HAL
open science

Rôle des facteurs anthropométriques et métaboliques dans la survenue du cancer de la prostate

Céline Lavalette

To cite this version:

Céline Lavalette. Rôle des facteurs anthropométriques et métaboliques dans la survenue du cancer de la prostate. Cancer. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASR015 . tel-03506257

HAL Id: tel-03506257

https://theses.hal.science/tel-03506257

Submitted on 2 Jan 2022

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.

Rôle des facteurs anthropométriques et métaboliques dans la survenue du cancer de la prostate

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 570, Santé Publique EDSP
Spécialité de doctorat : Santé Publique – Epidémiologie
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, 94807, Villejuif, France
Référent : Faculté de médecine

Thèse présentée et soutenue en visioconférence totale, le 10 décembre 2020, par

Céline LAVALETTE

Composition du Jury

Bénédicte STENGEL Directrice de recherche, Université Paris Saclay (INSERM U1018)	Présidente
Barbara HEUDE Chargée de recherche, Université Sorbonne Paris Cité (UMRS 1153)	Rapportrice & Examinatrice
Marie-Elise PARENT Professeur, INRS – Institut Armand Frappier	Rapportrice & Examinatrice
Florence MENEGAUX Chargée de recherche, Université Paris Saclay (INSERM U1018)	Directrice de thèse

Thèse de doctorat

NNT : 2020UPASR015

Table des matières

Unité d'accueil 5
Financement 5
Remerciements 6
Valorisation scientifique 8
Liste des tableaux 9
Liste des figures 11
PARTIE 1 - INTRODUCTION GENERALE 13
1. Définitions et présentation 15
a. Anatomie et physiologie de la prostate 15
b. Signes cliniques, dépistage et diagnostic du cancer de la prostate 17
c. Classifications 19
d. Traitements 22
2. Incidence, mortalité, évolution 23
a. Incidence 23
b. Mortalité 25
3. Facteurs de risque 27
a. Age 27
b. Origine ethnique 27
c. Antécédents familiaux de cancer de la prostate 28
d. Facteurs génétiques 28
e. Facteurs hormonaux 29
f. Facteurs environnementaux et professionnels 30
g. Facteurs liés au mode de vie 31
h. Inflammation chronique 34
4. Facteurs anthropométriques et cancer de la prostate 37
a. Définitions et prévalence 37
b. Facteurs anthropométriques et cancers 39
c. Facteurs anthropométriques et cancer de la prostate 43
5. Facteurs métaboliques et cancer de la prostate 70
a. Définitions et prévalence 70
b. Facteurs métaboliques et cancers 77
c. Facteurs métaboliques et cancer de la prostate 80
6. Objectifs de la thèse 94

PARTIE 2 - ETUDE EPICAP 97
1. Echantillonnage 99
2. Recueil des données 100
a. Questionnaire 100
b. Mesures anthropométriques 101
c. Prélèvements biologiques 101
d. Données médicales pour les cas 101
3. Variables d'intérêt 101
a. Age 101
b. Origine ethnique 101
c. Antécédents familiaux de cancer de la prostate 102
d. Niveau d'éducation 102
e. Consommation de tabac 102
f. Consommation d'alcool 102
g. Activité physique 103
h. Caractéristiques cliniques des cas 103
4. Description de la population d'étude 104
a. Caractéristiques des cas 104
b. Comparaison des cas et des témoins 104
PARTIE 3 - FACTEURS ANTHROPOMETRIQUES ET CANCER DE LA PROSTATE 107
1. Introduction 109
2. Matériel et Méthodes 110
a. Population d'étude 110
b. Données 110
c. Variables d'intérêt 111
d. Stratégie d'analyse et analyses statistiques 113
3. Résultats 115
a. Comparaison des caractéristiques des sujets selon leur IMC dans la population témoin ... 115
b. Association entre facteurs anthropométriques et cancer de la prostate 117
c. Association entre historique d'IMC et cancer de la prostate 132
d. Comparaison des caractéristiques des sujets selon leur groupe de trajectoires dans la population témoin 135
e. Associations entre trajectoires d'IMC et cancer de la prostate 137
f. Analyses de sensibilité 145
4. Discussion 150
a. Synthèse des principaux résultats (mesures anthropométriques) 150

b. Comparaison avec la littérature (mesures anthropométriques) 150
c. Synthèse des principaux résultats (trajectoires) 154
d. Comparaison avec la littérature (trajectoires) 154
PARTIE 4 - FACTEURS METABOLIQUES ET CANCER DE LA PROSTATE 159
1. Introduction 161
2. Matériel et Méthodes 162
a. Population d'étude 162
b. Données 162
c. Variables d'intérêt 163
d. Stratégie d'analyse et analyses statistiques 166
3. Résultats 167
a. Comparaison des caractéristiques des sujets selon leur statut diabétique dans la population témoin 167
b. Diabète 169
c. Comparaison des caractéristiques des sujets selon leur statut métabolique dans la population témoin 171
d. Composantes du syndrome métabolique 173
e. Syndrome métabolique 175
4. Discussion 177
a. Synthèse des principaux résultats (diabète) 177
b. Comparaison avec la littérature (diabète) 177
c. Synthèse des principaux résultats (syndrome métabolique) 178
d. Comparaison avec la littérature (syndrome métabolique) 178
PARTIE 5 - DISCUSSION GENERALE, CONCLUSION ET PERSPECTIVES 181
Bibliographie 190
ANNEXES 231

Unité d'accueil

Ce travail de thèse a été réalisé au sein de l'équipe "Exposome, hérédité, cancer et santé" du Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP), INSERM U1018.

Financement

Ce travail de thèse a été financé par un contrat doctoral du Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) et par une mission de médiation scientifique réalisée à la Maison d'Initiation et de Sensibilisation aux Sciences (MISS).

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier très chaleureusement ma directrice de thèse, Florence Menegaux, de m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse et de m'avoir accordé sa confiance. Je la remercie également de m'avoir permis de participer à différents congrès internationaux afin de présenter ces travaux de thèse, ce fut des expériences très enrichissantes. Je lui suis reconnaissante pour son encadrement, sa disponibilité, sa rigueur et sa gentillesse qui m'ont permis de réaliser cette thèse dans les meilleures conditions. Je la remercie de m'avoir fait bénéficier de son expérience, j'ai beaucoup appris à ses côtés.

Je souhaite remercier tous les membres du jury d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Merci à Bénédicte Stengel d'avoir accepté de présider le jury. Merci à Barbara Heude et Marie-Elise Parent d'avoir accepté d'être les rapportrices de cette thèse. Merci pour le temps consacré à sa lecture, pour leurs remarques et leurs conseils enrichissants.

Je tiens à remercier les membres de l'Ecole Doctorale de Santé Publique, et en particulier le précédent directeur et l'actuelle directrice, Jean Bouyer et Florence Menegaux, pour leur disponibilité et leur gentillesse envers les doctorants. Je remercie également la précédente secrétaire de l'école doctorale, Fabienne Renoirt, pour sa disponibilité et son aide précieuses.

Je tiens également à remercier Pascal Guénel, directeur de l'ancienne équipe "Epidémiologie des Cancers, Gènes et Environnement" de m'avoir accueillie au sein de cette dynamique équipe de recherche où j'ai beaucoup appris et évolué au cours de ces trois années.

Je remercie chaleureusement tous les membres, anciens ou actuels, de l'ancienne équipe "Epidémiologie des Cancers, Gènes et Environnement", devenue l'équipe "Exposome, Hérédité, Cancer et Santé", pour leur bonne humeur ainsi que pour les moments passés ensemble autour de (nombreux) gâteaux et chouquettes ! Merci beaucoup à Gaëlle pour son aide concernant les données de l'étude EPICAP. Un grand merci à Emilie pour sa disponibilité, merci de m'avoir formée à l'analyse de trajectoires ainsi que pour sa contribution à mes travaux. Merci également pour les moments passés ensemble en congrès ! Merci à Fanny pour ses conseils statistiques et sa contribution à l'article sur les trajectoires. Merci à Clémentine et Nastassia pour leurs réponses à mes questions statistiques ou de data-management ! Merci également à Mojgan, Jennifer, Elise et Régine pour leur bonne humeur communicative ! Un immense merci à mes collègues de bureau, Mariem et Lisa, pour nos nombreuses discussions scientifiques, mais pas seulement. C'était un bonheur de vous avoir à mes côtés !

Merci également aux membres de l'association des doctorants "Doc SP" pour les agréables moments partagés lors des "after-work".

Je remercie vivement l'équipe de la Maison d'Initiation et de Sensibilisation aux Sciences où j'ai eu la chance de réaliser une mission doctorale de médiation scientifique durant mes deux dernières années de thèse. Je remercie particulièrement Valérie et Séverine de m'avoir permis d'intégrer l'équipe et de m'avoir fait confiance pour l'animation des ateliers. Je remercie également Elisabeth pour sa grande disponibilité et sa bienveillance, ainsi que Sylvie pour sa gentillesse et pour la conception du matériel. Je remercie enfin tous mes collègues animateurs, et en particulier ceux chargés des ateliers "Science des Bateaux", "Musique et Science", "Programmation et Instrumentation" et "Couleurs du Nano-Monde", Lison, Lydia, Tina, Adrien, Ajmal, Aline, Anne-Sophie, Axel, Coralie, Elham, Elodie, Marion, Matthieu, Roxane et Valentin. Travailler avec vous était un réel plaisir !

Je remercie également mes copines de l'EREN, Camille, Laury, Manon, Marie et Nathalie, pour leur soutien, depuis le stage de Master 2 et tout au long de la thèse. Merci pour tous les moments passés ensemble.

Un grand merci à mes copines de l'ISPED, devenues parisiennes, Emma, Lison, Odile, Pauline et Sandrine. Merci pour les moments partagés autour d'un verre !

Je tiens également à remercier Joséphine, Marie, Maureen et Adèle pour les soirées passées ensemble. Merci d'avoir enrichi mon vocabulaire de tant de termes podologiques que je ne suis même pas sûre de comprendre !

Merci à Solène et Quentin pour leur bonne humeur et leurs talents culinaires !

Je remercie mes parents pour leur soutien inconditionnel durant ces longues années d'études. Merci de m'avoir toujours encouragée dans mes choix.

Je remercie également ma belle-famille pour son soutien.

Enfin, je remercie Nils d'avoir toujours été présent et de m'avoir soutenue. Merci de m'avoir encouragée dans tous mes projets et de m'avoir épaulée durant l'aventure de la thèse !

Valorisation scientifique

Publications

Lavalette C, Trétarre B, Rébillard X, Lamy PJ, Cénée S, Menegaux F. Abdominal obesity and prostate cancer risk: epidemiological evidence from the EPICAP study. Oncotarget. 2018;9(77):34485-34494

Lavalette C, Cordina Duverger E, Artaud F, Rébillard X, Lamy PJ, Trétarre B, Cénée S, Menegaux F. Body mass index trajectories and prostate cancer risk: results from the EPICAP study. Cancer Med. 2020;9:6421-6429.

Lavalette C, Cordina Duverger E, Rébillard X, Lamy PJ, Trétarre B, Cénée S, Menegaux F. Diabetes, metabolic syndrome and prostate cancer risk: results from the EPICAP study. En préparation

Communications orales

Lavalette C, Cordina Duverger E, Cénée S, Rébillard X, Lamy PJ, Trétarre B, Menegaux F. Body mass index trajectories and prostate cancer risk in the EPICAP study. Society for Social Medicine & Population Health and International Epidemiology Association European Congress Joint Annual Scientific Meeting 2019, 4-6 septembre 2019, Cork, Irlande.

Lavalette C, Cénée S, Rébillard X, Lamy PJ, Trétarre B, Menegaux F. Abdominal obesity and prostate cancer risk: epidemiological evidence from the EPICAP study. European Congress of Epidemiology, 4-6 juillet 2018, Lyon, France.

Communications affichées

Lavalette C, Cordina Duverger E, Cénée S, Rébillard X, Lamy PJ, Trétarre B, Menegaux F. Abdominal obesity and prostate cancer risk: results from the EPICAP study. Society for Social Medicine & Population Health and International Epidemiology Association European Congress Joint Annual Scientific Meeting 2019, 4-6 septembre 2019, Cork, Irlande.

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification de l'indice de masse corporelle selon l'Organisation Mondiale de la Santé . 37
Tableau 2. Description des méta-analyses sur l'association entre l'indice de masse corporelle et le risque de survenue de cancer de la prostate 45
Tableau 3. Description des méta-analyses étudiant l'association entre différents facteurs anthropométriques mesurant l'obésité abdominale et le risque de survenue de cancer de la prostate 53
Tableau 4. Description des méta-analyses sur l'association entre la taille à l'âge adulte et le risque de survenue de cancer de la prostate 57
Tableau 5. Description des méta-analyses étudiant l'association entre un gain de poids à l'âge adulte ou l'IMC à différents âges et le risque de survenue de cancer de la prostate 62
Tableau 6. Description des études sur l'analyse de trajectoires et le risque de survenue de cancer de la prostate 65
Tableau 7. Les différentes définitions du syndrome métabolique 75
Tableau 8. Description des méta-analyses sur l'association entre le diabète et le risque de survenue de cancer de la prostate 83
Tableau 9. Description des méta-analyses sur l'association entre l'usage de metformine et le risque de survenue de cancer de la prostate 87
Tableau 10. Description des méta-analyses sur l'association entre le syndrome métabolique et le risque de survenue de cancer de la prostate 91
Tableau 11. Caractéristiques des cas 104
Tableau 12. Caractéristiques de la population EPICAP 106
Tableau 13. Caractéristiques des témoins selon leur IMC 116
Tableau 14. Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate 118
Tableau 15. Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate, ajustées sur l'indice de masse corporelle 121
Tableau 16. Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate, stratifiées sur le statut tabagique 123
Tableau 17. Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate, stratifiées sur le niveau d'activité physique 127
Tableau 18. Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate, stratifiées sur la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens 130
Tableau 19. Associations entre l'historique d'indice de masse corporelle à chaque décennie et le cancer de la prostate 133
Tableau 20. Caractéristiques des témoins selon leur groupe de trajectoires 136
Tableau 21. Trajectoires d'indice de masse corporelle chez les hommes ayant au maximum une donnée manquante concernant l'historique d'indice de masse corporelle 138
Tableau 22. Trajectoires d'indice de masse corporelle stratifiées sur le statut tabagique chez les hommes ayant au maximum une donnée manquante concernant l'historique d'indice de masse corporelle 140
Tableau 23. Trajectoires d'indice de masse corporelle stratifiées sur le niveau d'activité physique chez les hommes ayant au maximum une donnée manquante concernant l'historique d'indice de masse corporelle 142
Tableau 24. Trajectoires d'IMC stratifiées sur la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les hommes ayant au maximum une donnée manquante concernant l'historique d'IMC 144

