au chlordécone et risque de CaP en introduisant une procédure d'imputation multiple pour la gestion des données manquantes et en prenant en compte les autres polluants (DDE, PCB 153). Ces deux aspects n'avaient pu être pris en considération dans la publication antérieure rapportant l'association positive entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du CaP [Multigner et coll., 2010].

**Associations of Plasma Concentrations of
Dichlorodiphenyldichloroethylene and Polychlorinated
Biphenyls with Prostate Cancer: A Case–Control Study
in Guadeloupe (French West Indies)**

**Elise Emeville, Arnaud Giusti, Xavier Coumoul,
Jean-Pierre Thomé, Pascal Blanchet, and Luc Multigner**

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408407>

Received: 12 March 2014

Accepted: 19 November 2014

Advance Publication: 21 November 2014

This article will be available in its final, 508-conformant form 2–4 months after Advance Publication. If you require assistance accessing this article before then, please contact [Dorothy L. Ritter](#), *EHP* Web Editor. *EHP* will provide an accessible version within 3 working days of request.

**Associations of Plasma Concentrations of
Dichlorodiphenyldichloroethylene and Polychlorinated Biphenyls
with Prostate Cancer: A Case–Control Study in Guadeloupe
(French West Indies)**

Elise Emeville,^{1,2} Arnaud Giusti,³ Xavier Coumoul,^{4,5} Jean-Pierre Thomé,³ Pascal Blanchet,^{1,6}
and Luc Multigner^{1,2}

¹Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), UMR 1085, IRSET, Pointe à Pitre, Guadeloupe, France; ²Université de Rennes 1, Rennes, France; ³Center for Analytical Research and Technology, Liege University, Liege, Belgium; ⁴Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), UMR-S 747, Toxicologie Pharmacologie et Signalisation Cellulaire, Paris, France; ⁵Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France; ⁶Service d'Urologie, Centre Hospitalier Universitaire Guadeloupe, Abymes, Guadeloupe, France

Address correspondence to Luc Multigner, Inserm U1085 – IRSET, Faculté de Médecine, Campus de Fouillole, BP145, 97154 Pointe à Pitre Cedex, Guadeloupe, French West Indies. Telephone: + 590 690 73 02 82. E-mail: luc.multigner@inserm.fr

Running head: DDE and PCB153 exposure and prostate cancer

Acknowledgments: This work was supported by the French National Health Directorate. E Emeville is supported by a Ph.D. fellowship from the Ligue Nationale Contre le Cancer. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing financial interests: The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract

Background: Long-term exposure to persistent pollutants with hormonal properties (endocrine-disrupting chemicals, EDCs) may contribute to the risk of prostate cancer (PCa). However, epidemiological evidence remains limited.

Objectives: We investigated the relationship between PCa and plasma concentrations of universally widespread pollutants, in particular p,p'-dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) and the non-dioxin like polychlorinated biphenyl congener 153 (PCB153).

Methods and Findings: We evaluated before treatment 576 men with newly diagnosed PCa and 655 controls in Guadeloupe (French West Indies). Exposure was analyzed according to case-control status. Associations were assessed by unconditional logistic regression analysis, controlling for confounding factors. Missing data were handled by multiple imputation. We estimated a significant positive association between DDE and PCa (adjusted odds ratio [OR] 1.53; 95% CI 1.02, 2.30 for the highest versus lowest quintile of exposure; $P_{\text{Trend}} = 0.01$). PCB153 was inversely associated with PCa (OR 0.30; 95% CI 0.19, 0.47 for the highest versus lowest quintile of exposure values; $P_{\text{Trend}} < 0.001$). Also, PCB153 was more strongly associated to low-grade than high grade PCa.

Conclusions: Associations of PCa with DDE and PCB153 were in opposite directions. This may reflect differences in the mechanisms of action of these EDCs, and although our findings need to be replicated in other populations, they are consistent with complex effects of EDCs on human health.

Introduction

Prostate cancer (PCa) is the second most common non-cutaneous cancer among men worldwide and the leading non-cutaneous cancer among men in developed countries (Center et al. 2012). Little is known about the risk factors associated with this cancer: advancing age, ethnic origins, and a family history of PCa are the only established risk factors (Damber 2008; Hsing and Chokkalingam 2006). Many lifestyle-related risk factors, including westernization of eating habits and environmental chemical pollution, have been implicated, but their true roles in the etiology of PCa remain unclear (Damber 2008; Hsing and Chokkalingam 2006).

The effects of exposure to synthetic chemicals with hormonal properties in the environment, also called endocrine disruptors (EDCs), on prostate cancer development are also matters of debate (Diamanti-Kandarakis et al. 2009; Prins 2008; WHO 2013). Models of PCa are not available for regulatory testing. This makes the identification of prostatic hormonal carcinogens very difficult and forces researchers to rely on epidemiological studies. However, epidemiological evidence remains limited (Soto and Sonnenschein 2010).

Persistent organic pollutants, including p,p'-dichlorodiphenyldichloroethene (DDE, the major and most stable metabolite of dichlorodiphenyltrichloroethane, DDT) and Polychlorinated biphenyls (PCBs), have attracted attention because of their widespread presence both in the environment and in human beings, and their ability to interfere with hormone-regulated processes (Kelce et al. 1995; Plísková et al. 2005). Several epidemiological studies have investigated relationships between human exposure to DDE and PCBs, determined by blood measurement, and PCa, but most of them found no association (Aronson et al. 2010; Ritchie et al. 2003, 2005; Sawada et al. 2010). One study in U.S. that included 65 PCa cases and 1920

noncases reported a positive but not significant association with prevalent prostate cancer risk (Xu et al. 2010).

In a population-based case-control study of incident PCa patients and control subjects in the general population in Guadeloupe (French West Indies), environmental exposure to the estrogenic insecticide chlordecone was positively associated with PCa (Multigner et al. 2010). Here, we report continuation of this study with a more detailed investigation of associations of DDE and PCBs with PCa.

Methods

Study population

This study took place in Guadeloupe (French West Indies), a Caribbean archipelago, where most of the inhabitants are of African descent. The study included 709 consecutive incident cases of histologically confirmed PCa and 723 controls without PCa. Details of the selection of cases and controls have been described elsewhere (Multigner et al. 2010). Briefly, cases patients were recruited among subjects attending public and private urology clinics with 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 in the program. Consecutive men aged 45 or older were then invited to participate as controls in our case-control study of PCa, with selection according to the approximate age distribution of PCa diagnosis in Guadeloupe. 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, and no hormone

treatments or use of any other drugs known to influence the hypothalamic-pituitary-gonadal-adrenal axis (including inhibitors of 5α -reductase). 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 without clinical evidence of PCa (Morgan et al. 1996). Trained nurses obtained information for both patients and controls. Case patients were interviewed within two months of diagnosis, prior to receiving any kind of treatment. All subjects were interviewed in person to obtain information about their age (years), Caribbean origin (French West Indies, Haiti or Dominica), education (primary, secondary, high school and higher), weight and height allowing the calculation of body mass index (BMI, kg/m^2), waist and hip circumference allowing the calculation of waist-to-hip-ratio (≤ 0.95 , > 0.95), smoking (never, former or current), alcohol consumption (never, former or current), diabetes type 2 (no, yes), past residence in Western countries (no, yes), history of PSA screening (within the last 5 years: no, yes), and family history of PCa (first degree relatives: no, yes, not known). Participants were also asked to provide a blood sample between 8.00 and 10.00 a.m. after overnight fasting. The study was approved by the Guadeloupean ethics committee for studies involving human subjects. Each participant provided written informed consent.

Laboratory assays

A high-resolution gas chromatograph (Thermo Quest Trace 2000, Milan, Italy) equipped with a Ni63 electron capture detection system was used to determine the serum concentrations of twenty-four PCB congeners (International Union of Pure and Applied Chemistry number): six dioxin-like (77, 105, 118, 126, 156, and 169) and eighteen non-dioxin like (18, 28, 52, 101, 110, 128, 138, 143, 149, 153, 170, 180, 183, 187, 194, 195, 206, and 209); *p,p'*-DDT, *p,p'*-dichlorodiphenyldichloroethane (DDD) and *p,p'*-DDE; the α , β , and γ isomers of

hexachlorocyclohexane (HCH) and chlordecone. The limit of detection (LD) was 0.05 µg/L for all organochlorine compounds except chlordecone (0.06 µg/L). Detailed information about sampling, analysis, and quality assurance and control has been provided elsewhere (Debier et al. 2003; Multigner et al. 2010). Plasma total cholesterol and total triglyceride concentrations were determined enzymatically (DiaSys Diagnostic Systems GmbH; Holzheim, Germany) and total lipid concentration was calculated as previously described (Bernet et al. 2007).

Statistical analysis

We restricted our analysis to chemicals detected at a rate of more than 80 % (DDE, PCB congeners 138, 153 and 180, and chlordecone) (Table 1). Correlations between concentrations of the frequently detected pollutants were explored by Spearman's rank correlation analysis (see Supplemental Material, Table S1). The concentrations of the various PCBs were highly correlated (Spearman's $\rho \geq 0.76$, all p -values < 0.001), so we restricted further analysis to PCB153.

The odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CIs) for the association between PCa and organochlorines according to category of exposure were estimated using unconditional logistic regression. Organochlorines were categorized into quintiles according to the distribution in control subjects. Exposure levels equal to or below the LD were included in the first (lowest) quintile.

Potential confounders were included as covariates in logistic models if they predicted case status (Table 2) and exposure (Supplemental Material, Table S2) with $p \leq 0.05$. We also adjusted all models for total lipids (g/L), rather than modeling concentrations of the fat-soluble exposure of interest on a per-unit serum-lipid basis, as the latter approach may be prone to bias (Porta et al.

2009). For each exposure, we also considered the other contaminants as potential confounders. Spearman's rank correlation coefficients between chlordecone and DDE concentrations and between chlordecone and PCB153 concentrations were low ($\rho = 0.05$ and 0.07 in controls and 0.04 and 0.07 in cases, respectively; Supplemental Material, Table S1). Consequently, chlordecone was not considered as confounder. Next, models of DDE as the primary exposure were adjusted for age (log linearity of age was not achieved and therefore age was categorized as quartiles according to the age distribution of the controls), waist to hip ratio, type 2 diabetes, alcohol, total lipids and PCB153 (quintiles). Models of PCB153 as the exposure were adjusted for the same covariates, plus Caribbean origin and past residence in a Western country, and DDE (quintiles). Sensitivity analyses were conducted including additional adjustment for BMI, PSA screening history, family history of PCa, and chlordecone. Additional sensitivity analyses were realized excluding any subject ($n = 199$), control or case, with a prediagnostic BMI < 18.5 or ≥ 30 . Missing data for covariates varied from none to 2 (0.2%) for past residence in Western countries and for PSA screening history, 8 (0.6%) for smoking, 20 (1.6%) for alcohol, 27 (2.2%) for family history of PCa, 30 (2.4%) for education, 34 (2.8%) for diabetes, 37 (3.0%) for BMI, and 219 (17.8%) for waist-to-hip-ratio. Missing data were handled by multiple imputations according to the methodology described by Rubin (1987) and Little & Rubin (1987) using chained equations (MICE) (Van Buuren et al. 1999; White et al. 2009). For the imputation procedure, we included the following characteristics: age, Caribbean origin, education, weight, height, waist and hip circumference, smoking, alcohol, diabetes, PSA screening history, family history of PCa, past residence in Western countries, total plasma lipids, all organochlorines, and case - control status. A total of five imputed datasets were generated using 20 cycles per imputation, and the main analyses were repeated using the imputed data. In addition, we performed sensitivity

analyses substituting missing data with a missing value indicator variable, and by doing with complete case analyses restricted to participants with known values of all covariates. Tests for trends were performed by modeling categorical exposures as ordinal variables after assigning median values to each exposure category.

We considered possible interactions between organochlorine exposure and covariates in relation to PCa. The cross-product of covariates (BMI < 25 or ≥ 25 kg/m²; waist-to-hip-ratio ≤ 0.95 or > 0.95 ; smoking, never versus former or current; alcohol consumption, never versus former or current; diabetes type 2, yes, no; past residence in Western countries, yes, no; history of PSA screening, yes, no) and exposures (quintiles) were introduced in the logistic model. Subjects with missing values for the factors of interest were excluded from these analyses. We adjusted for the same covariates as the main model for each exposure. Consistent with the recommendations of Seaman et al. (2012), these analyses were restricted to participants with known values of all covariates. The P value for interaction was calculated by the likelihood ratio test comparing the log-likelihood for the model with the interaction terms to the log-likelihood for the model without the interaction term. Interactions with a p-value for the cross-term product ≤ 0.20 were further assessed with stratified analyses.

Polytomous logistic regressions models were used to estimate associations between exposures and case subgroups (versus controls) according to grade (Low grade: Gleason score < 7 or $3+4$; High grade: Gleason score $4+3$ or > 7) and clinical stage at diagnosis (Tumour, Nodes, Metastases; localized stage: T1c or T2 and N0 and M0; advanced stage: T3 or T4, or N+ or M+). Exposures were categorized into tertiles according to the distribution in control subjects for these analyses.

Using previously published data (Multigner et al. 2010), we reanalyzed the association between chlordecone exposure and PCa among participants included in the present analysis, with additional adjustment for plasma DDE and PCB153. After analysis of quality control samples consisting of human plasma spiked with a series of concentrations of chlordecone, we defined the LD for plasma chlordecone concentrations as 0.06 µg/L, rather than using an LD of 0.25 µg/L, as in our previous analysis (Multigner et al. 2010).

SAS software version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina) was used for analyses; all tests were two-sided, and P values <0.05 were considered statistically significant.

Results

The results presented here were obtained from a study population comprising 576 of the 709 eligible PCa cases and 655 of the eligible 722 controls, from whom we were able to obtain blood samples and measure plasma organochlorine concentrations. The baseline characteristics of the study population are summarized in Table 2.

The adjusted OR was 1.53 (95% CI 1.02, 2.30) for men in the highest quintile of DDE concentration compared with men in the lowest quintile (Table 3). The relationship between exposure and PCa was significant ($P_{\text{Trend}} = 0.01$). This overall trend seems to be mainly driven by the OR for the highest versus lowest quintiles, as the other ORs were close to null. Results of sensitivity analyses were comparable to the primary analysis when missing data were modeled using missing value indicator categories; when we performed complete case analyses; and when BMI, PSA screening history, family history of PCa, or chlordecone exposure were included in the full model (Supplemental Material, Table S3). Excluding subjects with BMI <18.5 and ≥ 30

resulted in a slight decrease in the OR (1.43, 95%CI 0.93, 2.20) but the trend across exposure categories remained significant ($P_{\text{Trend}} = 0.04$) (Supplemental Material, Table S3).

Contrary to what was observed for DDE, adjusted ORs relative to the lowest quintile of PCB 153 concentration all were significantly below 1 (OR = 0.30; 95% CI 0.19, 0.47 for the highest versus lowest quintile) (Table 3). The overall trend for the association across exposure categories was significant ($P_{\text{Trend}} < 0.001$). In sensitivity analyses, associations were comparable when missing data were modeled using missing value indicator categories; when restricted to a complete case analysis; and when additionally adjusted for BMI, PSA screening history, family history of PCa, or chlordecone exposure (Supplemental Material, Table S4). Also, exclusion of subjects with BMI < 18.5 and ≥ 30 did not greatly affect the ORs (Supplemental Material, Table S4).

We did not find any evidence of effect modification (interaction p-values > 0.2 , data not shown) with the exception of family history of PCa and PCB153 exposure (Supplemental Material, Table S5). Associations between PCB153 exposure and PCa were stronger in men without a family history of PCa, and the interaction terms, although not significant, were ≤ 0.10 for the three highest quintiles of exposure.

Our next analyses considered clinical characteristics. The adjusted OR for cases with high grade Gleason score was 1.92 (95% CI 1.04, 3.54) for men in the highest tertile relative to men in the lowest tertile of DDE concentration (Table 4), but this was not significantly different from the corresponding OR value for cases with low grade ($P_{\text{Heterogeneity}} = 0.13$). For PCB153, a significant inverse association was observed among cases with low grade Gleason score (OR 0.35, 95% CI 0.25, 0.51) for men in the highest tertile relative to men in the lowest tertile (Table 4); this was

significantly different to what was observed for cases with high grade ($P_{\text{Heterogeneity}} = 0.04$). No significant differences were observed between localized and advanced stage of PCa for either DDE or PCB153 exposure.

Finally, we reanalyzed the association between chlordecone exposure and PCa: the OR was 1.65 (95% CI 1.09, 2.48, $P_{\text{Trend}} = 0.01$) for men in the highest quintile compared with men in the lowest quintile (Supplemental Material, Table S6). Comparable results were observed if DDE or PCB153 concentrations were included in the full model (OR 1.64, 95% CI 1.09, 2.47; $P_{\text{Trend}} = 0.01$, and OR 1.70, 95% CI 1.12, 2.56, $P_{\text{Trend}} = 0.008$, respectively) (Supplemental Material, Table S6).

Discussion

In our study population, the highest quintile of exposure to DDE, evaluated by determining plasma p,p'-DDE concentrations, was positively associated with incident PCa. By contrast, plasma PCB153 was inversely associated with PCa, with significant negative associations for all quintiles above the reference level, and the strongest association with the highest quintile.

These results were obtained by studying a population with plasma concentrations consistent with the range of background environmental levels currently found in US populations of similar age (CDC, 2009). The median value for plasma-lipid-adjusted DDE (0.38 $\mu\text{g/g}$) and PCB153 (0.15 $\mu\text{g/g}$) in our control population was, for DDE, in the same range as (0.27-0.94 $\mu\text{g/g}$) and, for PCB153, slightly higher than (0.04-0.09 $\mu\text{g/g}$) those in control populations in other studies investigating the relationships between these pollutants, determined by blood measurement, and PCa (Aronson et al. 2010; Ritchie et al. 2003, 2005; Sawada et al. 2010; Xu et al. 2010). In the French West Indies, DDT has not been extensively used in agricultural supplies or for disease

vector control. In addition, this territory has had only very limited industrial activities involving significant use or emission of PCBs. Consequently, exposure to these chemical pollutants is likely to be associated with background contamination of the food chain.

To our knowledge, this is the largest study to have investigated associations of DDE and PCBs with PCa based on biological measurements of exposure. Other strengths of this study include its population-based design, the consideration of co-exposure to other organochlorine compounds [and in particular chlordecone which has been found previously to be associated with the risk of PCa (Multigner et al. 2010)], case evaluation and exposure measurement within two months of diagnosis and before treatment, and using multiple imputation to handle missing data.

Our study also suffers some limitations inherent to the case – control design. Factors potentially generating bias must be considered, particularly those relating to differential errors in the measurement of disease or exposure. Case identification was based on unambiguous histological criteria and controls were also selected on the basis of strict criteria, such as normal findings on digital rectal examination and PSA in the normal range for age, taking into account the ethnic background of the population.

The use of DDT and PCBs spread worldwide around the middle of the 20th century, so the study population has probably been exposed to these chemicals or their metabolites throughout much of their lifetimes. Single determinations of plasma organochlorine concentration provide an accurate reflection of the load of this compound in the body and are commonly used as an effective way to determine the extent of chronic exposure to these chemicals. However, questions have been raised about whether a single blood determination of persistent chemicals at the time of cancer diagnosis is a reliable indicator representing lifetime exposure, particularly for

breast cancer (Verner et al. 2011). Nevertheless, unlike women, men are not subject to the mobilization of fat-soluble chemicals during pregnancy or breastfeeding that can significantly alter the pollutant load of the whole body. Any previous weight loss or gain, particularly if substantial, may modify the blood concentration of these pollutants. Unfortunately, we did not collect data for our study population about the gain or loss of body weight during adulthood. To overcome, albeit only in part, this lack of information, we performed a sensitivity analysis by excluding subjects who were underweight or obese: these individuals were, perhaps, the most likely to have changed weight significantly since the beginning of adulthood.

Few studies have investigated relationships between human exposure to DDE and PCBs, determined by blood measurement, and PCa, but all were inconclusive (Aronson et al. 2010; Ritchie et al. 2003, 2005; Sawada et al. 2010; Xu et al. 2010). Nevertheless, Xu et al (2010) reported that ORs for the second and third tertiles of DDE exposure were 2.05 (95% CI, 0.76-5.5) and 2.64 (95% CI 0.92-7.57), respectively. Non-significant inverse associations have been reported between PCBs and PCa in a Canadian case-control study (Aronson et al. 2010) and in a Japanese nested case-control study specifically addressing advanced stage PCa (Sawada et al. 2010). An ecological study in Eastern Slovakia reported a lower incidence of PCa in a district with extensive environmental contamination from a former PCB production site and where residents presented high concentrations of PCBs in blood levels than in a district without any history of PCB production and where residents had low blood concentrations of PCBs (Pavuk et al. 2004).

We investigated whether DDE or PCB153 exposure were associated with PCa aggressiveness. Gleason score and clinical stage at diagnosis are powerful predictors of the aggressiveness of PCa. In particular, patients with high grade Gleason scores have lower metastasis free-survival

and higher PCa-specific mortality. PCB153 exposure appeared to be negatively associated with low grade Gleason score. Screening procedures may introduce distortions in the associations observed between exposures of interest and cancer outcomes if fewer cases would have been included in the absence of screening (Weiss 2003). In our study population, the prevalence of PSA screening among PCa cases with low grade Gleason Score was 76.7% but among PCa cases with high grade, it was only 10%. Also, we found that additional adjustment for PSA screening did not change the risk estimates (data not shown). These various observations suggest that PCB153 exposure may truly decrease the occurrence of low grade PCa without changing the occurrence of high grade forms. Some authors (Koutros et al. 2013) have suggested that the different associations between chemical exposures (i.e. pesticides) and PCa aggressiveness may be consequences of different roles of such exposures in the prostatic carcinogenesis (for example, earlier initiation stage versus prostate cancer progression). However, it has not been established that non aggressive and aggressive forms of PCa are etiologically and pathogenically similar.

Finally, we found that the negative association between PCB153 and PCa was stronger among subjects without a family history of PCa than among those with such a family history. Because the interaction terms were not strictly significant and number of cases with a family history of PCa was very small, these results should be interpreted with caution. This result differs with those reported for various other organochlorine or pesticide exposures: increased risks have been observed among subjects with a family history of PCa, possibly due to genetic susceptibility (Alavanja et al. 2003; Christensen et al. 2010; Lynch et al. 2009; Mahajan et al. 2006; Multigner et al. 2010). Overall, exposure to PCB153 appears to be inversely associated with less aggressive prostate cancer and tends to be most strongly associated among subjects without a family history

of PCa; such patients have a better prognosis than those with a family history (Kupelian et al. 2006).

Mainly on the basis of data from animal experiments, the International Agency for Research on Cancer currently classifies DDT as “possibly carcinogenic to humans” and PCBs (because of their positive association with melanoma in humans) as “probably carcinogenic to humans” (IARC 1991). Both are classified as “reasonably anticipated to be human carcinogens” by the US National Toxicology Program (US NTP 2014). Thus, the observation from this study that PCa is positively associated with DDE, and negatively associated with PCB153 is unexpected; however, these findings may reflect differences in the hormonal properties of DDE and PCB153 and their effects on prostate development, as discussed below.

DDE displays anti-androgenic effects *in vivo*, as assessed from changes in the weights of androgen-responsive tissues (Owens et al. 2007). These effects are probably mediated by competitive binding to the androgen receptor (AR) and/or inhibition of AR-dependent gene expression (Kelce et al. 1995; 1997). In adult healthy subjects without PCa, DDE exposure is negatively associated with serum concentration of dihydrotestosterone (Emeville et al. 2013) suggesting that DDE could also indirectly affect androgen signaling. However, DDE, like many other EDCs, has mixed actions on different members of the steroid receptor superfamily. DDE also exerts agonistic activity on estrogen receptor alpha (ER α) (Li et al (2008). ER α mediates adverse effects of estrogen on the prostate, including aberrant proliferation, inflammation, and malignancy (Ellem & Risbridger 2009). It is therefore difficult to predict the net effect of DDE on the prostate given potential effects on both AR and ER α (Carruba 2007; Ellem & Risbridger 2010).

Unlike dioxin-like PCBs, non-dioxin-like PCBs, which are the most common prevalent PCBs in the environment (McFarland and Clarke 1989), do not interact substantially with the aryl hydrocarbon receptor and may act through different pathways, such as steroid hormone signaling (Cooke et al. 2001). Experimental studies using various animal models have shown that PCB153, the PCB congener most commonly found in animal and human tissues, due to its high persistence and low environmental degradability (Safe 1993) has pro-estrogenic activities (Cooke et al. 2001; Dickerson et al. 2011; Hansen 1998). However, PCBs have also been reported to be anti-estrogenic in both reporter gene and MCF-7 cell proliferation assays (Plísková et al. 2005) and to decrease ER-mediated activity in ER-CALUX bioassays (Oh et al. 2007). Thus, the actions of non-dioxin-like PCBs on ER pathways are complex and depend on the ER subtypes that are being activated or antagonized. Moreover, the non-genomic ER pathways should also be considered. In MCF-7 cells, PCB153 induces the mitogen-activated protein kinase involved in the extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 signaling pathways (Radice et al. 2008). Several isothiocyanates from cruciferous vegetables and polyphenols from green or black tea inhibits human PCa cell proliferation (Gupta et al. 2001; Melchini et al. 2013). Interestingly, the antiproliferative effects of these substances seem to be mediated by ERK1/2 phosphorylation (Siddiqui et al, 2004; Melchini et al. 2013). In summary, the modes of action of DDE and ndl PCBs need to be investigated, particularly as involves all the various steroid receptor pathways to improve our understanding of their involvement in the proliferation or inhibition of PCa cells.

More than twenty years after the endocrine disruption concept first emerged (Colborn et al. 1993), this issue is still the subject of debate (Bergman et al. 2013; Dietrich et al. 2013; Gore et al. 2013). For instance, it has been reported that some EDCs have unexpected and potent effects

at very low doses and/or do not generate the standard monotonic dose response curves seen for other types of compounds (Fagin 2012). Whether the interplay between different receptor mechanisms can generate unusual dose-response relationships and/or explains the associations we estimated for PCB153 remains to be elucidated.

Caution is required in the interpretation of our findings. The possibility that our findings were confounded by unmeasured exposures or could be explained by reverse causality cannot be excluded. However, the possible influence, if any, of PCa on organochlorine concentrations in blood remains to be studied, and nothing is known about any underlying mechanism. Also, we cannot exclude the possibility that our findings, particularly for PCBs, may have resulted from selection bias associated with uncontrolled or unmeasured common causes of competing outcomes of PCB-related diseases and PCa (Thompson et al. 2013).

Conclusions

In our study population of men of African descent from the French West Indies, DDE exposure was positively associated with PCa whereas PCB153 exposure was negatively associated with PCa. PCB153 exposure was also inversely associated with less aggressive forms of the disease. These contrasting associations may be related to the different and sometimes multiple modes of hormonal action attributed to these two classes of pollutants. Our findings add complexity to the already controversial issue of EDCs and their suspected effects on human health. Replication of these observations in other populations, and mechanistic studies, are needed before any causal link can be established.

References

- Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF et al. 2003. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol* 157:800-814.
- Aronson KJ, Wilson JW, Hamel M, Diarsvitri W, Fan W, Woolcott C et al. 2010. Plasma organochlorine levels and prostate cancer risk. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 20:434-445.
- Bergman Å, Andersson AM, Becher G, van den Berg M, Blumberg B, Bjerregaard P et al. 2013. Science and policy on endocrine disrupters must not be mixed: a reply to a "common sense" intervention by toxicology journal editors. *Environ Health* 12:69
- Bernert JT, Turner WE, Patterson DG Jr, Needham LL. 2007. Calculation of serum "total lipid" concentrations for the adjustment of persistent organohalogen toxicant measurements in human samples. *Chemosphere* 68:824-831.
- Carruba G. 2007. Estrogen and prostate cancer: an eclipsed truth in an androgen-dominated scenario. *Cell Biochem* 102: 899-911.
- Christensen CH, Platz EA, Andreotti G, Blair A, Hoppin JA, Koutros S, et al. 2010. Coumaphos exposure and incident cancer among male participants in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Health Perspect* 118:92-96.
- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O et al. 2012. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 61:1079-1092
- CDC [Centers for Disease Control and Prevention]. 2009. Fourth Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Available: <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf> [accessed 11 November 2014].
- Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. 1993. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 101:378-384
- Cooke PS, Sato T, Buchanan DL. 2001. Disruption of steroid hormone signaling by PCBs. In: recent Advances in Environmental Toxicology and Health effects (Robertson LW, Hansen LG, eds). Lexington, KY: University press of Kentucky, 257-263.
- Damber JE, Aus G. 2008. Prostate cancer. *Lancet* 371:1710-1721.

- Debier C, Pomeroy PP, Dupont C, Joiris C, Comblin V, Le Boulengé E et al. 2003. Quantitative dynamics of PCB transfer from mother to pup during lactation in UK grey seals *Halichoerus grypus*. *Mar Ecol Prog Ser* 247:237–248.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM et al. 2009. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 30:293-342.
- Dickerson SM, Cunningham SL, Patisaul HB, Woller MJ, Gore AC. 2011. Endocrine disruption of brain sexual differentiation by developmental PCB exposure. *Endocrinology* 152:581-594.
- Dietrich DR, Aulock Sv, Marquardt H, Blaauboer B, Dekant W, Kehrer J, et al. 2013. Scientifically unfounded precaution drives European Commission's recommendations on EDC regulation, while defying common sense, well-established science and risk assessment principles. *Chem Biol Interact* 205:A1-5.
- Ellem SJ, Risbridger GP. 2009. The dual, opposing roles of estrogen in the prostate. *Ann N Y Acad Sci* 1155: 174-186.
- Ellem SJ, Risbridger GP. 2010. Aromatase and regulating the estrogen:androgen ratio in the prostate gland. *J Steroid Biochem Mol Biol* 118: 246-251.
- Emeville E, Giton F, Giusti A, Oliva A, Fiet J, Thomé JP et al. 2013. Persistent organochlorine pollutants with endocrine activity and blood steroid hormone levels in middle-aged men. *PLoS One* 8:e66460.
- Fagin D. The learning curve. 2012. *Nature* 490:462-465
- Gore AC, Balthazart J, Bikle D, Carpenter DO, Crews D, Czernichow P et al. 2013. Policy decisions on endocrine disruptors should be based on science across disciplines: a response to Dietrich et al. *Endocrinology* 154:3957-3960.
- Gupta S, Hastak K, Ahmad N, Lewin JS, Mukhtar H. 2001. Inhibition of prostate carcinogenesis in TRAMP mice by oral infusion of green tea polyphenols. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 10350-10355.
- Hansen LG. 1998. Stepping backward to improve assessment of PCB congener toxicities. *Environ Health Perspect* 106 S1:171-89.
- Hsing AW, Chokkalingam AP. 2006. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci* 11:1388-1413.