Tableau 25. Description des résultats déclarés au dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA ou par toucher rectal chez les témoins 145
Tableau 26. Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate en considérant les témoins qui ont déclaré un résultat normal au dépistage du cancer de la prostate 147
Tableau 27. Trajectoires d'IMC chez les hommes n'ayant aucune donnée manquante concernant l'historique d'IMC 149
Tableau 28. Caractéristiques des témoins selon leur statut diabétique 168
Tableau 29. Associations entre le diabète, la durée du diabète traité, la prise de médicaments antidiabétiques et la durée d'utilisation de la metformine et le cancer de la prostate 170
Tableau 30. Caractéristiques des témoins selon leur statut métabolique 172
Tableau 31. Associations entre les composantes du syndrome métabolique et le cancer de la prostate 174
Tableau 32. Associations entre le syndrome métabolique et le cancer de la prostate 176

Liste des figures

Figure 1. Anatomie de l'appareil urogénital masculin 15
Figure 2. Zones de la prostate 16
Figure 3. Stades du cancer de la prostate 20
Figure 4. Grades du cancer de la prostate 21
Figure 5. Taux d'incidence (standardisés sur l'âge de la population mondiale et estimés pour 100 000 personnes-années) du cancer de la prostate dans le Monde 24
Figure 6. Evolution des taux d'incidence du cancer de la prostate de 1990 à 2015 en France métropolitaine 25
Figure 7. Taux de mortalité (standardisés sur l'âge de la population mondiale et estimés pour 100 000 personnes-années) du cancer de la prostate dans le Monde 26
Figure 8. Evolution des taux de mortalité du cancer de la prostate de 1990 à 2015 en France métropolitaine 27
Figure 9. Mécanismes liant l'activité physique au risque de cancer de la prostate *(adapté de McTiernan 2008 par Wekesa et al. 2015)* 33
Figure 10. Modèle cellulaire et moléculaire de la progression précoce des néoplasies de la prostate *(De Marzo 2007)* 34
Figure 11. Facteurs de risque potentiels prédisposant au développement d'une inflammation de la prostate et leurs effets promoteurs sur l'initiation et la progression du cancer de la prostate *(Mimeault 2013)* 35
Figure 12. Inflammation et cancers *(Mantovani 2008)* 42
Figure 13. Représentation graphique des résultats des méta-analyses ayant étudié la relation entre l'indice de masse corporelle et le cancer de la prostate 46
Figure 14. Représentation graphique des résultats des méta-analyses ayant étudié la relation entre l'indice de masse corporelle et le cancer agressif de la prostate 49
Figure 15. Représentation graphique des résultats des méta-analyses ayant étudié la relation entre les indicateurs d'obésité abdominale et le cancer de la prostate 54
Figure 16. Représentation graphique des résultats des méta-analyses ayant étudié la relation entre les indicateurs d'obésité abdominale et le cancer agressif de la prostate 56
Figure 17. Pathogenèse du syndrome métabolique et de l'inflammation dans le cancer de la prostate *(Conteduca 2018)* 79
Figure 18. Représentation graphique des résultats des méta-analyses ayant étudié la relation entre le diabète et le cancer de la prostate 84
Figure 19. Représentation graphique des résultats des méta-analyses ayant étudié la relation entre le diabète et le cancer agressif de la prostate 86
Figure 20. Représentation graphique des résultats des méta-analyses ayant étudié la relation entre le syndrome métabolique et le cancer de la prostate 92
Figure 21. Représentation graphique des résultats des méta-analyses ayant étudié la relation entre le syndrome métabolique et le cancer agressif de la prostate 93
Figure 22. Diagramme de flux de la sélection des cas et des témoins de l'étude EPICAP 100
Figure 23. Trajectoires de l'indice de masse corporelle dans l'étude EPICAP pour les hommes ayant au maximum une donnée manquante sur l'indice de masse corporelle 137

Abréviations

AACE	Association américaine des endocrinologues cliniques
ADN	Acide désoxyribonucléique
AHA/NHLBI	Association américaine du cœur / Institut national du cœur, des poumons et du sang
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
BIC	Critère d'information bayésien
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
COX	Cyclooxygénase
CSP	Catégorie socioprofessionnelle
DESIR	Données épidémiologiques sur le syndrome d'insulino-résistance
EGIR	Groupe européen pour l'étude de l'insulino-résistance
ENNS	Etude nationale nutrition santé
EPICAP	Epidémiologie des cancers de la prostate
ESTEBAN	Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HDL	Lipoprotéines de haute densité
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HR	Rapport de risques
HTA	Hypertension artérielle
IC	Intervalle de confiance
IDF	Fédération internationale du diabète
IGFBP	Protéine de liaison au facteur de croissance analogue à l'insuline
IGF	Facteur de croissance analogue à l'insuline
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISUP	Société internationale de pathologie urologique
MET	Equivalent métabolique
MONICA	Monitorage des maladies cardiovasculaires
NCEP-ATP	Programme national d'éducation sur le cholestérol – Groupe d'experts sur la détection, l'évaluation et le traitement de l'hypercholestérolémie chez l'adulte (Panel de traitement pour adultes)
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Rapport de cotes
PSA	Antigène spécifique de la prostate
RR	Risque relatif
SHBG	Globuline liant les hormones sexuelles
SYMFONIE	Etude longitudinale sur le syndrome métabolique en France, observation, intervention et épidémiologie
TG	Triglycérides
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TNM	Tumeur, ganglions lymphatiques et métastases
WCRF	Fonds national de recherche contre le cancer

PARTIE 1 - INTRODUCTION GENERALE

1. Définitions et présentation

a. Anatomie et physiologie de la prostate

La prostate est un organe qui appartient à l'appareil urogénital masculin (**Figure 1**). Elle est localisée sous la vessie, à l'arrière du pubis et en avant du rectum. Elle est traversée de haut en bas par l'uretère ainsi que par les canaux éjaculateurs et les nerfs érecteurs.

La prostate a une forme et une taille similaire à une châtaigne. Chez l'adulte, son poids normal est compris entre 20 et 25 g. A partir de 50 ans, le volume et le poids de la prostate augmentent pour atteindre, voire dépasser, les 60 g. On parle alors d'hypertrophie bénigne de la prostate ou adénome prostatique.

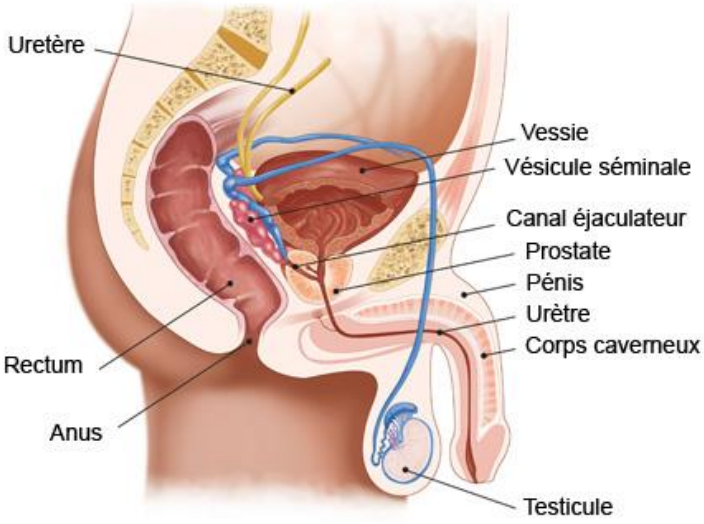

Figure 1. Anatomie de l'appareil urogénital masculin

La prostate est composée d'environ 50 % d'un tissu glandulaire et 50 % d'un tissu non glandulaire.
Elle est divisée en quatre différentes zones (**Figure 2**) :

- La zone périphérique entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal et constitue la plus grande partie de la prostate (70 % de la masse glandulaire). C'est dans cette zone qu'apparaissent la plupart des cancers de la prostate.
- La zone transitionnelle (ou de transition) entoure l'urètre prostatique proximal et représente 5 % de la masse glandulaire prostatique. L'augmentation du volume de cette zone avec l'âge est appelée hyperplasie bénigne de la prostate.
- La zone centrale est située en arrière de la zone transitionnelle et entoure les canaux éjaculateurs. Elle constitue 25 % de la masse glandulaire.

- Le stroma fibromusculaire antérieur est situé en avant de l'urètre prostatique. C'est une zone constituée de fibres musculaires et de tissu conjonctif fibreux, dépourvue de tissu glandulaire.

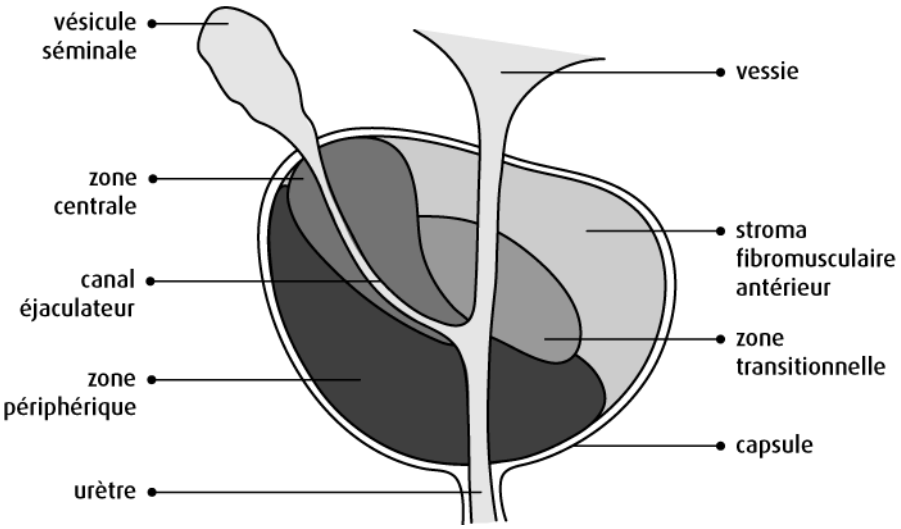

Figure 2. Zones de la prostate

La prostate est un organe hormono-dépendant dont la croissance est influencée par une hormone : la testostérone. Cette hormone a un rôle essentiel dans la production et la sécrétion de la majorité des composants du liquide séminal. Le liquide prostatique contient de nombreux composants tels que des minéraux, de l'acide citrique et des protéines. Certains de ces composants sont utilisés ou envisagés comme des marqueurs des pathologies prostatiques, comme l'antigène spécifique de la prostate (PSA), le citrate ou la spermine (Serkova et al. 2008). En cas de pathologie prostatique (hypertrophie, prostatite, cancer), une augmentation du volume glandulaire de la prostate entraîne une élévation du taux de PSA dans le sang. Le PSA est le marqueur le plus couramment utilisé pour le diagnostic, bien que non spécifique, et le suivi du cancer de la prostate. Cette glycoprotéine, composée d'acides aminés, est produite par les cellules épithéliales prostatiques. Sa production est régulée par les androgènes circulants qui agissent sur les récepteurs androgéniques des cellules épithéliales. Habituellement, le PSA est très peu présent dans la circulation sanguine.

Le cancer de la prostate est une affection maligne de la prostate qui apparaît lorsque les cellules prostatiques mutent et se multiplient de manière incontrôlée. Elles peuvent également envahir les tissus avoisinants ou se propager à d'autres organes (métastases). L'adénocarcinome est le type de cancer de la prostate le plus fréquent puisqu'il représente 95 % des cancers de la prostate. Il se développe le plus souvent dans la zone périphérique. Les autres types de tumeurs prostatiques sont

rares et sont représentées par le carcinome urothélial, le sarcome, le carcinome à petites cellules, les tumeurs carcinoïdes et le carcinome épidermoïde.

b. Signes cliniques, dépistage et diagnostic du cancer de la prostate

Aux premiers stades de la maladie, le cancer de la prostate est généralement asymptomatique. Les symptômes apparaissent lorsque la tumeur croît et entraîne le plus souvent des troubles urinaires tels qu'un besoin fréquent d'uriner (surtout la nuit), un besoin pressant d'uriner, une difficulté à uriner, un jet d'urine faible ou lent, un jet d'urine qui s'interrompt, une incapacité à vider entièrement la vessie, la présence de sang dans l'urine ou le sperme, et des troubles sexuels comme des douleurs lors de l'éjaculation ou un dysfonctionnement érectile.

L'Association Française d'Urologie (AFU) recommande la réalisation du dépistage individuel du cancer de la prostate chez les hommes âgés de 50 à 75 ans, ou à partir de 45 ans en cas d'antécédents familiaux de cancer de la prostate ou d'appartenance à un groupe ethnique à risque (Rozet et al. 2018). L'intervalle optimal entre deux procédures de détection précoce n'est pas bien défini, mais est recommandé tous les deux ans en cas de facteurs de risque (familiaux ou ethniques). Le dépistage repose sur l'identification des facteurs de risque et consiste en un dosage du PSA total associé à un toucher rectal. Lorsque le taux sérique de PSA total dépasse la valeur normale de référence (fixée à 4 ng/ml) et/ou lorsqu'une anomalie de consistance ou de volume de la prostate est détectée lors du toucher rectal on peut suspecter un cancer de la prostate. La confirmation du diagnostic d'un cancer de la prostate se fait par un examen anatomopathologique qui consiste le plus souvent en une biopsie guidée par échographie endorectale (Villers et al. 2003).

Cependant, le dépistage du cancer de la prostate reste controversé. En effet, il repose sur des examens de dépistage insuffisamment fiables puisqu'un toucher rectal normal ne permet pas d'exclure la présence d'une tumeur non palpable. A l'inverse, des anomalies de taille, de consistance ou de texture de la prostate peuvent ne pas être liées à la présence d'un cancer. De même, le taux de PSA peut être élevé en cas d'infection urinaire, d'inflammation, d'activité physique intense ou encore de rapports sexuels récents, entraînant des faux positifs.

De plus, le bénéfice du dépistage en termes d'amélioration de l'état de santé des patients dépistés reste controversé. En effet, deux essais européens ont mis en évidence que le dépistage du cancer de la prostate pouvait diminuer la mortalité spécifique de la maladie, avec des gains en survie spécifique de 21 à 42 % (Arnsrud Godtman et al. 2015; Schröder et al. 2014). En revanche, la diminution de la

mortalité n'a pas été mise en évidence dans l'essai américain (Shoag et al. 2016). Cependant, la validité de cette étude a été remise en cause en raison d'un important taux de contamination du bras témoin pouvant ainsi biaiser les résultats observés.

Actuellement, le dépistage individuel du cancer de la prostate chez des patients asymptomatiques peut exposer à un surdiagnostic et, par conséquent, à un surtraitement. En effet, les tests de dépistage permettent la détection de nombreux cancers qui seraient restés asymptomatiques. De plus, les traitements du cancer peuvent entraîner d'importants effets indésirables physiques (telles que des troubles de l'érection ou des troubles urinaires) et psychologiques, ayant un impact négatif en terme de qualité de vie et de survie (Institut national du cancer 2015).

Néanmoins, malgré l'absence de recommandations de la part des agences de santé en faveur d'un dépistage systématique du cancer de la prostate, comme cela est le cas pour le cancer du sein ou le cancer colorectal, de nombreux hommes sans antécédents familiaux de cancer de la prostate ont déjà eu au moins un dosage annuel du PSA (26,9 % en 2014 en France) (Tuppin et al. 2017). De plus et alors qu'aucune société savante ne recommande le dépistage chez les hommes de plus de 75 ans ou dont l'espérance de vie est estimée inférieure à 10 ans (Gomella et al. 2011; Stark et al. 2009), un nombre important de dosages du PSA ont malgré tout été observés chez ces hommes âgés (46,5 % des hommes de 75 à 79 ans, 40,4 % de ceux de 80 à 84 ans et 30,9 % des hommes âgés de plus de 85 ans) (Tuppin et al. 2017).

Une étude française a permis d'estimer l'importance du surdiagnostic et du surtraitement pour le cancer de la prostate (Delpierre et al. 2013). Dans cette étude, le surdiagnostic était défini comme la situation où le délai entre le diagnostic et l'apparition de symptômes cliniques et/ou le décès attribué au cancer est plus long que l'espérance de vie du patient au moment du diagnostic. Le surtraitement correspondait à la situation d'un diagnostic précoce et d'un traitement invasif dans le cas d'un cancer insignifiant. Les auteurs ont étudié un échantillon de 1 840 cas de cancer de la prostate diagnostiqués en 2001 et identifiés par les registres français des cancers. Ils ont observé que 9,3 % à 22,2 % des patients atteints de tumeurs au stade T1 étaient surtraités, ce qui représente entre 7,7 % et 24,4 % des patients ayant subi une prostatectomie radicale et entre 30,8 % et 62,5 % de ceux ayant reçu une radiothérapie. Pour les patients atteints de tumeurs au stade T2, entre 0,9 % et 2,0 % étaient surtraités, dont 2,0 % de ceux ayant subi une prostatectomie et 4,9 % de ceux recevant une radiothérapie. Ils concluent que, selon l'incidence française du cancer de la prostate, 3 200 à 4 800 patients pourraient être surtraités chaque année.

c. Classifications

La classification des cancers est essentielle afin d'optimiser la prise en charge des patients. Elle permet d'évaluer l'étendue du cancer au moment du diagnostic et son évolution potentielle. Plusieurs systèmes de classification sont couramment utilisés :

- Un système de classification clinique : le système Tumeurs, ganglions lymphatiques et Métastases (Tumor, Node and Metastasis (TNM)) qui prend en compte la taille et la localisation de la tumeur.
- Un système de classification histologique : le score de Gleason qui évalue l'état de différenciation de la tumeur.
- La classification de la Société internationale de pathologie urologique (ISUP) 2016, basée sur le score de Gleason
- La classification de D'Amico qui évalue le risque de récidive après le traitement d'une tumeur localisée.

i. Classification TNM

La classification TNM, proposée par le chirurgien français Pierre Denoix entre 1943 et 1952, est la plus fréquemment utilisée pour classer les cancers selon leur stade (Scherpereel and Dehette 2008). Elle permet d'évaluer le degré d'extension des cancers et prend en compte trois critères : la taille de la tumeur primitive et son éventuelle extension aux tissus avoisinants (T), la présence ou non de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques régionaux (N) et la présence ou non de métastases (M). Chaque lettre est ensuite affectée d'un coefficient. Les cancers de la prostate sont classés en quatre stades (**Figure 3**) :

- Stade 1 (T1 ou T2, N0, M0) : cancer de la prostate localisé
- Stade 2 (T3 ou T4, N0, M0) : cancer de la prostate localement avancé
- Stade 3 (tout T, N1, M0) : cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne
- Stade 4 (tout T, tout N, M1) : cancer de la prostate métastatique

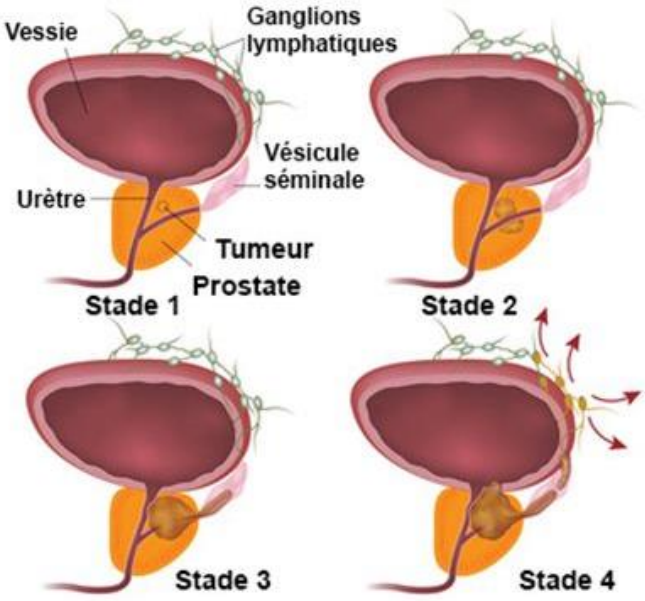

Figure 3. Stades du cancer de la prostate

ii. Score de Gleason

Le système de classification le plus utilisé pour évaluer l'agressivité des cancers de la prostate est le score de Gleason (Egevad et al. 2002). Cette classification est basée sur la comparaison des cellules cancéreuses aux cellules normales. On évalue notamment le développement des cellules cancéreuses et leur organisation dans le tissu afin de déterminer le degré de différentiation de la tumeur sur une échelle de 1 à 5 (**Figure 4**). Plus le grade est bas, plus les cellules cancéreuses sont différenciées, et inversement, plus le grade est élevé, moins ces cellules sont différenciées. Les grades 1 et 2 sont rarement utilisés car le tissu tumoral ressemble à un tissu normal. Le score de Gleason est obtenu en faisant la somme des deux grades histologiques les plus fréquemment représentés dans la tumeur. Ce score varie donc de 2 à 10 mais les scores les plus fréquemment retrouvés varient de 6 à 10 et ils permettent de distinguer :

- Les tumeurs de score 6 : peu différenciées et peu agressives
- Les tumeurs de score 7 : moyennement différenciées. Au sein de cette catégorie, les tumeurs de score de Gleason 4+3 sont plus agressives que celles de score 3+4.
- Les tumeurs de score supérieur ou égal à 8 : très indifférenciées et agressives.

De nouvelles recommandations, selon lesquelles un score de Gleason supérieur ou égal à 8 correspondrait à une tumeur agressive, ont été récemment publiées (Hurwitz et al. 2020).

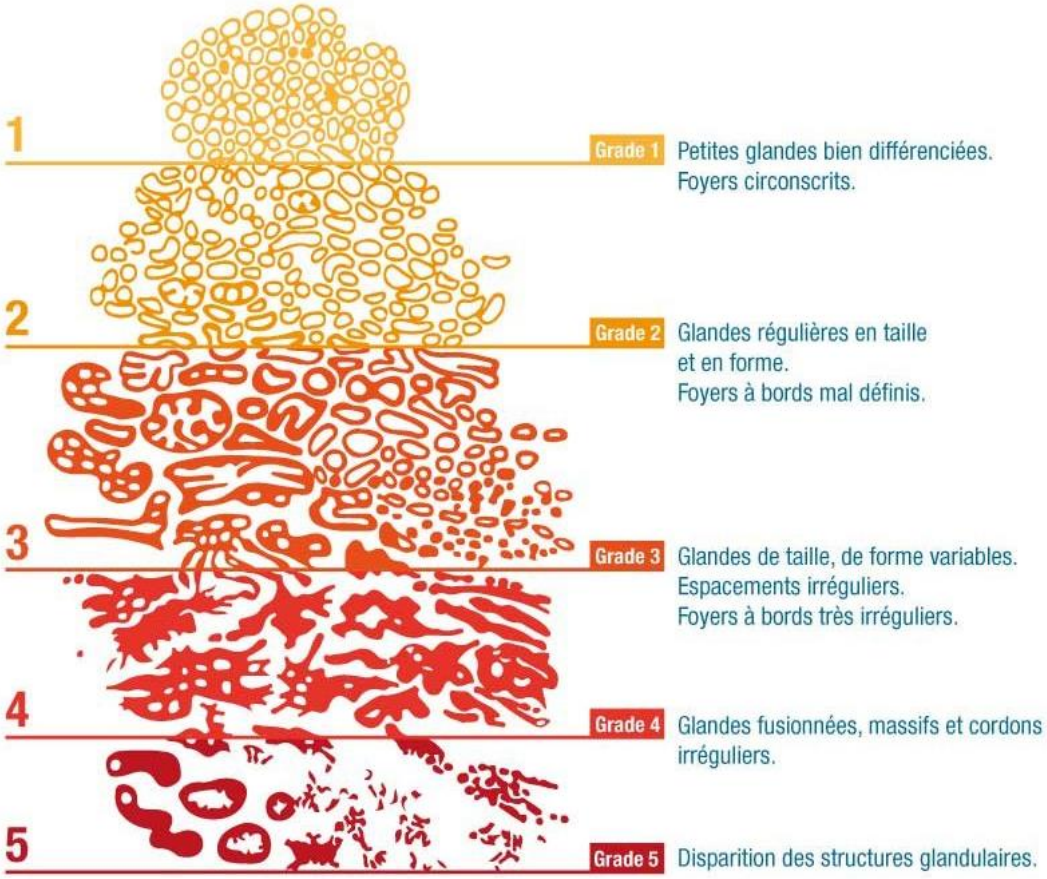

Figure 4. Grades du cancer de la prostate

iii. Classification ISUP 2016

La classification ISUP 2016, correspondant à un score de Gleason modifié, permet de pallier les défauts de la classification histologique, notamment en ce qui concerne le manque de distinction entre les tumeurs de "haut grade". En effet, le pronostic n'est pas le même entre celles de score de Gleason 8 et celles de score de Gleason 9 ou 10. Cette classification permet de distinguer cinq groupes pronostiques de cancers de la prostate :

- Groupe 1 : score de Gleason 6
- Groupe 2 : score de Gleason 7 (3+4)
- Groupe 3 : score de Gleason 7 (4+3)
- Groupe 4 : score de Gleason 8
- Groupe 5 : score de Gleason 9 ou 10

iv. Classification de D'Amico

Ce système de classification, développé en 1998 par D'Amico, permet d'évaluer le risque de récidive survenant après un traitement localisé du cancer de la prostate (D'Amico et al. 1998). Cette classification intègre des données cliniques (classification TNM), la classification histologique (score de Gleason) ainsi que des facteurs biologiques (taux de PSA). Trois niveaux de risque de progression et de récidive du cancer sont définis :

- Risque faible : PSA < 10 ng/ml et score de Gleason ≤ 6 et stade clinique T1c (tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du taux de PSA) ou T2a (tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins)
- Risque intermédiaire : PSA compris entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason = 7 ou stade clinique T2b (tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre en totalité des deux lobes)
- Risque élevé : PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason ≥ 8 ou stade clinique T2c (tumeur atteignant les deux lobes)

d. Traitements

Plusieurs options thérapeutiques peuvent être envisagées en fonction des caractéristiques du cancer (degré d'extension, degré d'agressivité) et des caractéristiques du patient (âge, comorbidités) :

- La surveillance active. Le cancer de la prostate peut être d'évolution longue et asymptomatique. Une phase de surveillance peut être organisée avant la mise en place des traitements. Elle s'adresse aux patients atteints d'un cancer localisé à faible risque d'évolution et prend la forme d'un suivi régulier du taux de PSA, de touchers rectaux ainsi que de biopsies prostatiques. Si une évolution est repérée ou si des symptômes apparaissent, un traitement pourra être mis en place (Dunn and Kazer 2011).
- La prostatectomie totale est l'un des traitements de référence du cancer localisé de la prostate. Elle consiste en l'ablation chirurgicale de la prostate et des tissus voisins.
- La radiothérapie externe utilise des rayons de forte énergie. Lorsqu'ils sont focalisés sur la tumeur, ils permettent de détruire les cellules cancéreuses. Ce traitement peut être proposé à tous les stades de la maladie, seul ou en association avec une hormonothérapie.

- La curiethérapie interstitielle ou brachythérapie est une méthode de radiothérapie et consiste en l'implantation permanente de grains d'iode radioactifs au niveau de la prostate. Elle concerne les patients ayant un cancer de la prostate localisé à risque faible ou modéré.
- L'hormonothérapie est un traitement antihormonal ayant pour objectif de contrer l'action des androgènes favorisant la croissance des cellules cancéreuses. Elle est systématiquement proposée aux patients atteints d'un cancer localement avancé ou métastatique, seule ou en combinaison avec un autre traitement. Elle peut également concerner les hommes ayant une tumeur localisée à risque élevé d'évolution, en association avec une radiothérapie.
- La chimiothérapie est le traitement de référence des tumeurs métastatiques, devenues résistantes à l'hormonothérapie. Il s'agit plutôt d'un traitement de deuxième intention dont l'action vise à détruire les cellules cancéreuses ou à empêcher leur prolifération.

2. Incidence, mortalité, évolution

a. Incidence

i. Monde

A l'échelle mondiale, le cancer de la prostate représente le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes après le cancer du poumon. En 2018, le nombre d'hommes diagnostiqués pour un cancer de la prostate s'élevait à 1 276 106, ce qui représentait 14,5 % des cancers diagnostiqués chez les hommes (en excluant les cancers de la peau autres que les mélanomes). La majorité des cas de cancers de la prostate (59,1 %) survenaient dans les régions les plus développées du globe (**Figure 5**) (Ferlay et al. 2018).