- IARC [International Agency for Research on Cancer]. 1991. Working group on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 53. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 179–250
- Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM. 1995. Persistent DDT metabolite pp'-DDE is a potent androgen antagonist. *Nature* 376:581-585.
- Kelce WR, Lambright CR, Gray LE Jr, Roberts KP. 1997. Vinclozolin and p,p'-DDE alter androgen-dependent gene expression: in vivo confirmation of an androgen receptor-mediated mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol* 142:192-200.
- Koutros S, Beane Freeman LE, Lubin JH, Heltshe SL, Andreotti G, Barry KH, et al. 2013. Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 177:59-74.
- Kupelian PA, Reddy CA, Reuther AM, Mahadevan A, Ciezki JP, Klein EA. 2006. Aggressiveness of Familial Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 24: 3445-3450.
- Li J, Li N, Ma M, Giesy JP, Wang Z. 2008. In vitro profiling of the endocrine disrupting potency of organochlorine pesticides. *Toxicol Lett* 183:65-71.
- Little RJA, Rubin DB. 1987. *Statistical Analysis with Missing Data*. New York, NY: John Wiley & Sons.
- Lynch SM, Mahajan R, Beane Freeman LE, Hoppin JA, Alavanja MC. 2009. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Res* 109:860-868.
- Mahajan R, Bonner MR, Hoppin JA, Alavanja MC. 2006. Phorate exposure and incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 114:1205-1209.
- McFarland VA, Clarke JU. 1989. Environmental occurrence, abundance, and potential toxicity of polychlorinated biphenyl congeners: considerations for a congener-specific analysis. *Environ Health Perspect* 81:225-329.
- Melchini A, Traka MH, Catania S, Miceli N, Taviano MF, Maimone P et al. 2013. Antiproliferative activity of the dietary isothiocyanate erucin, a bioactive compound from cruciferous vegetables, on human prostate cancer cells. *Nutr Cancer* 65:132-138.

- Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. 1996. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 335:304-310.
- Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S et al. 2010. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 28:3457-3462.
- Oh SM, Ryu BT, Lee SK, Chung KH. 2007. Antiestrogenic potentials of ortho-PCB congeners by single or complex exposure. *Arch Pharm Res* 30:199-209.
- Owens W, Gray LE, Zeiger E, Walker M, Yamasaki K, Ashby J et al. 2007. The OECD program to validate the rat Hershberger bioassay to screen compounds for in vivo androgen and antiandrogen responses: phase 2 dose-response studies. *Environ Health Perspect* 115:671-678.
- Pavuk M, Cerhan JR, Lynch CF, Schechter A, Petrik J, Chovancova J et al. 2004. Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. *Chemosphere* 54:1509-1520.
- Plisková M, Vondráček J, Canton RF, Nera J, Kocan A, Petrik J et al. 2005. Impact of polychlorinated biphenyls contamination on estrogenic activity in human male serum. *Environ Health Perspect* 113:1277-1284
- Porta M, Jarrod M, López T, Pumarega J, Puigdomènech E, Marco E et al. 2009. Correcting serum concentrations of organochlorine compounds by lipids: alternatives to the organochlorine/total lipids ratio. *Environ Int* 35:1080-1085.
- Prins GS. 2008. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. *Endocr Relat Cancer* 15:649-656.
- Radice S, Chiesara E, Fucile S, Marabini L. 2008. Different effects of PCB101, PCB118, PCB138 and PCB153 alone or mixed in MCF-7 breast cancer cells. *Food Chem Toxicol* 46:2561-2567.
- Ritchie JM, Vial SL, Fuortes LJ, Guo H, Reedy VE, Smith EM. 2003. Organochlorines and risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med* 45:692-702.
- Ritchie JM, Vial SL, Fuortes LJ, Robertson LW, Guo H, Reedy VE et al. 2005. Comparison of proposed frameworks for grouping polychlorinated biphenyl congener data applied to a case-control pilot study of prostate cancer. *Environ Res* 98:104-113.
- Rubin DB. 1987. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.

- Safe S. 1993. Toxicology, structure-function relationship, and human and environmental health impacts of polychlorinated biphenyls: progress and problems. *Environ Health Perspect* 100: 259-268.
- Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Itoh H, Sasazuki S, Yamaji T et al. 2010. Plasma organochlorines and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 118:659-665.
- Seaman SR, Bartlett JW, White JR. 2012. Multiple imputation of missing covariates with non-linear effects and interactions: an evaluation of statistical methods. *BMC Med Res Methodol* 12:46.
- Siddiqui IA, Adhami VM, Afaq F, Ahmad N, Mukhtar H. 2004. Modulation of phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B- and mitogen-activated protein kinase-pathways by tea polyphenols in human prostate cancer cells. *J Cell Biochem* 91:232-242.
- Soto AM, Sonnenschein C. 2010. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 6:363-370.
- Thompson CA, Zhang ZF, Arah OA. 2013. Competing risk bias to explain the inverse relationship between smoking and malignant melanoma. *Eur J Epidemiol* 28:557-567.
- US NTP [US National Toxicology Programme]. 2014. Report on Carcinogens, Thirteenth Edition. Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. Available: <http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc13> [accessed 11 November 2014].
- Van Buuren S, Boshuizen HC, Knook DL. 1999. Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Statist Med* 18:681-694.
- Verner MA, Bachelet D, McDougall R, Charbonneau M, Guénel P, Haddad S. 2011. A case study addressing the reliability of polychlorinated biphenyl levels measured at the time of breast cancer diagnosis in representing early-life exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20:281-286.
- Weiss NS. 2003. Adjusting for screening history in epidemiologic studies of cancer: Why, when, and how to do it. *Am J Epidemiol* 157:957-961.
- White IR, Royston P, Wood AM. 2009. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Statist Med* 30:377-399.

- WHO [World Health Organization]. 2013. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012. Ed Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT. Available: http://unep.org/pdf/9789241505031_eng.pdf [accessed 11 November 2014].
- Xu X, Dailey AB, Talbott EO, Ilacqua VA, Kearney G, Asal NR. 2010. Associations of serum concentrations of organochlorine pesticides with breast cancer and prostate cancer in U.S. adults. *Environ Health Perspect* 118:60-66.

Table 1. Detection and concentrations of organochlorine pollutants in plasma samples from the study population [$\mu\text{g/L}$ ($\mu\text{g/g}$ lipids)].

Organochlorine ^a	Detection frequency (%)	10 th percentile	25 th percentile	50 th percentile	75 th percentile	Max
Controls						
p,p'- DDT	36.2	<LD	<LD	<LD	0.07 (0.01)	1.7 (0.32)
p,p'- DDD	24.0	<LD	<LD	<LD	0.04 (0.008)	0.84 (0.15)
p,p'- DDE	96.2	0.39 (0.07)	0.98 (0.18)	2.06 (0.38)	4.37 (0.75)	27.8 (6.7)
PCB28	54.5	<LD	<LD	0.07(0.01)	0.28 (0.05)	8.0 (1.4)
PCB52	42.6	<LD	<LD	<LD	0.28 (0.05)	12.7 (2.5)
PCB101	52.1	<LD	<LD	0.05 (0.009)	0.13(0.02)	1.1(0.21)
PCB118	59.2	<LD	<LD	0.08 (0.01)	0.20 (0.03)	3.3 (0.9)
PCB138	97.4	0.18 (0.03)	0.31 (0.06)	0.53 (0.10)	0.90 (0.16)	12.2 (2.4)
PCB153	98.2	0.24 (0.05)	0.48 (0.09)	0.85 (0.15)	1.47 (0.26)	16.5 (3.5)
PCB180	97.4	0.23 (0.04)	0.39 (0.07)	0.64 (0.12)	1.03 (0.18)	10.3 (2.0)
α - HCH	35.9	<LD	<LD	<LD	0.08 (0.01)	1.6 (0.32)
β - HCH	43.5	<LD	<LD	<LD	0.09 (0.02)	1.9 (0.30)
γ - HCH	27.7	<LD	<LD	<LD	0.08 (0.01)	1.8 (0.41)
Chlordecone	84.1	<LD	0.17 (0.03)	0.42 (0.08)	0.83 (0.15)	49.2 (8.8)
Cases						
p,p'- DDT	29.3	<LD	<LD	<LD	0.06 (0.01)	2.5 (0.43)
p,p'- DDD	20.1	<LD	<LD	<LD	0.03 (0.006)	0.99 (0.15)
p,p'- DDE	95.5	0.40 (0.08)	1.11 (0.22)	2.55 (0.50)	5.74 (1.07)	40.1 (6.6)
PCB28	52.6	<LD	<LD	0.06 (0.01)	0.29 (0.05)	6.8 (1.1)
PCB52	49.3	<LD	<LD	<LD	0.38 (0.07)	6.7 (1.1)
PCB101	51.2	<LD	<LD	0.05 (0.009)	0.13 (0.02)	1.2 (0.17)
PCB118	62.0	<LD	<LD	0.08 (0.02)	0.18 (0.03)	2.4 (0.52)
PCB138	97.9	0.17 (0.03)	0.30 (0.06)	0.54 (0.10)	0.87 (0.18)	6.7 (1.1)
PCB153	98.8	0.23 (0.04)	0.41 (0.06)	0.78 (0.10)	1.24 (0.18)	8.4 (1.3)
PCB180	97.2	0.25 (0.05)	0.37 (0.07)	0.62 (0.12)	0.90 (0.18)	6.2 (1.0)
α - HCH	28.5	<LD	<LD	<LD	0.05 (0.01)	1.2 (0.20)
β - HCH	38.0	<LD	<LD	<LD	0.11 (0.02)	2.2 (0.46)
γ - HCH	18.4	<LD	<LD	<LD	<LD	0.65 (0.13)
Chlordecone	82.8	<LD	0.18 (0.03)	0.43 (0.08)	0.94 (0.18)	26.4 (4.1)

LD: Limit of detection.

^aPCB congeners 18, 77, 101, 105, 110, 126, 128, 143, 149, 156, 169, 170, 183, 187, 194, 195, 206, and 209 were below the LD in all cases and controls.

Table 2. Baseline characteristics of the study population.

Characteristics	Cases No. (%)	Controls No. (%)	P-value^a
Age, mean and range (years)	65.9 (52.6 – 79.1)	60.9 (48.0 – 77.1)	<0.001
Caribbean origin			
French West Indies	556 (96.5)	598 (91.3)	<0.001
Haiti or Dominica	20 (3.5)	57 (8.7)	
Education			
Primary	349 (61.0)	362 (57.5)	0.04
Secondary	147 (25.7)	201 (32.0)	
High school and higher	76 (13.3)	66 (10.5)	
Missing data	4	26	
Body mass index (kg/m²)			
< 25	241 (44.5)	306 (46.9)	0.54
25 - < 30	240 (44.3)	268 (41.1)	
> 30	61 (11.2)	78 (12.0)	
Missing data	34	3	
Waist-to-hip-ratio			
< 0.95	196 (54.4)	455 (69.8)	<0.001
> 0.95	164 (45.6)	197 (30.2)	
Missing data	216	3	
Smoking			
Never	355 (62.2)	410 (62.9)	0.80
Former or current	216 (37.8)	242 (37.1)	
Missing data	5	3	
Alcohol consumption			
Never	74 (13.0)	112 (17.4)	0.03
Former or current	494 (87.0)	536 (82.6)	
Missing data	8	12	
Type 2 diabetes			
No	457 (81.5)	556 (87.4)	0.004
Yes	104 (18.5)	80 (12.6)	
Missing data	15	19	
Past residence in Western countries			
No	403 (70.0)	498 (76.3)	0.01
Yes	173 (30.0)	155 (23.7)	
Missing data	-	2	
PSA screening history			
No	278 (48.4)	572 (87.3)	<0.001
Yes	296 (51.6)	83 (12.7)	
Missing data	2	-	
Family history of prostate cancer			
No	317 (55.9)	498 (78.2)	<0.001
Yes	144 (25.4)	66 (10.4)	
Do not know	106 (18.6)	74 (11.4)	
Missing data	9	18	
Gleason score			
< 7 or 3 + 4	462 (82.1)	-	
> 7 or 4 + 3	101(17.9)	-	
Missing data	9		

Characteristics	Cases No. (%)	Controls No. (%)	P-value^a
Clinical stage, TNM			
T1c or T2 and N0 and M0	485 (87.4)	-	
T3 or T4, or N+ or M+	70 (12.6)	-	
Missing data	21		

^aP values were calculated using a two-sided Chi2 test for a comparison of percentages or by a two-sided Student's *t* test for a comparison of means.

Table 3. ORs (95% CIs) of prostate cancer according to quintile of DDE and PCB 153 exposure.

Exposure ($\mu\text{g/L}$)	No. Controls	No. Cases	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^a (95% CI)
DDE ($\mu\text{g/L}$)				
<0.79	131	106	1.0	1.0
0.79-1.62	130	96	0.91 (0.63, 1.62)	0.96 (0.66, 1.42)
1.63-2.89	133	111	1.03 (0.72, 1.48)	1.05 (0.71, 1.55)
2.90-5.18	131	104	0.98 (0.68, 1.41)	1.02 (0.67, 1.53)
>5.19	130	159	1.51 (1.07, 2.13)	1.53 (1.02, 2.30)
P _{Trend}			0.003	0.01
PCB153 ($\mu\text{g/L}$)				
<0.41	132	141	1.0	1.0
0.41-0.69	132	109	0.77 (0.55, 1.09)	0.56 (0.38, 0.83)
0.70-1.07	134	135	0.94 (0.67, 1.32)	0.67 (0.46, 0.99)
1.08-1.70	131	110	0.79 (0.55, 1.11)	0.45 (0.30, 0.63)
>1.71	126	81	0.60 (0.42, 0.87)	0.30 (0.19, 0.47)
P _{Trend}			0.01	< 0.001

^aFor DDE: Adjusted for age, waist-to-hip-ratio, type 2 diabetes, alcohol, total plasma lipid concentration and PCB153. For PCB153: Adjusted for age, waist-to-hip-ratio, Caribbean origin, past residence in western countries, type 2 diabetes, total plasma lipid concentration, alcohol and DDE. Missing values were imputed using a Multiple Imputation by Chained Equation (MICE) approach in five datasets.

Table 4. OR (95% CIs) for DDE and PCB153, and prostate cancer by Gleason score and clinical stage.

Exposure	No. controls	No. low grade	Low grade OR ^a (95% CI)	No. high grade	High grade OR ^a (95% CI)	P Value ^b	No. localized	Localized OR ^a (95% CI)	No. advanced	Advanced OR ^a (95% CI)	P Value ^c
DDE (µg/L)											
<1.37	218	144	1.0	20	1.0		145	1.0	15	1.0	
1.37-3.41	218	151	1.06 (0.77, 1.47)	34	1.55 (0.85, 2.85)	0.23	160	1.11 (0.81, 1.52)	23	1.44 (0.69, 2.98)	0.50
>3.42	219	167	1.18 (0.84, 1.65)	47	1.92 (1.04, 3.54)	0.13	180	1.26 (0.91, 1.76)	32	1.39 (0.66, 2.93)	0.83
P _{Trend}			0.33		0.06			0.18		0.55	
PCB153 (µg/L)											
<0.60	218	183	1.0	28	1.0		181	1.0	22	1.0	
0.61-1.24	216	174	0.78 (0.57, 1.06)	39	1.11 (0.63, 1.95)	0.22	189	0.83 (0.61, 1.14)	23	0.84 (0.42, 1.68)	0.97
≥ 1.25	221	105	0.35 (0.25, 0.51)	34	0.69 (0.37, 1.29)	0.04	115	0.38 (0.27, 0.55)	25	0.64 (0.30, 1.35)	0.19
P _{Trend}			<0.001		0.10			<0.001		0.28	

^aFor DDE: Adjusted for age, waist-to-hip-ratio, alcohol, type 2 diabetes, total plasma lipid concentration and PCB153. For PCB153: Adjusted for age, waist-to-hip-ratio, Caribbean origin, past residence in western countries, diabetes type 2, total plasma lipid concentration, alcohol and DDE. Missing values were imputed using a Multiple Imputation by Chained Equation (MICE) approach in five datasets. ^bP from the Wald test for heterogeneity of respective β coefficients between low grade and high grade prostate cancer. ^cP from the Wald test for heterogeneity of respective β coefficients between localized and advanced stage prostate cancer.

Supplemental Material

**Associations of Plasma Concentrations of
Dichlorodiphenyldichloroethylene and Polychlorinated Biphenyls
with Prostate Cancer: A Case–Control Study in Guadeloupe
(French West Indies)**

Elise Emeville, Arnaud Giusti, Xavier Coumoul, Jean-Pierre Thomé, Pascal Blanchet, and Luc
Multigner

Table S1. Spearman's rank correlation analysis of the relationship between concentrations of frequently detected (Limit of detection >80 %) pollutants in plasma samples from controls subjects and cases patients.

Controls subjects (n = 655)	PCB138	PCB153	PCB180	Chlordecone
DDE	$r = 0.48$ $P < 0.001$	$r = 0.38$ $P < 0.001$	$r = 0.26$ $P < 0.001$	$r = 0.05$ $P = 0.18$
PCB138	-	$r = 0.88$ $P < 0.001$	$r = 0.84$ $P < 0.001$	$r = 0.10$ $P = 0.007$
PCB153	-	-	$r = 0.81$ $P < 0.001$	$r = 0.07$ $P = 0.06$
PCB180	-	-	-	$r = 0.09$ $P = 0.002$
Cases patients (n = 576)				
DDE	$r = 0.50$ $P < 0.001$	$r = 0.44$ $P < 0.001$	$r = 0.33$ $P < 0.001$	$r = 0.04$ $P = 0.29$
PCB138	-	$r = 0.84$ $P < 0.001$	$r = 0.82$ $P < 0.001$	$r = 0.12$ $P = 0.003$
PCB153	-	-	$r = 0.76$ $P < 0.001$	$r = 0.07$ $P = 0.09$
PCB180	-	-	-	$r = 0.14$ $P = 0.0008$

Table S2. Geometric means of DDE and PCB153 plasma concentrations according to study population characteristics.

Characteristic	DDE Geometric means (CI 95%)	P value^a	PCB153 Geometric means (CI 95%)	P-value^a
Caribbean origin		0.42		<0.001
French West Indies	1.96 (1.78, 2.15)		0.78 (0.73, 0.83)	
Haiti or Dominica	1.71 (1.19, 2.45)		0.28 (0.22, 0.35)	
Education		0.59		0.61
Primary	1.84 (1.62, 2.09)		0.78 (0.64, 0.95)	
Secondary	2.00 (1.67, 2.40)		0.72 (0.63, 0.81)	
High school and higher	2.02 (1.62, 2.68)		0.72 (0.66, 0.78)	
Body mass index (kg/m²)		<0.001		0.03
<25	1.59 (1.38, 1.84)		0.68 (0.62, 0.75)	
25 - <30	2.06 (1.78, 2.40)		0.79 (0.72, 0.88)	
>30	3.02 (2.27, 4.02)		0.73 (0.60, 0.89)	
Waist-to-hip-ratio		<0.001		0.01
<0.95	1.66 (1.47, 1.88)		0.70 (0.64, 0.77)	
>0.95	2.50 (2.12, 2.95)		0.83 (0.74, 0.93)	
Smoking		0.35		0.01
Never	1.89 (1.68, 2.12)		0.69 (0.64,0.75)	
Former or current	2.04 (1.76, 2.36)		0.80 (0.73,0.89)	
Alcohol consumption		0.01		0.009
Never	1.53 (1.21, 1.92)		0.62 (0.52, 0.72)	
Former or current	2.02 (1.83, 2.23)		0.75 (0.70, 0.81)	
Type 2 diabetes		<0.001		0.02
No	1.81 (1.64, 1.99)		0.72 (0.67, 0.77)	
Yes	2.71 (2.15, 3.42)		0.86 (0.73, 1.01)	
PSA screening history		0.30		0.44
No	1.83 (1.69, 2.10)		0.72 (0.67, 0.78)	
Yes	2.06 (1.75, 2.43)		0.76 (0.68, 0.85)	
Family history of prostate cancer		0.66		0.36
No	1.95 (1.73, 2.20)		0.75 (0.69, 0.81)	
Yes	1.94 (1.53, 2.46)		0.67 (0.57, 0.79)	
Do not know	1.75 (1.36, 2.26)		0.73 (0.61, 0.87)	
Past residence in Western countries		0.71		<0.001
No	1.92 (1.67, 2.37)		0.65 (0.61, 0.70)	
Yes	1.99 (1.73, 2.14)		1.00 (0.89, 1.13)	

^aP-values were calculated using ANOVA tests (two-sided).

Table S3. Sensitivity analysis of the association between DDE exposure and prostate cancer.

	DDE exposure <0.79 µg/L	DDE exposure 0.79-1.62 µg/L	DDE exposure 1.63-2.89 µg/L	DDE exposure 2.90-5.18 µg/L	DDE exposure ≥5.19 µg/L	P-Trend
Controls subjects/cases patients (n)	131/106	130/96	133/111	131/104	130/159	
Adjusted^a OR (95% CI)	1.0	0.96 (0.66, 1.42)	1.05 (0.71, 1.55)	1.02 (0.67, 1.53)	1.53 (1.02, 2.30)	0.01
Adjusted^b OR (95% CI)	1.0	1.00 (0.63, 1.56)	1.05 (0.66, 1.64)	1.01 (0.63, 1.62)	1.64 (1.04, 2.59)	0.007
Adjusted^c OR (95% CI)	1.0	1.04 (0.65, 1.63)	1.03 (0.64, 1.64)	0.99 (0.61, 1.61)	1.73 (1.08, 2.78)	0.006
Adjusted^a including BMI OR (95% CI)	1.0	0.96 (0.65, 1.43)	1.05 (0.70, 1.55)	1.01 (0.67, 1.53)	1.54 (1.03, 2.31)	0.01
Adjusted^a including family history of prostate cancer OR (95% CI)	1.0	1.00 (0.66, 1.51)	1.08 (0.72, 1.62)	1.01 (0.66, 1.55)	1.64 (1.08, 2.48)	0.006
Adjusted^a including PSA screening history OR (95% CI)	1.0	1.00 (0.70, 1.64)	1.06 (0.69, 1.64)	1.05 (0.67, 1.65)	1.55 (1.00, 2.41)	0.03
Adjusted^a including chlordecone OR (95% CI)	1.0	0.92 (0.62, 1.37)	1.04 (0.70, 1.54)	1.03 (0.68, 1.56)	1.51 (1.01, 2.27)	0.01
Adjusted^{a,d} excluding subjects with BMI <18.5 and subjects with BMI >30 OR (95% CI)	1.0	1.00 (0.66, 1.54)	0.99 (0.65, 1.53)	1.07 (0.70, 1.66)	1.43 (0.93, 2.20)	0.04

^aAdjusted for age, waist-to-hip-ratio, type 2 diabetes, alcohol, total plasma lipid concentration and PCB153, with missing values imputed using a Multiple Imputation by Chained Equation (MICE) approach in five data sets. ^bAdjusted for age, waist-to-hip-ratio, type 2 diabetes, alcohol, total plasma lipid concentration and PCB153, with missing value indicator categories. ^cAdjusted for age, waist-to-hip-ratio, type 2 diabetes, alcohol, total plasma lipid concentration and PCB153, and restricted to controls and cases with complete datasets. No. of controls/cases were, 125/64, 126/62, 126/63, 125/59, and 120/101 for quintiles 1 to 5 respectively. ^dNo. of controls/cases were, 121/95, 108/81, 124/ 87, 110/88, and 110/120 for quintiles 1 to 5 respectively.

Table S4. Sensitivity analysis of the association between PCB153 exposure and prostate cancer.

	PCB153 exposure <0.41 µg/L	PCB153 exposure 0.41-0.69 µg/L	PCB153 exposure 0.70-1.07 µg/L	PCB153 exposure 1.08-1.70 µg/L	PCB153 exposure >1.71 µg/L	P-Trend
Controls subjects/cases patients (n)	132/141	132/109	134/135	131/110	130/159	
Adjusted^a OR (95% CI)	1.0	0.56 (0.38, 0.83)	0.67 (0.46, 0.99)	0.45 (0.30, 0.63)	0.30 (0.19, 0.47)	<0.001
Adjusted^b OR (95% CI)	1.0	0.65 (0.42, 1.01)	0.68 (0.43, 1.05)	0.43 (0.27, 0.70)	0.31 (0.18, 0.52)	<0.001
Adjusted^c OR (95% CI)	1.0	0.64 (0.44, 1.09)	0.74 (0.47, 1.65)	0.40 (0.25, 0.66)	0.29 (0.17, 0.50)	<0.001
Adjusted^a including BMI OR (95% CI)	1.0	0.56 (0.38, 0.83)	0.67 (0.46, 0.99)	0.45 (0.30, 0.69)	0.30 (0.19, 0.47)	<0.001
Adjusted^a including family history of prostate cancer OR (95% CI)	1.0	0.60 (0.40, 0.89)	0.67 (0.45, 1.00)	0.48 (0.31, 0.73)	0.31 (0.19, 0.49)	<0.001
Adjusted^a including PSA screening history OR (95% CI)	1.0	0.60 (0.40, 0.92)	0.68 (0.45, 1.03)	0.42 (0.26, 0.65)	0.31 (0.19, 0.51)	<0.001
Adjusted^a including chlordecone OR (95% CI)	1.0	0.54 (0.37, 0.80)	0.64 (0.43, 0.65)	0.43 (0.28, 0.65)	0.28 (0.18, 0.45)	<0.001
Adjusted^{a,d} excluding subjects with BMI <18.5 and subjects with BMI >30 OR (95% CI)	1.0	0.65 (0.43, 1.00)	0.73 (0.47, 1.11)	0.54 (0.36, 0.86)	0.31 (0.18, 0.51)	<0.001

^aAdjusted for age, waist-to-hip-ratio, diabetes type 2, Caribbean origin, past residence in western countries, total plasma lipid concentration and DDE, with missing values imputed using a Multiple Imputation by Chained Equation (MICE) approach in five data sets. ^bAdjusted for age, waist-to-hip-ratio, diabetes type 2, Caribbean origin, past residence in western countries, total plasma lipid concentration and DDE, with missing value indicator categories. ^cAdjusted for age, waist-to-hip-ratio, diabetes type 2, Caribbean origin, past residence in western countries, total plasma lipid concentration and DDE, and restricted to controls and cases with complete datasets for. No. of controls/cases were 119/129, 111 /94, 123/118, 111/ 101, and 113/73 for quintiles 1 to 5 respectively. ^dNo. of controls/cases were, 115/110, 109/90, 117/108, 108/97, and 112/66 for quintiles 1 to 5 respectively.

Table S5. PCB153 exposure and prostate cancer according to family history of prostate cancer.

PCB153 exposure (µg/L)	No family history No. controls	No family history No. cases	No family history: Adjusted OR ^a (95% CI)	With family history No. controls	With family history No. cases	With family history: Adjusted OR ^a (95% CI)	P-Interaction
<0.41	87	47	1.0	17	22	1.0	
0.41-0.69	99	38	0.42 (0.23, 0.78)	12	14	0.98 (0.29, 3.32)	0.31
0.70-1.07	97	41	0.47 (0.23, 0.80)	14	23	1.91 (0.60, 6.10)	0.07
1.08-1.70	99	36	0.30 (0.16, 0.59)	7	15	1.28 (0.33, 5.03)	0.10
>1.71	96	28	0.20 (0.10, 0.41)	10	14	0.84 (0.20, 3.40)	0.09
P-Trend			<0.001			0.88	

^aAdjusted for age, waist-to-hip-ratio, Caribbean origin, past residence in western countries, type 2 diabetes, total plasma lipid concentration, alcohol and DDE, and restricted to controls and cases with complete datasets for.

Table S6. ORs (95% CIs) of prostate cancer according to quintile of chlordecone.

	Chlordecone exposure <0.13 µg/L	Chlordecone exposure 0.13-0.30 µg/L	Chlordecone exposure 0.31-0.51 µg/L	Chlordecone exposure 0.52-1.02 µg/L	Chlordecone exposure ≥1.03 µg/L	P-Trend
Controls subjects/cases patients (n)	132/113	128/85	131/127	134/121	130/130	
Adjusted^a OR (95% CI)	1.0	1.00 (0.65, 1.54)	1.47 (0.98, 2.21)	1.41 (0.94, 2.13)	1.65 (1.09, 2.48)	0.01
Adjusted^a including DDE OR (95% CI)	1.0	1.01 (0.66, 1.56)	1.48 (0.99, 2.22)	1.41 (0.93, 2.12)	1.64 (1.09, 2.47)	0.01
Adjusted^a including PCB153 OR (95% CI)	1.0	0.98 (0.64, 1.52)	1.51 (1.01, 2.27)	1.45 (0.96, 2.27)	1.70 (1.12, 2.56)	0.008

^aAdjusted for age, waist-to-hip-ratio, PSA screening history, and total plasma lipid concentration. Missing values were imputed using a Multiple Imputation by Chained Equation (MICE) approach in five datasets.

En conclusion

Au cours de ce travail, nous avons constaté que la population Antillaise est, comme la plupart des autres populations du Globe, contaminée par de très nombreux POPs. Les concentrations plasmatiques observées ne diffèrent pas de manière importante de celles observées dans la majorité des autres populations du Monde.

Les principaux résultats de cette étude sont que l'exposition au DDE est significativement associée, et de manière dose-dépendante, à un risque accru de survenue de CaP alors que l'exposition aux PCBs est associée, de manière dose-dépendante, à un risque significativement diminué de développement de la maladie. Ces associations ne sont pas modifiées par la prise en compte de facteurs de confusion ni des autres POPs mesurés, tout comme par les analyses de sensibilité réalisées. Par ailleurs, l'association positive entre exposition au chlordécone et risque de survenue du CaP, préalablement décrite dans des travaux antérieurs, reste significativement présente lorsque les données manquantes sont traitées par imputation multiple et que les autres POPs sont pris en considération.

Dans le cas de l'exposition au DDE, le risque de survenue de CaP apparaît plus élevé, mais de manière non significative, parmi les cas présentant au diagnostic un score de Gleason élevé comparé aux cas avec un faible score de Gleason. Concernant l'exposition au PCB 153, la diminution de risque est plus élevée, de manière significative, chez les cas présentant au diagnostic un faible score de Gleason comparé aux cas présentant un score élevé. De plus, l'exposition aux PCB 153 est associée à un plus faible risque de survenue du CaP parmi les sujets ne déclarant pas d'antécédents familiaux de CaP.

Les données de la littérature suggèrent que le chlordécone s'apparente à un estrogène, le DDE à un anti-androgène et le PCB 153 à un anti-estrogène (*Cf : Introduction B.7.9 et B.7.10*). Nous émettons l'hypothèse que les associations observées sont à mettre en relation avec les propriétés hormonales qui caractérisent chacun de ces polluants. Toutefois, cette interprétation doit être considérée avec d'extrêmes précautions. En effet, d'autres effets hormonaux (ou activités

hormonales) ont été mis en évidence, en fonction des modèles expérimentaux employés et des récepteurs étudiés, tels que des effets progestagènes pour le chlordécone ou pro-estrogéniques pour le DDE et le PCB 153. Tenant compte de cette hétérogénéité d'activités hormonales et des nombreux *cross-talk* existant entre les récepteurs hormonaux, il est particulièrement difficile de prédire dans quelle direction l'effet final, induit par une exposition à un polluant hormonal, se manifestera.

B. 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 protéine 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 (*Cf : Matériel & Méthodes A.1.4*), 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 été mesurées à l'occasion du diagnostic (*Cf : Matériel & Méthodes B.2.1 et B.2.2*).