Les taux d'incidence du cancer de la prostate les plus élevés ont été observés en Australie et Nouvelle-Zélande (taux d'incidence standardisé sur l'âge de la population mondiale de 86,4 cas pour 100 000 personnes) ainsi qu'en Europe, surtout au nord (taux d'incidence standardisé sur l'âge de la population mondiale de 85,7 cas pour 100 000 personnes) et en Amérique du Nord (taux d'incidence standardisé sur l'âge de la population mondiale de 73,7 cas pour 100 000 personnes).

D'autres régions moins développées ont également des taux d'incidence particulièrement élevés telles que les Caraïbes (taux d'incidence standardisé sur l'âge de la population mondiale de 64,2 cas pour 100 000 personnes), le sud de l'Afrique (taux d'incidence standardisé sur l'âge de la population mondiale de 64,1 cas pour 100 000 personnes) ou encore l'Amérique du Sud (taux d'incidence standardisé sur l'âge de la population mondiale de 60,4 cas pour 100 000 personnes).

A l'inverse, c'est en Asie que l'on observe les taux d'incidence les plus faibles au monde avec des taux estimés à 5,0 cas pour 100 000 personnes en Asie du Sud-Est et 12,7 cas pour 100 000 personnes dans la région centrale de l'Asie du Sud.

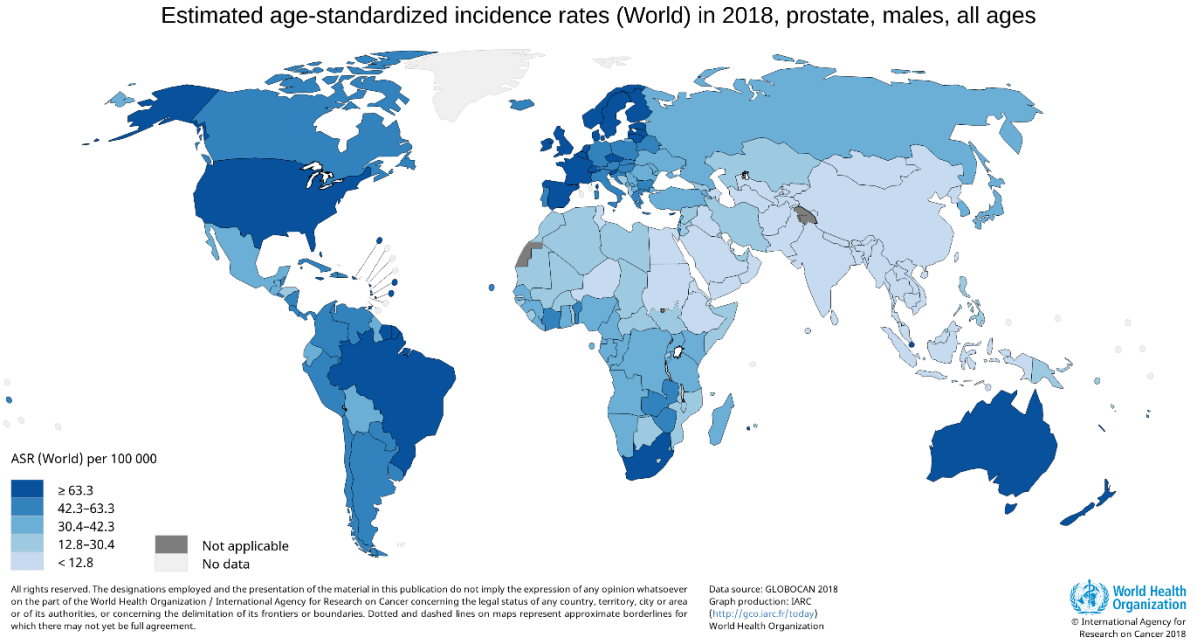

Figure 5. Taux d'incidence (standardisés sur l'âge de la population mondiale et estimés pour 100 000 personnes-années) du cancer de la prostate dans le Monde

ii. France

En France, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. En 2018, 64 955 nouveaux cas ont été estimés, ce qui représentait 27,8 % de l'ensemble des cancers masculins (en excluant les cancers de la peau autres que les mélanomes) (Ferlay et al. 2018).

Entre 1990 et 2005, une forte augmentation du taux d'incidence du cancer de la prostate standardisé sur l'âge de la population mondiale a été observée (**Figure 6**) (Defossez et al. 2019). En effet, il est passé de 47,2 à 130,7 cas pour 100 000 personnes-années au cours de cette période. Depuis 2005, ce taux d'incidence diminue et est passé de 130,7 cas pour 100 000 personnes-années en 2005 à 81,5 cas pour 100 000 personnes-années en 2015.

Le triplement du taux d'incidence du cancer de la prostate observé entre 1990 et 2005 peut être attribuable à l'introduction du dosage de PSA comme test de dépistage en 1985, au vieillissement de la population ainsi qu'à une "occidentalisation" des populations. La baisse observée à partir de 2005 peut être liée à deux principaux phénomènes : une partie des cancers prévalents ayant été déjà

diagnostiqués après plusieurs années de dépistage et une prise de conscience d'un risque de surdiagnostic et de surtraitement, incitant à une prudence vis-à-vis du dépistage (Institut national du cancer 2018).

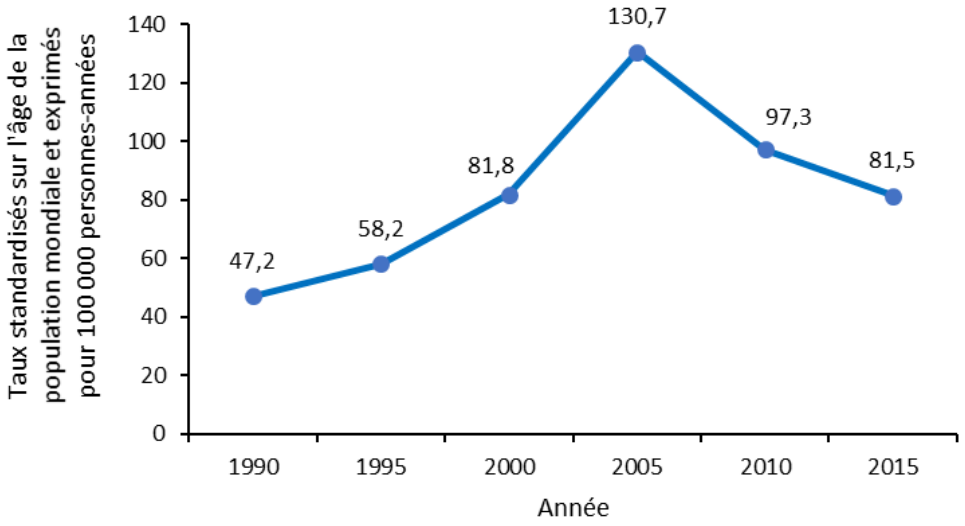

Figure 6. Evolution des taux d'incidence du cancer de la prostate de 1990 à 2015 en France métropolitaine

b. Mortalité

i. Monde

A l'échelle mondiale, le cancer de la prostate est la cinquième cause de décès par cancer chez les hommes, après les cancers du poumon, du foie, de l'estomac et du côlon-rectum. En 2018, le nombre estimé de décès lié au cancer de la prostate était de 358 989, ce qui représente 6,7 % du nombre total de décès par cancer chez les hommes (Ferlay et al. 2018).

Les taux de mortalité standardisés par âge de la population mondiale montrent de plus faibles différences entre les différentes régions du globe (**Figure 7**). C'est dans le sud de l'Afrique et dans les Caraïbes qu'ils sont les plus élevés (26,8 et 25,4 pour 100 000 personnes-années, respectivement).

Les taux de mortalité les plus faibles sont quant à eux observés en Asie (3,3 pour 100 000 personnes-années dans la région centrale de l'Asie du Sud et 4,7 en Asie de l'Est).

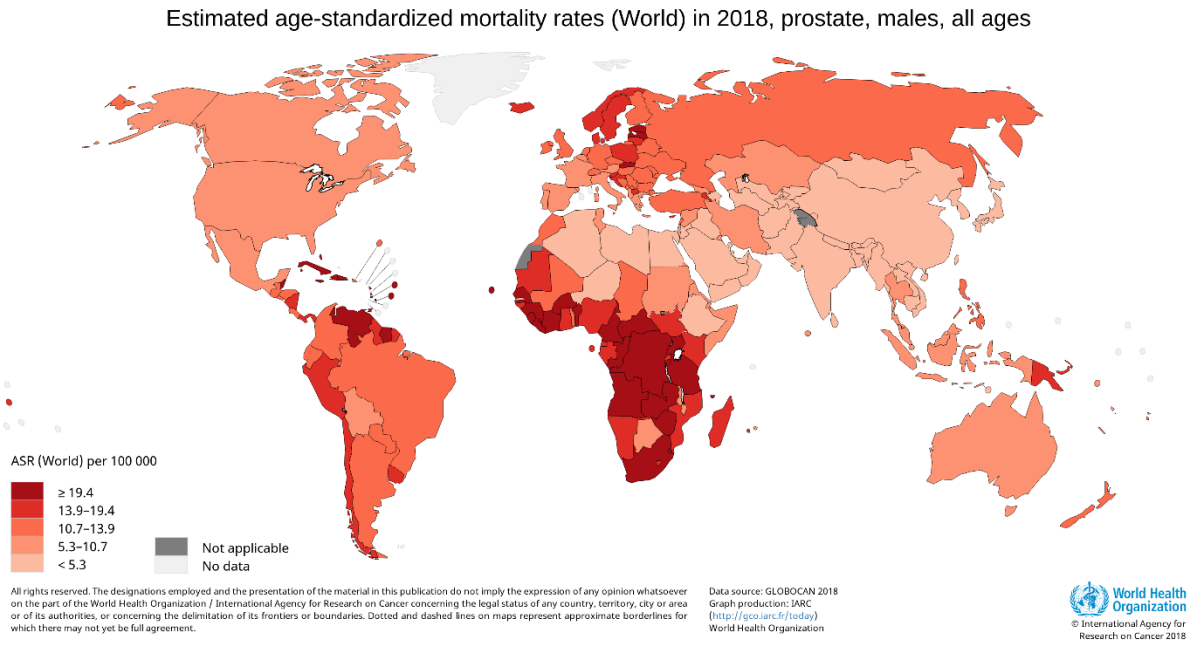

Figure 7. Taux de mortalité (standardisés sur l'âge de la population mondiale et estimés pour 100 000 personnes-années) du cancer de la prostate dans le Monde

ii. France

En France, le cancer de la prostate est la troisième cause de décès par cancer chez l'homme, après le cancer du poumon et le cancer colorectal. En 2018, le nombre de décès lié au cancer de la prostate était estimé à 9 002, soit 8,6 % des décès par cancer chez l'homme (Ferlay et al. 2018).

La mortalité liée au cancer de la prostate diminue régulièrement depuis les années 1990 (**Figure 8**) (Defossez et al. 2019). En effet, le taux de mortalité standardisé sur l'âge de la population mondiale est passé de 18,1 pour 100 000 personnes-années en 1990 à 8,9 pour 100 000 personnes-années en 2015. Cette diminution du taux de mortalité pourrait s'expliquer en partie par l'amélioration des traitements, notamment pour les cancers évolués traités par hormonothérapie, et par l'accès au dépistage permettant de diagnostiquer les cancers à un stade précoce. Cependant, le bénéfice du dépistage sur la diminution de la mortalité est encore controversé (Andriole et al. 2012; Schröder et al. 2014).

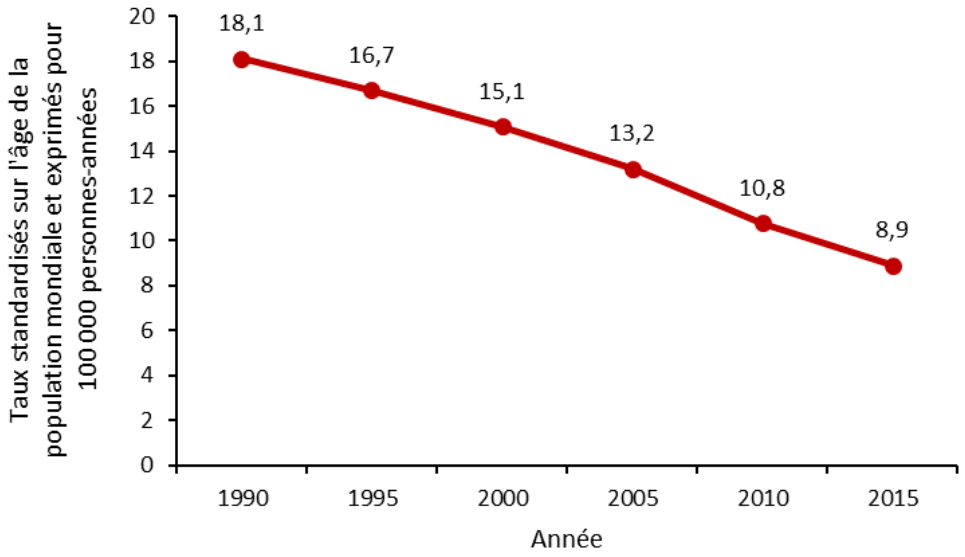

Figure 8. Evolution des taux de mortalité du cancer de la prostate de 1990 à 2015 en France métropolitaine

3. Facteurs de risque

Les seuls facteurs de risque connus du cancer de la prostate sont l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les apparentés du premier degré.

a. Age

Le cancer de la prostate affecte principalement les hommes âgés. En effet, il apparaît rarement avant l'âge de 40 ans et son incidence augmente avec l'âge. L'âge moyen au diagnostic était de 70 ans en France en 2011 (Rozet et al. 2018).

b. Origine ethnique

Le risque de cancer de la prostate diffère selon l'appartenance ethnique. Les hommes d'ascendance africaine sont les plus à risque (Pienta and Esper 1993; Ross et al. 1987; Whittemore et al. 1995). Les populations antillaises sont également plus à risque que les populations caucasiennes ou asiatiques (Hennis et al. 2011; Mallick et al. 2005; Multigner et al. 2016). Entre 2008 et 2010, le taux d'incidence (standardisé sur l'âge de la population mondiale) en Guadeloupe était de 180, et en Martinique de 163,7. Ce taux d'incidence est semblable à celui observé dans les populations afro-américaines avec

un taux d'incidence standardisé sur l'âge chez les antillais 1,7 fois plus important que celui des métropolitains entre 2008 et 2012 (208,7 pour 100 000) (DeSantis et al. 2016; Multigner et al. 2016).

c. Antécédents familiaux de cancer de la prostate

Les antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les apparentés du premier degré sont associés à un risque plus important de survenue de cancer de la prostate (Carter et al. 1992; Cussenot et al. 1998; Johns and Houlston 2003). Ce risque est d'autant plus élevé que l'apparenté atteint est un frère et que le nombre d'apparentés atteints est important (Lichtenstein et al. 2000; Ostrander and Stanford 2000; Woolf 1960). Le risque de survenue de cancer est également plus élevé lorsque le diagnostic chez les apparentés du premier degré a été établi avant l'âge de 60 ans (Lamy et al. 2018). Une agrégation familiale, définie comme la présence d'au moins deux cas chez les apparentés du premier degré, est observée dans 15 à 25 % des cas de cancers de la prostate. Parmi ces formes familiales, on distingue les formes héréditaires, correspondant à la présence d'au moins trois cas chez les apparentés du premier ou au deuxième degré ou deux cas diagnostiqués avant 55 ans, représentant dans 5 à 10 % des cas (Valeri et al. 1999).

En dehors de ces trois facteurs, l'étiologie du cancer de la prostate reste largement inconnue, mais d'autres facteurs ont été suspectés de jouer un rôle dans la survenue de ce cancer comme des facteurs génétiques, des facteurs hormonaux, des facteurs environnementaux et professionnels, des facteurs liés au mode de vie et l'inflammation chronique.

d. Facteurs génétiques

Certains cancers de la prostate sont héréditaires, impliquant une combinaison défavorable de variants génétiques communs hérités des patrimoines génétiques des parents. Ainsi, on estime que des mutations du gène suppresseur de tumeur BRCA2 (impliqué dans la réparation de rupture du double brin d'acide désoxyribonucléique (ADN) et la recombinaison homologue) ou du gène HOXB13 (impliqué dans le développement de la peau du fœtus et la régénération cutanée) seraient associées à un risque plus élevé de cancer de la prostate (Cooney 2017; Pilie et al. 2016; Xu et al. 2013b).

Par ailleurs, d'autres gènes tels que RNASEL (codant un composant du système 2-5A ayant un rôle dans les propriétés antivirales et antiprolifératives des interférons), ELAC2 (codant une protéine ayant une activité d'endoribonucléase, dont l'expression réduite peut supprimer l'arrêt de croissance induit par le facteur de croissance transformant bêta), MSR1 (codant pour les récepteurs piégeurs de macrophages de classe A, impliqués dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques associés aux macrophages tels que l'athérosclérose ou la maladie d'Alzheimer), AR (codant pour une protéine agissant comme un facteur de transcription activé par les hormones stéroïdiennes) et KLK3 (codant pour une protéase : le PSA) ont également été associé à la survenue du cancer de la prostate (Alvarez-Cubero et al. 2012, 2013, 2015, 2016).

e. Facteurs hormonaux

La prostate étant un organe hormono-dépendant, son développement et sa croissance sont régulés par les principaux androgènes retrouvés chez l'homme : la testostérone et la dihydrotestostérone. Cependant, leur rôle dans la carcinogénèse prostatique n'a pas été établi à ce jour. Les études épidémiologiques révèlent en effet un rôle controversé des androgènes dans la survenue des cancers de la prostate, comme le montrent les revues de la littérature publiées sur cette relation (Hsing 1996; Hsing et al. 2008; Platz and Giovannucci 2004), certaines études n'observant pas d'association entre la concentration d'androgènes et le cancer de la prostate (Dorgan et al. 1998; Eaton et al. 1999; Severi et al. 2006; Stattin et al. 2004), d'autres observant une association positive avec une concentration élevée (Shaneyfelt et al. 2000; Travis et al. 2007) et certaines observant une association inverse entre la concentration de testostérone et le risque de cancer de la prostate (Chen et al. 2003; Stattin et al. 2004). De plus, des concentrations plus faibles de testostérone entraîneraient la croissance de tumeurs plus agressives (Platz et al. 2005; San Francisco et al. 2014; Watts et al. 2018).

De plus, le cancer de la prostate survient plus fréquemment au moment de l'andropause (ou climatère masculin) qui s'accompagne d'une diminution des taux d'androgènes et d'une augmentation de la sécrétion d'œstrogènes. Il s'avère donc difficile de distinguer les changements hormonaux induits par l'andropause et ceux pouvant augmenter le risque de cancer. Des études ont également montré que l'alopécie androgénique (Hamilton 1946) ou un indice 2D:4D faible (également appelé indice de Manning et correspondant au rapport entre la longueur de l'index et celle de l'annulaire) (García-Cruz et al. 2012; Manning et al. 1998) étaient des marqueurs d'imprégnation en testostérone. Certaines études ont observé une association positive entre ces marqueurs et le risque de cancer de la prostate (Amoretti et al. 2013; Bunevicius 2018; Zhou et al. 2015).

f. Facteurs environnementaux et professionnels

Des études de migrants ont montré que les populations asiatiques immigrées et résidant en Amérique du Nord présentaient des taux d'incidence plus élevés que ceux observés dans leur pays d'origine (Hsing and Devesa 2001; Luo et al. 2004; Maskarinec and Noh 2004; McCracken et al. 2007; Miller et al. 2008; Shimizu et al. 1991; Yu et al. 1991). Ces résultats suggèrent fortement l'influence de facteurs liés au mode de vie ou de facteurs environnementaux (dont les facteurs professionnels).

Parmi les facteurs environnementaux suspectés, le rôle des perturbateurs endocriniens a été fortement suggéré. Des associations ont été mises en évidence pour certains pesticides tels que les pesticides organochlorés, les polychlorobiphényles et les dioxines (Hess-Wilson and Knudsen 2006; Krstev and Knutsson 2019; Prins 2008; Tsuda et al. 2003). Ces composés pourraient exercer une action oestrogénique ou anti-androgénique, en se fixant sur des récepteurs hormonaux ce qui perturberait le système endocrinien (Diamanti-Kandarakis et al. 2009).
De nombreuses études ont examiné la relation entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de cancer de la prostate, dans un contexte professionnel agricole et ont montré un risque plus important chez les agriculteurs en comparaison avec la population générale (Acquavella et al. 1998; Keller-Byrne et al. 1997). Cependant, être agriculteur ou résider en zone rurale n'est pas nécessairement lié à une exposition aux pesticides. D'autres études se sont alors concentrées sur les utilisateurs professionnels de pesticides et ont également observé une augmentation du risque de survenue de cancer de la prostate (Van Maele-Fabry et al. 2006; Van Maele-Fabry and Willems 2003, 2004). En particulier, certaines classes de pesticides ont montré une association avec la survenue de cancer de la prostate, telles que les organophosphorés (fofonos, terbufos, malathion) ou les organochlorés (aldrin, dichlorodiphényltrichloroéthane) (Alavanja et al. 2013).
D'autres études ont suggéré un risque accru de cancer de la prostate chez les travailleurs exposés au cadmium, aux solvants et aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), comme les sapeurs-pompiers, ainsi que chez les mécaniciens, les ouvriers de métallurgie, les travailleurs de l'industrie du caoutchouc et de produits chimiques ou encore les pilotes d'avion et les personnels navigants (Clapp et al. 2007, 2008; Parent and Siemiatycki 2001; Sritharan et al. 2017).

Enfin, suite à la publication de plusieurs études épidémiologiques indiquant un possible rôle du travail de nuit dans plusieurs cancers, dont le cancer de la prostate, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le travail de nuit entraînant une perturbation du rythme circadien comme

probablement cancérogène (groupe 2A) sur la base de preuves suffisantes chez l'animal mais limitées chez l'Homme (IARC Monographs Vol 124 group 2019).

g. Facteurs liés au mode de vie

i. La consommation d'alcool

Le rôle de la consommation d'alcool dans le risque de cancer de la prostate a été peu étudié. Néanmoins, de récentes études ont rapporté une association positive entre la consommation d'alcool, quel que soit le niveau de consommation, et le risque de cancer de la prostate (Bagnardi et al. 2015; Dickerman et al. 2016; Zhao et al. 2016). Une relation dose-effet a été mise en évidence dans quelques études (Dickerman et al. 2016; Zhao et al. 2016). Une consommation d'alcool élevée pourrait également être associée aux cancers agressifs (Demoury et al. 2016).

Les mécanismes biologiques pouvant expliquer la relation entre la consommation d'alcool et le risque de cancer de la prostate ne sont pas entièrement compris, mais sont susceptibles d'inclure un effet génotoxique de l'acétaldéhyde, l'induction du cytochrome microsomal P450 2E1 (CYP2E1) et le stress oxydatif associé, l'augmentation de la concentration d'œstrogènes, des modifications du métabolisme des folates et des modifications de la réparation de l'ADN (Baan et al. 2007; Eriksson 2015; Homann et al. 2006; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2010; Scoccianti et al. 2016; Seitz and Mueller 2015).

ii. La consommation de tabac

La consommation de tabac serait associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate, chez les anciens fumeurs ainsi que chez les fumeurs actuels, seulement pour les "gros fumeurs" (Huncharek et al. 2010).

Plusieurs mécanismes biologiques ont été suggérés pour expliquer la relation entre la consommation de tabac et le risque de cancer de la prostate. Les mutations des gènes tels que K-RAs et p53, induites par les HAP et les nitrosamines présents dans le tabac, pourraient entraîner le développement du cancer (Quiñones et al. 2006). La consommation de tabac affecterait également le système immunitaire en favorisant l'inflammation (De Nunzio et al. 2011b), et en supprimant la fonction immunitaire, notamment en réduisant l'activation des lymphocytes T (Mehta et al. 2008). En outre, la consommation de tabac induirait des changements dans la voie métabolique des stéroïdes sexuels.

Les fumeurs actuels auraient des concentrations plus élevées de testostérone totale, testostérone libre, estradiol total et estradiol libre que les anciens fumeurs ou ceux qui n'ont jamais fumé, qui pourrait ainsi favoriser la croissance du cancer de la prostate (Shiels et al. 2009).

De plus, la consommation de tabac pourrait également interférer avec les changements de poids (Flegal et al. 1995; Shimokata et al. 1989). En effet, les fumeurs ont en moyenne un IMC plus faible que les non-fumeurs et l'arrêt du tabac provoque généralement une prise de poids chez les anciens fumeurs.

iii. L'alimentation

Les relations entre l'alimentation et le cancer de la prostate ont été largement étudiées, mais le rôle de l'alimentation dans le cancer de la prostate reste encore à élucider.

Il a été montré que la consommation de viande rouge serait associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate (Kolonel 2001; Michaud et al. 2001; Norrish et al. 1999a; Sinha et al. 2009). En effet, le rôle d'agents mutagènes induits par la cuisson (tels que les HAP ou des hydrocarbures aliphatiques chlorés) ou des graisses présentes dans la viande a été suggéré. La consommation de viande rouge a été classée comme probablement cancérogène (groupe 2A) par le CIRC pour plusieurs cancers dont le cancer colorectal et le cancer de la prostate (Bouvard et al. 2015).

La consommation de produits laitiers ainsi que les régimes alimentaires riches en calcium seraient également associés à un risque plus important de cancer de la prostate (Aune et al. 2015a), toutefois le Fonds mondial de recherche contre le cancer (World Cancer Research Fund (WCRF)) a conclu que les preuves suggérant un risque accru de cancer de la prostate étaient limitées pour les régimes alimentaires riches en produits laitiers et en calcium (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018a).

La transition entre une alimentation riche en fibres et en isoflavones (soja, tofu) et faible en graisses, associée à une diminution de risque de cancer de survenue de cancer de la prostate (Applegate et al. 2018; van Die et al. 2014) vers une alimentation riche en graisses pourrait expliquer l'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate observée dans les études de migrants, chez les populations asiatiques vivant aux Etats-Unis.

La consommation de fruits et légumes a été associée négativement et pourrait avoir un effet bénéfique sur le cancer de la prostate, grâce à leurs propriétés anti-oxydantes. En particulier, la consommation de légumes crucifères (Kristal and Lampe 2002) ou de légumes riches en lycopènes comme les tomates

(Chen et al. 2015; Rowles et al. 2017) a été plus spécifiquement associée à une diminution du risque de survenue de cancer de la prostate.

La consommation de poissons, notamment les poissons riches en acides gras omega-3, serait associée à une diminution du risque de cancer de la prostate (Augustsson et al. 2003; Norrish et al. 1999b; Terry et al. 2001, 2003). Cette observation serait liée aux propriétés anti-tumorales des omega-3.

Enfin, les oligo-éléments auraient un effet bénéfique dans la survenue du cancer de la prostate. En particulier, la vitamine E, grâce à ses propriétés anti-oxydantes et d'inhibition de la croissance cellulaire, a montré une diminution de risque de cancer de la prostate (Kristal et al. 1999).

iv. L'activité physique

L'étude du lien entre la pratique d'une activité physique et le risque de cancer de la prostate a montré des résultats contradictoires, même si la majorité des études ont rapporté un rôle "protecteur" (Benke et al. 2018; Brookman-May et al. 2019; Liu et al. 2011). Plusieurs hypothèses ont été suggérées pour expliquer cette relation (**Figure 9**).