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 centrées 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 (**Cf : Matériel & Méthodes D.3.4**). 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 univariée), 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 ajustées au chlordécone. Les données manquantes ont été substituées par des variables indicatrices (**Cf : Matériel & Méthodes D.6.2**). 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* couplée au ré-échantillonnage par *Bootstrapping* (**Cf : Matériel & Méthodes D.5**). 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 strict 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 récidivé. 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^{ème} 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^{ème} quartile) présentent un risque significativement diminué de récurrence (HR: 0,42, ; IC 95% = 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 quelque 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 couplée à une procédure de ré-échantillonnage par *Bootstrapping* (Tableau 7) dans un modèle unique, les hommes qui se situent dans le 4^{ème} 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^{ème} quartile d'exposition au DDE présentent un risque significativement diminué (HR: 0,47, ; IC 95% = 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 quelque 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^{ème} quartile) et l'exposition au DDE (4^{ème} 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 récurrence 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. Toutefois, il est important de considérer les éventuelles conséquences qu'a pu entraîner l'intervention chirurgicale ou les éventuelles modifications du poids corporel des sujets après l'intervention. La suppression de la prostate n'est pas de nature à modifier de manière sensible la charge corporelle en chlordécone, le principal site de stockage étant le foie, ou en autres organochlorés, dont les principaux sites de stockage sont les graisses périphériques. Par ailleurs, la prostatectomie radicale n'est pas de nature à modifier l'état général du patient et aucune recommandation ou restriction alimentaire n'est faite. De ce fait, il est peu vraisemblable qu'il y ait d'importants changements de poids corporels (masse grasseuse) lors des 4,8 années de suivi médian post-opératoire, qui puissent entraîner une modification importante des concentrations circulantes en polluants organochlorés. Si un tel processus avait néanmoins lieu, il se produirait autant pour le DDE que pour les PCBs (et dans une moindre mesure pour le chlordécone) et ne pourrait pas, par lui seul, expliquer la différence de direction des associations observées entre ces divers polluants.

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 [Allott et coll., 2013; Chalfin et coll., 2014; Freedland et coll., 2004]. L'ensemble de ces observations confère de la cohérence interne à ce travail.

Comme nous l'avons évoqué dans notre travail précédent (**Cf : Résultats. A**), 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, à 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 α (associés à la prolifération cellulaire) et un antagoniste des ER β (associés à l'inhibition de la prolifération cellulaire) [Ellem & Risbridger, 2010]. 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 résiduel 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 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 (**Cf : Résultats. A**), 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	%		
Age (médiane), années	63,7		1,0	0,97 - 1,04
Origines ethno-géographiques				
Antilles Françaises	313	96,0	1,0	
Haiti ou Dominique	13	4,0	1,84	0,67 - 5,04
Scolarité				
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
Indice de masse corporelle (kg/m²)				
< 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
Rapport tour de taille – tour de hanche				
≤ 0.95	107	52,4	1,0	
> 0.95	97	47,6	0,90	0,49 - 1,63
Tabac				
Jamais	202	62,5	1,0	
Ancien ou actuel	121	37,5	0,95	0,59 - 1,52
Alcool				
Jamais	49	15,1	1,0	
Ancien ou actuel	275	84,9	1,19	0,61 - 2,31
Diabète type 2				
Non	266	83,65	1,0	
Oui	52	16,35	1,32	0,75 - 2,34
PSA préopératoire (médiane), ng/mL	7,30		1,01	0,98 - 1,03
Lipides totaux (médiane), g/L	5,23		0,90	0,72 - 1,14
PSA antérieurs				
Non	149	45,9		
Oui	176	54,2	0,96	0,61 - 1,51
Antécédents familiaux de cancer de la prostate				
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
Score de Gleason pathologique				
< 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	%		
Stade pathologique				
pT2 et N0	269	82,5	1,0	
pT3a ou pT3b ou N+	57	17,5	3,00	1.86 – 4.85
Marges chirurgicales				
Negatives	231	71,5	1,0	
Positives	92	28,5	2,52	1.58 – 4.00
Poids prostatique (médiane), g	40.0		0,99	0,97 - 1,00
Pourcentage du volume tumoral	9.0		1,02	1,00 - 1,03
Progression du PSA				
Non	250	76,6		
Oui	76	23,3		
Suivi post-opératoire (médiane), années *	4,80			

* Parmi les hommes n'ayant pas récidivés

Tableau 2
Fréquence de détection et distribution des concentrations DDE, PCB 153 et chlordécone
dans la population d'étude

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

* Limite de détection analytique

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

Organochlorés	Non ajusté		Ajusté	
	HR	IC 95 %	HR	IC 95 %
Chlordécone, µg/L *				
< 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	
DDE, µg/L †				
<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	
PCB 153, µg/L ‡				
< 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 = 0,74	

*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 récidence 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	
Ajusté * 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
Ajusté * + PCB 153 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
Ajusté * + DDE 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
Ajusté * en excluant les sujets avec des marges chirurgicales positives¶ 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
Ajusté * en excluant les sujets avec un stade pathologique avancé 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
Ajusté * en excluant les sujets avec un score de Gleason 4+3 et >7 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
	<0,93	0,93 - < 2,32	2,32 - < 4,67	≥4,67	
Ajusté * 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
Ajusté * + chlordécone 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
Ajusté * en excluant les sujets avec des marges chirurgicales positives¶ 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
Ajusté * en excluant les sujets avec un stade pathologique avancé 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
Ajusté * en excluant les sujets avec un score de Gleason 4+3 et >7 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 risque de récurrence 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	
Ajusté * 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
Ajusté * + chlordécone 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
Ajusté * en excluant les sujets avec des marges chirurgicales positives¶ 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
Ajusté * en excluant les sujets avec un stade pathologique avancé 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
Ajusté * en excluant les sujets avec un score de Gleason 4+3 et >7 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 ^a		<i>p</i> <0.01 ^b	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%
Chlordécone, µg/L				
< 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
DDE, µg/L				
<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
Marges chirurgicales				
Negatives	1,0		1,0	
Positives	3,50	2,03 - 6,03	3,05	1,87 - 4,99
Score de Gleason pathologique				
< 7 ou 3 + 4	1,0		1,0	
> 7 ou 4 + 3	2,20	1,17 - 4,15	2,71	1,52 - 4,83
Indice de masse corporelle (kg/m²)				
< 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

^a Ajusté l'IMC, score de Gleason, stade pathologique, marges chirurgicales, origines ethno-géographiques, scolarité, PSA antérieur, antécédents familiaux de CaP, Chlordécone et DDE.

^b Ajusté l'IMC, score de Gleason, marges chirurgicales, PSA antérieur, Chlordécone et DDE.

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

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

C. 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

Introduction

Il est reconnu que des facteurs génétiques, de prédisposition ou de susceptibilité (polymorphismes), sont impliqués dans la survenue du CaP. Pour nombre d'entre eux, il est vraisemblable qu'ils agissent en interaction avec des facteurs endogènes et/ou environnementaux au sens large du terme. Les gènes intervenant dans le métabolisme des xénobiotiques sont des candidats pertinents à étudier au regard des substances chimiques suspectées d'influencer la survenue de la maladie.

Parmi les facteurs génétiques de susceptibilités du CaP, des travaux antérieurs réalisés en Guadeloupe, à partir d'une étude pilote cas-témoin hospitalière et à partir de l'étude cas-témoins 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 associés à une augmentation de risque de survenue du CaP [Mallick et coll., 2007 ; Taioli et coll., 2011]. Ces résultats étaient inattendus dans la mesure où les enzymes exprimés par ces gènes sont censés 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 aboutis 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 CaP.

Nous avons comparé 629 cas de CaP à 622 témoins sans CaP. Le nombre de copies des gènes *GSTM1* et *GSTT1* a été déterminé comme indiqué dans la section **Matériel & Méthodes B.2.4**. Les

associations ont été estimées à l'aide de la régression logistique avec prise en compte des facteurs de confusions. Les facteurs de confusion ont été identifiés sur la base de leurs associations avec les génotypes (porteurs hétérozygotes ou homozygotes *versus* non-porteurs homozygotes d'une part et avec la maladie d'autre part en utilisant un seuil (p) < à 0,20. Les données manquantes ont été substituées par une variable indicatrice (**Matériel & Méthodes D.6.2**). Des analyses de tendance ont été réalisées en affectant une variable ordinale aux différentes catégories nominales correspondantes au nombre de copies des gènes étudiés. Les interactions avec des covariables (tabac, alcool, IMC et antécédents familiaux de CaP) ont été également étudiées.



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

Elise Emeville^{1,2}, Cédric Broquère^{3,4}, Laurent Brureau⁵, Séverine Ferdinand^{3,4}, Pascal Blanchet^{1,4,5}, Luc Multigner^{1,2,*}, Marc Romana^{3,4}

1 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U1085, Institut de Recherche sur la Santé, l'Environnement et le Travail (IRSET), Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France, **2** Université de Rennes 1, Rennes, France, **3** Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U1134, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France, **4** Université des Antilles et de la Guyane, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France, **5** Service d'Urologie, Centre Hospitalier Universitaire de Pointe à Pitre, Pointe à Pitre, Guadeloupe, France

Abstract

Background: Deletions of the glutathione S-transferase genes M1 and T1 (*GSTM1* and *GSTT1*) have been studied as potential risk factors for prostate cancer. Conflicting results have been obtained. Moreover, most such studies could not discriminate heterozygous from homozygous carriers of the non-deleted alleles.

Objective: We investigated whether copy number variation (CNV) of the *GSTM1* and/or *GSTT1* genes contribute to the risk of prostate cancer in the Caribbean population of African descent of Guadeloupe.

Methods: In a population-based case-control study, we compared 629 prostate cancer patients and 622 control subjects. Logistic regression was used to estimate adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). Exact copy numbers of *GSTM1* and *GSTT1* were determined by real-time PCR.

Results: A higher copy number of *GSTM1* was marginally associated with prostate cancer risk. Men with 2 and 3 or more *GSTT1* genes were at higher risk of prostate cancer (OR: 1.55, 95% CI: 1.11–2.16 and OR: 4.89, 95% CI: 1.71–13.99, respectively; $P_{\text{trend}} < 0.001$). Men with 3, 4 and 5 or more copies of both *GSTM1* and *GSTT1* genes were at higher risk of prostate cancer (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, respectively; $P_{\text{trend}} < 0.001$).

Conclusions: Copy number of *GSTT1* and combined *GSTM1/GSTT1* appear to be associated with prostate cancer risk in our population study with gene dose relationship. Our results support the hypothesis that variations in copy number of *GSTT1* modulate the risk of prostate cancer.

Citation: Emeville E, Broquère C, Brureau L, Ferdinand S, Blanchet P, et al. (2014) Copy Number Variation of *GSTT1* and *GSTM1* and the Risk of Prostate Cancer in a Caribbean Population of African Descent. PLoS ONE 9(9): e107275. doi:10.1371/journal.pone.0107275

Editor: Ludmila Prokunina-Olsson, National Cancer Institute, National Institutes of Health, United States of America

Received: June 23, 2014; **Accepted:** August 9, 2014; **Published:** September 8, 2014

Copyright: © 2014 Emeville et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability: The authors confirm that all data underlying the findings are fully available without restriction. All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was supported by the French National Health Directorate. E. Emeville is supported by a Ph.D. fellowship from the Ligue Nationale Contre le Cancer. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* Email: luc.multigner@inserm.fr

‡ These authors contributed equally to this work.

Introduction

Prostate cancer is one of the most commonly diagnosed malignancies in men [1]. It is disproportionately common among individuals of African descent, irrespective of the place where they live in the world, and less common in Caucasian and Asian populations [2]. The reasons for these ethnic differences in incidence are largely unknown but probably involve a complex interplay between hormonal, environmental and genetic factors [2,3].

Genetic polymorphism of metabolic enzymes has been studied to investigate the possible etiological role of carcinogenic agents in

prostate cancer [4]. Promising candidates include the glutathione S-transferase (GSTs) family, a group of phase II detoxifying enzymes that catalyze reactions between cytosolic glutathione and electrophilic substrates, producing stable and more soluble compounds that can then be excreted or compartmentalized [5].

It was assumed that GST-mediated conjugation resulted in less toxic or inactive metabolites. For two GST genes, *GSTM1* (GenBank: BC024005.2) and *GSTT1* (GenBank: BC007065.1), the complete deletion of the gene eliminates the gene function, leading to the inability to eliminate electrophilic compounds as efficiently; this may potentiate the deleterious effects of various

environmental and endogenous carcinogens [6]. The main role of GSTs is the conjugation of reactive metabolites, but they may also be involved in producing reactive derivatives from the metabolism of halogenated compounds such as haloalkanes [7,8]. Thus, the final direction of the effect - protection or susceptibility - on carcinogenesis, if any, is difficult to predict, and exposure to particular chemicals may alter the effect of GSTs on cancer risk.

Extensive research has been carried out, mostly in Caucasian and Asian populations, studying the relationship between *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms and prostate cancer risk. However, the results obtained are conflicting, and the putative associations identified remain a matter of debate [9–13]. A recent multi-institutional case-control study including 10 studies (1715 cases and 2363 controls) among subjects of African descent (African-American, African-Caribbean and African) has provided new data for this ethnic group [14]: homozygous deletion of *GSTM1* or of *GSTT1* was found to be inversely associated with the risk of prostate cancer. This suggests a paradoxical inverse effect of the loss of GST function on the risk of prostate cancer in these populations.

A major limitation of these studies is that they could not discriminate between heterozygous and homozygous carriers of the non-deleted alleles. Classifying such genotypes as carrier or non-carrier implies a recessive model (one or two copies versus the absence of the risk allele), which may not reflect the true underlying genetic mechanisms involved and thus may not provide a valid or accurate estimate of the genetic risk [15]. Moreover, the *GSTM1* and *GSTT1* genes exhibit copy number variation (CNV), and a dose effect between gene copy number and enzymatic activity has been reported for both genes [16–19]. As a consequence, analyses based on gene dose are likely to provide a better description of any association with disease outcome [20].

We recently described a population-based case-control study in Guadeloupe among a Caribbean population of African descent showing that homozygous deletions of *GSTM1* and those of *GSTT1* are each, independently, significantly associated with a reduced risk of prostate cancer [14]. Here, we report the continuation of this case-control study by determining the exact gene copy numbers of *GSTM1* and *GSTT1* genes and investigating the associations between the CNV of each gene and the risk of prostate cancer.

Materials and Methods

Ethics Statement

The study was approved by the Guadeloupe Ethics Committee for studies involving human subjects. Each participant provided written informed consent.

Population Study

This study took place in Guadeloupe (French West Indies), a Caribbean archipelago, most of the inhabitants of which are of African descent. This study was carried out on 638 consecutive incident cases of histologically confirmed prostate cancer, and 628 controls without prostate cancer. Details of the selection of cases and controls have been described elsewhere [21]. Briefly, cases were recruited among patients at public and private urology clinics with 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 or older were invited to participate in this study, with

selection according to the approximate age distribution of prostate cancer incidence in Guadeloupe. 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, and no use of any drugs known to influence the hypothalamic-pituitary-gonadal-adrenal axis. Additional inclusion criteria for controls were normal findings upon digital rectal examination and a total plasma PSA concentration no higher than the 75th percentile for the corresponding age group of African American men without clinical evidence of prostate cancer [22]. All subjects were interviewed in person to obtain information about their age, Caribbean origin, education, weight and height allowing the calculation of body mass index (BMI, kg/m²), smoking, alcohol consumption, and history of prostate cancer screening within the last 5 years. Participants provided a blood sample.

GSTM1 and GSTT1 copy number analysis

Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes by standard procedures and DNA was quantified using NanoVue Plus (GE Healthcare Bio-Sciences, Uppsala, Sweden). *GSTM1* and *GSTT1* copy number was determined using Taqman Gene Copy Number Assay designed by Applied Biosystems (Foster City, CA, USA). Briefly, dual real-time PCR were run on an Applied Biosystems StepOne Plus real-time PCR apparatus with gene-specific primers, a gene-specific 6-carboxyfluoresceine minor groove binder (6-FAM-MGB)-labeled probe (Hs01731033_cn and Hs02595872_cn for *GSTT1* and *GSTM1*, respectively), primers specific for the RNase P gene and a VIC-TAMRA probe for reference (4403326) (Table S1). Each target assay was run in the same PCR as RNase P. Genotyping was carried out blind to the case/control status of the subject. Samples were run in triplicate using 50 ng of genomic DNA. Quality control (QC) samples (water, blinded and not blinded samples) were included in genotyping assays. DNA samples containing 0 to 2 copies of the *GSTM1* and *GSTT1* genes previously assessed in the Taqman Gene Copy Number Assay were included on each genotyping plate, as internal quality controls. We used CopyCaller software v1 (Applied Biosystems) to quantify the gene copy number in each sample. A subsample of 20% of the samples was genotyped twice. The concordances for QC samples were 98% for both *GSTM1* and *GSTT1*. Discordant genotypes (n = 5) were excluded. Moreover, all subjects with more than two copies of *GSTM1* or *GSTT1* were systematically genotyped twice and the concordances were 100% for both genes. For 10 subjects, we failed to genotype GSTs.

Statistical Analysis

The odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CIs) for the association between CNV of *GSTT1* and *GSTM1* genes and prostate cancer were estimated using unconditional logistic regression. Genotypes were coded as categorical variables (0, 1, 2, 3 or more gene copies for individual *GSTT1* or *GSTM1* analysis; 0, 1, 2, 3, 4, 5 or more copies for the sum of *GSTM1* and *GSTT1* genes). We investigated whether covariates were confounding factors by looking at the association between covariates and subject status (Table 1), as well as that between covariates and exposure according to the carrier status for *GSTM1*, *GSTT1* and the combined *GSTM1/GSTT1* copy numbers (Tables S2, S3 and S4 respectively). Confounding covariates included in the logistic model if they were associated ($P < 0.20$) with both subject status and exposure. Age was always included in the adjusted model. Because log linearity of age was not achieved, age was categorized as quartiles according to the age distribution of the controls. Tests

for trends in risk were performed by entering the categorical variable into the model as an ordinal variable. Missing data for covariates varied from none to 3 (0.2%) for PSA screening history, 6 (0.5%) for smoking, 12 (1.0%) for alcohol, and 34 (2.7%) for education. Missing data were handled by substituting them by a missing value indicator variable. We also considered possible interactions between CNV of *GSTT1* and *GSTM1* genes and selected covariates (smoking, alcohol consumption, BMI, family history of prostate cancer) in relation to the risk of prostate cancer. The P value for interaction was calculated by the likelihood ratio test comparing the log-likelihood for the model with the interaction terms to the log-likelihood for the model without the interaction term. SAS software version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC) was used for all statistical analyses. All tests were two-tailed, and P values less than 0.05 were considered significant.

Results

The general characteristics of the study participants and the frequencies of the numbers of gene copies of *GSTM1* and *GSTT1* among the 629 cases and 622 controls are summarized in Table 1.

The frequency of homozygous deletion (0 copies) of *GSTM1* gene in the control group was 0.32 (95% CI, 0.28–0.35) and that of *GSTT1* was 0.31 (95% CI, 0.27–0.34). The frequency of homozygous deletions at both loci in the control group was 0.07 (95% CI, 0.05–0.09).

Crude and adjusted ORs for prostate cancer according to the copy number of *GSTM1* and *GSTT1* genes are given in Table 2. According to the adjusted model *GSTM1* carriers were at higher risk of prostate cancer (OR: 1.31, 95% CI: 1.01–1.71) than men with the homozygous *GSTM1* deletion. Men with at least 3 *GSTM1* genes were at a higher, but not significantly higher, risk of prostate cancer (OR: 2.55, 95% CI: 0.78–8.39); the trend for *GSTM1* gene dose association was inconclusive (P_{trend} 0.17). According to adjusted models, *GSTT1* carriers were at a higher risk of prostate cancer (OR: 1.40, 95% CI: 1.07–1.83) than men with the homozygous *GSTT1* deletion. Men with at least 2 and those with 3 or more *GSTT1* genes were at significantly increased risk of prostate cancer (OR: 1.55, 95% CI: 1.11–2.16 and OR: 4.89, 95% CI: 1.71–13.99, respectively), and there was a significant gene dose relationship of the *GSTT1* gene ($P_{\text{trend}} < 0.001$). Using subjects with homozygous deletion of both *GSTM1* and *GSTT1* genes as the reference group, adjusted models indicated that subjects carrying both genes were at significantly higher risk of prostate cancer (OR: 1.88, 95% CI: 1.11–3.21). Finally, men with 3, 4, and 5 or more copies of *GSTM1* and *GSTT1* genes were at significantly increased risk of prostate cancer (OR: 2.18, 95% CI: 1.21–3.91, OR: 3.24, 95% CI, 1.63–6.46, and OR: 5.77, 96% CI: 1.40–23.8, respectively) and there was a significant gene dose relationship ($P_{\text{trend}} < 0.001$).

An analysis of the interaction between smoking, alcohol consumption, body mass index, family history of prostate cancer and *GSTM1*, *GSTT1*, and the sum of *GSTM1/GSTT1* copy numbers is shown in Tables 3 to 5. The interaction between *GSTT1* copy number and smoking status resulted in a tendency towards a higher risk of prostate cancer risk only in individuals who had never smoked (Table 4). By contrast, the interaction between *GSTM1* or the sum of *GSTM1/GSTT1* copy numbers and alcohol consumption resulted in a tendency towards an increase in the risk of prostate cancer restricted to former or current drinkers (Tables 3 and 5). However, these interactions were not significant.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study reporting the contribution of exact copy number variation of *GSTM1* and *GSTT1* genes to prostate cancer susceptibility in a population of African descent.

Our results indicate: first, that higher copy number of *GSTM1* tends to be associated, although not significantly, with an increased risk of prostate cancer; and second, that higher copy number of *GSTT1* is significantly associated with an increased risk of the disease. Furthermore, a higher combined *GSTM1* and *GSTT1* copy number appears to be significantly associated with an increased risk of prostate cancer.

We detected more than two copies of *GSTM1* or *GSTT1* genes in 3.4% of our study population: 1.2% for *GSTM1* and 2.2% for *GSTT1*. Evidence for duplication of *GSTM1* or *GSTT1* has been reported in Caucasian populations but at a substantially lower prevalence than in our study population. Among 10271 Danish subjects, only 24 individuals (0.2%) carried more than two copies of *GSTM1* or *GSTT1* [23]; in two studies of German subjects including 1320 [24] and 3602 [25] individuals, the frequency of *GSTM1* duplication was between 0.08% and 0%, and the frequency of *GSTT1* duplication 0% and 0.14%, respectively.

Previous association studies based on comparing carriers (irrespective of the copy number of the genes) and homozygous non-carriers of *GSTM1* and *GSTT1* genes with prostate cancer have given inconsistent results, leading to divergent conclusions [9–14]. There are several possible reasons for these discrepancies: differences in ethnic background, geographic origin, and/or in the environment of the populations studied; different definitions of control groups; and both small numbers of cases included and small effects of the genes leading to a lack of power. The most recent meta-analysis, mostly grouping studies conducted with Caucasian and Asian men, suggest that homozygous deletion of the *GSTM1* and *GSTT1* genes is associated with increased risk of prostate cancer [11–13]. Only one previous study assessed the relationship between the *GSTM1* and *GSTT1* copy numbers and prostate cancer [23]: it was a prospective study (The Copenhagen City Heart Study) of a Caucasian population of Danish descent and included 128 cases of prostate cancer. Lower *GSTT1* copy number was significantly associated with increasing cumulative incidence of prostate cancer and decreasing cumulative 5-year survival; no association was found with *GSTM1* copy number. Not only did our study not confirm these findings, but it even leads to the opposite conclusion for this population of African descent [14]: there was a positive association between *GSTM1* or *GSTT1* copy number and the risk of prostate cancer. These associations appear to be significant in among African-Caribbean and native African populations [14]. Our analysis of a Caribbean population of African descent suggests a relationship between the risk of prostate 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 discrepancies between the findings of different studies remain unclear, but several explanations can be suggested.

The conjugation of glutathione prevent damage resulting from exposure to toxic chemicals and to normal oxidative products of cellular metabolism, the association between *GSTM1* and *GSTT1* copy number and increased risk of cancer is, at first glance, unexpected. However, GSTs and particularly *GSTT1* may also be involved in producing reactive derivatives with higher reactivity [7,8]. Indeed, the increase in risk associated with higher GST gene

Table 1. Baseline characteristics of the study population.

Characteristics	Cases n = 629	Controls n = 622	P-values ^a
Age (mean, range)	66.1 (45.8–94.5)	60.9 (45.1–88.8)	<0.001
Caribbean origin (n, %)			
French West Indies	609 (96.8)	572 (92.0)	<0.001
Haiti or Dominica	20 (3.1)	50 (8.0)	
Education (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)	
Body mass index (kg/m ²) (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)	
Smoking (n, %)			
Never	388 (62.3)	383 (61.9)	0.88
Former or current	235 (37.7)	236 (38.1)	
Alcohol consumption (n, %)			
Never	84 (13.5)	97 (15.9)	0.24
Former or current	537 (86.5)	514 (84.1)	
PSA screening history (n, %) b			
No	300 (47.9)	536 (86.2)	<0.001
Yes	326 (52.1)	86 (13.8)	
Family history of prostate cancer (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)	
GSTM1 copy number (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)	
GSTT1 copy number (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)	

^aP values for continuous variables are those for non-parametric Mann-Whitney rank tests; for categorical variables, P values were calculated in tests for heterogeneity across levels.

doi:10.1371/journal.pone.0107275.t001

copy number, for which a dose effect on the concentration of both enzymes has been shown [16–19], is consistent with the idea that functional GST alleles may result in the production of genotoxic metabolites from particular endogenous or environmental agents. It is entirely plausible that the men included in our study have been exposed to chemicals that are “activated” by *GSTM1* and/or *GSTT1* rather than “detoxified”. In such a scenario, carriers of large numbers of copies of the GST gene would generate and expose cells to higher concentrations of genotoxic products,

thereby increasing the likelihood of carcinogenesis promotion. Alternatively, it is also possible that exogenous protective factors are substrates of GST. Were this to be the case, these compounds would be more rapidly eliminated through conjugation in *GSTM1*- and/or *GSTT1*-carriers, reducing the bioavailability of the putative anti-cancer compound.

Following stratification of the data for smoking status, the significant increase in prostate cancer risk associated with *GSTT1* copy number was found to be restricted to individuals who had

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) ^a
<i>GSTM1</i> copy number				
	n = 629 (%)	n = 622 (%)		
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> _{trend}			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)
<i>GSTT1</i> copy number				
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> _{trend}			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)
Sum of <i>GSTM1</i>/<i>GSTT1</i> copy numbers				
0 ^b	33 (5.2)	45 (7.2)	1.0	1.0
1 ^c	160 (25.4)	188 (30.3)	1.16 (0.71–1.91)	1.56 (0.88–2.76)
2 ^d	219 (34.9)	236 (37.9)	1.26 (0.78–2.06)	1.71 (0.98–2.99)
3 ^e	143 (22.7)	114 (18.3)	1.71 (1.02–2.85)	2.18 (1.21–3.91)
4 ^f	61 (9.7)	36 (5.8)	2.31 (1.25–4.25)	3.24 (1.63–6.46)
≥5 ^g	13 (2.1)	3 (0.5)	5.90 (1.55–22.4)	5.77 (1.40–23.8)
<i>P</i> _{trend}			<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)

^aUnconditional 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.

^b*GSTM1*₀ and *GSTT1*₀;

^c*GSTM1*₀ and *GSTT1*₁ or *GSTM1*₁ and *GSTT1*₀;

^d*GSTM1*₁ and *GSTT1*₁ or *GSTM1*₀ and *GSTT1*₂ or *GSTM1*₂ and *GSTT1*₀;

^e*GSTM1*₂ and *GSTT1*₁ or *GSTM1*₁ and *GSTT1*₂ or *GSTM1*₃ and *GSTT1*₀ or *GSTM1*₀ and *GSTT1*₃;

^f*GSTM1*₂ and *GSTT1*₂ or *GSTM1*₃ and *GSTT1*₁ or *GSTM1*₁ and *GSTT1*₃ or *GSTM1*₄ and *GSTT1*₀ or *GSTM1*₀ and *GSTT1*₄;

^g*GSTM1*₃ and *GSTT1*₂ or *GSTM1*₂ and *GSTT1*₃ or *GSTM1*₄ and *GSTT1*₃ or *GSTM1*₄ and *GSTT1*₁ or *GSTM1*₁ and *GSTT1*₄ or *GSTM1*₄ and *GSTT1*₂.

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 *s* × 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 ^a (CI95%)	Cases/Controls	OR ^a (CI95%)	Cases/Controls	OR ^a (CI95%)	P _{trend}	P _{interaction}
	0	≥2								
Smoking										
Never	98/114	200/173	1.0	1.11 (0.73–1.68)	90/96	1.36 (0.95–1.95)	0.58	0.71		
Former or Current	61/80	113/103	1.0	1.31 (0.77–2.26)	61/53	1.26 (0.79–2.02)	0.30			
Alcohol										
Never	24/29	42/47	1.0	0.98 (0.40–2.38)	18/21	0.94 (0.45–1.95)	0.95	0.51		
Former or Current	132/163	270/223	1.0	1.25 (0.88–1.79)	135/128	1.48 (1.09–2.02)	0.18			
BMI										
<25	75/88	157/145	1.0	1.23 (0.82–1.86)	63/60	1.16 (0.70–1.92)	0.51	0.69		
≥25	84/109	160/131	1.0	1.52 (1.03–2.24)	90/89	1.21 (0.79–1.87)	0.37			
Family history of prostate cancer										
Without	88/147	186/208	1.0	1.34 (0.94–1.91)	72/123	0.88 (0.58–1.34)	0.64	0.67		
With	46/21	64/28	1.0	1.11 (0.53–2.30)	38/14	1.14 (0.48–2.68)	0.76			

^aAdjusted 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 ^{trend}	P ^{interaction}
	0	≥2		
	Cases/Controls	OR ^a (CI95%)	Cases/Controls	OR ^a (CI95%)
Smoking				
Never	89/125	1.0	177/176	1.53 (1.06–2.22)
Former or Current	63/66	1.0	100/105	0.93 (0.57–1.51)
			122/82	2.06 (1.35–3.14)
			72/65	1.27 (0.75–2.16)
Alcohol				
Never	20/28	1.0	31/48	1.00 (0.46–2.19)
Former or Current	132/161	1.0	244/228	1.28 (0.93–1.76)
			33/21	2.31 (0.99–5.40)
			161/125	1.60 (1.12–2.29)
BMI				
<25	74/94	1.0	138/137	1.29 (0.84–1.96)
≥25	79/98	1.0	142/145	1.27 (0.85–1.91)
			83/62	1.79 (1.09–2.95)
			113/86	1.61 (1.03–2.50)
Family history of prostate cancer				
Without	87/146	1.0 ^b	162/224	1.24 ^b (0.87–1.77)
With	29/18	1.0	65/26	1.40 ^b (0.64–3.03)
			97/108	1.63 ^b (1.09–2.45)
			54/19	1.92 ^b (0.84–4.35)

^aAdjusted for age and family history of prostate cancer.