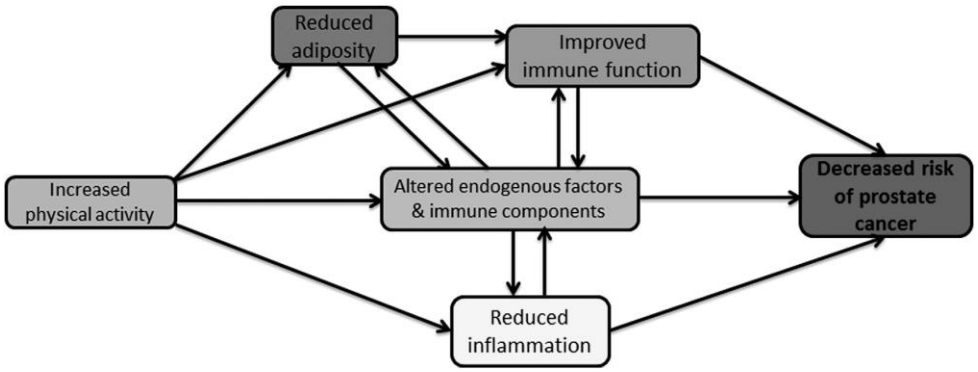

Figure 9. Mécanismes liant l'activité physique au risque de cancer de la prostate
(adapté de McTiernan 2008 par Wekesa et al. 2015)

La première repose sur la diminution des concentrations plasmatiques d'hormones métaboliques et sexuelles pouvant augmenter la cancérogénèse, en particulier le facteur de croissance analogue à l'insuline (insulin-like growth factor-1 (IGF-1)) (Chan et al. 1998), l'insuline (Hsing et al. 2001; Lehrer et al. 2002), la leptine (Chang et al. 2001; Stattin et al. 2001) et la testostérone (Lee et al. 2001a; Shephard and Shek 1998; Woods 1998). La seconde hypothèse s'appuie sur la réduction de l'inflammation causée par la modification de la protéine C-réactive, de l'interleukine (IL)-6, du facteur de nécrose tumorale (TNF)-alpha, de l'albumine, du fibrinogène, des globules blancs et de l'activité du facteur VIII (Colbert et al. 2004; Ford 2002; Geffken et al. 2001). L'activité physique régulière réduirait le stress

oxydatif (Friedenreich et al. 2010; Kruk 2011), à l'origine de dommages à l'ADN, souvent considéré comme l'initiateur du cancer (Reuter et al. 2010; Venza et al. 2015).

Enfin, une autre hypothèse pouvant expliquer la réduction de risque de cancer de la prostate associée à la pratique d'une activité physique serait la réduction de l'obésité, en particulier de la masse adipeuse (McTiernan et al. 1998). L'exercice physique, en favorisant la réduction de la masse adipeuse abdominale particulièrement active sur le plan métabolique et impliquée dans la cancérogenèse, pourrait prévenir le développement du cancer (Krotkiewski et al. 1983). En particulier, la réduction de l'obésité abdominale modifierait le métabolisme de l'insuline, qui modifierait à son tour le glucose sanguin, l'IGF-1, les hormones sexuelles ainsi que la globuline liant les hormones sexuelles (Jakicic 2009; Thompson et al. 2012). De plus, la réduction de l'adiposité augmenterait l'adiponectine et réduirait les adipokines pro-inflammatoires (Jakicic 2009; Thompson et al. 2012).

h. Inflammation chronique

L'inflammation chronique joue un rôle dans la survenue de nombreux cancers (Balkwill and Mantovani 2001; Coussens and Werb 2002) et est fortement suspectée pour d'autres, notamment le cancer de la prostate (De Marzo et al. 2007; Haverkamp et al. 2008). En effet, un mécanisme de carcinogénèse a été proposé par De Marzo : la prostate saine commence par subir des dommages au niveau des cellules épithéliales atrophiques (cellules dont la prolifération provoque une atrophie). Ce phénomène s'accompagne généralement d'une inflammation et est appelé atrophie inflammatoire proliférative (PAI). Les cellules épithéliales atrophiques subissent ensuite des modifications morphologiques et génétiques formant des lésions précancéreuses. On parle alors de néoplasie intra-épithéliale prostatique (PIN). Enfin, la prolifération de ces cellules néoplasiques contribue au développement du carcinome prostatique (De Marzo et al. 1999b, 2003, 2007) (**Figure 10**).

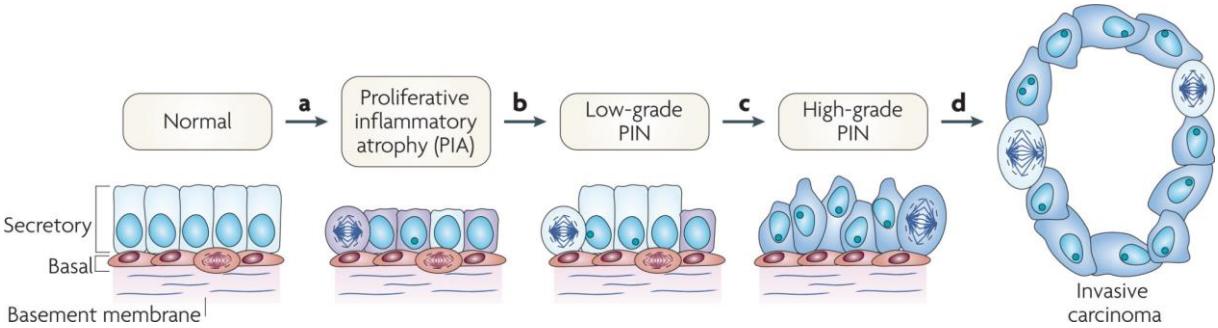

Figure 10. Modèle cellulaire et moléculaire de la progression précoce des néoplasies de la prostate *(De Marzo 2007)*

Plusieurs facteurs ont été suggérés comme pouvant favoriser l'inflammation comme certains facteurs environnementaux, les infections, l'alimentation, les prédispositions génétiques ou un déséquilibre hormonal (Mimeault and Batra 2013) (**Figure 11**). L'inflammation provoquerait à son tour une augmentation du dépôt de collagène et une fibrose, une augmentation du nombre de cellules immunitaires, une prolifération des cellules épithéliales, une diminution du nombre de cellules basales ainsi qu'un effet angiogénique, qui augmenteraient la survenue du cancer de la prostate.

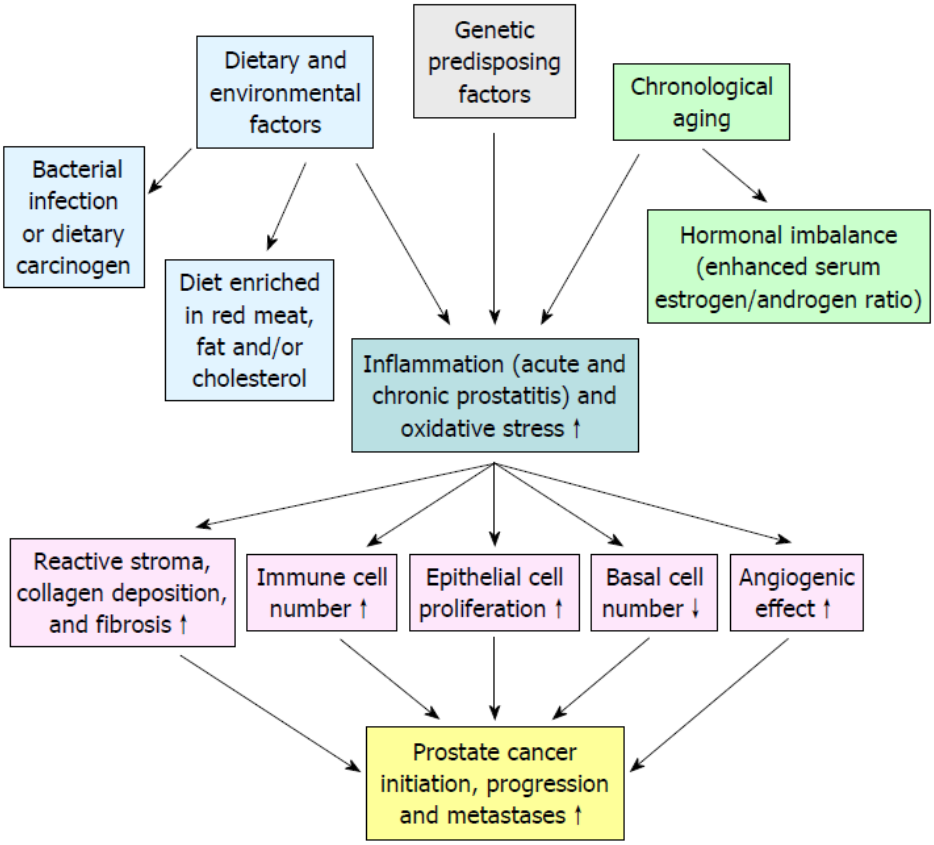

Figure 11. Facteurs de risque potentiels prédisposant au développement d'une inflammation de la prostate et leurs effets promoteurs sur l'initiation et la progression du cancer de la prostate *(Mimeault 2013)*

Plusieurs infections à tropisme prostatique pourraient contribuer à la cancérogénèse prostatique, notamment en raison de l'inflammation chronique qu'elles entraînent (De Marzo et al. 1999a; Elkahwaji 2012; Nakai and Nonomura 2013; Nelson et al. 2004). En particulier, les infections sexuellement transmissibles et les antécédents personnels de prostatite ont été associées positivement au risque de survenue de cancer de la prostate dans plusieurs études (Caini et al. 2014; Dennis et al. 2002; Dennis and Dawson 2002; Jiang et al. 2013). De rares études ont également étendu

l'étude des antécédents personnels de prostatite à d'autres infections génito-urinaires telles que l'urétrite et l'orchi-épididymite (Boehm et al. 2016) ou la pyélonéphrite aiguë (Marous et al. 2016).

Une réduction de risque de cancer de la prostate a été observée avec la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'aspirine (Shang et al. 2018). En effet, les AINS, grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires et antithrombotiques, suppriment l'inflammation et la synthèse des prostaglandines en inhibant l'enzyme cyclooxygénase (COX). Des études ont montré que l'inhibition de COX-1 dans les plaquettes aurait un effet antithrombotique en empêchant la libération des facteurs pro-angiogéniques pouvant faciliter l'échappement des cellules cancéreuses de la surveillance immunitaire (Helley et al. 2009; Usman et al. 2015). De plus, COX-2 est surexprimée dans les tissus tumoraux prostatique (Kirschenbaum et al. 2000; Zhou et al. 2017). Son inhibition pourrait empêcher la production de prostanoïdes qui favorisent la prolifération, l'induction, l'angiogenèse et l'invasion des cellules et contribuent ainsi à la cancérogénèse (Bilani et al. 2017).

En résumé, exceptés l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux du cancer de la prostate, qui sont des facteurs de risque établis mais non modifiables du cancer de la prostate, l'étiologie de ce cancer reste largement inexpliquée. Les études de migrants suggèrent un rôle de facteurs environnementaux ou liés au mode de vie dans le développement du cancer de la prostate. De nombreux facteurs ont été étudiés pour avancer dans la compréhension de la survenue de ce cancer, notamment pour les cancers agressifs. Une piste de recherche intéressante concerne les facteurs liés à l'inflammation parmi lesquels l'obésité, et plus largement les facteurs anthropométriques et métaboliques qui ont fait l'objet de ce travail.

4. Facteurs anthropométriques et cancer de la prostate

a. Définitions et prévalence

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le surpoids et l'obésité se caractérisent par "une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé".

Pour mesurer le surpoids et l'obésité, il existe différents indicateurs tels que l'indice de masse corporelle (IMC), le tour de taille et le rapport du tour de taille sur le tour de hanches.

L'IMC, inventé par Adolphe Quetelet au XIXe siècle, est un moyen simple et rapide d'évaluer la corpulence. Il correspond au rapport entre le poids en kilogrammes et le carré de la taille en mètres et s'exprime en kg/m². Chez l'adulte, l'OMS définit le surpoids comme un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m² et l'obésité comme un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² (**Tableau 1**).

Tableau 1. Classification de l'indice de masse corporelle selon l'Organisation Mondiale de la Santé

Indice de masse corporelle (kg/m²)	**Interprétation**
< 16,5	Dénutrition ou famine
16,5-18,4	Maigreur
18,5-24,9	Corpulence normale
25-29,9	Surpoids
30-34,9	Obésité modérée (ou de classe I)
35-39,9	Obésité sévère (ou de classe II)
≥ 40	Obésité morbide ou massive (ou de classe III)

A l'échelle mondiale, la prévalence de l'obésité a fortement augmenté ces dernières décennies et a presque triplé depuis 1975. En 2016, on estimait que le nombre d'adultes de plus de 18 ans en surpoids était de 1,9 milliard dont 650 millions de personnes obèses. La prévalence du surpoids chez les adultes était de 39 % et celle de l'obésité était de 13 % en 2016. On estime que chaque année, 2,8 millions de décès sont imputables au surpoids et à l'obésité et à leurs conséquences, parmi lesquelles le diabète, les maladies cardiovasculaires ou l'hypertension artérielle (World Health Organization 2020).

En France, nous disposons de données de prévalence grâce à l'enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité (ObEpi), à l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS), l'Etude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition (ESTEBAN) ou encore à la

cohorte Constances. Les données les plus récentes sont celles de l'étude ESTEBAN, réalisée en population générale, qui a observé une prévalence du surpoids de 37,1 % et de l'obésité de 16,8 % chez les hommes de 18 à 74 ans en 2015. La majorité des personnes obèses (73 %) avaient une obésité modérée (Verdot et al. 2017).

Malgré sa très large utilisation, la pertinence de l'IMC pour l'étude de l'obésité, notamment abdominale, a été à de nombreuses reprises remise en cause. En effet, il ne prend pas en compte le sexe ou la composition du corps (os, muscles, graisse). Les os et les muscles étant plus denses que la graisse, l'IMC apparaît donc comme une mesure moins précise pour les personnes ayant une ossature ou une musculature importantes.

Le tour de taille et le rapport taille/hanche sont des indicateurs couramment utilisés pour évaluer l'excès de tissu adipeux abdominal (Klein et al. 2007; Welborn et al. 2003). Une étude d'imagerie par résonance magnétique (IRM) a montré que le tour de taille était la meilleure mesure du tissu adipeux viscéral (Neamat-Allah et al. 2014), qui est métaboliquement actif et pourrait être responsable d'une part du risque cancérigène associé à l'adiposité (Donohoe et al. 2011).

L'OMS recommande que la mesure du tour de taille soit effectuée à mi-chemin entre le bord inférieur de la dernière côte palpable et le sommet de la crête iliaque (World Health Organization 2008a). Le tour de hanches se mesure autour de la partie la plus large des fesses (World Health Organization 2008a). Le rapport taille/hanche s'obtient en divisant le tour de taille par le tour de hanches, tous deux mesurés en cm.

Les seuils recommandés par l'OMS concernant le tour de taille ou le rapport taille/hanche sont basés sur l'augmentation du risque de maladies métaboliques et cardiovasculaires pour les populations européennes. Pour le tour de taille, les seuils sont de 94 et 102 cm correspondant respectivement à un risque élevé et très élevé de maladies métaboliques et cardiovasculaires. Pour le rapport taille/hanche, le seuil est fixé à 0,90 (World Health Organization 2008b).

En 2016, une étude basée sur les données de la cohorte Constances, cohorte généraliste française en population générale constituée d'adultes âgés de 18 à 69 ans, a évalué la prévalence de l'obésité abdominale, mesurée à partir du tour de taille, à 41,6 % chez les hommes et 48,5 % chez les femmes (Matta et al. 2016).

b. Facteurs anthropométriques et cancers

L'obésité est un facteur de risque avéré ou suspecté dans le développement de plusieurs cancers, tels que les cancers du sein (chez la femme en post-ménopause), de l'œsophage, du pancréas, du foie, du côlon et du rectum, de l'endomètre, du rein, de l'estomac, de la vésicule biliaire ou encore de la thyroïde (Lauby-Secretan et al. 2016; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018b).

En 2017, un groupe d'experts du WCRF a étudié le rôle de l'adiposité (mesurée par l'IMC, le tour de taille ou le rapport taille/hanche) dans la survenue de plusieurs cancers et a conclu que le niveau de preuve était convaincant pour les cancers de l'œsophage, du pancréas, du foie, du côlon-rectum, du sein en post-ménopause, de l'endomètre et du rein. Ils ont jugé que le niveau de preuve était probable pour les cancers de la bouche, du pharynx et du larynx, les cancers de l'estomac, de la vésicule biliaire et de l'ovaire. Le niveau de preuve était limité pour le cancer du col de l'utérus (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018b).

Concernant l'évaluation de l'obésité par la mesure de l'IMC, la méta-analyse du WCRF a montré qu'une augmentation de 5 kg/m² était associée à une augmentation du risque de cancer de l'œsophage, du pancréas, du foie, du côlon-rectum, du sein en post-ménopause, de l'endomètre, du rein, de la bouche, du pharynx et du larynx, de l'estomac, de la vésicule biliaire, de l'ovaire et du col de l'utérus. A l'inverse, ils ont montré qu'une augmentation de l'IMC de 5 kg/m² était associée à une réduction du risque de cancer du sein en pré-ménopause (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018b).

L'obésité abdominale, évaluée grâce à la mesure du tour de taille ou du rapport taille/hanche, était associée à un surrisque de cancer de l'œsophage, du pancréas, du côlon-rectum, du sein en post-ménopause, de l'endomètre et du rein (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018b). D'autres méta-analyses ont également étudié le rôle de l'obésité mesurée par le tour de taille et ont observé des associations positives avec ces cancers (Aune et al. 2012, 2015b; Chan et al. 2019; Chen et al. 2016a; Dai et al. 2007; Dong et al. 2017; Huang et al. 1999; Larsson and Wolk 2007; Pang et al. 2017), et ont aussi rapporté des associations avec d'autres cancers tels que le cancer de l'estomac (Du et al. 2017), du poumon (Hidayat et al. 2016) et de la thyroïde (Schmid et al. 2015).

La méta-analyse du WCRF a également étudié la taille à l'âge adulte et le risque de plusieurs cancers et a conclu que le niveau de preuve était convaincant pour les cancers du côlon-rectum, du sein (en pré et en post-ménopause) et de l'ovaire. Le niveau de preuve était probable pour les cancers du pancréas, de l'endomètre, du rein et de la peau (mélanome malin). Concernant le cancer de la peau

(carcinome basocellulaire), le niveau de preuve était limité. Ainsi, une augmentation de la taille à l'âge adulte de 5 cm était associée à une augmentation du risque de cancer colorectal, du sein, de l'ovaire, du pancréas, de l'endomètre, du rein et de la peau (mélanome malin) (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018b). La taille est déterminée à la fois par des facteurs génétiques, par une plus grande exposition à des facteurs de croissance tels que l'hormone de croissance et les IGF et également par d'autres facteurs, notamment nutritionnels, survenant au cours de l'enfance et de l'adolescence (Bray et al. 2006; Gunnell et al. 2001). De plus, les personnes de grande taille ont plus de cellules, un plus grand nombre de divisions cellulaires peut alors contribuer à un plus grand potentiel d'erreur lors de la réplication de l'ADN et l'apparition de mutations, conduisant au développement d'un cancer (Albanes and Winick 1988).

Plusieurs mécanismes ont été suggérés pour comprendre la relation entre l'obésité et le risque de cancer dont la résistance à l'insuline et les IGF, les hormones sexuelles et l'inflammation chronique.

Résistance à l'insuline et IGF-1

L'une des hypothèses suggérées pour expliquer l'association entre l'obésité et les cancers serait une moindre sensibilité à l'insuline. L'adiposité est directement reliée à la résistance à l'insuline, compensée par la stimulation de la sécrétion d'insuline par le pancréas, entraînant alors une hyperinsulinémie. Des taux sériques d'insuline élevés ont été associés à une croissance plus rapide et une agressivité accrue du cancer colorectal (Gunter et al. 2008b; Tsugane and Inoue 2010), du pancréas (Tsugane and Inoue 2010), du foie (Tsugane and Inoue 2010), du sein après la ménopause (Gunter et al. 2009; Kabat et al. 2009; Tsugane and Inoue 2010), de l'endomètre (Gunter et al. 2008a; Tsugane and Inoue 2010) et de la prostate (Albanes et al. 2009; Hsing et al. 2001; Nandeesha 2009). Les effets de l'hyperinsulinémie sur la cancérogenèse seraient attribuables à l'action de l'insuline sur les facteurs de croissance circulants ainsi que sur leurs protéines de liaison. Les IGF, synthétisés par la majorité des tissus de l'organisme, constituent des médiateurs importants de la croissance et du développement, ont été impliqués dans la pathogénie du cancer (Moschos and Mantzoros 2002), dont le cancer de la prostate (Cao et al. 2015; Price et al. 2012; Roddam et al. 2008; Rowlands et al. 2009). L'insuline réduirait les niveaux de protéines de liaison aux facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGFBP-1 et IGFBP-2) et, par conséquent, la circulation de l'IGF-1 serait augmentée. L'insuline et l'IGF-1 provoqueraient de nombreux mécanismes de promotion des tumeurs sur les cellules cibles, impliqués dans la prolifération, l'anti apoptose et l'angiogenèse (Pollak 2012). L'IGF-1 ainsi que ses récepteurs sont fortement exprimés dans les tissus tumoraux de nombreux cancers (Gallagher and LeRoith 2015).

Hormones sexuelles

Les hormones sexuelles, telles que les œstrogènes et les androgènes, sont susceptibles de jouer un rôle dans la relation entre obésité et cancer. En effet, le tissu adipeux périphérique est responsable du processus d'aromatisation des stéroïdes, consistant en la conversion des androgènes en œstradiol par l'enzyme aromatase. En situation d'obésité, le tissu adipeux est plus abondant, ce qui augmente l'activité de l'aromatase entraînant des taux de conversion plus importants, responsables de niveaux plus élevés d'œstrogènes (Crosbie et al. 2010), ayant une action mitogène (Travis and Key 2003). Des concentrations plus élevées d'hormones sexuelles circulantes ainsi que la diminution des concentrations de la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) ont été associées à un risque accru de cancer du sein chez les femmes ménopausées (Key et al. 2003; Zeleniuch-Jacquotte et al. 2012).

Inflammation chronique

L'obésité est également associée à un état inflammatoire chronique de bas grade, pouvant favoriser le développement de cancers (Balkwill and Mantovani 2001; Calle and Kaaks 2004; Coussens and Werb 2002; Hursting and Hursting 2012; Khandekar et al. 2011; Mantovani et al. 2008), dont le cancer de la prostate (De Marzo et al. 1999b, 2007; Thapa and Ghosh 2015) (**Figure 12**).

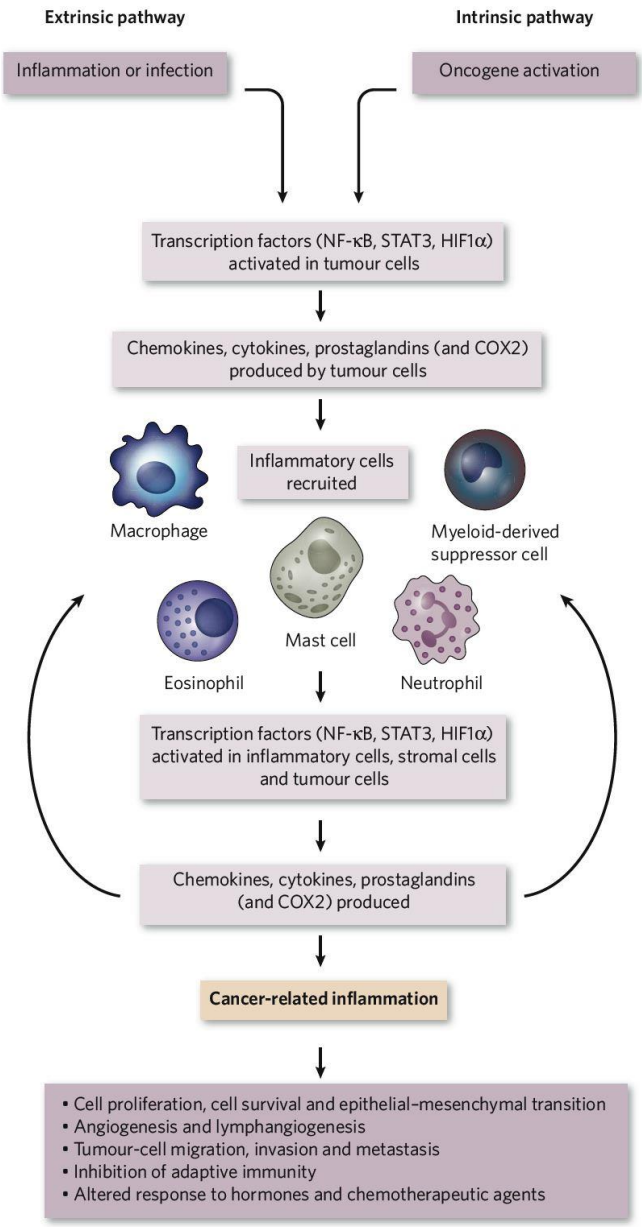

Figure 12. Inflammation et cancers *(Mantovani 2008)*

Le tissu adipeux des personnes obèses est caractérisé par l'infiltration de macrophages, représentant une source importante d'inflammation. Le tissu adipeux est un organe endocrinien actif qui libère de nombreuses adipocytokines dans la circulation sanguine. Il sécrète de façon importante des molécules pro-inflammatoires telles que l'IL-6, le TNF-alpha et la leptine (Spyrou et al. 2018). A l'inverse, il secrète peu d'adipokines aux propriétés anti-inflammatoires telles que l'adiponectine et la visfatine (Matsuzawa 2006; Spyrou et al. 2018). L'obésité abdominale est fortement associée à l'hypoadiponectinémie (Cnop et al. 2003). L'adiponectine est une hormone synthétisée par le tissu

adipeux qui présente des propriétés anti-inflammatoires et insulinosensibilisantes (Cnop et al. 2003). L'adiponectine aurait un rôle dans la cancérogenèse, en agissant contre le développement de l'insulinorésistance (Gunter et al. 2009). En outre, l'adiponectine stimule l'apoptose (Dieudonne et al. 2006), inhibe l'angiogenèse et la migration cellulaire (Bråkenhielm et al. 2004), exerce un rôle anti-inflammatoire et induit une régulation à la baisse des molécules d'adhésion vasculaire, réduisant ainsi la dissémination des cellules tumorales (Byrne et al. 2000).

c. Facteurs anthropométriques et cancer de la prostate

Les mécanismes biologiques suggérés précédemment à propos du rôle de l'obésité dans la survenue de cancer comme l'hyperinsulinémie et l'inflammation chronique concernent également le cancer de la prostate. Un mécanisme spécifique à un cancer hormono-dépendant tel que le cancer de la prostate impliquerait les hormones sexuelles.

Hormones sexuelles

L'hyperinsulinémie, provoquée par l'obésité, inhiberait la synthèse de la SHBG (Kaaks and Stattin 2010; Platz et al. 2005; Severi et al. 2006). Lorsque les taux sanguins de la SHBG sont réduits, les niveaux de testostérone et de dihydrotestostérone biodisponibles augmentent, bloquant ainsi la sécrétion de l'hormone lutéinisante, qui, à son tour, inhibe la synthèse des androgènes. Par conséquent, les hommes obèses présentent de plus faibles niveaux de testostérone (Allott et al. 2013; Kaaks and Stattin 2010; Kelly and Jones 2015) comparés aux hommes de corpulence normale, ce qui favoriserait le développement de tumeurs plus agressives (Platz et al. 2005; San Francisco et al. 2014; Watts et al. 2018).

i. IMC et cancer de la prostate

La littérature étudiant l'association entre l'IMC comme indicateur de l'obésité et le cancer de la prostate est très vaste avec plus de 120 études publiées sur ce sujet. La plupart des études n'ont pas mis en évidence d'association entre une augmentation de l'IMC et le risque de cancer de la prostate. Néanmoins, certaines études ont observé soit une association positive soit une association inverse. De plus, quelques études ont exploré l'association entre l'IMC et le cancer de la prostate agressif et ont mis en évidence une association positive (Bassett et al. 2012; De Nunzio et al. 2011a, 2013; Gong et al.

2006; Guerrios-Rivera et al. 2017; Habel et al. 2000; Masuda et al. 2013; Park et al. 2014; Su et al. 2011; Vidal et al. 2014).

La majorité des études publiées sur l'association entre l'obésité mesurée par l'IMC et le cancer de la prostate ont été incluses dans 12 méta-analyses (**Tableau 2**). Au total, ce sont 121 études individuelles qui ont été incluses dans ces méta-analyses : 78 études de cohorte, 36 études cas-témoins et sept études réalisées à partir de cinq essais cliniques.