^bAdjusted 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 _{trend}	P _{interaction}	
	0	1	2	≥3					
	Cases/ Controls	OR (CI95%)	Cases/ Controls	OR ^a (CI95%)	Cases/ Controls	OR ^a (CI95%)	Cases/ Controls	OR ^a (CI95%)	
Smoking									
Never	20/24	1.0	96/123	1.18 (0.55, 2.52)	139/142	1.47 (0.70, 3.10)	133/94	2.10 (0.98, 4.46)	0.004
Former or Current	13/20	1.0	64/64	2.11 (0.88, 5.09)	76/93	1.77 (0.75, 4.20)	82/59	2.88 (1.20, 6.88)	0.04
Alcohol									
Never	6/7	1.0	21/28	0.91 (0.23, 3.54)	26/39	0.73 (0.19, 2.77)	31/23	1.62 (0.42, 6.22)	0.27
Former or Current	26/36	1.0	138/158	1.73 (0.91, 3.29)	188/190	2.00 (1.06, 3.75)	185/130	2.72 (1.44, 5.16)	0.0007
BMI									
<25	15/21	1.0	83/93	1.66 (0.72, 3.84)	105/116	1.55 (0.77, 3.13)	92/63	1.89 (0.94, 3.86)	0.11
≥25	18/24	1.0	77/95	1.45 (0.67, 3.15)	114/120	1.36 (0.31, 5.91)	125/90	2.08 (0.47, 9.17)	0.06
Family history of prostate cancer									
Without	20/34	1.0	92/142	1.40 (0.69, 2.87)	128/181	1.55 (0.77, 3.13)	106/121	1.89 (0.94, 3.86)	0.11
With	10/4	1.0	32/19	1.04 (0.23, 4.64)	49/24	1.36 (0.31, 5.91)	57/16	2.08 (0.47, 9.17)	0.06

^aAdjusted 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. (2006) 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: 30–35.
- Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR (2005) Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45: 51–88.
- Rebeck 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, Dekant W, Stevens JL, Lau SS, et al. (1990) Glutathione conjugate mediated toxicities. *Toxicol Appl Pharmacol* 106: 1–19.
- Guengerich FP (2003) Activation of dihaloalkanes by thiol-dependent mechanisms. *J Biochem Mol Biol* 36: 20–27.
- Ntais 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 26,393 Subjects. *Plos One* 10.1371/journal.pone.0053700.
- Taioli E, Flores-Obando RE, Agalliu I, Blanchet P, Bunker CH, et al. (2011) Multi-institutional prostate cancer study of genetic susceptibility in populations of African descent. *Carcinogenesis* 32: 1361–1365.
- Minelli C, Granell R, Newson R, Rose-Zerilli MJ, Torrent 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: 539–562.
- McLellan RA, Oscarson M, Alexandrie AK, Seidegård 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.
- Bruhn C, Brockmoller J, Kerb R, Roots I, 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, Schlagenhauser 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 trimodular genotype-phenotype correlation. *Pharmacogenetics* 10: 557–565.

20. Josephy PD (2010) Genetic Variations in Human Glutathione Transferase Enzymes: Significance for Pharmacology and Toxicology. *Proteomics* 8:76940.
21. 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.
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. Nørskov MS, Frikke-Schmidt R, Bojesen SE, Nordestgaard 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, Jäger 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 R, Hoffmeister M, Försti 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 (2003) 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, Grønbaek 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 Chlordecone. *Regul Toxicol Pharmacol* 49: 5–16.
30. Arruda VR, Grignolli 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.

TABLE S1: INFORMATION ON TAQMAN COPY NUMBER TARGET ASSAY

GSTMI:

Applied Biosystem ® catalog number: Hs02595872_cn

Probe location: Chr.22:24376895 on NCBI build 37

Assay gene location: within exon 4

Amplicon length: 91 bp

GSTT1:

Applied Biosystem ® catalog number: Hs01731033_cn

Probe location: Chr.1:110231936 on NCBI build 37

Assay gene location: overlaps exon 5 - intron 5

Amplicon length: 75 bp

RNase P:

Applied Biosystem ® catalog number: 4403326

Probe location: chr.14:20811565 on NCBI build 37

Assay gene location: within the single exon of *RNase P* gene

Amplicon length: 87 bp

TABLE S2: ASSOCIATIONS BETWEEN *GSTM1* GENOTYPE AND SUBJECT CHARACTERISTICS

Characteristics	Non-carrier (n = 356)	Carrier (n = 895)	<i>P</i>^a
Caribbean origin (n, %)			
French West Indies	340 (95.5)	841 (94.0)	0.28
Haiti or Dominica	16 (4.5)	54 (6.0)	
Education (n, %)			
Primary	185 (54.6)	541 (61.6)	0.02
Secondary	100 (29.5)	243 (27.7)	
High school and higher	54 (15.9)	94 (10.7)	
Body mass index (kg/m²) (n, %)			
< 25	163 (45.8)	425 (47.5)	0.78
25 - < 30	148 (41.6)	368 (41.1)	
≥ 30	45 (12.6)	102 (11.4)	
Smoking (n, %)			
Never	212 (60.1)	559 (62.9)	0.35
Former or current	141 (39.9)	330 (37.1)	
Alcohol consumption (n, %)			
Never	53 (15.2)	128 (14.5)	0.74
Former or current	295 (84.8)	756 (85.5)	
PSA screening history (n, %)			
No	231 (65.1)	605 (67.7)	0.36
Yes	124 (34.9)	288 (32.3)	
Family history of prostate cancer (n, %)			
No	235 (67.1)	589 (67.4)	0.37
Yes	67 (19.2)	144 (16.5)	
Not known	48 (13.7)	141 (16.1)	

^a*P* values from tests for heterogeneity across levels

TABLE S3: ASSOCIATIONS BETWEEN *GSTT1* GENOTYPE AND SUBJECT CHARACTERISTICS

Characteristics	Non-carrier (n = 345)	Carrier (n = 906)	<i>P</i>^a
Caribbean origin (n, %)			
French West Indies	323 (93.6)	858 (94.7)	0.46
Haiti or Dominica	22 (6.4)	48 (5.3)	
Education (n, %)			
Primary	193 (58.1)	533 (60.2)	0.80
Secondary	97 (29.2)	246 (27.8)	
High school and higher	42 (12.6)	106 (12.0)	
Body mass index (kg/m²) (n, %)			
< 25	168 (48.7)	420 (46.4)	0.05
25 - < 30	149 (43.2)	367 (40.5)	
≥ 30	28 (8.1)	119 (13.1)	
Smoking (n, %)			
Never	214 (62.4)	557 (62.0)	0.89
Former or current	129 (37.6)	342 (38.0)	
Alcohol consumption (n, %)			
Never	48 (14.1)	133 (14.9)	0.71
Former or current	293 (85.9)	758 (85.1)	
PSA screening history (n, %)			
No	239 (69.3)	597 (66.1)	0.29
Yes	106 (30.7)	306 (33.9)	
Family history of prostate cancer (n, %)			
No	233 (68.9)	591 (66.7)	0.13
Yes	47 (13.9)	164 (18.5)	
Not known	58 (17.2)	131 (14.8)	

^a *P* values from tests for heterogeneity across levels

TABLE S4: ASSOCIATIONS BETWEEN COMBINED *GSTM1* AND *GSTT1* GENOTYPES AND SUBJECT CHARACTERISTICS

Characteristics	Non-carrier (n = 78)	Carrier (n = 1173)	<i>P</i>^a
Caribbean origin (n, %)			
French West Indies	75 (96.2)	1106 (94.3)	0.49
Haiti or Dominica	3 (3.8)	67 (5.7)	
Education (n, %)			
Primary	41 (55.4)	685 (59.9)	0.69
Secondary	24 (32.4)	319 (27.9)	
High school and higher	9 (12.2)	139 (12.2)	
Body mass index (kg/m²) (n, %)			
< 25	36 (46.2)	552 (47.1)	0.25
25 - < 30	37 (47.4)	479 (40.8)	
≥ 30	5 (6.4)	142 (12.1)	
Smoking (n, %)			
Never	44 (57.1)	727 (62.4)	0.36
Former or current	33 (42.9)	438 (37.6)	
Alcohol consumption (n, %)			
Never	13 (17.3)	168 (14.5)	0.50
Former or current	62 (82.4)	989 (85.5)	
PSA screening history (n, %)			
No	45 (57.7)	791 (67.6)	0.07
Yes	33 (42.3)	379 (32.4)	
Family history of prostate cancer (n, %)			
No	54 (70.1)	770 (67.1)	0.64
Yes	14 (18.2)	197 (17.2)	
Not known	9 (11.7)	180 (15.7)	

^a *P* values from tests for heterogeneity across levels

En conclusion

Ce travail montre que le nombre de copies de gènes codant pour *GSTM1* et *GSTT1* est associé de manière dose-dépendante à un risque augmenté de survenue de CaP dans la population Guadeloupéenne. Ce résultat est en accord avec les travaux antérieurs réalisés dans cette population et qui ont montré que les sujets porteurs d'au moins une copie de ces gènes présentaient un risque augmenté de survenue de CaP. Nos résultats peuvent être également interprétés autrement : la délétion de ces gènes est associée à une diminution du risque de survenue de la maladie.

Si l'on considère que les enzymes codés par *GSTM1* et *GSTT1* interviennent classiquement dans la détoxification de composés électrophiles potentiellement cancérigènes, nos résultats sont évidemment inattendus. Cependant, les enzymes GST et en particulier *GSTT1* peuvent également générer des produits présentant une plus grande réactivité. Il est donc plausible que les GSTs puissent induire la production de métabolites génotoxiques/cancérigènes à partir de composés endogènes ou environnementaux particuliers. Pour ce qui est de ces derniers, ils seraient à mettre en relation avec l'environnement spécifique de la population étudiée.

Lorsque les associations sont stratifiées en fonction de diverses covariables recueillies dans cette étude (tabac, alcool, IMC, antécédents familiaux de CaP) et en dépit d'une absence d'interaction significative, des différences sont observées.

Parmi les porteurs d'au moins une copie du gène codant pour *GSTT1* et comparés aux sujets porteurs d'une délétion complète du gène, les sujets non-fumeurs présentent un risque plus élevé de CaP que les fumeurs (anciens ou actuels). Parmi les porteurs d'au moins une copie du gène codant pour *GSTM1* ou *GSTT1* et comparés aux sujets porteur d'une délétion complète pour *GSTM1* et *GST1*, les sujets non-fumeurs présentent un risque plus élevé de CaP que les fumeurs (anciens ou actuels). Par contre, les sujets buveurs (anciens ou actuels) présentent un risque plus élevé de développer un CaP. Pour ce qui est de l'effet apparemment protecteur du tabac, il faut noter que l'usage de celui-ci est faible aux Antilles (y compris en paquets-années) et il se pourrait que les non-fumeurs (ou les fumeurs) appartiennent à une typologie de sujets caractérisés par des expositions à d'autres facteurs

intervenant dans le processus de cancérogénèse prostatique mais dont il est impossible de prédire la direction. Concernant l'alcool, la quasi-totalité des études épidémiologiques ont écarté un rôle étiologique de cet agent dans la survenue du CaP et les études toxicologiques portant sur les effets de l'alcool sur l'expression des GSTs sont conflictuelles. En conclusion, ces résultats sont dans l'état actuel des connaissances difficiles à interpréter et doivent être considérés avec réserve.

Les GSTs interviennent également dans le catabolisme des stéroïdes. Il serait donc intéressant à l'avenir d'étudier les interactions avec des POPs pourvues de propriétés hormonales, en particulier ceux qui sont prévalents aux Antilles.

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

Travaux finalisés et en cours de rédaction pour publication sous les titres provisoires :

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.

Persistent organic pollutants and prostate cancer risk and relations to polymorphisms from genes related to estrogen metabolism.

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

Introduction

Le rôle des estrogènes dans la carcinogénèse prostatique a été suggéré. L'aromatase périphérique de la TT en E2 et l'augmentation du rapport E2/TT avec l'âge laissent penser que les estrogènes pourraient jouer un rôle dans la carcinogénèse prostatique [Carruba, 2007]. Des études récentes semblent démontrer le rôle carcinogène des métabolites des estrogènes dans divers organes tels que le sein, le foie, l'utérus et la prostate [Rogan & Cavalieri, 2004].

Les études portant sur l'influence des polymorphismes des gènes codant pour les enzymes intervenant dans le métabolisme des estrogènes ont été moins fréquentes que ceux s'adressant aux gènes impliqués dans le métabolisme des androgènes (**Cf : Introduction B.7.4**). Par ailleurs, la plupart des études ont été réalisées parmi des populations Asiatiques ou Caucasiennes et rares sont celles qui se sont intéressées aux populations d'origine Africaine.

L'objectif du présent travail est double. D'une part, étudier les associations entre certains polymorphismes fréquents de 5 gènes impliqués dans le métabolisme (anabolisme ou catabolisme) des estrogènes (*CYP17*, *CYP19*, *CYP1B1*, *COMT*, et *UGT1A1*) 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). D'autre part, déterminer si les associations entre l'exposition à des POPs et risque de CaP dans la population Afro-Caribéenne en Guadeloupe sont modifiées par les variants des gènes impliqués dans le métabolisme des estrogènes.

Rappelons que le gène *CYP17* code pour le cytochrome p450c17 qui catalyse la conversion de la 17-hydroxypregnenolone et de la 17-hydroxyprogesterone en DHEA et AD respectivement ; le gène *CYP19* code pour l'aromatase qui catalyse la conversion de l'AD et la TT en E1 et E2 respectivement ; le gène *CYP1B1* code pour le cytochrome P450 1B1, qui catalyse l'ajout de groupements hydroxyles à l'E1 et l'E2 en générant des catéchol-estrogènes ; le gène *COMT* code pour la catechol-O-méthyl-transferase qui catalyse la méthylation des catéchol-estrogènes ; le gène *UGT1A1* code pour une enzyme qui catalyse la glucuronidation de l'E1 et de l'E2 ainsi que des catéchol-estrogènes.

Matériels et méthodes

Cette étude a été réalisée parmi deux populations. En Guadeloupe, 498 cas et 565 témoins issus de l'étude KARUPROSTATE (**Cf : Matériel & Méthodes A.1**) ont été comparés. En République Démocratique du Congo, 162 cas et 144 témoins hospitaliers ont été comparés (**Cf : Matériel & Méthodes A.2**). Les génotypages ont été réalisés comme indiqué dans la section **Matériel & Méthodes B.2.4**. Les dosages des POPs, restreints à la population issue de l'étude KARUPROSTATE en Guadeloupe, ont été réalisés comme indiqué dans la section **Matériel & Méthodes B.2 1**.

Les associations entre les génotypes ou les allèles ont été étudiées par régression logistique avec prise en compte de facteurs de confusion. Ces derniers ont été sélectionnés parmi les covariables qui modifiaient de plus de 10% les OR obtenus en analyse univariée. Les données manquantes ont été remplacées par des variables indicatrices. Pour les SNP (*CYP17*, *CYP1B1*, *COMT*), les génotypes ont été catégorisés en génotype sauvage homozygote ; génotype sauvage/variant hétérozygote ; génotype variant homozygote et le génotype sauvage homozygote a été employé comme catégorie de référence. Pour *CYP19*, les génotypes ont été classés en fonction du nombre de répétitions ($\leq 7/\leq 7$; $\leq 7/> 7$; $> 7/> 7$) et le génotype le plus fréquent ($\leq 7/\leq 7$) a été employé comme catégorie de référence. Pour *UGT1A1*, les génotypes ont été classés en fonction du nombre de répétitions ($\leq 6/\leq 6$; $\leq 6/> 7$; $> 7/> 7$) et le génotype le plus fréquent ($\leq 6/\leq 6$) a été employé comme catégorie de référence. Pour les analyses de tendance, les catégories ont été remplacées par des variables ordinales. La régression logistique polytomique a permis d'estimer les associations en fonction du score de Gleason et du stade clinique des cas. Afin de réduire les fluctuations d'échantillonnages, conséquences des faibles effectifs, ces analyses ont été restreintes aux allèles. Finalement, pour déterminer si l'effet des expositions à des polluants organochlorés ayant des propriétés hormonales est modulé par la présence des variants des gènes étudiés, deux modèles ont été explorés : multiplicatif et additifs (**Cf : Matériel & Méthodes D.7**). Pour réduire les fluctuations d'échantillonnages, les interactions ont été restreintes aux allèles et les expositions aux POPs ont été catégorisées en tertiles.

Résultats

Les caractéristiques générales des deux populations d'étude sont présentées dans le Tableau 1. On remarque chez les sujets cas provenant de RDC ont une prévalence importante d'un score de Gleason élevé et d'un stade clinique avancé au diagnostic.

Le Tableau 2 résume les caractéristiques des polymorphismes étudiés et le Tableau 3 présente les fréquences alléliques correspondantes aux polymorphismes étudiés en Guadeloupe et en RDC.

Les associations entre les polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme des estrogènes et le risque de CaP sont présentées dans le Tableau 4. Aucune association significative n'est retrouvée entre les variants de *CYP17*, *CYP19*, *CYP17B1* et *UGT1A1* et le risque de survenue de CaP quelque soit l'analyse entreprise, génotypique ou allélique et quelque soit la population étudiée. Par contre, pour *COMT* et dans les analyses génotypiques, le génotype variant AA est associé de manière dose-effet dépendant à une diminution significative du risque de CaP aussi bien chez les Afro-Caribéens en Guadeloupe que chez les natifs Africains en RDC. Les analyses alléliques confirment l'association du variant A à un risque diminué de CaP dans les deux populations.

Les associations entre les polymorphismes étudiées et risque de CaP en fonction des caractéristiques anatomopathologiques et cliniques de la maladie (score de Gleason et stade clinique au diagnostic) sont présentées dans le Tableau 5 pour la population Guadeloupéenne et dans le Tableau 6 pour la population de la RDC. L'association inverse constatée entre la présence du variant A de *COMT* se maintient significativement présente lorsque l'on considère les formes peu agressives (score de Gleason <7 ou 3+4) ou localisées de la maladie (T1c ou T2 et N0 et M0) et ce dans les deux populations d'étude. Pour *UGT1A1*, un nombre de répétitions supérieur à 7 apparaît associé à un risque augmenté de survenue des formes agressives (score de Gleason >7 ou 4+3) ou étendues (T3 ou T4, ou N+ ou M+) de CaP mais uniquement dans la population Afro-Caribéenne de la Guadeloupe.

L'effet modificateur de l'association entre l'exposition à des polluants organochlorés et le risque de survenue de CaP par les polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme des estrogènes a été étudié exclusivement dans la population Guadeloupéenne. Les résultats concernant l'exposition au DDE, PCB 153 et chlordécone sont présentés dans les Tableaux 7, 8 et 9 respectivement. Aucun effet modificateur des polymorphismes des gènes étudiés n'apparaît pour l'exposition au DDE ou au PCB 153. Par contre, concernant l'exposition au chlordécone et son association au risque de survenue de CaP, les sujets porteurs du gène *CYP19* avec un nombre de répétitions (TTTA)_n supérieurs à 7 présentent un risque significativement plus élevé de développer la maladie que les sujets porteurs d'un nombre de répétitions égale ou inférieure à 7 (P d'interaction= 0,04). Les résultats convergent dans le même sens en utilisant un modèle additif (**Cf : Annexe 1 à 3**).

Discussion

Notre étude est l'une des rares à avoir exploré les associations entre des polymorphismes de gènes codant pour des enzymes impliquées dans le métabolisme des estrogènes et le risque de survenue du CaP chez des populations d'origine Africaine. Nous avons eu l'opportunité de mener à bien ces travaux parmi deux populations géographiquement distinctes et avec des environnements socio-culturels, économiques et sanitaires fort différents.

Sur le plan méthodologique, il s'agit d'études cas-témoins où la définition des sujets inclus ainsi que le recueil de données ont été effectués selon une procédure commune standardisée aux deux études. Par ailleurs, les mêmes méthodes d'analyses biologiques et statistiques ont été employées. Cependant, alors que l'étude en Guadeloupe a été réalisée sur une base populationnelle, celle effectuée en RDC a été réalisée sur une base hospitalière ce qui en limite la portée. Le Service d'Urologie des Cliniques Universitaire de Kinshasa est l'unique centre d'urologie à Kinshasa. En absence de toute couverture sociale, l'accès aux soins est limité et très onéreux pour l'ensemble de la population. Cela explique le pourcentage très élevé des sujets inclus (cas ou témoins) avec un niveau de scolarité supérieur, ce qui est relié vraisemblablement aux capacités économiques des

individus. On remarque également dans cette population une fraction importante des cas de CaP qui présentent une forme agressive ou étendue de la maladie au moment du diagnostic. Cela peut être expliqué en partie par la rareté de l'offre de soins mais aussi par l'absence de politique sanitaire de dépistage précoce individuel et de prise de conscience individuelle dans un pays où tout manque.

Dans ce travail nous avons d'une part exploré les associations entre des polymorphismes présents dans 5 gènes distincts et le risque de survenue du CaP et d'autre part rechercher à savoir si les associations identifiées entre l'exposition à des POPs et risque de survenue de CaP sont modifiées par la présence de ces polymorphismes.

1. Polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme des estrogènes et risque de survenue de CaP

Aucune association n'a été observée concernant le polymorphisme rs743572 (variant C) du gène *CYP17* et le risque de développer le CaP dans nos deux populations d'étude. Jusqu'à ce jour, 7 autres études ont été réalisées chez des Afro-Américains ou Afro-Brésiliens et portant sur des faibles effectifs (de 8 à 132) [Dos Santos et coll., 2002; Lunn et coll., 1999; Kittles et coll., 2001; Stanford et coll., 2002; Cicek et coll., 2004; Sarma et coll., 2008; Beuten et coll., 2009]. Les méta-analyses basées sur ces études n'ont pas permis de conclure à une association significative [Wang et coll., 2011; Ragin et coll., 2010]. Rappelons que les nombreuses études réalisées parmi les populations Caucasiennes ou Asiatiques [Wang et coll., 2011] ont abouti aux mêmes conclusions négatives.

Le polymorphisme rs60271534 de *CYP19* (TTTA_n) n'a pas été retrouvé associé à une modification du risque de survenue du CaP dans nos deux populations d'études. A notre connaissance, il s'agit de la première étude réalisée parmi des populations Africaines. Les études menées en population Caucasienne ou Asiatique ont abouti à des conclusions inconsistantes [Cussenot et coll., 2007; Li et coll., 2004; Suzuki et coll., 2003]. Notons qu'une étude réalisée parmi une population Japonaise a suggéré que ce variant pourrait être prédicteur des cas de CaP à un stade

avancé présentant des métastases osseuses [Tsuchiya et coll., 2006]. Cependant, dans nos populations Africaines, aucune modification de risque n'est observée quel que soit le stade clinique.

Le polymorphisme rs1056836 de *CYP1B1* (variant G ou Val) n'a pas été retrouvé associé à une modification du risque de survenue du CaP dans nos deux populations d'étude. Dans leur ensemble, les études menées parmi d'autres groupes ethniques n'ont pas montré d'association entre ce variant et le risque de CaP à l'exception des populations Asiatiques [Cui et coll., 2012 ; Sobti et coll., 2006 ; Fukatsu et coll., 2004]. Toutefois, dans une importante étude réalisée parmi des populations Caucasiennes en France métropolitaine, le variant Val a été associé positivement au risque de survenue de la maladie et en particulier les formes les plus agressives [Cussenot et coll., 2007]. Notons que dans nos deux populations Africaines, aucune modification de risque n'a été observée quelque soit le score de Gleason ou le stade clinique de la maladie.

Le variant A (Met) du polymorphisme rs4680 du gène *COMT* a été retrouvé significativement associé à un risque diminué de survenue de CaP dans nos deux populations d'études. Cette association semble être restreinte, toujours dans les deux populations d'études, aux formes peu agressives et localisées de la maladie. A notre connaissance, il s'agit de la première étude réalisée parmi une population d'origine Africaine. Ce polymorphisme a été néanmoins étudié parmi des populations Caucasiennes et Asiatiques. Deux méta-analyses n'ont pas montré d'association avec le risque de survenue de CaP [Zou et coll., 2013 ; Zhang et coll., 2013] contrairement à une troisième [Xiao et coll., 2013]. Cette dernière reste assez hétérogène dans ses conclusions dans la mesure où la direction des associations varie selon le modèle utilisé (additifs, récessifs ou dominants). Dans une importante étude (1101 cas de CaP et 882 témoins) en population Caucasienne en France métropolitaine [Cussenot et coll., 2007], les auteurs en prenant le génotype homozygote variant (AA) ou l'allèle variant A comme groupe de référence, observent pour le génotype homozygote sauvage (GG) ou l'allèle sauvage G une tendance à une augmentation de risque non significative (OR=1,27 ; IC 95%= 0,97 – 1,65, p=0,08 et OR= 1,12 ; IC 95%= 0,98 – 1,28 ; p=0,09 respectivement). De même, une étude japonaise réalisée sur des plus faibles effectifs, montre qu'en prenant comme référence les

génotypes GG ou l'allèle G, les sujets ayant des génotypes AA ou l'allèle A, les OR bien que non significatifs sont inférieurs à 1 [Suzuki et coll., 2007].

L'effet protecteur du génotype AA ou de l'allèle A est en première lecture contre-intuitif. En effet, on admet que *COMT* est impliqué dans la transformation des catéchols estrogènes potentiellement cancérigènes en métabolites moins actifs. Le variant A de *COMT* étant associé à une moindre activité catalytique de l'enzyme, on attendrait de lui une association avec un risque augmenté et non pas diminué. Cependant, le fait que nous observions un effet « protecteur » du variant A dans deux populations d'origine Africaines bien distinctes, réduit (sans l'exclure) la probabilité que nos observations soient dû au hasard.

Des travaux expérimentaux ont montré que les métabolites des catéchol-estrogènes, en dépit d'une faible affinité pour ER- α , peuvent activer des voies de signalisation estrogénique génomiques et non génomiques, laissant penser que la conjugaison des estrogènes n'est peut-être pas qu'une simple voie de détoxification [Chang, 2011]. Il est également possible d'évoquer des interactions avec des facteurs endogènes ou environnementaux. Une étude cas-témoins, réalisée parmi des femmes d'origine Asiatique et résidentes aux USA, a montré que les porteuses du génotype variant AA de *COMT* et consommatrices de thé vert ont un risque diminué de cancer du sein (OR=0,42 ; IC 95%= 0,22 – 0,80) comparé aux porteuses du génotype GG (OR=0,86 ; IC 95%= 0,46 - 1,62). Les auteurs interprètent ces résultats par le fait que chez les porteuses du variant AA, le taux d'élimination des polyphénols (composés ayant des activités inhibitrices vis à vis de la prolifération tumorale) serait réduit [Wu et coll., 2003]. Finalement, on ne peut exclure que *COMT* puisse induire, dans la voie métabolique des estrogènes, la synthèse de métabolites intermédiaires délétères inconnus à ce jour ou que *COMT* puisse agir par d'autres voies métaboliques que celles des estrogènes.

Le polymorphisme *28 de *UGT1A1* (TA_n) n'a pas été retrouvé associé à une modification du risque de survenue du CaP dans nos deux populations d'études. Cependant, et uniquement dans la

population Afro-Caribéenne de la Guadeloupe, les porteurs d'un nombre de répétitions supérieur à 6 présentent un risque significativement augmenté de développer une forme agressive et étendue de la maladie. A notre connaissance, il s'agit de la première étude réalisée parmi une population d'origine Africaine au regard du CaP. En population Caucasienne, Karatzas et coll. [2010] ont montré que le nombre de répétitions n'était pas associé à une modification de risque de survenue du CaP ni au score de Gleason. Par contre, les résultats de Tang et coll. [2011] au cours du *Prostate Cancer Prevention Trial* aux USA suggèrent que les sujets hétérozygotes porteurs d'un faible nombre de répétitions (≤ 6 / > 6) seraient associés à un risque augmenté de CaP avec un score de Gleason < 7 comparés aux homozygotes ayant un faible nombre de répétitions (≤ 6 / ≤ 6). L'ensemble de ces résultats ne permettent pas de conclure.

En conclusion, 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).

2. Interactions entre l'exposition aux POPs et les polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme des estrogènes et risque de survenue du CaP.

Nos résultats montrent que l'association entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue de CaP est modulée par la présence du polymorphisme rs60271534 de *CYP19*. L'enzyme exprimé est l'aromatase. Cet enzyme joue un rôle central dans le métabolisme des estrogènes en intervenant dans la production d'E2 à partir de l'AD et de la TT. Le variant qui est associé avec le risque de survenue de CaP en relation avec l'exposition au chlordécone est caractérisé par un nombre de répétitions élevé conférant à l'aromatase un pouvoir catalytique plus important. En première lecture, on pourrait considérer que les propriétés délétères du chlordécone vis-à-vis du CaP seraient la résultante de l'activité estrogénique de la molécule et d'une plus grande production d'E2.

Jusqu'à ce jour, les études reliant les niveaux circulants d'E2 et risque de développer un CaP n'ont pas abouti à des conclusions consistantes (**Cf : Introduction B.7.5**). Dans une étude récente réalisée dans le cadre du *Prostate Cancer Prevention Trial* aux USA où 1798 cas de CaP ont été comparés à 1798 témoins sans CaP, aucune association n'a été retrouvée entre les concentrations circulantes et E2 et le risque de survenue de la maladie [Yao et coll., 2011]. Toutefois, ces conclusions s'adressaient à une population, comme la plupart des autres études, où le groupe ethnique Afro-Américain représentait moins de 10% des sujets. Giton et coll. [2011] ont constaté que parmi les sujets sans CaP, les concentrations circulantes en E2 sont significativement plus élevées chez les hommes de 60 ans et plus chez les Afro-Caribéens en Guadeloupe que chez les Caucasiens (France métropolitaine). Mais on ignore si une telle différence subsiste lorsque l'on compare des cas de CaP à de témoins chez les Afro-Caribéens ou toute autre population d'origine Africaine. Remarquons par ailleurs qu'Ellem et coll. [2004] ont montré que les cellules prostatiques tumorales présentaient des niveaux élevés de transcription et d'expression de l'aromatase, contrairement aux cellules épithéliales normales prostatiques. Il est donc possible que des concentrations élevées en E2 se produisent au niveau local et ainsi accompagner le processus de cancérogenèse sans que cela se traduise par des modifications des concentrations périphériques circulantes.

En conclusion, nos travaux suggèrent l'existence d'une interaction statistique entre l'exposition à des POPs ayant des propriétés hormonales estrogéniques et des polymorphismes du gène codant pour l'aromatase en relation avec le risque de survenue du CaP. Reste maintenant à conforter cette observation par la plausibilité d'une interaction biologique.

Tableau 1
Caractéristiques générales des populations d'étude

Caractéristiques	Afro-Caribéen (Guadeloupe)			Africain (RDC)		
	Cas (N = 498)	Témoins (N = 565)	P	Cas (N = 162)	Témoins (N = 144)	P
Age (moyenne, rang)	66,4 (45,8 – 94,5)	60,4 (45,1 – 88,8)	<0,001	68,9 (43,2-87,6)	63,7 (42,1 – 85,5)	<0,001
PSA (moyenne, rang)	30,4 (0,84 - >1000)	1,1 (0,04-4,9)		77,5 (3,0 – 936)	2,4 (0,2 – 6,5)	
Origines ethno-géographiques (n, %)						
Antilles françaises	479 (96,2)	518 (91,7)	0,002	-	-	0,22
Haiti, Dominique	19 (3,8)	47 (8,3)		-	-	
Congo Kinshasa	-	-		155 (95,7)	133 (92,4)	
Autres pays d'Afrique ^a	-	-		7 (4,3)	11 (7,6)	
Scolarité (n, %)						
Primaire	308 (62,4)	301 (56,0)	0,03	42 (25,9)	14 (9,7)	<0,001
Secondaires	124 (25,1)	175 (32,6)		44 (27,2)	25 (17,4)	
Baccalauréat ou supérieur	62 (12,5)	61 (11,4)		76 (46,9)	105 (72,9)	
Indice masse corporelle (kg/m ²) (n, %)						
< 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)	
Ratio tour de taille/hanche (n, %)						
≤ 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)	
Tabac (n, %)						
Jamais	309 (62,7)	345 (61,4)	0,67	103 (63,6)	90 (62,9)	0,91
Ancien ou actuel	184 (37,3)	217 (38,6)		59 (36,4)	53 (37,1)	
Alcool (n, %)						
Jamais	68 (13,9)	80 (14,4)	0,79	26 (16,0)	27 (18,8)	0,53
Ancien ou actuel	422(86,1)	474 (85,6)		136 (84,0)	117 (81,3)	

Tableau 1 (suite)
Caractéristiques générales des populations d'étude

Caractéristiques	Afro-Caribéen (Guadeloupe)			Africain (RDC)		
	Cas (N= 498)	Témoins (N = 565)	P	Cas (N = 162)	Témoins (N = 144)	P
Diabète Type 2 (n, %)						
Non	400 (82,6)	491 (88,9)	0,003	148 (91,4)	132 (91,7)	0,92
Oui	84 (17,4)	61 (11,1)		14 (8,6)	12 (8,3)	
Antécédents familiaux de cancer de la prostate (n, %)						
Non	269 (54,8)	429 (78,4)	<0,001	116 (71,6)	111 (77,1)	0,30
Oui	113 (23,0)	61 (11,2)		22 (13,6)	20 (13,9)	
Ne sais pas	109 (22,2)	57 (10,4)		24 (14,8)	13 (24,0)	
Score de Gleason						
< 7 or 3 + 4	395 (79,3)			63 (38,9)		
> 7 or 4 + 3	90 (18,6)			88 (54,3)		
Non renseigné	13 (2,1)			11 (6,8)		
Stade clinique						
T1c ou T2 et N0 et M0	417 (83,7)			94 (58,0)		
T3 ou T4, ou N+ ou M+	63 (12,7)			68 (42,0)		
Non renseigné	18 (3,6)			-		

^a Angola, Cameroun, Côte d'Ivoire, Mali, Niger, Tanzanie

Tableau 2
Caractéristiques des polymorphismes étudiés

Gènes	Identifiant	Polymorphismes	Localisation	Effets
CYP17	rs743572	SNP (T/C)–34T→C	Promoteur	Variant (C): augmentation de l'expression du gène
CYP19	rs60271534	Microsatellite (TTTA) _n	Intron 4	Augmentation de l'activité enzymatique avec le nombre croissant de répétitions
UGT1A1	*28	Microsatellite (TA) _n	Promoteur	Relation inverse entre le nombre de répétitions et la transcription du gène
CYP1B1	rs1056836	SNP (C/G) Leu432Val	Exon3	Variant (G) ou Val : activité enzymatique augmentée
COMT	rs4680	SNP (G/A) Val158Met	Exon 7	Variant (A) ou Met : activité enzymatique diminuée

Tableau 3
Fréquences génotypiques et alléliques des populations d'étude

	Afro-Caribéen (Guadeloupe)		Africain (RDC)	
	Cas Fréquence (N ^a)	Témoins Fréquence (N ^a)	Cas Fréquence (N ^a)	Témoins Fréquence (N ^a)
CYP17				
<i>Génotypes</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>Allèles</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)
CYP19				
<i>Génotypes</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>Allèles</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)

Tableau 3 (Suite)
Fréquences génotypiques et alléliques des populations d'étude

	Afro-Caribéen (Guadeloupe)		Africain (RDC)	
	Cas Fréquence (N ^a)	Témoins Fréquence (N ^a)	Cas Fréquence (N ^a)	Témoins Fréquence (N ^a)
CYP1B1				
<i>Génotypes</i>				
C/C	0,052 (24)	0,077 (42)	0,020 (3)	0,022 (3)
C/G	0,395 (180)	0,374 (205)	0,280 (42)	0,309 (43)
G/G	0,553 (252)	54,9 (301)	0,700 (105)	0,669 (93)
<i>Allèles</i>				
C	0,250 (228)	0,264 (289)	0,163 (49)	0,176 (49)
G	0,750 (684)	0,736 (807)	0,837 (251)	0,824 (229)
COMT				
<i>Génotypes</i>				
G/G	0,445 (203)	0,418 (229)	0,607 (91)	0,496 (69)
G/A	0,483 (220)	0,463 (254)	0,360 (54)	0,417 (58)
A/A	0,072 (33)	0,119 (65)	0,033 (5)	0,086 (12)
<i>Allèles</i>				
G	0,644 (626)	0,650 (712)	0,787 (236)	0,705 (196)
A	0,356 (286)	0,350 (384)	0,213 (64)	0,295 (82)
UGT1A1				
<i>Génotypes</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>Allèles</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)

^a N = nombre total d'individus pour les fréquences génotypiques; nombre de chromosomes pour les fréquences alléliques

Tableau 4

Associations entre les polymorphismes de gènes impliqués dans le métabolisme des estrogènes et risque de cancer de la prostate

Gènes	Afro-Caribéen (Guadeloupe)			Africain (RDC)		
	Cas/Témoins (N)	OR non ajusté (IC 95%)	OR ajusté ^a (IC 95%)	Cas/Témoins (N)	OR non ajusté (IC 95%)	OR ajusté ^b (IC 95%)
CYP17						
<i>Génotypes</i>						
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)
P de tendance		0,98	0,46		0,98	0,72
<i>Allèles</i>						
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)
CYP19						
<i>Génotypes</i>						
≤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)
P de tendance		0,67	0,24		0,97	0,49
<i>Allèles</i>						
≤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)
CYP1B1						
<i>Génotypes</i>						
C/C	24/42	1,0	1,0	3/3	1,0	1,0
C/G	180/205	1,54 (0,89 - 2,64)	1,09 (0,54 - 2,19)	42/43	0,98 (0,19-5,12)	1,98 (0,33-11,9)
G/G	252/301	1,46 (0,86 - 2,48)	1,10 (0,56 - 2,17)	105/93	1,13 (0,22-5,73)	2,32 (0,40-13,5)
P de tendance		0,48	0,84		0,59	0,37
<i>Allèles</i>						
C	228/289	1,0	1,0	49/49	1,0	1,0
G	684/807	1,03 (0,83 - 1,27)	0,95 (0,71 - 1,26)	251/229	0,91 (0,59-1,41)	0,86 (0,53-1,39)

Tableau 4 (Suite)

Associations entre les polymorphismes de gènes impliquées dans le métabolisme des estrogènes et risque de cancer de la prostate

Gènes	Afro-Caribéen (Guadeloupe)			Africain (RDC)		
	Cas/Témoins (N)	OR non ajusté (IC 95%)	OR ajusté ^a (IC 95%)	Cas/Témoins (N)	OR non ajusté (IC 95%)	OR ajusté ^b (IC 95%)
COMT						
<i>Génotypes</i>						
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)
P de tendance		0,07	0,04		0,02	0,003
<i>Allèles</i>						
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)
UGT1A1						
<i>Génotypes</i>						
≤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)
P de tendance		0,56	0,12		0,59	0,84
<i>Allèles</i>						
≤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)

^a Ajusté à l'âge pour CYP17; à l'âge, ratio tour de taille – tour de hanche et scolarité pour CYP19 and for COMT; à l'âge, ratio tour de taille – tour de hanche, Diabète Type 2, IMC et PSA antérieurs pour CYP1B1; à l'âge et ratio tour de taille – tour de hanche pour UGT1A1.

^b Ajusté à l'âge pour CYP17 et pour COMT; à l'âge, IMC et alcool pour CYP19; à l'âge et scolarité pour CYP1B1 et UGT1A1.

Tableau 5

Association entre les polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme des estrogènes et risque de cancer de la prostate en fonction du Score de Gleason et du stade clinique chez une population Afro-Caribéenne (Guadeloupe)

	Score de Gleason					Stade clinique			
	<7 ou 3+4			>7 ou 4+3		T1c ou T2 et N0 et M0		T3 ou T4, ou N+ ou M+	
	Témoins N(%)	Cas N(%)	OR ajusté ^a (IC 95%)	Cas N (%)	OR ajusté ^a (IC 95%)	Cas N (%)	OR ajusté ^a (IC 95%)	Cas N (%)	OR ajusté ^a (IC 95%)
CYP17									
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)
CYP19									
≤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)
CYP1B1									
C	289 (26,4)	177 (24,3)	1,0	46 (28,1)	1,0	188 (24,4)	1,0	34 (29,3)	1,0
G	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)
COMT									
G	712 (65,0)	506 (69,5)	1,0	107 (65,2)	1,0	527 (68,4)	1,0	83 (71,5)	1,0
A	384 (35,0)	222 (31,5)	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)
UGT1A1									
≤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 (0,99 - 2,00)	320 (44,2)	1,14 (0,91 - 1,42)	64 (53,3)	1,56 (1,02 - 2,37)

^a Ajusté à l'âge pour CYP17; à l'âge, ratio tour de taille – tour de hanche et scolarité pour CYP19 and for COMT; à l'âge, ratio tour de taille – tour de hanche, Diabète Type 2, IMC et PSA antérieurs pour CYP1B1; à l'âge et ratio tour de taille – tour de hanche pour UGT1A1.

Tableau 6

Association entre les polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme des estrogènes et risque de cancer de la prostate en fonction du Score de Gleason et du stade clinique chez une population Africaine (RDC)

	Score de Gleason					Stade clinique			
	<7 ou 3+4			>7 ou 4+3		T1c ou T2 et N0 et M0		T3 ou T4, ou N+ ou M+	
	Témoins N(%)	Cas N(%)	OR ajusté ^b (IC 95%)	Cas N (%)	OR ajusté ^b (IC 95%)	Cas N (%)	OR ajusté ^b (IC 95%)	Cas N (%)	OR ajusté ^b (IC 95%)
CYP17									
T	182 (60,7)	65 (60,2)	1,0	103 (60,6)	1,0	102 (60,0)	1,0	81 (61,4)	1,0
C	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)
CYP19									
≤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 (0,60-1,76)	32 (19,0)	0,94 (0,55-1,60)	22 (17,2)	0,82 (0,45-1,49)
CYP1B1									
C	49 (16,3)	93 (86,1)	1,0	141 (82,9)	1,0	147 (86,5)	1,0	105 (79,5)	1,0
G	251 (83,7)	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)
COMT									
G	196 (70,5)	92 (85,2)	1,0	130 (76,5)	1,0	137 (81,5)	1,0	99 (75,0)	1,0
A	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)
UGT1A1									
≤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)

^b Ajusté à l'âge pour CYP17 et pour COMT; à l'âge, IMC et alcool pour CYP19; à l'âge et scolarité pour CYP1B1 et UGT1A1.

Tableau 7

Interactions entre l'exposition au DDE et les polymorphismes (allèles) des gènes impliquées dans le métabolisme des estrogènes et risque de cancer de la prostate chez une population Afro-Caribéenne (Guadeloupe)

Gènes (Allèles)	Exposition au DDE (µg/L)						P interaction
	1 ^{er} tertile (≤1.36)		2 ^{ème} tertile (>1.36 - ≤ 3.41)		3 ^{ème} tertile (>3.41)		
	Témoins/Cas (N)	OR ajusté ^a (IC 95%)	Témoins/Cas (N)	OR ajusté ^a (IC 95%)	Témoins/Cas (N)	OR ajusté ^a (IC 95%)	
CYP17							
C	112/74	1,0	110/81	0,98 (0,58 - 1,65)	127/105	1,10 (0,65 - 1,87)	0,99
T	204/139	1,0	211/156	0,98 (0,67 - 1,45)	201/169	1,07 (0,72 - 1,61)	
CYP19							
≤7	251/171	1,0	270/190	0,99 (0,70 - 1,38)	249/73	1,21 (0,85 - 1,73)	0,74
>7	69/39	1,0	64/52	0,99 (0,48 - 2,06)	224/48	0,88 (0,41 - 1,90)	
CYP1B1							
C	82/54	1,0	92/55	0,81 (0,43 - 1,53)	91/75	1,35 (0,72 - 2,52)	0,22
G	244/170	1,0	246/193	1,07 (0,76 - 1,51)	247/215	1,00 (0,70 - 1,44)	
COMT							
A	118/77	1,0	107/84	1,08 (0,65 - 1,82)	119/219	0,98 (0,56 - 1,71)	0,45
G	208/147	1,0	231/164	0,94 (0,64 - 1,36)	81/209	1,12 (0,77 - 1,64)	
UGT1A1							
5 + 6	174/129	1,0	194/135	0,81 (0,54 - 1,22)	175/139	1,04 (0,68 - 1,60)	0,24
7 + 8	146/85	1,0	142/111	1,23 (0,78 - 1,94)	149/137	1,24 (0,77 - 2,00)	

^a Ajusté à l'âge, ratio tour de taille – tour de hanche, diabète type 2, alcool, lipides totaux et PCB153.

Tableau 8

Interactions entre l'exposition au PCB153 et les polymorphismes (allèles) des gènes impliqués dans le métabolisme des estrogènes et risque de cancer de la prostate chez une population Afro-Caribéenne (Guadeloupe)

Gènes (Allèles)	Exposition au PCB153 (µg/L)						P interaction
	1 ^{er} tertile (≤0.59)		2 ^{ème} tertile (>0.59 - ≤ 1.24)		3 ^{ème} tertile (>1.25)		
	Témoins/Cas (N)	OR ajusté ^a (IC 95%)	Témoins/Cas (N)	OR ajusté ^a (IC 95%)	Témoins/Cas (N)	OR ajusté ^a (IC 95%)	
CYP17							
C	111/100	1,0	129/92	0,60 (0,37 - 1,10)	109/68	0,48 (0,28 - 0,85)	0,67
T	222/180	1,0	197/163	0,80 (0,54 - 1,18)	197/121	0,52 (0,33 - 0,80)	
CYP19							
≤7	272/234	1,0	252/211	0,85 (0,61 - 1,18)	246/140	0,45 (0,30 - 0,66)	0,15
>7	68/58	1,0	74/47	0,49 (0,24 - 1,02)	67/34	0,59 (0,28 - 1,27)	
CYP1B1							
C	87/70	1,0	94/71	0,61 (0,33 - 1,12)	84/43	0,48 (0,24 - 0,96)	0,65
G	257/230	1,0	242/197	0,78 (0,56 - 1,10)	238/251	0,47 (0,32 - 0,70)	
COMT							
A	113/102	1,0	121/87	0,60 (0,36 - 1,02)	110/53	0,33 (0,18 - 0,62)	0,45
G	231/198	1,0	215/181	0,79 (0,55 - 1,12)	212/141	0,55 (0,37 - 0,82)	
UGT1A1							
5 + 6	198/170	1,0	181/143	0,84 (0,56 - 1,24)	167/90	0,48 (0,30 - 0,76)	0,48
7 + 8	147/126	1,0	147/117	0,65 (0,42 - 1,01)	143/90	0,46 (0,28 - 0,76)	

^a Ajusté à l'âge, ratio tour de taille – tour de hanche, origines caribéennes, résidence dans un pays occidental, diabète type 2, lipides totaux, alcool et DDE.

Tableau 9

Interactions entre l'exposition au chlordécone et les polymorphismes (allèles) des gènes impliqués dans le métabolisme des estrogènes et risque de cancer de la prostate chez une population Afro-Caribéenne (Guadeloupe)

Gènes (Allèles)	Exposition au chlordécone (µg/L)						P interaction
	1 ^{er} tertile (≤0.25)		2 ^{ème} tertile (>0.25 - ≤ 0.65)		3 ^{ème} tertile (>0.65)		
	Témoins/Cas (N)	OR ajusté ^a (IC 95%)	Témoins/Cas (N)	OR ajusté ^a (IC 95%)	Témoins/Cas (N)	OR ajusté ^a (IC 95%)	
CYP17							
C	123/96	1,0	122/77	0,96 (0,58 - 1,59)	113/115	1,10 (0,74 - 1,63)	0,31
T	204/155	1,0	215/161	1,92 (1,18 - 3,13)	214/192	1,33 (0,90 - 1,96)	
CYP19							
≤7	241/214	1,0	268/198	0,94 (0,66 - 1,32)	283/226	1,09 (0,78 - 1,52)	0,04
>7	83/46	1,0	62/38	1,16 (0,53 - 2,53)	61/72	2,88 (1,44 - 5,77) ^b	
CYP1B1							
C	88/61	1,0	94/62	0,90 (0,49 - 1,63)	86/82	1,53 (0,85 - 2,75)	0,92
G	254/205	1,0	254/190	1,10 (0,77 - 1,57)	252/236	1,52 (1,08 - 2,14)	
COMT							
A	122/86	1,0	114/74	0,87 (0,51 - 1,50)	122/100	1,27 (0,76 - 2,11)	0,66
G	220/180	1,0	237/178	1,16 (0,80 - 1,67)	216/218	1,72 (1,20 - 2,47)	
UGT1A1							
5 + 6	176/158	1,0	192/134	0,81 (0,53 - 1,23)	189/157	1,14 (0,76 - 1,72)	0,37
7 + 8	150/112	1,0	142/106	1,17 (0,75 - 1,83)	153/147	1,69 (1,10 - 2,59)	

^a Ajusté à l'âge, ratio tour de taille – tour de hanche, PSA antérieurs, lipides totaux.

^b P = 0,02

E. Exposition aux polluants organochlorés persistants et concentrations circulantes en hormones stéroïdiennes chez des hommes adultes sans cancer de la prostate

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

Persistent Organochlorine Pollutants with Endocrine Activity and Blood Steroid Hormone Levels in Middle-Aged Men

Emeville E, Giton F, Giusti A, Oliva A, Fiet J, Thome JP, Blanchet P, Multigner L.

PLoS ONE 8(6): e66460. doi:10.1371/journal.pone.0066460

Introduction

L'exposition des populations à des polluants présentant des propriétés hormonales pourrait se traduire par des modifications des niveaux circulants hormonaux. Ces éventuelles modifications pourraient être impliquées secondairement dans la survenue d'une pathologie ou témoigner à un niveau périphérique d'un effet se produisant sur un tissu ou un organe.

Les travaux menés à ce jour sur les effets des POPs, principalement le DDE et les PCBs, sur les concentrations circulantes périphériques en hormones stéroïdiennes chez des hommes adultes, n'ont pas abouti à des conclusions consistantes (*Cf : Introduction B.7.5 et Tableau 13 et 14*). Plusieurs raisons peuvent être évoquées pour expliquer ces discordances, principalement l'hétérogénéité des tranches d'âge étudiées (de 18 à plus de 80 ans) et l'usage de diverses méthodes immunologiques relativement peu sensibles et spécifiques pour discriminer des changements, à priori, de faible amplitude.

Dans le cadre de l'étude KARUPROSTATE, une étude s'était préalablement intéressée à doser une diversité d'hormones stéroïdiennes par GC-MS, la SHBG et des gonadotrophines chez des hommes sans CaP, âgés entre 40 et 70, non-obèses et à les comparer à ceux provenant d'une population Caucasienne, originaire de France métropolitaine, également indemne de la maladie, de même distribution d'âge et non-obèses [Gitton et coll., 2011].

L'étude présentée ci-après a eu comme objectif d'évaluer les relations entre les concentrations circulantes hormonales déterminées antérieurement par Gitton et coll. [2011] et les concentrations plasmatiques en POPs. Cette analyse a été restreinte aux hommes disposant de mesures des POPS ainsi qu'à ceux détectés dans plus de 80 % des sujets (DDE, PCBs, Chlordécone). Parmi les PCBs, l'analyse a été restreinte au PCB 153. Les associations ont été estimées par régression linéaire multiple avec prises en compte des facteurs de confusion. Ces dernières ont été sélectionnées à l'aide d'une procédure de sélection *Backward* couplé au ré-échantillonnage par *Bootstrapping* (*Cf : Matériel & Méthodes D.5*). 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 avec un seuil de significativité de 5 %. Les valeurs en dessous de la LD analytique ont été estimées selon la procédure du maximum de vraisemblance (***Cf : Matériel & Méthodes D.6.1***).

Persistent Organochlorine Pollutants with Endocrine Activity and Blood Steroid Hormone Levels in Middle-Aged Men

Elise Emeville¹, Frank Giton^{2,3}, Arnaud Giusti⁴, Alejandro Oliva⁵, Jean Fiet³, Jean-Pierre Thomé⁴, Pascal Blanchet^{1,6}, Luc Multigner^{1*}

1 Inserm U1085, Irset, Pointe à Pitre, Guadeloupe, French West Indies, **2** AP-HP CIB GHU Sud, Hospital Henri Mondor, Créteil, France, **3** Inserm U955, Eq07, Centre de Recherches Chirurgicales, Créteil, France, **4** Center for Analytical Research and Technology, Liege University, Liege, Belgium, **5** Programa de Medio Ambiente y Salud, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina, **6** Service d'Urologie, Centre Hospitalier Universitaire Guadeloupe, Pointe à Pitre, Guadeloupe, French West Indies

Abstract

Background: Studies relating long-term exposure to persistent organochlorine pollutants (POPs) with endocrine activities (endocrine disrupting chemicals) on circulating levels of steroid hormones have been limited to a small number of hormones and reported conflicting results.

Objective: We examined the relationship between serum concentrations of dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulphate, androstenedione, androstenediol, testosterone, free and bioavailable testosterone, dihydrotestosterone, estrone, estrone sulphate, estradiol, sex-hormone binding globulin, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone as a function of level of exposure to three POPs known to interfere with hormone-regulated processes in different way: dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE), polychlorinated biphenyl (PCB) congener 153, and chlordecone.

Methods: We collected fasting, morning serum samples from 277 healthy, non obese, middle-aged men from the French West Indies. Steroid hormones were determined by gas chromatography-mass spectrometry, except for dehydroepiandrosterone sulphate, which was determined by immunological assay, as were the concentrations of sex-hormone binding globulin, follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. Associations were assessed by multiple linear regression analysis, controlling for confounding factors, in a backward elimination procedure, in multiple bootstrap samples.

Results: DDE exposure was negatively associated to dihydrotestosterone level and positively associated to luteinizing hormone level. PCB 153 was positively associated to androstenedione and estrone levels. No association was found for chlordecone.

Conclusions: These results suggested that the endocrine response pattern, estimated by determining blood levels of steroid hormones, varies depending on the POPs studied, possibly reflecting differences in the modes of action generally attributed to these compounds. It remains to be investigated whether this response pattern is predictive of the subsequent occurrence of disease.

Citation: Emeville E, Giton F, Giusti A, Oliva A, Fiet J, et al. (2013) Persistent Organochlorine Pollutants with Endocrine Activity and Blood Steroid Hormone Levels in Middle-Aged Men. PLoS ONE 8(6): e66460. doi:10.1371/journal.pone.0066460

Editor: Elizabeth Wilson, University of North Carolina at Chapel Hill, United States of America

Received: March 14, 2013; **Accepted:** May 6, 2013; **Published:** June 13, 2013

Copyright: © 2013 Emeville et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by the French National Health Directorate. E Emeville is supported by a Ligue Nationale Contre le Cancer Ph.D. fellowship. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: luc.multigner@inserm.fr

Introduction

An endocrine-disrupting chemical (EDC) is an exogenous chemical that can interfere with various aspects of hormone function, synthesis, secretion, regulation, action and elimination [1,2]. EDCs may thus have deleterious effects on many endocrine system and outcomes in both humans and wildlife [3]. There is growing evidence that adverse reproductive outcomes, including reproductive organ tumors, may result from exposure to EDCs present at low concentrations in the environment, although epidemiological evidence of a causal relationship remains limited [4].

Various EDCs exert their effects through steroid-mediated pathways, by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins and enzymes involved in the steroid biosynthesis pathway [5]. The synthesis and secretion of steroid hormones are controlled by positive and negative feedback mechanisms, but it has been suggested that exposure to EDCs may also result in slight, but real modifications of circulating steroid hormone levels.

Several studies have investigated relationships between persistent organochlorine pollutants (POPs) with endocrine properties and a limited number of steroid hormones, mostly testosterone (T) and estradiol (E2), in blood samples from populations of adult

men. These studies have focused mostly on ubiquitous environmental pollutants, such as dichlorodiphenyl dichloroethane (DDE, the major and most stable metabolite of dichlorodiphenyl trichloroethane, DDT) and polychlorinated biphenyls (PCBs) [6–22]. No significant effect was found in most of these studies, but the overall picture is not uniform. There are several possible reasons for these discrepancies and for the lack of comparability between studies: differences in the age range investigated or in the exposure levels experienced by the populations, lack of controls for some potentially confounding factors and the use of different immunological hormone assay methods with different performances.

We investigated the possible effects of long-term exposure to various POPs on blood levels of steroid hormones, binding proteins and gonadotrophins in healthy, non obese, middle-aged French West Indian men. We focused on DDE, PCBs and chlordecone. These chemicals are known to bind to androgen (AR) and/or estrogen (ER) steroid receptors and to interfere with hormone-regulated processes in different ways [23–25]. The effects of these compounds on blood steroid levels may be mediated by effects on any of the components of the steroid pathway. We therefore investigated a wide panel of blood androgens and estrogens, determining the levels of these compounds mostly by gas chromatography-mass spectrometry (GC–MS), the gold standard method for steroid hormone assay [26,27]. Given the interconnection between steroid production by the testis and hypophyseal hormones, we also determined circulating follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone levels (LH).

Materials and Methods

Ethics Statement

The study was approved by the Guadeloupe Ethics Committee for studies involving human subjects. Each participant provided written informed consent.

Study Population

This study took place in Guadeloupe (French West Indies), a Caribbean archipelago, most of the inhabitants of which are of African descent. Subjects were recruited from men participating in a free yearly systematic health-screening program funded by the French national health insurance system. Each year, a random sample of the population, selected so as to be representative of the age and sex distribution of the general population, is invited to participate in the program at a single site. As part of the Karuprostata prostate cancer study, consecutively enlisted men aged 45 to 69 years of age were invited to participate [28]. The acceptance rate was around 90%. Information was obtained from participants about their demographic characteristics, anthropometric measurements, lifestyle, medical records and medication use. The inclusion criteria for this study were: a) both parents born on any Caribbean island with a population of predominantly African descent, b) no history of a chronic medical disorder and standard biochemical and hematological blood parameters in the normal range, c) no hormone treatments or drugs known to influence the hypothalamic-pituitary-gonadal-adrenal axis (including inhibitors of 5 α reductase), d) body mass index (BMI) < 30. A blood sample was drawn from each participant between 8.00 and 10.00 a.m., after overnight fasting. Serum samples were separated and frozen at -30° until shipment. Samples were identified only by a unique sample code and were transferred by airmail, on dry ice, to Creteil (France) for hormone analysis and to Liege

(Belgium) for organochlorine and lipid analysis. All laboratory personnel were blind to the identities of subjects.

Given the high cost of the analytical methods used, we limited the initial sample size to 300 individuals, which, for a statistical power of 0.8 and a p level of 0.05 gave an anticipated minimum effect size (f^2) of 0.05 for multiple regression studies with eight predictors, not including the regression constant. We randomly selected 60 individuals for each five-year age group, from the age of 45 to 69 years. We excluded the men who did not fulfill the inclusion criteria or who had provided too little blood to carry out all the hormonal and chemical assays, resulting in a final sample size of 277 subjects.

Measurement of hormones

Dehydroepiandrosterone (DHEA), androstenedione (AD), androstenediol (ADIOL), total testosterone (T), dihydrotestosterone (DHT), estrone (E1), E2, and estrone sulfate (E1S) were assayed simultaneously by GC–MS, as previously described [29]. Briefly, deuterated steroid internal standards (CDN Isotopes, Inc., Point-Claire, Quebec, Canada) were added to all serum samples, which were then extracted with 1-chlorobutane. The organic extracts were purified on conditioned high-purity silica LC–Si SPE columns (Varian, Les Ulis, France). All steroids were derivatized with pentafluorobenzoyl chloride, except for AD, which was derivatized with pentafluorobenzylhydroxylamine. The final extracts were reconstituted in isoctane, then transferred to conical vials for injection into the GC system (6890N, Agilent Technologies, Massy, France), equipped with a 50% phenylmethylpolysiloxane VF-17MS capillary column (20 m \times 0.15 mm, internal diameter, 0.15 mm film thickness; Varian). An HP5973 (Agilent Technologies) quadrupole mass spectrometer equipped with a chemical ionization source and operating in single-ion monitoring mode was used for detection. E1S was determined as E1 after acid solvolysis [30]. Free T (fT) concentrations were calculated from T and SHBG concentrations, as previously described [31]. Bioavailable T (BT) concentration was determined as described elsewhere [29,31]. DHEAS was determined by a radioimmunological method (IM 0729, Beckman Coulter, Marseilles, France). Plasma SHBG, FSH and LH levels were determined by radioimmunochemical methods (using the following kits: Schering SHBG RIACT, Gif-sur-Yvette, France; FSH kit and LH kit, Coulter Immunotech, Marseilles, France). The molecular masses of the derivatized steroids (deuterated and corresponding non deuterated steroids), as assayed by GC–MS, and the means and intra- and inter-assay coefficients of variation of four quality control sera (one with very low concentrations of the assayed steroids for determination of the lower limit of quantification by GC–MS, and three with higher concentration levels) are reported in Supporting Information File S1 (Table S1). The results of BT, DHEAS, SHBG, FSH and LH quality controls are also reported in Table S1.

Measurement of organochlorines

A high-resolution gas chromatograph (Thermo Quest Trace 2000, Milan, Italy) equipped with a Ni63 electron capture detection system was used to assess the serum concentrations of seven indicator PCB congeners (28, 52, 101, 118, 138, 153, and 180); *p,p'*-DDT, *p,p'*-dichlorodiphenyl dichloroethane (DDD) and *p,p'*-DDE; the α , β , and γ isomers of hexachlorocyclohexane (HCH) and chlordecone. The limits of detection (LD) were 0.05 μ g/l for all organochlorine compounds except chlordecone (0.06 μ g/l). Detailed information about sampling, analysis and quality assurance and control have been provided elsewhere [28,32]. Plasma total cholesterol and total triglyceride concentra-

tions were determined enzymatically (DiaSys Diagnostic Systems GmbH; Holzheim, Germany) and total lipid concentration was calculated as previously described [33].

Data and statistical analysis

Continuous measurements were described in terms of the median, range, mean and percentiles. We restricted our analysis to pollutants with a detection frequency greater than 80%: DDE (97%), PCB congeners 138 (96%), 153 (98%) and 180 (97%) and chlordecone (87%). Values below the LD were estimated by a maximum likelihood estimation method [34]. Correlations between the concentrations of frequently detected pollutants were explored by Spearman's rank correlation analysis (Supporting Information File S1, Table S2). The concentrations of the various PCBs were highly correlated, so we restricted further analysis to PCB 153.

The effects of exposure variables on the outcome variables were evaluated by linear regression analyses. Scatter plots were used for bivariate comparisons between exposure and outcome variables, to ensure that linear associations were reasonable. Model assumptions were checked by residual analysis. A normal distribution of the residuals was achieved by natural log transformations of the outcomes and hormone ratios (DHEA, DHEAS, T, AD, E2, E1, E1S, LH, FSH, and T/E2) or by square root transformations (ADIOL, fT, BT, SHBG, and T/LH). The exposure variables were treated as continuous variables and were subjected to natural log transformation. The regression coefficient (β) represented the change of naturally-log or square root transformed outcomes variables per one unit of naturally-log transformed serum organochlorine concentration. The following covariates were considered as potential confounding factors: age (years, as a continuous variable), body mass index (BMI) (kg/m^2), waist-to-hip ratio (continuous), alcohol (current or past alcohol use vs never) and tobacco consumption (current or past smoking vs never), education (elementary/middle/high school), season of blood collection (spring, summer, autumn, winter) and total lipid concentration (mg/dl). For each exposure predictor, we also considered the other contaminants as potential confounders. A parsimonious and stable regression model was obtained, by the use of a data-dependent procedure based on backward variable elimination (PROC GLMSELECT) in multiple bootstrap samples [35,36]. Variables were retained if they were selected in at least 30% of the 1000 bootstrap samples with $\alpha=0.05$. All analyses were carried out with SAS software version 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). All tests were two-tailed, and p values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

Results

The participants were Caribbean men of African descent aged between 45 and 69 years (median: 58 years). Overall, 61% had never smoked and 15% were teetotal. The characteristics of the study population with respect to potential confounders and outcome variables are given in Table 1. Detection and concentrations of POPs in the serum samples of the study population are presented in Table 2.

The results of linear regression analysis for continuous exposure variables are given in Table 3 for DDE, Table 4 for PCB 153, and Table 5 for chlordecone. For each exposure, we present a crude nonadjusted model and a backward adjusted model coupled to bootstrap selection covariates.

We found a significant negative relationship between DDE and DHT concentration in both crude and adjusted models ($\beta = -0.063$, 95% confidence interval (CI) = -0.109 to -0.016 ,

$p=0.008$) and a positive relationship between DDE and LH in both crude ($\beta = 0.053$, CI = 0.001 to 0.106 , $p=0.04$) and adjusted ($\beta = 0.057$, CI = 0.005 to 0.109 ; $p=0.03$) models (Table 3). T/LH ratio was negatively associated with DDE concentration in both crude ($\beta = -0.066$, CI = -0.118 to -0.013 , $p=0.01$) and adjusted ($\beta = -0.061$, CI = -0.112 to -0.010 , $p=0.02$) models.

PCB 153 concentration was positively associated to AD concentration at the limit of significance in the crude model ($\beta = 0.045$, CI = 0.0002 to 0.090 , $p=0.05$), and this relationship was significant in the adjusted model ($\beta = 0.054$, CI = 0.010 to 0.098 , $p=0.02$). PCB 153 concentration was also significantly and positively associated with E1 levels in the crude ($\beta = 0.047$, CI = 0.004 to 0.090 , $p=0.03$) and adjusted ($\beta = 0.048$, CI = 0.005 to 0.092 , $p=0.03$) models (Table 4).

No association was observed between chlordecone and any outcome in either the crude or the adjusted model (Table 5).

Discussion

We investigated associations between POPs with endocrine activities and the levels of a large panel of hormones involved primarily in the steroid pathway, in middle-aged French West Indian men.

As expected and found in most populations worldwide, DDE and PCB congeners 138, 153 and 180 were the most prevalent POPs found in the blood in our population. Moreover, blood concentrations of these pollutants are in the range of background environmental levels currently found in US populations of similar age range [37]. This is not surprising because the French West Indies has and has had only very limited industrial activities involving significant use or emission of PCBs. The use of DDT in agricultural supplies or for disease vector control was anecdotal. Consequently, exposure to these chemicals is likely to be associated with background contamination of the food chain. The only POPs that have been spread in French West Indies were technical grade HCH, a mixture of α , β , and γ isomers, mainly before 1970, and chlordecone, intensively from 1973 to 1993; both were used to control the banana root borer. Unlike HCH, chlordecone undergoes no significant biotic or abiotic degradation in the environment, and permanently polluted soils and waterways has been and are still nowadays the major source of human contamination in French West Indies, through the consumption of contaminated foodstuffs [38]. The occupational profile of our population study reflects that of the general male Guadeloupean population aged from 45 to 70 years old. Among the 277 men included in the study, only 29 are or have been workers on banana farms and only 15 of these were occupationally exposed to chlordecone during the period 1973–1993 (data not shown). This unique situation provided us with an opportunity to study the effects of three prevalent POPs with different endocrine modes of action, at environmental exposure levels.

Our study population was randomly selected from among the general population of Guadeloupe and we excluded any subjects with abnormalities or medical conditions that may alter systemic levels of steroid hormones. As a consequence, the values reported may be considered as the normal range of values for the local male population and for the age range investigated (45–70 years old) [29].

Our findings provided some evidence of significant dose-dependent effects. However, the association between exposure and outcome differed between pollutants. DDE exposure levels were negatively associated to DHT levels and positively associated to LH concentration. Levels of PCB 153 were positively associated to AD and E1 concentrations. By contrast, no association was

Table 1. Characteristics of the study population in terms of potential confounders and outcome variables.

Potential confounders	
Age (years) ^a	58.3, 58.1 (45.1–69.9)
Education (%), high school, middle school, elementary school	9.3, 37.4, 53.3
BMI (kg/m ²) ^a	24.7, 24.9 (17.9–29.8)
Waist-to-hip ratio ^a	0.90, 0.90 (0.72–1.29)
Current or past alcohol use (%)	84.8
Current or past smoking (%)	38.6
Total lipids (mg/dl) ^b	5.6 (3.7–8.6)
Season of blood sampling (%) summer, autumn, winter, spring	24.1, 29.0, 24.9, 22.0
Outcome variables^{b, c}	
DHEA (nmol/l)	9.8 (4.3–19.8)
DHEAS (μmol/l)	2.8 (1.0–6.9)
AD (nmol/l)	4.0 (2.4–7.7)
ADIOL (nmol/l)	5.3 (1.5–12.4)
E1 (pmol/l)	152.2 (89.1–282.2)
E1S (nmol/l)	1.6 (0.6–4.5)
E2 (pmol/l)	110.1 (60.6–189.3)
T (nmol/l)	18.1 (9.4–31.4)
fT (nmol/l)	0.33 (0.16–0.61)
BT (nmol/l)	6.5 (3.4–10.6)
DHT (nmol/l)	1.9 (0.8–4.1)
SHBG (nmol/l)	35.2 (13.1–73.8)
FSH (IU/l)	6.6 (2.2–24.3)
LH (IU/l)	4.9 (2.0–12.0)

^aValues are mean, median (minimum – maximum).

^bValues are mean (5th–95th percentiles).

^cBack-transformed values.

Abbreviations, DHEA: dehydroepiandrosterone; DHEAS: dehydroepiandrosterone sulfate; AD: androstenedione; ADIOL: androstenediol; E1: estrone; E1S: estrone sulfate; E2: estradiol; T: testosterone; fT: free testosterone; BT: bioavailable; DHT: dihydrotestosterone; SHBG: sex hormone binding protein; FSH: follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone.

doi:10.1371/journal.pone.0066460.t001

Table 2. Detection and concentrations (μg/l) of persistent organochlorine pollutants in serum samples of the study population.

Organochlorine	Detection frequency (%)	Geometric mean (μg/l)	Min (μg/l)	Percentiles (μg/l)					Max (μg/l)
				10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	
p,p'- DDT	34.9	-	<LD	<LD	<LD	<LD	0.06	0.17	1.71
p,p'- DDD	27.5	-	<LD	<LD	<LD	<LD	0.06	0.10	0.79
p,p'- DDE	96.9	1.77	<LD	0.38	0.96	2.06	4.03	7.22	27.4
PCB 28	51.0	-	<LD	<LD	<LD	0.05	0.22	0.64	2.97
PCB 52	38.0	-	<LD	<LD	<LD	<LD	0.20	0.57	3.02
PCB 101	58.0	-	<LD	<LD	<LD	<LD	0.15	0.25	0.62
PCB 118	59.6	-	<LD	<LD	<LD	<LD	0.19	0.38	4.64
PCB 138	96.1	0.50	<LD	0.16	0.33	0.53	0.94	1.45	4.12
PCB 153	98.5	0.75	<LD	0.21	0.49	0.87	1.48	2.32	6.46
PCB 180	96.8	0.64	<LD	0.24	0.42	0.67	1.08	1.66	5.52
α - HCH	39.6	-	<LD	<LD	<LD	<LD	0.09	0.15	1.20
β - HCH	41.6	-	<LD	<LD	<LD	<LD	0.08	0.12	0.69
γ - HCH	38.0	-	<LD	<LD	<LD	<LD	0.08	0.14	1.12
Chlordecone	86.7	0.40	<LD	<LD	0.20	0.45	0.95	1.74	44.1

Abbreviations, LD: limits of detection; DDT: dichlorodiphenyl trichloroethane; DDD: dichlorodiphenyl dichloroethane; DDE: dichlorodiphenyl dichloroethene; PCB: polychlorinated biphenyl; HCH: hexachlorocyclohexane.

doi:10.1371/journal.pone.0066460.t002

Table 3. Regression coefficients (β) for association between serum pp' DDE levels and the outcome variables.

Outcomes	Crude		Adjusted	
	β	95% CI (β)	β	95% CI (β)
ln DHEA (nmol/l)	-0.027	-0.076 to 0.021	-0.021 ^{a,b}	-0.067 to 0.026
ln DHEAS (μ mol/l)	-0.027	-0.081 to 0.027	-0.020 ^{a,c}	-0.073 to 0.033
ln AD (nmol/l)	0.014	-0.021 to 0.050	0.010 ^{a,c-e,g}	-0.026 to 0.045
sqrt ADIOL (nmol/l)	-0.017	-0.080 to 0.047	-0.010 ^{a-c,e}	-0.071 to 0.050
ln E2 (pmol/l)	0.022	-0.008 to 0.052	0.018 ^c	-0.012 to 0.047
ln E1 (pmol/l)	0.016	-0.018 to 0.050	0.004 ^{c,g}	-0.030 to 0.039
ln E1S (nmol/l)	0.052	-0.009 to 0.112	0.037 ^{d,h}	-0.023 to 0.097
ln T (nmol/l)	-0.010	-0.043 to 0.023	-0.003 ^{c,d}	-0.036 to 0.030
sqrt FT (nmol/l)	0.003	-0.008 to 0.014	0.007 ^{a,g,i}	-0.003 to 0.017
sqrt BT (nmol/l)	-0.003	-0.044 to 0.037	0.013 ^{a,c,g}	-0.027 to 0.053
ln DHT (nmol/l)	-0.062 [*]	-0.109 to -0.015	-0.063 ^{a,c-f}	-0.109 to -0.016
sqrt SHBG (nmol/l)	-0.099	-0.240 to 0.041	-0.102 ^{a,d,f,i,j}	-0.230 to 0.026
ln LH (IU/l)	0.053 [*]	0.001 to 0.106	0.057 ^{a-d,h}	0.005 to 0.109
ln FSH (IU/l)	0.023	-0.042 to 0.088	0.001 ^{a,c,j}	-0.063 to 0.065
sqrt T/LH	-0.066 [*]	-0.118 to -0.013	-0.061 ^{a-c,h}	-0.112 to -0.010
ln T/E2	-0.032	-0.065 to 0.0009	-0.022 ^{c-e,g}	-0.054 to 0.010

a: age;

b: alcohol;

c: season of blood sampling;

d: BMI;

e: education;

f: chlordecone;

g: PCB-153;

h: smoking;

i: waist-to-hip-ratio;

j: blood total lipids.

*Statistically significant association because 95% CI (β) does not include zero.

doi:10.1371/journal.pone.0066460.t003

found between chlordecone exposure and any of the steroids, binding proteins or gonadotrophins investigated.

Our findings are consistent with most previous studies, regardless of the range of age and exposure levels considered, showing an absence of association between the levels of DDE and PCB 153 and those of T, E2, SHBG or FSH. However, some conflicting results have been published, including lower testosterone levels with increasing PCB 153 levels in Native American men aged 18 to 88 [17], lower E2 levels with increasing DDE levels in Swedish fisherman aged 18 to 45 [15] and in Thai men aged 48 to 82 [13], and higher SHBG levels with increasing DDE and PCB 153 concentrations in Ukrainian men aged 19 to 45 years [14]. Haugen et al. [19] also reported an increase in SHBG concentration with increasing PCB 153 levels, but not with increasing DDE levels, in Norwegian men aged 19 to 40.

This study differs from previous studies in the field in several ways. Major changes in blood steroid hormone levels occur during adulthood, and studies covering broad age ranges, from early to late adulthood may be inappropriate. By restricting our investigation to the 45–69 year age range, we focused on a period in which hormonal imbalance is known to play a key role in some aging-related diseases. Other strengths of this study include the simultaneous determination of serum concentrations of a large number of steroid hormones, mostly by GC–MS. This sensitive and specific method is currently considered the most accurate approach to the determination of steroid hormones [26,27]. We excluded obese subjects and those with acute or chronic

pathological conditions thought to have a strong impact on hormone metabolism. We also collected extensive data for adjustment on the basis of factors associated with changes in blood steroid hormone levels and to reduce the bias of the estimates.

Our cross-sectional study also presents several limitations. Given the years during which DDT and PCBs were used worldwide, the study population had been exposed to these chemicals or their metabolites throughout much of their lifetimes. For chlordecone, the exposure period began in 1973, at a median age of 30 years. Single blood determinations to estimate exposure to these contaminants may not adequately reflect past exposure. However, unlike women, men are not subject to the mobilization of fat-soluble pollutants during pregnancy or breastfeeding that can significantly alter the pollutant load of the whole body. Any previous weight loss or gain, particularly if large, may modify the blood concentration of these pollutants, but we believe that this factor had a weak influence overall in our free-chronic disease and non-obese population study. Consequently, in adult healthy males, and for chemicals with long half-lives in the body, single blood determinations may be considered a satisfactory surrogate of past exposure. Finally, we cannot exclude the possibility of confounding with other undetermined chemicals, due to a lack of consideration of interactions between chemicals or factors known to influence blood steroid levels, such as diet and physical activity, or chance findings.

Table 4. Regression coefficients (β) for association between serum PCB-153 levels and the outcome variables.

Outcomes	Crude		Adjusted	
	β	95% CI (β)	β	95% CI (β)
ln DHEA (nmol/l)	0.013	-0.048 to 0.075	0.030 ^{a,b}	-0.029 to 0.088
ln DHEAS (μ mol/l)	-0.029	-0.097 to 0.040	-0.003 ^{a,c}	-0.072 to 0.065
ln AD (nmol/l)	0.045	-0.0002 to 0.090	0.054 ^{a,c,e}	0.010 to 0.098
sqrt ADIOL (nmol/l)	0.022	-0.059 to 0.102	0.032 ^{a-c,e}	-0.047 to 0.110
ln E2 (pmol/l)	0.018	-0.020 to 0.056	0.025 ^c	-0.013 to 0.063
ln E1 (pmol/l)	0.047 [*]	0.004 to 0.090	0.048 ^c	0.005 to 0.092
ln E1S (nmol/l)	0.030	-0.047 to 0.108	0.037 ^{d,g}	-0.039 to 0.113
ln T (nmol/l)	-0.015	-0.057 to 0.027	-0.006 ^{c,d}	-0.048 to 0.036
sqrt fT (nmol/l)	-0.012	-0.025 to 0.002	-0.011 ^{a,f}	-0.023 to 0.002
sqrt BT (nmol/l)	-0.046	-0.098 to 0.005	-0.029 ^{a,c}	-0.079 to 0.021
ln DHT (nmol/l)	-0.051	-0.112 to 0.009	-0.031 ^{a,c-f}	-0.092 to 0.030
sqrt SHBG (nmol/l)	0.043	-0.136 to 0.222	0.010 ^{a,d,f,h-j}	-0.072 to 0.272
ln LH (IU/l)	0.064	-0.002 to 0.131	0.041 ^{a-d,g}	-0.029 to 0.110
ln FSH (IU/l)	0.071	-0.011 to 0.153	0.051 ^{a-c,e}	-0.035 to 0.136
sqrt T/LH	-0.071	-0.138 to -0.005	-0.037 ^{a-c, f-g}	-0.106 to 0.031
ln T/E2	-0.032	-0.074 to 0.009	-0.036 ^{c-e}	-0.078 to 0.005

a: age;

b: alcohol;

c: season of blood sampling;

d: BMI;

e: education;

f: pp'-DDE;

g: smoking;

h: waist-to-hip-ratio;

i: blood total lipids;

j: chlordecone.

*Statistically significant association because 95% CI (β) does not include zero.

doi:10.1371/journal.pone.0066460.t004

We focused on steroid hormone levels in the general circulation, but the results obtained may not be entirely representative of what occurs in target tissues. Steroid hormones may act on tissues where they are synthesized or be secreted into the blood and act remotely on other target tissues [39,40]. Also, reduced T metabolites (DHT) which are produced locally in target tissues may reenter the general circulation. Endocrine-disrupting chemicals may exert endocrine effects by a multitude of mechanisms that are not yet fully understood and the pathways altering steroid hormone levels may be unpredictable.

DDE has antiandrogenic effects *in vivo*, as assessed from changes in the weights of androgen-responsive tissues [41]. Such effects are likely to be mediated by inhibition of AR binding and/or AR-dependent gene expression [23,42]. These properties cannot directly explain the relationship between increased DDE exposure and decreased serum DHT levels observed in our study population. However, our findings provide a different type of confirmation of the antiandrogenic properties of DDE. Interestingly, Lo et al [43] have shown that DDE is able to inhibit 5 α -reductase in human prostate tissue homogenates. Because serum T did not seem to be affected by DDE exposure and 5 α -reductase is involved in the conversion of T to DHT, it is plausible that decreased serum DHT levels may be explained by 5 α -reductase inhibition. High levels of DDE also appeared to be associated with high levels of LH. This finding may be related with the feedback provided by circulating DHT, directly at the pituitary and centrally at the level of the hypothalamus [44].

Many of the known endocrine activities of PCBs involve steroid hormone signaling systems including estrogens, androgens, progestins and adrenal steroids [45]. Individual congeners may have different, and in some cases even opposite effects. Some PCBs have estrogenic activities, whereas others are antiestrogenic. The most prevalent non dioxin-like PCBs (138, 153, and 180) have been reported to be antiestrogenic in both reporter gene and MCF-7 cell proliferation assays [46,47] and to decrease ER-mediated activity in ER-CALUX bioassays (24). These studies led to suggestions that these compounds might decrease the amounts of E2 in the circulation [24,47]. However, other authors [48], based on the observation that various environmentally relevant PCB-hydroxylated metabolites are potent inhibitors of human estrogen sulfotransferase, have suggested that PCBs may increase E2 bioavailability in target tissues. Here, consistent with most previous studies on adult men, we observed no change in blood E2 concentration as a function of non dioxin-like PCB levels. By contrast, we found that PCB exposure was associated with high levels of AD in the blood, an observation not previously reported in humans. However, high levels of AD production have been reported in the liver and testis of bulls chronically exposed to PCBs [49]. There are two major pathways for the production of AD from pregnenolone, one involving DHEA and the other, progesterone. Because DHEA levels are not modified by PCBs exposure, we can hypothesize that increased AD levels may have its origin in any upstream step arising from the progesterone pathway. The positive association between PCB 153 and E1 may

Table 5. Regression coefficients (β) for association between serum chlordecone levels and the outcomes variables.

Outcomes	Crude		Adjusted	
	β	95% CI (β)	β	95% CI (β)
ln DHEA (nmol/l)	0.001	-0.044 to 0.040	-0.005 ^{a,b}	-0.053 to 0.042
ln DHEAS (μ mol/l)	-0.006	-0.058 to 0.046	-0.016 ^{a-d}	-0.069 to 0.036
ln AD (nmol/l)	0.020	-0.014 to 0.054	0.013 ^{b-d,f,g}	-0.021 to 0.048
sqrt ADIOL (nmol/l)	0.048	-0.013 to 0.108	0.041 ^{c,d,g}	-0.022 to 0.105
ln E2 (pmol/l)	0.003	-0.025 to 0.032	-0.011 ^{a,c-e,g,h}	-0.018 to 0.041
ln E1 (pmol/l)	0.007	-0.026 to 0.039	0.016 ^{b-d,h}	-0.019 to 0.050
ln E1S (nmol/l)	0.014	-0.044 to 0.072	-0.014	-0.044 to 0.072
ln T (nmol/l)	0.014	-0.018 to 0.046	0.009 ^{a,d,e}	-0.025 to 0.042
sqrt FT (nmol/l)	-0.004	-0.014 to 0.007	-0.004 ^{c,g,h,j}	-0.005 to 0.013
sqrt BT (nmol/l)	0.0004	-0.040 to 0.041	-0.001 ^{d,i,j}	-0.042 to 0.039
ln DHT (nmol/l)	0.030	-0.016 to 0.075	0.027 ^{a,b,d,e}	-0.029 to 0.061
sqrt SHBG (nmol/l)	0.067	-0.064 to 0.198	0.061 ^{b,d}	-0.074 to 0.196
ln LH (IU/l)	-0.022	-0.071 to 0.025	-0.019 ^d	-0.071 to 0.031
ln FSH (IU/l)	-0.023	-0.073 to 0.026	-0.018 ^c	-0.082 to 0.045
sqrt T/LH	0.043	-0.020 to 0.106	0.059 ^{c,d,i}	-0.003 to 0.123
ln T/E2	0.012	-0.020 to 0.044	0.007 ^{d,g}	-0.025 to 0.040

^a: education;

^b: smoking;

^c: age;

^d: season of blood sampling;

^e: BMI;

^f: blood total lipids;

^g: PCB-153;

^h: pp'-DDE;

ⁱ: alcohol;

^j: waist-to-hip-ratio.

doi:10.1371/journal.pone.0066460.t005

result from an increase in AD precursor levels, consistent with mass action rather than an increase in aromatase activity.

Chlordecone binds ER α and ER β , acting as an agonist of ER α and an antagonist of ER β [25,50]. In addition to its interaction with nuclear ER, chlordecone may activate alternative estrogen signaling pathways or other enzymes and receptors involved in steroid homeostasis [51–54]. However, such modes of action did not appear to affect circulating steroid levels in our population study. Few studies have addressed the issue of the effect of chlordecone exposure on the blood levels of steroid hormones or gonadotrophins. Subchronic exposure of male rats to chlordecone do not affect serum testosterone levels [55]. When primary rat pituitary cell cultures were treated with chlordecone, basal secretion of FSH and LH were not altered [56]. To our knowledge, there have been no studies on humans to investigate the effects of chlordecone on circulating levels of steroid hormones, binding proteins or gonadotrophins. Here, as in a preliminary study we carried out in 100 healthy male subjects aged 20 to 50 years [57], we found no significant association between chlordecone exposure at environmental levels and the concentrations of steroids, binding proteins or gonadotrophins investigated.

The ethnic origin of study populations must also be taken into account. Most previous studies were carried out on men of European descent, whereas our study population was of African descent. We recently reported differences in the concentrations of certain steroids in the blood (particularly AD and E1) between our study population and healthy European men of similar age [29]. This may be explained by different levels of transcription or allele

frequency of polymorphisms of steroid hormone related genes [58]. Consequently, we cannot exclude that EDCs effects on steroid hormone levels may be at least partially ethnically sensitive.

In summary, in this cross-sectional study performed in middle-age men, we found that the pattern of endocrine response, estimated by blood levels of steroid hormones, to long-term exposure of POPs with endocrine activity varies depending on the pollutant studied. Such differential pattern could be related to the different modes of action that are usually attributed to them. It remains unclear whether such changes in circulating steroid hormone levels are predictive of the subsequent occurrence of disease.

Supporting Information

Supporting Information File S1 Supporting tables.
(DOC)

Acknowledgments

We thank H. Delacroix-Maillard and the staff of the Centre d'Examens de Santé Sainte Genevieve for recruiting subjects; B. Jégou for the comments on our manuscript.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: LM AO JF PB. Performed the experiments: FG AG JF JPT. Analyzed the data: EE AG LM. Contributed reagents/materials/analysis tools: EE FG AG PB. Wrote the paper: EE LM AO.

References

- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, et al. (2009) Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 30: 293–342.
- Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, et al. (2012) Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from the endocrine society. *Endocrinology* 153: 4097–4110.
- Diamanti-Kandarakis E, Palioura E, Kandarakis SA, Koutsilieris M (2010) The impact of endocrine disruptors on endocrine targets. *Horm Metab Res* 42: 543–552.
- Soto AM, Sonnenschein C (2010) Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 6: 363–370.
- Danzo BJ (1997) Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins. *Environ Health Perspect* 105: 294–301.
- Ayotte P, Giroux S, Dewailly E, Hernández Avila M, Farias P, et al. (2001) DDT spraying for malaria control and reproductive function in Mexican men. *Epidemiology* 12: 366–367.
- Hagmar L, Björk J, Sjödin A, Bergman A, Erfurth EM (2001) Plasma levels of persistent organohalogen and hormone levels in adult male humans. *Arch Environ Health* 56: 138–143.
- Persky V, Turyk M, Anderson HA, Hanrahan LP, Falk C, et al. (2001) The effects of PCB exposure and fish consumption on endogenous hormones. *Environ Health Perspect* 1275–1283.
- Martin SA Jr, Harlow SD, Sowers MF, Longnecker MP, Garabrant D, et al. (2002) DDT metabolite and androgens in African-American farmers. *Epidemiology* 13: 454–458.
- Richtioff J, Rylander L, Jönsson BA, Akesson H, Hagmar L, et al. (2003) Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. *Environ Health Perspect* 111: 409–413.
- Dalvie MA, Myers JE, Lou Thompson M, Dyer S, Robins TG, et al. (2004) The hormonal effects of long-term DDT exposure on malaria vector-control workers in Limpopo Province, South Africa. *Environ Res* 96: 9–19.
- Rignell-Hydhom A, Rylander L, Giwercman A, Jönsson BA, Nilsson-Ehle P, et al. (2004) Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and male reproductive function. *Hum Reprod* 19: 2066–2075.
- Asawasinsopon R, Prapamontol T, Prakobvitayakit O, Vaneesorn Y, Mangklabruks A, et al. (2006) Plasma levels of DDT and their association with reproductive hormones in adult men from northern Thailand. *Sci Total Environ* 355: 98–105.
- Giwercman AH, Rignell-Hydhom A, Toft G, Rylander L, Hagmar L, et al. (2006) Reproductive hormone levels in men exposed to persistent organohalogen pollutants: a study of Inuit and three European cohorts. *Environ Health Perspect* 114: 1348–1353.
- Rylander L, Wallin E, Jönsson BA, Stridsberg M, Erfurth EM, et al. (2006) Associations between CB-153 and p,p'-DDE and hormone levels in serum in middle-aged and elderly men. *Chemosphere* 65: 375–381.
- Turyk ME, Anderson HA, Freels S, Chatterton R Jr, Needham LL, et al. (2006) Associations of organochlorines with endogenous hormones in male Great Lakes fish consumers and nonconsumers. *Environ Res* 102: 299–307.
- Goncharov A, Rej R, Negoita S, Schymura M, Santiago-Rivera A, et al. (2009) Lower serum testosterone associated with elevated polychlorinated biphenyl concentrations in Native American men. *Environ Health Perspect* 117:1454–1460.
- Langer P, Kocan A, Drobna B, Susienkova K, Radikova Z, et al. (2010) Polychlorinated biphenyls and testosterone: age and congenitor related correlation approach in heavily exposed males. *Endocr Regul* 44: 109–114.
- Haugen TB, Tefre T, Malm G, Jönsson BA, Rylander L, et al. (2011) Differences in serum levels of CB-153 and p,p'-DDE, and reproductive parameters between men living south and north in Norway. *Reprod Toxicol* 32: 261–267.
- Blanco-Muñoz J, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Rodríguez-Barranco M, Bassol S, et al. (2012) Effect of exposure to p,p'-DDE on male hormone profile in Mexican flower growers. *Occup Environ Med* 69: 5–11.
- Ferguson KK, Hauser R, Altshul L, Meeker JD (2012) Serum concentrations of p, p'-DDE, HCB, PCBs and reproductive hormones among men of reproductive age. *Reprod Toxicol* 34: 429–435.
- Langer P, Kocan A, Drobna B, Susienkova K, Radikova Z, et al. (2012) Blood testosterone in middle aged males heavily exposed to endocrine disruptors is decreasing more with HCB and p,p'-DDE related to BMI and lipids, but not with Σ15PCBs. *Endocr Regul* 46: 51–59.
- Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, et al. (1995) Persistent DDT metabolite pp'-DDE is a potent androgen antagonist. *Nature* 376: 581–585.
- Plisková M, Vondráček J, Canton RF, Nera J, Kocan A, et al. (2005) Impact of polychlorinated biphenyls contamination on estrogenic activity in human male serum. *Environ Health Perspect* 113: 1277–1284.
- Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, Balaguer P, Rahmani R (2006) Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci* 79: 1160–1169.
- Hsing AW, Stanczyk FZ, Bélanger A, Schroeder P, Chang L, et al. (2007) Reproducibility of serum sex steroid assays in men by RIA and mass spectrometry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1004–1008.
- Stanczyk FZ, Clarke NJ (2010) Advantages and challenges of mass spectrometry assays for steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol* 121: 491–495.
- 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.
- Giton F, Fiet J, Cornu JN, Cussenot O, Bélanger A, et al. (2011) Serum sex steroids measured in middle-aged European and African-Caribbean men by gas chromatography-mass spectrometry. *Eur J Endocrinol* 165: 917–924.
- Giton F, Caron P, Bérubé R, Bélanger A, Barbier O, et al. (2010) Plasma estrone sulfate assay in men: Comparison of radioimmunoassay, mass spectrometry coupled to gas chromatography (GC-MS), and liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *Clin Chim Acta* 411: 1208–1213.
- Giton F, Urien S, Born C, Tichet J, Guéhot J, et al. (2007) Determination of bioavailable testosterone [non sex hormone binding globulin (SHBG)-bound testosterone] in a population of healthy French men: influence of androstenediol on testosterone binding to SHBG. *Clin Chem* 53: 2160–2168.
- Debiec C, Pomeroy PP, Dupont C, Joiris C, Comblin V, et al. (2003) Quantitative dynamics of PCB transfer from mother to pup during lactation in UK grey seals *Halichoerus grypus*. *Mar Ecol Prog Ser* 247: 237–248.
- Bernert JT, Turner WE, Patterson DG Jr, Needham LL (2007) Calculation of serum “total lipid” concentrations for the adjustment of persistent organohalogen toxicant measurements in human samples. *Chemosphere* 68: 824–831.
- Jin Y, Hein MJ, Daddens JA, Hines CJ (2011) Analysis of lognormally distributed exposure data with repeated measures and values below the limit of detection using SAS. *Ann Occup Hyg* 55: 97–112.
- Sauerbrei W, Schumacher M (1992) A bootstrap resampling procedure for model building: application to the Cox regression model. *Stat Med* 11: 2093–2109.
- Cohen RA (2009) Classification by Using Stepwise Selection with Validation. In Applications of GLMSELECT Procedure for Megamodel Section. SAS Global Forum. Paper 259-2009, pp 19–22. <http://support.sas.com/resources/papers/proceedings09/259-2009.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention (2009) Fourth Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/exposurereport/>
- 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 Chlordecone. *Regul Toxicol Pharmacol* 49: 5–16.
- Becker KL (2001) Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 957 p.
- Schmidt KL, Pradhan DS, Shah AH, Charlier TD, Chin EH, et al. (2008) Neurosteroids, immunosteroids, and the Balkanization of endocrinology. *Gen Comp Endocrinol* 157: 266–274.
- Owens W, Gray LE, Zeiger E, Walker M, Yamasaki K, et al. (2007) The OECD program to validate the rat Hershberger bioassay to screen compounds for in vivo androgen and antiandrogen responses: phase 2 dose-response studies. *Environ Health Perspect* 115: 671–678.
- Kelce WR, Lambricht CR, Gray LE Jr, Roberts KP (1997) Vinclozolin and p,p'-DDE alter androgen-dependent gene expression: in vivo confirmation of an androgen receptor-mediated mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol* 142: 192–200.
- Lo S, King I, Alléra A, Klingmüller D (2007) Effects of various pesticides on human 5α-reductase activity in prostate and LNCaP cells. *Toxicol in Vitro* 21: 502–508.
- Amory JK, Bremner WJ (2003) Regulation of testicular function in men: implications for male hormonal contraceptive development. *J Steroid Biochem Mol Biol* 85: 357–361.
- Cooke PS, Sato T, Buchanan DL (2001) Disruption of steroid hormone signaling by PCBs. In: Robertson LW, Hansen LG, eds. Recent Advances in Environmental Toxicology and Health effects. Lexington, KY: University press of Kentucky; 257–263.
- Bonfeld-Jørgensen EC, Andersen HR, Rasmussen TH, Vinggaard AM (2001) Effect of highly bioaccumulated polychlorinated biphenyl congeners on estrogen and androgen receptor activity. *Toxicology* 158: 141–153.
- Oh SM, Ryu BT, Lee SK, Chung KH (2007) Antiestrogenic potentials of ortho-PCB congeners by single or complex exposure. *Arch Pharm Res* 30: 199–209.
- Kester MH, Bulduk S, Tibboel D, Meil W, Glatz H, et al. (2000) Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated PCB metabolites: a novel pathway explaining the estrogenic activity of PCBs. *Endocrinology* 141: 1897–1900.
- Machala M, Neca J, Drábek P, Ulrich R, Sabatová V, et al. (1998) Effects of chronic exposure to PCBs on cytochrome P450 systems and steroidogenesis in liver and testis of bulls (*Bos taurus*). *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 120: 65–70.

50. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, et al. (1998) Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 139:4252–4263.
51. Thomas P, Dong J (2006) Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: a potential novel mechanism of endocrine disruption. *J Steroid Biochem Mol Biol* 102: 175–179.
52. Benachour N, Moslemi S, Sipahutar H, Seralini GE (2007) Cytotoxic effects and aromatase inhibition by xenobiotic endocrine disrupters alone and in combination. *Toxicol Appl Pharmacol* 222: 129–140.
53. Ray S, Xu F, Li P, Sanchez NS, Wang H, et al. (2007) Increased level of cellular Bip critically determines estrogenic potency for a xenoestrogen kepone in the mouse uterus. *Endocrinology* 148:4774–4785.
54. Lee J, Scheri RC, Zhang Y, Curtis LR (2008) 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.
55. Cochran RC, Wiedow MA (1984) Chlordecone lacks estrogenic properties in the male rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 76: 519–525.
56. Huang ES, Nelson FR (1986) Anti-estrogenic action of chlordecone in rat pituitary gonadotrophs in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 82: 62–69.
57. Multigner L, Kadhel P, Huc-Terki F, Thome JP, Janky E, et al. (2006) Exposure to Chlordecone and Male Fertility in Guadeloupe (French West Indies). *Epidemiology* 17: S372.
58. Eriksson AL, Lorentzon M, Vandenput L, Labrie F, Lindersson M, et al. (2009) Genetic variations in sex steroid-related genes as predictors of serum estrogen levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1033–1041.

Supplemental table 1

Hormone quality controls

Assay method	Analytes	Target ions analyte / IS (amu)	Range of detection ^(a)	Quality Controls (QC)			
				Lower limit of quantification	Low QC	Middle QC	High QC
				Mean ^(a) , Intra-assay coefficient of variation (%), Inter-assay coefficient of variation (%)			
GC-MS ^(c)	DHEA	482 / 485	0.64 - 28.09	0.64, 5.4, 6.1	2.60, 3.5, 4.7	6.90, 2.6, 2.8	17.58, 1.4, 2.0
	AD	461 / 468	0.17 - 14.14	0.17, 6.2, 10.8	1.68, 3.7, 4.9	3.53, 3.1, 4.1	7.05, 2.4, 3.8
	ADIOL	678 / 683 ^(b)	0.37 - 13.95	0.37, 7.0, 11.0	1.06, 4.0, 4.4	2.55, 3.7, 4.2	5.10, 2.7, 3.2
	T	482 / 485	0.17 - 28.09	0.17, 4.8, 10.1	1.66, 2.2, 3.1	8.53, 2.1, 2.5	20.60, 1.0, 1.7
	E1	464 / 468	29.1 - 2996	29.1, 7.4, 9.5	53.3, 4.3, 4.7	288.1, 3.1, 3.3	735.6, 2.6, 3.0
	E2	660 / 664	7.7 - 1487	7.7, 8.9, 10.5	36.0, 3.5, 4.1	176.2, 2.6, 3.0	728.0, 1.5, 1.7
	E1S	464 / 468 ^(d)	0.13 - 16.11	0.13, 8.7, 11.0	1.34, 4.0, 4.4	4.00, 3.1, 3.4	7.98, 2.8, 2.9
	DHT	484 / 487	0.07 - 13.95	0.07, 7.8, 9.0	0.65, 3.0, 3.1	1.65, 2.0, 2.3	5.13, 1.7, 1.7
Ammonium sulfate precipitation + GC-MS	BT				1.01, 3.2, 3.5	3.74, 4.2, 4.3	8.98, 1.4, 1.5
RIA	SHBG		6.0 - 164.0		16.0, 2.0, 2.3	41.9, 2.9, 3.3	68.4, 1.8, 2.3
	DHEAS		0.23 - 23.05			1.4, 2.2, 3.5	
	FSH		0.5 - 65.0		8.8, 4.0, 4.2	27.3, 2.8, 3.0	48.1, 2.1, 2.2
	LH		0.5 - 54.0		5.9, 7.0, 7.6	21.6, 2.8, 3.1	42.8, 3.5, 3.7

^a: in nmol/l, except E2 and E1 in pmol/l, DHEAS in μ mol/l, and FSH and LH in mIU/ml.

^b: internal standard, 3 β ,diol,d₃ (5 α ,androstane,3 β , 17 β ,diol,d₃, 683 amu).

^c: accuracy: -3.8 to +3.4 %

^d: after solvolysis

Supplemental table 2

Spearman's rank correlation analysis of the relationship between levels of frequently detected ($LD \geq 80\%$) pollutants

	p,p'-DDE	PCB 138	PCB 153	PCB 180	Chlordecone
p,p'-DDE		0.39 $p < 0.0001$	0.30 $p < 0.0001$	0.23 $p = 0.0003$	0.02 $p = 0.75$
PCB 138		-	0.89 $p < 0.0001$	0.88 $p < 0.0001$	0.03 $p = 0.63$
PCB 153		-	-	0.83 $p < 0.0001$	- 0.03 $p = 0.59$
PCB 180		-	-	--	0.01 $p = 0.84$
ΣPCB (138 +153+180)	0.31 $p < 0.0001$		-	-	0.004 $p = 0.84$

Values < limits of detection (LD) were estimated by the maximum likelihood estimation method (Jin Y, Hein MJ, Deddens JA, Hines CJ. 2011. Analysis of lognormally distributed exposure data with repeated measures and values below the limit of detection using SAS. *Ann Occup Hyg* 55: 97-112).

En conclusion

Tenant compte des propriétés hormonales décrites pour les POPs étudiés, cette étude s'est focalisée sur les hormones stéroïdiennes et celles qui sont en rapport avec elles, telles que les gonadotrophines.

Aucune relation n'a été retrouvée entre les concentrations circulantes en chlordécone et celles des hormones étudiées. Cela suggère que les effets potentiels liés aux propriétés hormonales du chlordécone ne s'expriment pas à un niveau périphérique sur les taux circulants en hormones, tout au moins chez l'individu adulte en bonne santé.

L'exposition au DDE a été retrouvée associée à une plus faible concentration circulante en DHT et à une concentration plus élevée en LH. Cette association semble en première intention cohérente avec les propriétés anti-androgéniques du DDE sans que pour autant on puisse lier cette association à la capacité du DDE à inhiber la liaison de la TT à l'AR ou à inhiber l'expression des gènes AR-dépendants. Cependant, le DDE semble capable d'inhiber l'activité de la 5 α RD impliquée dans la conversion de la TT en DHT [Lo et coll., 2007]. En absence de modifications des niveaux circulants en TT, une inhibition de la 5 α RD par le DDE apparaît donc comme un mécanisme plausible de l'association observée. Par ailleurs, l'augmentation des niveaux circulants en LH par le DDE sont cohérents avec le *feedback* apporté par les niveaux circulants de la DHT à un niveau hypothalamique et/ou hypophysaire.

L'exposition au PCB 153 est apparue associée à des concentrations plus élevées en AD et en E1. De par la complexité des propriétés hormonales des PCBs où se combinent activités pro et anti-estrogéniques, il est difficile de concilier ces dernières avec les associations observées. Par ailleurs, si l'on considère les voies qui conduisent à la production de AD à partir de la pregnénolone, deux chemins distincts se présentent (**Cf: Introduction Figure 4**). L'un implique la DHEA et l'autre la progestérone. Les concentrations circulantes en DHEA n'étant pas modifiées par les niveaux d'exposition au PCB 153, il est possible que l'augmentation en AD puisse être la conséquence d'une

modification, en amont, au niveau de la voie provenant de la progestérone. L'augmentation de l'E1 pourrait résulter de l'augmentation de son précurseur, l'AD.

La question sous-tendue par nos résultats « est-ce que les modifications constatées des hormones par des polluants organochlorés sont-elles de nature à prédire la survenue d'événements néfastes pour la santé à une période ultérieure ? » reste entière et sans réponse dans l'état actuel des connaissances.

VI. DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSIONS

Il est bien établi de nos jours que le CaP est la résultante de la combinaison et de l'interaction complexe de multiples facteurs génétiques et environnementaux, dont certains sont connus, d'autres suspectés et vraisemblablement, de nombreux autres inconnus.

Dans cette thèse j'ai abordé un aspect de cette complexité en m'intéressant à une catégorie d'agents environnementaux de nature chimique qui de nos jours est soupçonné pour d'intervenir dans la survenue du CaP: les polluants présentant des propriétés hormonales ou « perturbateurs endocriniens ». Mais, quand bien même ces polluants (xénobiotiques générés par les activités humaines) seraient associés à la survenue de la maladie, ce n'est pas parce qu'elles possèdent des propriétés hormonales que ces dernières sont obligatoirement impliquées dans le processus physiopathologique sous-tendu. L'approche des travaux de cette thèse est double : d'une part estimer les associations entre les expositions retenues et la maladie, d'autre part explorer la possibilité que les propriétés hormonales des substances étudiées puissent, au moins en partie, expliquer les associations identifiées.

Contexte populationnel et 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.

Nos objectifs

Partant d'une étude épidémiologique de type cas-témoins réalisée en population générale en Guadeloupe (étude KARUROSTATE) 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, génotypes), cette thèse aborde successivement plusieurs questions :

- 1. Est-ce que l'exposition à des polluants persistants universellement répandus, DDT et PCBs, et présentant des propriétés hormonales stéroïdiennes entraîne une modification de risque de survenue du CaP ?*
- 2. 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. 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 ?*
- 4. Est-ce que des polymorphismes des gènes codant pour des enzymes impliquées dans le métabolisme des stéroïdes influencent-ils le risque de survenue du CaP dans des populations Africaines ?*
- 5. Est-ce que les associations observées entre l'exposition à des polluants persistants et présentant des propriétés hormonales stéroïdiennes et le risque de CaP sont modifiées en fonction des polymorphismes des gènes codants pour des enzymes impliquées dans le métabolisme des stéroïdes ?*
- 6. Est-ce que l'exposition à ces polluants, y compris au chlordécone, est de nature à modifier les niveaux circulants en hormones stéroïdiennes, elles-mêmes étant susceptibles par ailleurs d'intervenir dans la genèse du CaP ?*

Limites méthodologiques

Pour répondre à ces différentes questions, j'ai procédé à l'analyse statistique des jeux de données disponibles dans l'étude KARUPROSTATE afin d'estimer les associations ci-dessus mentionnées.

Il est important de garder à l'esprit que 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. Concernant les hormones, des procédures analytiques performantes et spécifiques (GC-MS) ont été employées. Cependant, des changements importants dans les concentrations hormonales circulantes peuvent se produire au cours du climatère masculin (période qui coïncide avec celle de l'apparition du CaP).

Pour estimer les associations (OR, HR, β), 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.

Quelles conclusions ?

Le **Tableau 15** résume les principaux résultats obtenus dans cette thèse organisés en fonction du polluant considéré. Les résultats expriment des associations statistiques qui ne sont pas synonyme de causalité. Pour autant, il n'est pas interdit dans le cadre des études épidémiologiques, d'organiser les faits empiriques et de leur donner du sens (plausibilité biologique) afin d'évaluer la relation de causalité étiologique.

Concernant le chlordécone, réputé être une molécule estrogénique, son exposition apparaît associée à un risque augmenté de survenue de CaP, en particulier des formes dites agressives, mais aussi à un risque augmenté de récurrence biologique après prostatectomie radicale. Ces observations semblent cohérentes dans la mesure où les associations vont dans la même direction et que ce sont les formes cliniques dites agressives les plus concernées dans les deux cas. Ici on peut avancer l'hypothèse que les activités agonistes vis à vis d'ER- α et antagonistes vis à vis d'ER- β qui caractérisent le chlordécone joueraient un rôle similaire dans la survenue et dans la récurrence biologique de la maladie. Deux facteurs d'interactions ont été identifiés au regard de la survenue du CaP : présence d'antécédents familiaux de CaP au 1^{er} degré et polymorphisme de *CYP19*. L'interaction avec la présence d'antécédents familiaux peut être interprétée par la présence de facteurs de susceptibilité génétiques communs à la maladie et au métabolisme des xénobiotiques, mais peut aussi être la résultante de facteurs de risque communs partagés au sein d'une même famille. L'interaction avec le polymorphisme rs60271534 de *CYP19* se caractérise par un risque augmenté de survenue de la maladie en présence d'un variant associé à une activité enzymatique

plus importante de l'aromatase et donc à une production plus élevée d'E2. L'activité du chlordécone vis à vis des ERs couplée à un environnement plus riche en E2 pourrait alors constituer des circonstances favorables au développement de la maladie.

Les résultats portant sur le DDE sont plus ambigus. Alors que l'exposition au DDE est associée à une augmentation de risque de survenue du CaP, cette même exposition est associée à une diminution de risque de récurrence biologique de la maladie. Les propriétés anti-androgéniques du DDE sont bien connues et sont basées sur sa capacité à interagir avec l'AR. Le fait que nous ayons observé que chez des sujets indemnes de la maladie, les concentrations circulantes en DDE soient associées à une diminution de la DHT circulante va également dans le sens d'une anti-androgénicité. Tenant compte de la dépendance androgénique de la prostate, qu'il s'agisse de son développement normal ou tumoral, l'association inverse retrouvée entre l'exposition au DDE et le risque de récurrence apparaît cohérente. Par contre, cette cohérence semble moindre lorsqu'on observe que l'exposition au DDE est associée à un risque augmenté de survenue de la maladie. Pour expliquer une telle divergence on pourrait émettre l'hypothèse que dans les circonstances qui aboutissent à la survenue de la maladie, les propriétés pro-estrogéniques du DDE, couplé au « milieu endocrine » qui baigne la prostate intègre, prennent le pas sur ses propriétés anti-androgéniques. Mais cela reste à être démontré.

Finalement, nos observations sur les PCBs, et en particulier le PCB 153, sont intrigantes. L'exposition à ces polluants apparaît associée de manière inverse au risque de survenue du CaP et ne modifie pas le risque de récurrence biologique après prostatectomie radicale. Notons que la diminution de risque de survenue est particulièrement présente pour les formes localisées et qu'elle est bien moindre pour les formes avancées ou agressives. Cela relativise l'éventuel rôle « protecteur » qu'on serait tenté d'attribuer aux PCBs car il se manifeste que pour les formes cliniques ayant un meilleur pronostic pour le patient. La diversité de propriétés hormonales attribuée aux PCBs (en particulier anti- et pro-estrogéniques) rend à l'heure actuelle toute interprétation particulièrement difficile. Nos travaux sur les répercussions des expositions aux PCBs sur les taux circulants en hormones révèlent

des associations avec des hormones jusqu'à ce jour peu ou pas explorées au regard des perturbateurs endocriniens.

En regroupant ces différentes observations, nous serions tentés de conclure que la diversité des associations, et de leurs directions, entre l'exposition à des POPs et la survenue du CaP ou la récurrence biologique de la maladie après prostatectomie radicale, vont dépendre des propriétés hormonales propres à chaque polluant. Ces associations pourraient également être modulées par la présence de certains polymorphismes génétiques intervenant dans le métabolisme des xénobiotiques ou des hormones stéroïdiennes.

Perspectives

Certaines données issues de l'étude KARUPROSTATE devraient faire l'objet d'analyses complémentaires. A titre d'exemple l'étude des interactions entre les POPs et les polymorphismes de délétion (ou nombre de copies) des gènes *GSTM1* et *GSTT1* ou des études d'interaction gène – environnement par des analyses « poolées » avec d'autres études disposant de données similaires à la notre. Bien que cela n'ait pas été possible, du fait d'une perte d'échantillons de sérum provenant des cas de CaP provenant de l'étude KARUPROSTATE, il serait souhaitable d'estimer, dans le cadre d'une nouvelle étude, les relations entre les concentrations circulantes en hormones stéroïdiennes et en POPs parmi une population de sujets atteints de CaP et de comparer les niveaux circulants en hormones entre cas et témoins.

La reproductibilité de nos observations moyennant des nouvelles études épidémiologiques dans d'autres populations apparaît indispensable avant d'aboutir à des conclusions plus fermes. Mais il sera important de tenir compte des origines ethno-géographiques des populations dans la mesure où elles pourraient influencer l'intensité ou la direction des associations. Une meilleure connaissance des propriétés hormonales des POPs est également indispensable pour envisager des mécanismes d'actions pouvant confirmer ou infirmer les associations identifiées dans cette thèse.

Tableau 15
Synthèse des résultats observés

Polluants	Risque de survenue du cancer de la prostate					Risque de récurrence biologique après prostatectomie radicale	Niveaux circulants d'hormones stéroïdiennes chez des sujets sans CaP en fonction de l'exposition aux polluants	Polymorphismes modifiant l'association entre l'exposition aux polluants et la survenue du CaP
	<i>Ensemble</i>	<i>Formes localisées ou peu agressives</i>	<i>Formes avancées ou agressives</i>	<i>Sans antécédents familiaux de CaP</i>	<i>Avec antécédents familiaux de CaP</i>			
DDE	Augmenté	Absence de distinction		Absence d'interaction		Diminué	Diminution de la DHT Augmentation de la LH	Néant
PCB153	Diminué	Diminution du risque des formes localisées ou peu agressives		<i>Interaction</i> Diminution du risque en absence d'antécédents familiaux		Non modifié	Augmentation de l'AD Augmentation de l'E1	Néant
Chlordécone	Augmenté	Augmentation du risque des formes avancées ou agressives		<i>Interaction</i> Augmentation du risque en présence d'antécédents familiaux		Augmenté	Absence de modifications	rs60271534 CYP19

VII. RÉFÉRENCES 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, Abern MR, Gerber L, Keto CJ, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, Moorman PG, Freedland SJ. Metformin does not affect risk of biochemical recurrence following radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **16**, 391-397, 2013

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, Benediksdóttir KR, Cazier JB, Sainz J, Jakobsdóttir M, Kostic J, Magnusdóttir 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, Kristjansson 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.

Andersson SO, Wolk A, Bergström R, Adami HO, Engholm G, Englund A, Nyrén O. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst.* **89**, 385-389, 1997.

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, Ardern-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.

Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*. **308**, 1466-1469, 2005.

Anway MD & Skinner MK. Transgenerational effects of the endocrine disruptor vinclozolin on the prostate transcriptome and adult onset disease. *Prostate*. **68**, 517-529, 2008.

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.

Asbell SO, Rajmane KC, Montesano AT, Zeitzer KL, Asbell MD, Vijayakumar S. Prostate-specific antigen and androgens in African-American and white normal subjects and prostate cancer patients. *J Natl Med Assoc*. **92**, 445-449, 2000.

Asawasinsopon R, Prapamontol T, Prakobvitayakit O, Vaneesorn Y, Mangklabruks A, Hock, B. Plasma levels of DDT and their association with reproductive hormones in adult men from northern Thailand. *Sci. Total Environ*. **355**, 98-105, 2006.

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.

Ayotte P, Giroux S, Dewailly E, Hernández Avila M, Farias P, Danis R, Villanueva Díaz C. DDT spraying for malaria control and reproductive function in Mexican men. *Epidemiology*. **12**, 366-367, 2001.

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.

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.

Beane Freeman LE, Bonner MR, Blair A, Hoppin JA, Sandler DP, Lubin JH, Dosemeci M, Lynch CF, Knott C, Alavanja MC. Cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study cohort exposed to diazinon. *Am J Epidemiol*. **162**, 1070-1079, 2005.

Beane Freeman LE, Rusiecki JA, Hoppin JA, Lubin JH, Koutros S, Andreotti G, Zahm SH, Hines CJ, Coble JB, Barone-Adesi F, Sloan J, Sandler DP, Blair A, Alavanja MC. Atrazine and cancer incidence among pesticide applicators in the Agricultural Health Study (1994-2007). *Environ Health Perspect*. **119**, 1253-1259, 2011.

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.

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

Benbrahim-Tallaa L, Webber MM, Waalkes MP. Mechanisms of acquired androgen independence during arsenic-induced malignant transformation of human prostate epithelial cells. *Environ Health Perspect*. **115**, 243-247, 2007.

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.

Bern HA, Blair P, Brasseur S, Colborn T, Cunha GR, Davis W, Dohler KD, Fox G, Fry M, Gray E, Green R, Hines M, Kubiak TJ, McLachlan J, Myers JP, Peterson RE, Reijnders PJ, Soto A, Van Der Kraak G, Vom Saal F, Whitten P. Statement from the work session on chemically-induced alterations in sexual development : the wildlife/human connection. In: Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. Advances in modern environmental toxicology, vol. 21. T. Colborn, C. Clement, editors. Princeton Scientific Publishing Co.: Princeton, NJ; pp.1-8, 1992.

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.

Bernert JT, Turner WE, Patterson DG Jr, Needham LL. Calculation of serum « total lipid » concentrations for the adjustment of persistent organohalogen toxicant measurements in human samples. *Chemosphere*. **68**, 824-831, 2007.

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.

Blanco-Muñoz J, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Rodríguez-Barranco M, Bassol S, Cebrián ME, López-Flores I, Ruiz-Pérez I. Effect of exposure to p,p'-DDE on male hormone profile in Mexican flower growers. *Occup Environ Med*. **69**, 5-11, 2012.

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.

Bonilla C, Mason T, Long L, Ahaghotu C, Chen W, Zhao A, Coulibaly A, Bennett F, Aiken W, Tullock T, Coard K, Freeman V, Kittles RA. E-cadherin polymorphisms and haplotypes influence risk for prostate cancer. *Prostate*. **66**, 546-556, 2006.

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, Coble J, Blair A, Beane Freeman LE, Hoppin JA, Sandler DP, Alavanja MC. Malathion exposure and the incidence of cancer in the agricultural health study. *Am J Epidemiol*. **166**, 1023-1034, 2007.

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.

Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stengel B, Clavel J. *Epidémiologie Principes et méthodes quantitatives*. Paris : Les Editions Inserm, 1995.

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, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H. Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A population-based case-control study. *Eur J Cancer*. **35**, 272-277, 1999.

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.

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.

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.

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

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

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

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.

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.

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

Catsburg C, Joshi AD, Corral R, Lewinger JP, Koo J, John EM, Ingles SA, Stern MC. Polymorphisms in carcinogen metabolism enzymes, fish intake, and risk of prostate cancer. *Carcinogenesis.* **33**, 1352-1359, 2012.

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.

Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, Hennekens CH, Pollak M. Plasma Insulin-Like Growth Factor-I and Prostate Cancer Risk: A Prospective Study. *Science.* **279**, 563-566, 1998.

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.

Chang M. Dual roles of estrogen metabolism in mammary carcinogenesis. *BMB Rep.* **44**, 423-34, 2011.

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 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.

Cicek MS, Conti DV, Curran A, Neville PJ, Paris PL, Casey G, Witte JS. Association of prostate cancer risk and aggressiveness to androgen pathway genes: SRD5A2, CYP17, and the AR. *Prostate.* **59**, 69-76, 2004.

Cillo F, De Eguileor M, Gandolfi F, Brevini TA. Aroclor-1254 affects mRNA polyadenylation, translational activation, cell morphology, and DNA integrity of rat primary prostate cells. *Endocr Relat Cancer.* **14**, 257-266, 2007.

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.

Clere 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, Loviselli A, Fadda D, Ibba A, Melis M, Oppo A, Serra S, Taberlet A, Tocco MG, Flore C. Serum sex hormones in men occupationally exposed to dichloro-diphenyl-trichloro ethane (DDT) as young adults. *J Endocrinol.* **182**, 391-397, 2004.

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.

Croghan C & Egeghy PP. Methods of Dealing With Values Below the Limit of Detection Using Sas. Presented at Southern SAS User Group, St. Petersburg, FL. 22-24, 2003.

Cui L, Dillehay K, Chen W, Shen D, Dong Z, Li W. Association of the CYP1B1 Leu432Val polymorphism with the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* **39**, 7465-7471, 2012.

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

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.

Dalvie MA, Myers JE, Lou Thompson M, Dyer S, Robins TG, Omar S, Riebow J, Molekwa J, Kruger P, Millar R. The hormonal effects of long-term DDT exposure on malaria vector-control workers in Limpopo Province, South Africa. *Environ Res.* **96**, 9-19, 2004.

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.

Davey JC, Bodwell JE, Gosse JA, Hamilton JW. Arsenic as an endocrine disruptor: effects of arsenic on estrogen receptor-mediated gene expression in vivo and in cell culture. *Toxicol Sci.* **98**, 75-86, 2007.

De Roos AJ, Blair A, Rusiecki J.A, Hoppin JA, Svec M, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* **113**, 49-54, 2005.

Delancey JO, Alavanja MC, Coble J, Blair A, Hoppin JA, Austin HD, Beane Freeman LE. Occupational exposure to metribuzin and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Ann Epidemiol.* **19**, 388-395, 2009.

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.

Derbier C, Pomeroy PP, Dupont C, Joiris C, Comblin J, Le Boulengé E, Larondelle Y, Thomé JP. Quantitative dynamics of PCB transfer from mother to pup during lactation in UK grey seals *Halichoerus grypus*. *Mar Ecol Prog Ser.* **247**, 237-248, 2003.

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.

Dos Santos A, Ribeiro ML, Mesquita JC, Carvalho-Salles AB, Hackel C. No association of the 5' promoter region polymorphism of CYP17 gene with prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **5**, 28-31, 2002.

Driscoll SG & Taylor SH. Effects of prenatal maternal estrogen on the male urogenital system. *Obstet Gynecol.* **56**, 537-542, 1980.

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, Ardern-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, Ardern-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, Schmitt JF, Pedersen JS, Frydenberg M, Risbridger GP. Local aromatase expression in human prostate is altered in malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* **89**, 2434-2441, 2004.

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

Ellem SJ & Risbridger GP. Aromatase and regulating the estrogen: androgen ratio in the prostate gland. *J Steroid Biochem Mol Biol.* **118**, 246-251, 2010.

Ellis L & Nyborg H. Racial/ethnic variations in male testosterone levels: a probable contributor to group differences in health. *Steroids.* **57**, 72–75, 1992. doi:10.1016/0039-128X(92)90032-5.

Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous Sex Hormones and Prostate Cancer: A Collaborative Analysis of 18 Prospective Studies. *J Natl Cancer Inst.* **100**, 170-183, 2008.

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.

Ettinger B, Sidney S, Cummings SR, Libanati C, Bikle DD, Tekawa IS, Tolan K, Steiger P. Racial differences in bone density between young adult black and white subjects persist after adjustment for anthropometric, lifestyle, and biochemical differences. *J Clin Endocrinol Metab.* **82**, 429-434, 1997.

Evans R, Kortenkamp A, Martin O, et coll. State of the art assessment of endocrine disrupters. 2nd Interim report. Part 1. Summary of the state of the science. Draft 31.01.2011. http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/summary_state_science.pdf.

F

Ferguson KK, Hauser R, Altshul L, Meeker JD. Serum concentrations of p, p'-DDE, HCB, PCBs and reproductive hormones among men of reproductive age. *Reprod Toxicol*. 34, 429-435, 2012.

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.

Fukatsu T, Hirokawa Y, Araki T, Hioki T, Murata T, Suzuki H, Ichikawa T, Tsukino H, Qiu D, Katoh T, Sugimura Y, Yatani R, Shiraishi T, Watanabe M. Genetic polymorphisms of hormone-related genes and prostate cancer risk in the Japanese population. *Anticancer Res*. 24, 2431-2437, 2004.

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

Gapstur SM, Gann PH, Kopp P, Colangelo L, Longcope C, Liu K. Serum androgen concentrations in young men: a longitudinal analysis of associations with age, obesity, and race. The CARDIA male hormone study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 11, 1041-1047, 2002.

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.

Giles GG, Severi G, English DR, McCredie MR, MacInnis R, Boyle P, Hopper JL. Early growth, adult body size and prostate cancer risk. *Int J Cancer*. **103**, 241-245, 2003.

Gilligan T, Manola J, Sartor O, Weinrich SP, Moul JW, Kantoff PW. Absence of a correlation of androgen receptor gene CAG repeat length and prostate cancer risk in an African-American population. *Clin Prostate Cancer*. **3**, 98-103, 2004.

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, Struewing 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.

Giwerzman 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, Bonefeld-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.

Goncharov A, Rej R, Negoita S, Schymura M, Santiago-Rivera A, Morse G, Akwesasne Task Force on the Environment, Carpenter DO. Lower serum testosterone associated with elevated polychlorinated biphenyl concentrations in Native American men. *Environ Health Perspect*. **117**, 1454-1460, 2009.

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.

Greenburg DL, Rusiecki J, Koutros S, Dosemeci M, Patel R, Hines CJ, Hoppin JA, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to captan in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control*. **19**, 1401-1407, 2008.

Grönberg H, Damber L, Damber JE. Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J Urol*. **152**, 1484-1487; discussion 1487-1489, 1994.

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.

Hagmar L, Björk J, Sjödin A, Bergman A, Erfurth EM. Plasma levels of persistent organohalogenes and hormone levels in adult male humans. *Arch Environ Health*. **56**, 138-143, 2001.

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**, 517-523, 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.

Haugen TB, Tefre T, Malm G, Jönsson BA, Rylander L, Hagmar L, Bjørsvik C, Henrichsen T, Sæther T, Figenschau Y, Giwercman A. Differences in serum levels of CB-153 and p,p'-DDE, and reproductive parameters between men living south and north in Norway. *Reprod Toxicol*. **32**, 261-267, 2011.

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.

Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande T. Endogenous Hormones as a Major Factor in Human Cancer. *Cancer Res*. **42**, 3232-3239, 1982.

Hennis AJ, Hambleton IR, Wu SY, Skeete DH, Nemesure B, Leske MC. Prostate Cancer Incidence and Mortality in Barbados, West Indies. *Prostate Cancer*. 2011, doi: 10.1155/2011/565230.

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.

Herbst AL & Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas). *Cancer*. **25**, 745-757, 1970.

Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. **284**, 878-881, 1971.

Hilakivi-Clarke L. Maternal exposure to diethylstilbestrol during pregnancy and increased breast cancer risk in daughters. *Breast Cancer Res*. **16**, 208, 2014.

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.

Hjelmberg 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. [Epub ahead of print].

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.

Hornung RW & Reed LD. Estimation of Average Concentration in the Presence of Nondetectable Values. *Appl Occup Environ Hyg.* **5**, 46-51, 1990.

Hou L, Lee WJ, Rusiecki J, Hoppin JA, Blair A, Bonner MR, Lubin JH, Samanic C, Sandler DP, Dosemeci M, Alavanja MC. Pendimethalin exposure and cancer incidence among pesticide applicators. *Epidemiology.* **17**, 302-307, 2006.

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 L, Pu Y, Alam S, Birch L, Prins GS. Estrogenic regulation of signaling pathways and homeobox genes during rat prostate development. *J Androl.* **25**, 330-337, 2004.

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. Chlordane, 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

Jakobsen MU, Berentzen T, Sørensen TIA, Overvad K. Abdominal obesity and fatty liver. *Epidemiol Rev.* **29**, 77-87, 2007.

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.

Jin Y, Hein MJ, Deddens JA, Hines CJ. Analysis of Lognormally Distributed Exposure Data with Repeated Measures and Values below the Limit of Detection Using SAS. *Ann Occup Hyg.* **55**, 97-112, 2011.

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.

Jones MP. Indicator and Stratification Methods for Missing Explanatory Variables in Multiple Linear Regression. *J Am Stat Assoc.* **91**, 222-230, 1996.

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.

Kallel I, Rebai M, Rebai A. Mutations and polymorphisms of estrogens receptors genes and diseases susceptibility. *J Recept Signal Transduct Res.* **32**, 304-313, 2012.

Kang D, Park SK, Beane-Freeman L, Lynch CF, Knott CE, Sandler DP, Hoppin JA, Dosemeci M, Coble J, Lubin J, Blair A, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to trifluralin in the Agricultural Health Study. *Environ Res.* **107**, 271-276, 2008.

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.

Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature.* **375**, 581-585, 1995.

Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA. Meta-analyses of prostate cancer and farming. *Am J Ind Med.* **31**, 580-586, 1997.

Keri RA, Ho SM, Hunt PA, Knudsen KE, Soto AM, Prins GS. An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. *Reprod Toxicol.* **24**, 240-252, 2007.

Kermarrec A. Niveau de la contamination des chaînes biologiques en Guadeloupe: Pesticides et métaux lourds. INRA.651 339 1979 – 1980.

Kester MH, Bulduk S, Van Toor H, Tibboel D, Meinel W, Glatt H, Falany CN, Coughtrie MW, Schuur AG, Brouwer A, Visser TJ. Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated metabolites of polyhalogenated aromatic hydrocarbons reveals alternative mechanism for estrogenic activity of endocrine disrupters. *J Clin Endocrinol Metab.* **87**, 1142-1150, 2002.

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.

Kittles RA, Panguluri RK, Chen W, Massac A, Ahaghotu C, Jackson A, Ukoli F, Adams-Campbell L, Isaacs W, Dunston GM. Cyp17 promoter variant associated with prostate cancer aggressiveness in African Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **10**, 943-947, 2001.

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.

Kotsis SV, Spencer SL, Peyser PA, Montie JE, Cooney KA. Early onset prostate cancer: predictors of clinical grade. *J Urol.* **167**, 1659-1663, 2002.

Koutros S, Mahajan R, Zheng T, Hoppin JA, Ma X, Lynch CF, Blair A, Alavanja MC. Dichlorvos exposure and human cancer risk: results from the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control.* **19**, 59-65, 2008.

Koutros S, Lynch CF, Ma X, Lee WJ, Hoppin JA, Christensen CH, Andreotti G, Freeman LB, Rusiecki JA, Hou L, Sandler DP, Alavanja MC. Heterocyclic aromatic amine pesticide use and human cancer risk: results from the U.S. Agricultural Health Study. *Int J Cancer.* **124**, 1206-1212, 2009.

Koutros S, Alavanja MC, Lubin JH, Sandler DP, Hoppin JA, Lynch CF, Knott C, Blair A, Freeman LE. An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med.* **52**, 1098-1105, 2010.

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.

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.

Kupper LL & Hogan MD. Interaction in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* **108**,447-453, 1978.

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.

Langer P, Kocan A, Drobna B, Susienkova K, Radikova Z, Huckova M, Imrich R, Ksinantova L, Klimes I. Polychlorinated biphenyls and testosterone: age and congener related correlation approach in heavily exposed males. *Endocr Regul.* **44**, 109-114, 2010.

Langer P, Kocan A, Drobna B, Susienkova K, Radikova Z, Huckova M, Imrich R, Klimes I. Blood testosterone in middle aged males heavily exposed to endocrine disruptors is decreasing more with HCB and p,p'-DDE related to BMI and lipids, but not with Σ 15PCBs. *Endocr Regul.* **46**, 51-59, 2012.

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.

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.

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.

Lee WJ, Blair A, Hoppin JA, Lubin JH, Rusiecki JA, Sandler DP, Dosemeci M, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst*. **96**, 1781-1789, 2004a.

Lee WJ, Hoppin JA, Blair A, Lubin JH, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol*. **159**, 373-380 2004b.

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- α -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 L, Cicek MS, Casey G, Witte JS. No association between a tetranucleotide repeat polymorphism of CYP19 and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **13**, 2280-2281, 2004.

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, Goodman PJ, Klein EA, Parnes HL, Thompson IM, Kristal AR, Santella RM, Probstfield JL, Moinpour CM, Albanes D, Taylor PR, Minasian LM, Hoque A, Thomas SM, Crowley JJ, Gaziano JM, Stanford JL, Cook ED, Fleshner N, Lieber MM, Walther PJ, Khuri FR, Karp DD, Schwartz GG, Ford LG, Coltman CA. Designing the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J Natl Cancer Inst.* **97**, 94-102, 2005.

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, Winquist 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.

Little RJ & Rubin DB. *Statistical Analysis with Missing Data*. J. Wiley & Sons, New York. 1987

Lo S, King I, Alléra A, Klingmüller D. Effects of various pesticides on human 5alpha-reductase activity in prostate and LNCaP cells. *Toxicol In Vitro*. **21**, 502-508, 2007.

Lobaccaro JM, Trousson A. Environmental estrogen exposure during fetal life: a time bomb for prostate cancer. *Endocrinology*. **155**, 656-658, 2014.

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, Rusiecki JA, Blair A, Dosemeci M, Lubin J, Sandler D, Hoppin JA, Lynch CF, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to cyanazine in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*. **114**, 1248-1252, 2006.

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.

Magura L, Blanchard R, Hope B, Beal JR, Schwartz GG, Sahnoun AE. Hypercholesterolemia and prostate cancer: a hospital-based case-control study. *Cancer Causes Control*. **19**, 1259-1266, 2008.

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.

Mahajan R, Blair A, Coble J, Lynch CF, Hoppin JA, Sandler DP, Alavanja MC. Carbaryl exposure and incident cancer in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer.* **121**, 1799-1805, 2007.

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.

Martin SA, Harlow SD, Sowers MF, Longnecker MP, Garabrant D, Shore DL, Sandler DP. DDT metabolite and androgens in African-American farmers. *Epidemiology.* **13**, 454-458, 2002.

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.

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.

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.

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.

Mo Z, Gao Y, Cao Y, Gao F, Jian L. An updating meta-analysis of the GSTM1, GSTT1, and GSTP1 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.

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.

Mozzachio AM, Rusiecki JA, Hoppin JA, Mahajan R, Patel R, Beane-Freeman L, Alavanja MC. Chlorothalonil exposure and cancer incidence among pesticide applicator participants in the agricultural health study. *Environ Res.* **108**, 400-403, 2008.

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.

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.

Orwoll ES, Nielson CM, Labrie F, Barrett-Connor E, Cauley JA, Cummings SR, Ensrud K, Karlsson M, Lau E, Leung PC, Lunggren O, Mellström D, Patrick AL, Stefanick ML, Nakamura K, Yoshimura N, Zmuda J, Vandenput L, Ohlsson C. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Evidence for geographical and racial variation in serum sex steroid levels in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* **95**, 151–160, 2010.

Ottman R. Gene-environment interaction: definitions and study designs. *Prev Med.* **25**, 764-770, 1996.

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.

Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Strohsnitter W, Kaufman R, Herbst A.L, Noller KL, Hyer M, Hoover RN. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **15**, 1509-1514, 2006.

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.

Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. Serum Testosterone and the Risk of Prostate Cancer: Potential Implications for Testosterone Therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **14**, 2257-2260, 2005.

Pavuk M, Cerhan JR, Lynch CF, Schecter 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- α 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.

Pearce CL, Van Den Berg DJ, Makridakis N, Reichardt JK, Ross RK, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE. No association between the SRD5A2 gene A49T missense variant and prostate cancer risk: lessons learned. *Hum Mol Genet*. **17**, 2456-2461, 2008.

Persky V, Turyk M, Anderson HA, Hanrahan LP, Falk C, Steenport DN, Chatterton R, Freels S, Great Lakes Consortium. The effects of PCB exposure and fish consumption on endogenous hormones. *Environ Health Perspect*. **109**, 1275-1283, 2001.

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.

Plísková M, Vondráček J, Canton RF, Nera J, Kocan A, Petřík J, Trnovec T, Sanderson T, Van den Berg M, Machala M. Impact of polychlorinated biphenyls contamination on estrogenic activity in human male serum. *Environ Health Perspect*. **113**, 1277-1284, 2005.

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 & Korach KS. The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids.* **73**, 233-244, 2008.

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.

Purdue MP, Hoppin JA, Blair A, Dosemeci M, Alavanja MC. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer.* **120**, 642-649, 2007.

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

Ragin CC, Langevin S, Rubin S, Taioli E. Review of studies on metabolic genes and cancer in populations of African descent. *Genet Med.* **12**, 12-8, 2010.

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.

Richthoff J, Rylander L, Jönsson BA, Akesson H, Hagmar L, Nilsson-Ehle P, Stridsberg M, Giwercman A. Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. *Environ Health Perspect.* **111**, 409-413, 2003.

Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Jönsson BA, Nilsson-Ehle P, Hagmar L. Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and male reproductive function. *Hum. Reprod.* **19**, 2066-2075, 2004.

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.

Ritchie JM, Vial SL, Fuortes LJ, Robertson LW, Guo H, Reedy VE, Smith EM. Comparison of proposed frameworks for grouping polychlorinated biphenyl congener data applied to a case-control pilot study of prostate cancer. *Environ Res.* **98**, 104-113, 2005.

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.

Rogan EG & Cavalieri EL. Estrogen metabolites, conjugates, and DNA adducts: possible biomarkers for risk of breast, prostate, and other human cancers. *AdvClin Chem.* **38**, 135-149, 2004.

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.

Rothman KJ, Greenland S, Walker AM. Concepts of interaction. *Am J Epidemiol*. **112**, 467-470, 1980.

Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys. New York, 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, De Roos A, Lee WJ, Dosemeci M, Lubin JH, Hoppin JA, Blair A, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst*. **96**, 1375-1382, 2004.

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.

Rylander L, Wallin E, Jönsson BA, Stridsberg M, Erfurth EM, Hagmar L. Associations between CB-153 and p,p'-DDE and hormone levels in serum in middle-aged and elderly men. *Chemosphere*. **65**, 375-381, 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.

Samanic C, Rusiecki J, Dosemeci M, Hou L, Hoppin JA, Sandler DP, Lubin J, Blair A, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to dicamba in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*. **114**, 1521-1526, 2006.

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.

Sauerbrei W & Schumacher M. A bootstrap resampling procedure for model building: Application to the cox regression model. *Statist Med*. **11**, 2093-2109, 1992.

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, Määttänen 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, Määttänen 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.

Seisen T, Rouprêt M, Faix A, Droupy S. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. *Prog Urol.* **22**, S2-S6, suppl. 1, 2012.

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.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013. *CA Cancer J Clin.* **63**, 11 - 30, 2013.
Silig Y, Pinarbasi H, Günes S, Ayan S, Bagci H, Cetinkaya O. Polymorphisms of CYP1A1, GSTM1, GSTT1, and prostate cancer risk in Turkish population. *Cancer Invest.* **24**, 41-45, 2006.

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.

Snegaroff J. Organochlorines insecticidal residues in soils and rivers of banana-growing regions of Guadeloupe. *Phytar Phytopharm.* **26**, 251-67, 1977.

Sobti RC, Onsory K, Al-Badran AI, Kaur P, Watanabe M, Krishan A, Mohan H. CYP17, SRD5A2, CYP1B1, and CYP2D6 gene polymorphisms with prostate cancer risk in North Indian population. *DNA Cell Biol.* **25**, 287-294, 2006.

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.

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.

Stanford JL & Ostrander EA. Familial Prostate Cancer. *Epidemiol Rev.* **23**, 19-23, 2001.

Stanford JL, Noonan EA, Iwasaki L, Kolb S, Chadwick RB, Feng Z, Ostrander EA. A polymorphism in the CYP17 gene and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **11**, 243-247, 2002.

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.

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.

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.

Struwing 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 K, Nakazato H, Matsui H, Koike H, Okugi H, Ohtake N, Takei T, Nakata S, Hasumi M, Yamanaka H. Association of the genetic polymorphism of the CYP19 intron 4 [TTTA]_n repeat with familial prostate cancer risk in a Japanese population. *Anticancer Res*. **23**, 4941-4946, 2003.

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.

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*. **25**, 627-634, 1986.

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, Kiemeny 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.

Tsuchiya N, Wang L, Suzuki H, Segawa T, Fukuda H, Narita S, Shimbo M, Kamoto T, Mitsumori K, Ichikawa T, Ogawa O, Nakamura A, Habuchi T. Impact of IGF-I and CYP19 gene polymorphisms on the survival of patients with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* **24**, 1982-1989, 2006.

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.

Turyk ME, Anderson HA, Freels S, Chatterton R, Needham LL, Patterson DG, Steenport DN, Knobeloch L, Imm P, Persky VW, Great Lakes Consortium. Associations of organochlorines with endogenous hormones in male Great Lakes fish consumers and nonconsumers. *Environ Res.* **102**, 299-307, 2006.

U

Ukkola O, Gagnon J, Rankinen T, Thompson PA, Hong Y, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Age, body mass index, race and other determinants of steroid hormone variability: the Heritage Family Study. *Eur J Endocrinol.* **145**, 1-9, 2001.

V

Van Bommel DM, Visvanathan K, Beane Freeman LE, Coble J, Hoppin JA, Alavanja MC. S-ethyl-N,N-dipropylthiocarbamate exposure and cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study: a prospective cohort. *Environ Health Perspect.* **116**, 1541-1546, 2008.

Van Buuren S, Boshuizen HC, Knook DL. Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Stat Med.* **18**, 681-694, 1999.

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.

Van Maele-Fabry GV & Willems JL. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occup Environ Med.* **60**, 634-642, 2003.

Van Maele-Fabry GV & Willems JL. Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. **77**, 559-570, 2004.

Van Maele-Fabry GV, Libotte V, Willems J, Lison D. Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes Control*. **17**, 353-373, 2006.

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.

Walter SD & Holford TR. Additive, multiplicative, and other models for disease risks. *Am J Epidemiol*. **108**, 341-346, 1978.

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.

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.

Wetherill YB, Hess-Wilson JK, Comstock CE, Shah SA, Buncher CR, Sallans L, Limbach PA, Schwemberger S, Babcock GF, Knudsen KE. Bisphenol A facilitates bypass of androgen ablation therapy in prostate cancer. *Mol Cancer Ther*. **5**, 3181-3190, 2006.

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.

Winters SJ, Brufsky A, Weissfeld J, Trump DL, Dyky MA, Hadeed V. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and body composition in young adult African American and Caucasian men. *Metabolism*. **50**, 1242-1247, 2001. doi:10.1053/meta.2001.26714.

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 AH, Whittemore AS, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, West DW, Hankin J, Teh CZ, Dreon DM, Paffenbarger RS. Serum androgens and sex hormone-binding globulins in relation to lifestyle factors in older African-American, white, and Asian men in the United States and Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **4**, 735-741, 1995.

Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Yu MC. Tea intake, COMT genotype, and breast cancer in Asian-American women. *Cancer Res*. **63**, 7526-7529, 2003.

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.

Yao S, Till C, Kristal AR, Goodman PJ, Hsing AW, Tangen CM, Platz EA, Stanczyk FZ, Reichardt JK, Tang L, Neuhaus ML, Santella RM, Figg WD, Price DK, Parnes HL, Lippman SM, Thompson IM, Ambrosone CB, Hoque A. Serum estrogen levels and prostate cancer risk in the prostate cancer prevention trial: a nested case-control study. *Cancer Causes Control.* **22**, 1121-1131, 2011.

Yonemura CY, Cunha GR, Sugimura Y, Mee SL. Temporal and spatial factors in diethylstilbestrol-induced squamous metaplasia in the developing human prostate. II. Persistent changes after removal of diethylstilbestrol. *Acta Anat (Basel).* **153**, 1-11, 1995.

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 WJ, Lee BJ, Nam SY, Ahn B, Hong JT, Do JC, Kim YC, Lee YS, Yun YW. Reproductive disorders in pubertal and adult phase of the male rats exposed to vinclozolin during puberty. *J Vet Med Sci.* **66**, 847-853, 2004.

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, Kiemeny 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.

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, 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.

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.

VIII. ANNEXES

Annexe 1

Interactions entre le DDE et les polymorphismes aux estrogènes et risque de cancer de la prostate sous l'échelle additive.

		DDE					
		≤1.36 µg/L		>1.36 - ≤ 3.41 µg/L		>3.41µg/L	
		Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)
CYP17	Allele C	112/74	1.0	110/81	0.98 (0.58 ; 1.64)	127/105	1.07 (0.64 ; 1.73)
	Allele T	204/139	1.05 (0.67 ; 1.64)	211/156	1.05 (0.67 ; 1.64)	201/169	1.14 (0.72 ; 1.80)
Measure of interaction on additive scale: RERI ^a (95%CI)				0.02 (-0.62; 0.66)		0.04 (-1.09; 1.16)	

^aRelative excess risk due to interaction

ORs are adjusted for, age, alcohol, waist-to-hip-ratio, diabetes, lipid and PCB 153.

		DDE					
		≤1.36 µg/L		>1.36 - ≤ 3.41 µg/L		>3.41µg/L	
		Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)
CYP19	Allele C	251/171	1.0	270/190	0.97 (0.69 ; 1.36)	249/73	1.20 (0.85 ; 1.69)
	Allele T	69/39	0.81 (0.47 ; 1.38)	64/52	0.81 (0.46 ; 1.39)	224/48	0.75 (0.44 ; 1.26)
Measure of interaction on additive scale: RERI ^a (95%CI)				0.54 (-0.16; 1.23)		0.25 (-0.91; 0.39)	

^aRelative excess risk due to interaction

ORs are adjusted for, age, alcohol, waist-to-hip-ratio, diabetes, lipid and PCB 153.

Annexe 1 (suite)

		DDE					
		≤1.36 µg/L		>1.36 - ≤ 3.41 µg/L		>3.41µg/L	
		Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)
CYP1B1	Allele C	82/54	1.0	92/55	0.78 (0.42 ; 1.43)	91/75	1.30 (0.74; 2.30)
	Allele G	244/170	1.10 (0.68 ; 1.79)	246/193	1.19 (0.73 ; 1.93)	247/215	1.12 (0.68 ; 1.83)
Measure of interaction on additive scale: RERI ^a (95%CI)				0.40 (-0.18; 0.98)		0.28 (-1.08; 0.52)	

^a Relative excess risk due to interaction

ORs are adjusted for, age, alcohol, waist-to-hip-ratio, diabetes, lipid and PCB 153.

		DDE					
		≤1.36 µg/L		>1.36 - ≤ 3.41 µg/L		>3.41µg/L	
		Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)
COMT	Allele A	118/77	1.0	107/84	1.02 (0.62 ; 1.70)	119/219	0.87 (0.52 ; 1.45)
	Allele G	208/147	1.08 (0.70; 1.68)	231/164	1.06 (0.69; 1.64)	81/209	1.29 (0.83; 2.00)
Measure of interaction on additive scale: RERI ^a (95%CI)				-0.05 (-0.70; 0.60)		0.33 (-0.22; 0.89)	

^a Relative excess risk due to interaction

ORs are adjusted for, age, alcohol, waist-to-hip-ratio, diabetes, lipid and PCB 153.

Annexe 1 (suite)

		DDE					
		≤1.36 µg/L		>1.36 - ≤ 3.41 µg/L		>3.41µg/L	
		Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)
UGT1A1	5 + 6 (Short)	174/129	1.0	194/135	0.79 (0.52 ; 1.17)	175/139	0.97 (0.64 ; 1.46)
	7 + 8 (Long)	146/85	0.88 (0.57; 1.34)	142/111	1.13 (0.75; 1.71)	149/137	1.20 (0.79; 1.81)
Measure of interaction on additive scale: RERI ^a (95%CI)				0.47 (-0.05; 0.99)		0.35 (-0.18; 0.88)	

^a Relative excess risk due to interaction

ORs are adjusted for, age, alcohol, waist-to-hip-ratio, diabetes, lipid and PCB 153.

Annexe 2

Interactions entre le PCB 153 et les polymorphismes aux estrogènes et risque de cancer de la prostate sous l'échelle additive.

		PCB 153					
		≤0.59 µg/L		>0.59 - ≤ 1.24µg/L		>1.25µg/L	
		Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)
CYP17	Allele C	111/100	1.0	129/92	0.63 (0.39 ; 1.02)	109/68	0.49 (0.29 ; 0.82)
	Allele T	222/180	0.92 (0.61; 1.40)	197/163	0.75 (0.48; 1.15)	197/121	0.49 (0.31; 0.77)
Measure of interaction on additive scale: RERI ^a (95%CI)				0.19 (-0.27; 0.65)		-0.08 (0.37; 0.52)	

^aRelative excess risk due to interaction

ORs are adjusted for age, waist to hip ratio, Caribbean origin, past residence in western countries, diabetes type 2, total plasma lipid concentration, alcohol and DDE.

		PCB 153					
		≤0.59 µg/L		>0.59 - ≤ 1.24µg/L		>1.25µg/L	
		Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)
CYP19	Allele C	272/234	1.0	252/211	0.87 (0.63 ; 1.21)	246/140	0.47 (0.32 ; 0.68)
	Allele T	68/58	0.90 (0.54; 1.46)	74/47	0.39 (0.23; 0.69)	67/34	0.45 (0.25; 0.79)
Measure of interaction on additive scale: RERI ^a (95%CI)				-0.37 (-0.94; 0.20)		0.09 (-0.41; 0.60)	

^aRelative excess risk due to interaction

ORs are adjusted for age, waist to hip ratio, Caribbean origin, past residence in western countries, diabetes type 2, total plasma lipid concentration, alcohol and DDE.

Annexe 2 (suite)

		PCB 153					
		≤0.59 µg/L		>0.59 - ≤ 1.24µg/L		>1.25µg/L	
		Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)
CYP1B1	Allele C	87/70	1.0	94/71	0.60 (0.34 ; 1.04)	84/43	0.48 (0.26 ; 0.86)
	Allele G	257/230	1.05 (0.68; 1.62)	242/197	0.82 (0.53; 1.30)	238/251	0.49 (0.31; 0.80)
Measure of interaction on additive scale: RERI ^a (95%CI)				0.18 (-0.32; 0.67)		-0.03 (-0.78; 0.72)	

^a Relative excess risk due to interaction

ORs are adjusted for age, waist to hip ratio, Caribbean origin, past residence in western countries, diabetes type 2, total plasma lipid concentration, alcohol and DDE.

		PCB 153					
		≤0.59 µg/L		>0.59 - ≤ 1.24µg/L		>1.25µg/L	
		Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)
COMT	Allele A	113/102	1.0	121/87	0.63 (0.39 ; 1.05)	110/53	0.36 (0.21 ; 0.62)
	Allele G	231/198	0.98 (0.65; 1.47)	215/181	0.77 (0.50; 1.17)	212/141	0.53 (0.33; 0.84)
Measure of interaction on additive scale: RERI ^a (95%CI)				0.14 (-0.32; 0.61)		0.16 (-0.21; 0.60)	

^a Relative excess risk due to interaction

ORs are adjusted for age, waist to hip ratio, Caribbean origin, past residence in western countries, diabetes type 2, total plasma lipid concentration, alcohol and DDE.

Annexe 2 (suite)

PCB 153							
		≤0.59 µg/L		>0.59 - ≤ 1.24µg/L		>1.25µg/L	
		Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)
UGT1A1	5 + 6 (Short)	198/170	1.0	181/143	0.80 (0.54 ; 1.19)	167/90	0.43 (0.28; 0.68)
	7 + 8 (Long)	147/126	1.16 (0.78; 1.70)	147/117	0.82 (0.54; 1.23)	143/90	0.63 (0.40; 0.98)
Measure of interaction on additive scale: RERI ^a (95%CI)				-0.14 (-0.70; 0.41)		0.04 (-0.45; 0.52)	

^aRelative excess risk due to interaction

ORs are adjusted for age, waist to hip ratio, Caribbean origin, past residence in western countries, diabetes type 2, total plasma lipid concentration, alcohol and DDE.

Annexe 3

Interactions entre le chlordecone et les polymorphismes aux estrogènes et risque de cancer de la prostate sous l'échelle additive.

		Chlordecone					
		≤0.59 µg/L		>0.59 - ≤ 1.24µg/L		>1.25µg/L	
		Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)
CYP17	Allele C	123/96	1.0	122/77	0.98 (0.58 ; 1.63)	113/115	1.92 (1.18 ; 3.11)
	Allele T	204/155	1.10 (0.71; 1.72)	215/161	1.21 (0.78; 1.89)	214/192	1.46 (0.95; 2.26)
Measure of interaction on additive scale: RERI ^a (95%CI)				0.13 (-0.52; 0.79)		-0.56 (-1.52; 0.41)	

^a Relative excess risk due to interaction

ORs are adjusted for age, waist to hip ratio, total plasma lipid concentration and PSA screening history.

		Chlordecone					
		≤0.59 µg/L		>0.59 - ≤ 1.24µg/L		>1.25µg/L	
		Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)
CYP19	Allele C	241/214	1.0	268/198	0.92 (0.66 ; 1.31)	283/226	1.10 (0.79; 1.53)
	Allele T	83/46	0.53 (0.31; 0.91)	62/38	0.64 (0.34; 1.18)	61/72	1.43 (0.85; 2.38)
Measure of interaction on additive scale: RERI ^a (95%CI)				0.18 (-0.36; 0.71)		0.79 (0.05; 1.53)	

^a Relative excess risk due to interaction

ORs are adjusted for age, waist to hip ratio, total plasma lipid concentration and PSA screening history.

Annexe 3 (suite)

Chlordecone							
		≤0.59 µg/L		>0.59 - ≤ 1.24µg/L		>1.25µg/L	
		Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)
CYP1B1	Allele C	88/61	1.0	94/62	0.96 (0.53 ; 1.76)	86/82	1.54 (0.86 ; 2.77)
	Allele G	254/205	1.04 (0.64; 1.71)	254/190	1.15 (0.70; 1.89)	252/236	1.60 (0.98; 2.62)
Measure of interaction on additive scale: RERI ^a (95%CI)				0.14 (-0.53; 0.81)		0.01 (-0.86; 0.88)	

^a Relative excess risk due to interaction

ORs are adjusted for age, waist to hip ratio, total plasma lipid concentration and PSA screening history.

Chlordecone							
		≤0.59 µg/L		>0.59 - ≤ 1.24µg/L		>1.25µg/L	
		Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)
COMT	Allele A	122/86	1.0	114/74	0.87 (0.50; 1.49)	122/100	1.29 (0.78; 2.15)
	Allele G	220/180	1.07 (0.69; 1.68)	237/178	1.24 (0.79; 1.95)	216/218	1.81 (1.16; 2.82)
Measure of interaction on additive scale: RERI ^a (95%CI)				0.30 (-0.31; 0.91)		0.44 (-0.29; 1.17)	

^a Relative excess risk due to interaction

ORs are adjusted for age, waist to hip ratio, total plasma lipid concentration and PSA screening history.

Annexe 3 (suite)

Chlordecone							
		≤0.59 µg/L		>0.59 - ≤ 1.24µg/L		>1.25µg/L	
		Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)	Controls/Cases	OR (95%CI)
UGT1A1	5 + 6 (Short)	176/158	1.0	192/134	0.80 (0.53 ; 1.21)	189/157	1.11 (0.74; 1.65)
	7 + 8 (Long)	150/112	0.87 (0.57; 1.32)	142/106	1.01 (0.66; 1.56)	153/147	1.43 (0.95; 2.15)
Measure of interaction on additive scale: RERI ^a (95%CI)				0.34 (-0.18; 0.87)		0.45 (-0.15; 1.06)	

^a Relative excess risk due to interaction

ORs are adjusted for age, waist to hip ratio, total plasma lipid concentration and PSA screening history.

Résumé

Le cancer de la prostate (CaP) est la pathologie tumorale la plus fréquente chez les hommes dans les pays occidentaux. L'âge avancé, les origines ethno-géographiques et la présence d'antécédents familiaux de CaP sont les principaux facteurs de risque clairement établis. Les expositions aux substances chimiques issues de l'activité humaine, en particulier ceux présentant des propriétés hormonales (perturbateurs endocriniens), sont suspectées. L'objectif général de cette thèse est d'étudier le rôle de certains polluants universels présentant des propriétés hormonales, tels que le DDE (principal métabolite du DDT) et les PCBs, ainsi que celui des polymorphismes de gènes codant pour des enzymes intervenant dans le métabolisme des xénobiotiques (*GSTM1*, *GSTT1*) et des œstrogènes (*CYP17*, *CYP19*, *CYP1B1*, *COMT*, *UGT1A1*) dans la survenue du CaP ou de sa récurrence après traitement par prostatectomie radicale. Ce projet s'appuie sur les données obtenues lors de l'étude cas-témoins en population générale en Guadeloupe (KARUPROSTATE) et de la file active des cas traités par prostatectomie radicale.

Mots-clés : Cancer de la Prostate, Perturbateurs Endocriniens, Polluants Organochlorés Persistants, Polymorphismes Génétiques.

Abstract

Prostate cancer (PCa) is the most frequent type of cancer in Western countries. Advanced age, ethno-geographic origin and the presence of a family history of CaP are the main clearly established risk factors. The effects of exposure to synthetic chemicals with hormonal properties, also called endocrine disruptors (EDCs), on PCa are also suspected. The main objective of this thesis is to evaluate the relationships between plasma concentration of persistent organochlorine pollutants with hormonal properties, such as DDE (the main metabolite of DDT) and PCBs as well as polymorphisms of selected genes involved in xenobiotic (*GSTM1*, *GSTT1*) and estrogens (*CYP17*, *CYP19*, *CYP1B1*, *COMT*, *UGT1A1*) metabolism, and the occurrence of PCa or its recurrence after treatment with radical prostatectomy. This project is based on data obtained from the population-based case-control study (KARUPROSTATE) in Guadeloupe and from cases treated by radical prostatectomy.

Key-words: Endocrine Disruptors, Genetic Polymorphisms, Persistent Organochlorine Pollutants, Prostate Cancer.