Tableau 2. Description des méta-analyses sur l'association entre l'indice de masse corporelle et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année	**Nombre d'études**	**Taille de l'échantillon**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Bergström, 2001	6 études	4 592 cas	Augmentation de 1 kg/m²	RR=1,01 [1,00-1,02]
			Surpoids *vs* poids normal	RR=1,06
			Obésité *vs* poids normal	RR=1,12
MacInnis, 2006	43 études	60 968 cas 1 962 cas avancés	Augmentation de 5 kg/m²	RR=1,05 [1,01-1,08] pour l'ensemble des cancers RR=1,09 [0,99-1,21] pour les cancers avancés
Renehan, 2008	27 études	70 421 cas	Augmentation de 5 kg/m²	RR=1,03 [1,00-1,07]
Guh, 2009	8 études	Non indiqué	Surpoids *vs* poids normal	RR=1,14 [1,00-1,31]
			Obésité *vs* poids normal	RR=1,05 [0,85-1,30]
Discacciati, 2012	13 études	7 067 cas avancés	Augmentation de 5 kg/m²	RR=1,09 [1,02-1,16] pour les cancers avancés
Hu, 2014	11 études	5 989 cas 2 545 cas agressifs	Augmentation de 5 kg/m²	RR=1,15 [0,98-1,34] pour l'ensemble des cancers RR=1,37 [1,19-1,57] pour les cancers agressifs
Harding, 2015	11 études	2 861 cas	Augmentation de 1 écart-type (3,8 kg/m²)	HR=0,99 [0,95-1,03]
Xie, 2017	21 études	51 307 cas	Augmentation de 5 kg/m²	RR=1,07 [1,03-1,12] pour les cancers agressifs
Fang, 2018	43 études	144 687 cas 8 410 cas agressifs	Augmentation de 5 kg/m²	RR=1,02 [1,00-1,04] pour l'ensemble des cancers RR=1,06 [1,00-1,12] pour les cancers avancés
WCRF, 2018	23 études	11 149 cas avancés	Augmentation de 5 kg/m²	RR=1,08 [1,04-1,12] pour les cancers avancés
Genkinger, 2020	15 études	51 734 cas 9 489 cas agressifs	(1) < 21,0 kg/m² (2) 21,0-22,9 (référence) (3) 23,0-24,9 (4) 25,0-29,9 (5) 30,0-34,9 (6) ≥ 35,0	Pour l'ensemble des cancers : (1) *vs* (2) : HR=0,96 [0,90-1,12] (3) *vs* (2) : HR=1,02 [0,99-1,06] (4) *vs* (2) : HR=1,00 [0,96-1,05] (5) *vs* (2) : HR=0,94 [0,89-1,00] (6) *vs* (2) : HR=0,90 [0,81-1,00] Pour les cancers de haut grade : (1) *vs* (2) : HR=0,98 [0,86-1,11] (3) *vs* (2) : HR=1,06 [0,98-1,15] (4) *vs* (2) : HR=1,03 [0,96-1,11] (5) *vs* (2) : HR=1,03 [0,94-1,12] (6) *vs* (2) : HR=1,15 [0,95-1,40]
Harrison, 2020	53 études	200 608 cas 12 025 cas avancés	Augmentation de 5 kg/m²	HR=1,01 [0,99-1,04], OR=0,99 [0,96-1,02] pour l'ensemble des cancers HR=1,06 [1,01-1,12], OR=1,00 [0,94-1,06] pour les cancers avancés
			Surpoids *vs* poids normal	HR=1,02 [0,98-1,05], OR=0,99 [0,91-1,08] pour l'ensemble des cancers HR=1,04 [0,94-1,15], OR=1,09 [0,91-1,29] pour les cancers avancés
			Obésité *vs* poids normal	HR=0,97 [0,93-1,01], OR=0,90 [0,81-1,00] pour l'ensemble des cancers HR=1,15 [0,92-1,44], OR=1,00 [0,82-1,23] pour les cancers avancés

HR : Rapport de risques. IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes. RR : Risque relatif. WCRF : Fonds mondial de recherche contre le cancer

Les 12 méta-analyses sur l'association entre l'obésité mesurée par l'IMC et le cancer de la prostate rapportaient de faibles associations positives pour la plupart (**Figure 13**).

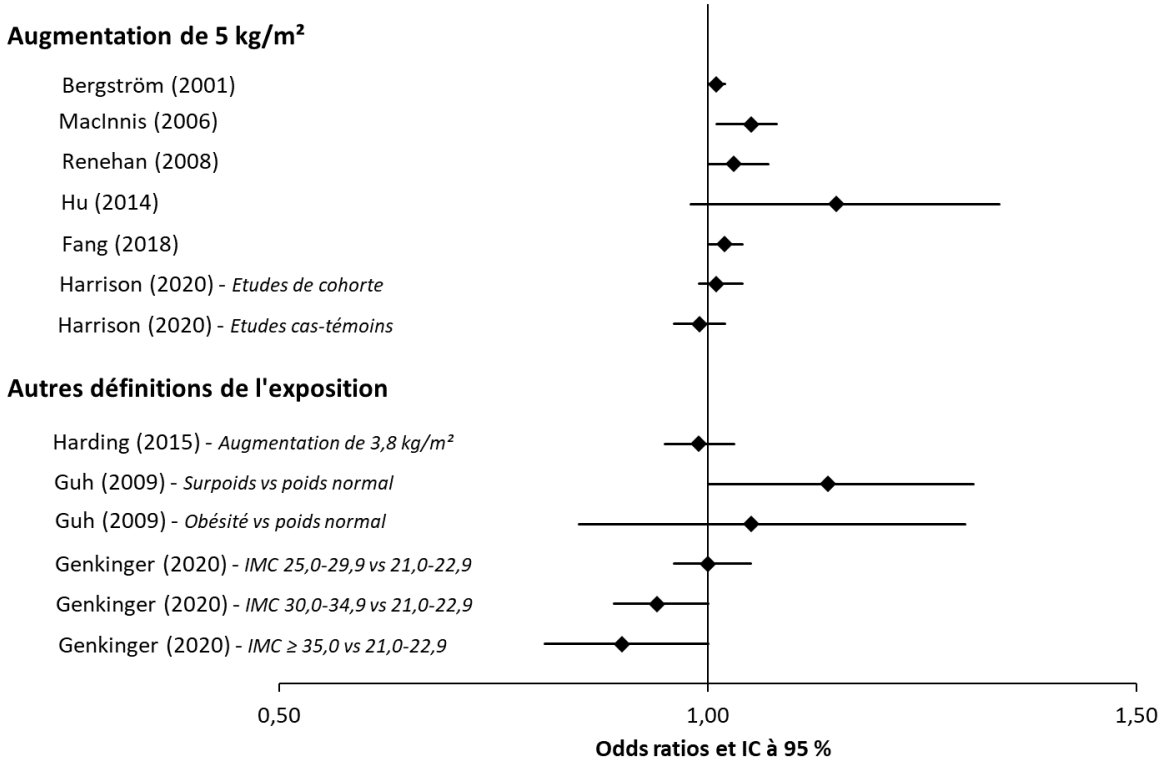

Figure 13. Représentation graphique des résultats des méta-analyses ayant étudié la relation entre l'indice de masse corporelle et le cancer de la prostate

La méta-analyse de Bergström a étudié la relation entre un excès de poids et le risque de cancer du sein, du côlon, de l'endomètre, du rein, de la vésicule biliaire et de la prostate (Bergström et al. 2001). Elle a inclus six études sur le cancer de la prostate, quatre études de cohorte et deux études cas-témoins en population générale, publiées entre 1988 et 1997. Une augmentation de 1 kg/m² de l'IMC était associée à un risque plus élevé de cancer de la prostate (meta-RR=1,01 ; [1,00-1,02]). D'autre part, par rapport à une corpulence normale, le surpoids et l'obésité étaient associés à un risque plus important de cancer de la prostate (respectivement, meta-RR=1,06 et meta-RR=1,12).

MacInnis *et al.* ont inclus 43 études dans leur méta-analyse (21 études de cohorte, 14 études cas-témoins en population générale, sept études cas-témoins en milieu hospitalier et une étude cas-témoins nichée) (MacInnis and English 2006). Les six études précédemment incluses dans celle de Bergström sont également incluses dans cette méta-analyse. Ils rapportaient une légère augmentation significative du risque de cancer de la prostate (meta-RR=1,05 ; [1,01-1,08]) associée à une

augmentation de l'IMC de 5 kg/m². En revanche, un IMC plus élevé n'était pas associé significativement au cancer de la prostate avancé (meta-RR=1,09 ; [0,99-1,21]). La stratification sur le schéma d'étude a montré une association positive entre l'IMC et le risque de cancer de la prostate pour les études de cohorte (meta-RR=1,06 ; [1,03-1,10]), mais pas pour les études cas-témoins (meta-RR=1,02 ; [0,96-1,09]).

La méta-analyse de Renehan a inclus 27 études (dont 26 études de cohorte et un essai), pour un total de 70 421 cas de cancer de la prostate (Renehan et al. 2008). Une augmentation de l'IMC de 5 kg/m² était associée à un risque plus important de cancer de la prostate (meta-RR=1,03 ; [1,00-1,07]). La stratification selon la population d'étude a montré une association positive significative seulement pour les études en Europe et en Australie (n=10, meta-RR=1,04 ; [1,01-1,07]), mais pas pour celles menées en Amérique du Nord (n=12, meta-RR=1,00 ; [0,96-1,03]) ni dans la région Asie-Pacifique (n=5 ; [0,95-1,39]).

Guh *et al.* ont inclus huit études de cohorte dans leur méta-analyse portant sur le risque de cancer de la prostate associé au surpoids ou à l'obésité (Guh et al. 2009). Dans cette méta-analyse, les risques relatifs ont été mesurés par les rapports des taux d'incidence (IRR) lorsque les données sur les personnes-temps étaient disponibles et par les rapports des proportions (RR-P) lorsque ces données n'étaient pas disponibles. Ainsi, sept études étaient incluses dans l'analyse des rapports des taux d'incidence et quatre dans celle des rapports de proportions. Dans cette étude, le surpoids était associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate (meta-RR(IRR)=1,14 ; [1,00-1,31] et meta-RR (RR-P)=1,32 ; [1,14-1,53]). En revanche, les résultats avec l'obésité différaient selon la disponibilité des données de personnes-temps (meta-RR(IRR)=1,05 ; [0,85-1,30] et meta-RR (RR-P)=1,17 ; [1,06-1,30]).

La méta-analyse de Discacciati a inclus 13 études de cohorte, dont neuf étaient déjà présentes dans la méta-analyse de Renehan (Discacciati et al. 2012). Ils ont observé qu'une hausse de l'IMC de 5 kg/m² était associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate avancé (meta-RR=1,09 ; [1,02-1,16]).

Hu *et al.* ont inclus 11 études dans leur méta-analyse (huit études de cohorte et trois études cas-témoins) (Hu et al. 2014), dont seule l'une d'entre elles a également été intégrée dans l'une des méta-analyses précédemment réalisées, celle de Renehan (Gong et al. 2006). Tandis qu'aucune association significative n'a été observée entre une augmentation de l'IMC de 5 kg/m² et le risque de cancer de la prostate (meta-RR=1,15 ; [0,98-1,34]), un risque plus important de cancer agressif a été mis en évidence (meta-RR=1,37 ; [1,19-1,57]). La stratification sur le schéma d'étude a suggéré une

association positive entre l'IMC et le risque de cancer de la prostate pour les études de cohorte (meta-RR=1,18 ; [1,00-1,39]), mais pas pour les études cas-témoins (meta-RR=0,99 ; [0,90-1,08]).

Harding *et al.* ont réalisé une analyse poolée incluant 11 études de cohorte australiennes (Harding et al. 2015b). Aucune association n'a été observée entre l'IMC et le cancer de la prostate dans cette étude (HR=0,99 ; [0,95-1,03]). La stratification sur le statut tabagique n'a pas révélé non plus d'association (HR=1,03 ; [0,96-1,09] chez les non-fumeurs, HR=0,97 ; [0,92-1,02] chez les anciens et actuels fumeurs).

La méta-analyse de Xie *et al.* a inclus 23 études (dont 22 études de cohorte et un essai) pour un total de 51 307 cas de cancer de la prostate (Xie et al. 2017). Une association positive a été observée entre une augmentation de l'IMC de 5 kg/m² et le cancer agressif (meta-RR=1,07 ; [1,03-1,12]).

Fang *et al.* ont inclus 43 études de cohorte dans leur méta-analyse, dont 15 sur le cancer localisé et 16 sur le cancer avancé (Fang et al. 2018). Cette méta-analyse réunit 144 687 cas de cancer de la prostate au total, dont 8 410 cas avancés. Ils ont montré qu'une augmentation de l'IMC de 5 kg/m² était associée à une hausse modeste du risque de cancer (meta-RR=1,02 ; [1,00-1,04]) et de cancer avancé (meta-RR=1,06 ; [1,00-1,12]).

La méta-analyse du WCRF a quant à elle inclus 23 études (21 études de cohorte, une étude cas-témoins et un essai) afin d'étudier le risque de cancer de la prostate agressif associé à une augmentation de l'IMC de 5 kg/m² et un risque plus important de cancer a été observé (méta-RR=1,08 ; [1,04-1,12]) (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018a).

Genkinger *et al.* ont réalisé une analyse poolée incluant 15 études (10 études de cohorte, une étude cas-témoins et quatre études réalisées à partir d'essais) (Genkinger et al. 2020). Des associations inverses à la limite de la significativité statistique ont été observées pour les classes les plus extrêmes (HR=0,94 ; [0,89-1,00] pour un IMC compris entre 30,0 et 34,9 kg/m² et HR=0,90 ; [0,81-1,00] pour un IMC supérieur ou égal à 35,0 kg/m²).

La méta-analyse incluant le plus grand nombre d'études a porté sur 53 études publiées entre 1988 et 2017 : 32 études de cohorte, 19 études cas-témoins et deux études issues d'essais (Harrison et al. 2020). Les études de cohorte ont été analysées séparément des études cas-témoins. Harrison *et al.* ont étudié la relation entre une augmentation de l'IMC de 5 kg/m² ainsi que le surpoids et l'obésité associés au risque de cancer de la prostate et agressif. La seule association observée concernait l'augmentation de l'IMC associée significativement à un risque légèrement plus important de cancer de la prostate agressif, seulement pour les études de cohorte (HR=1,06 ; [1,01-1,12]).

Parmi ces 12 méta-analyses, huit ont étudié l'agressivité du cancer de la prostate (Discacciati et al. 2012; Fang et al. 2018; Genkinger et al. 2020; Harrison et al. 2020; Hu et al. 2014; MacInnis and English 2006; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018a; Xie et al. 2017) et sept ont montré une hausse de 6 à 37 % du risque de cancer de la prostate agressif lié à une augmentation de l'IMC de 5 kg/m² (Discacciati et al. 2012; Fang et al. 2018; Harrison et al. 2020; Hu et al. 2014; MacInnis and English 2006; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018a; Xie et al. 2017) (**Figure 14**).

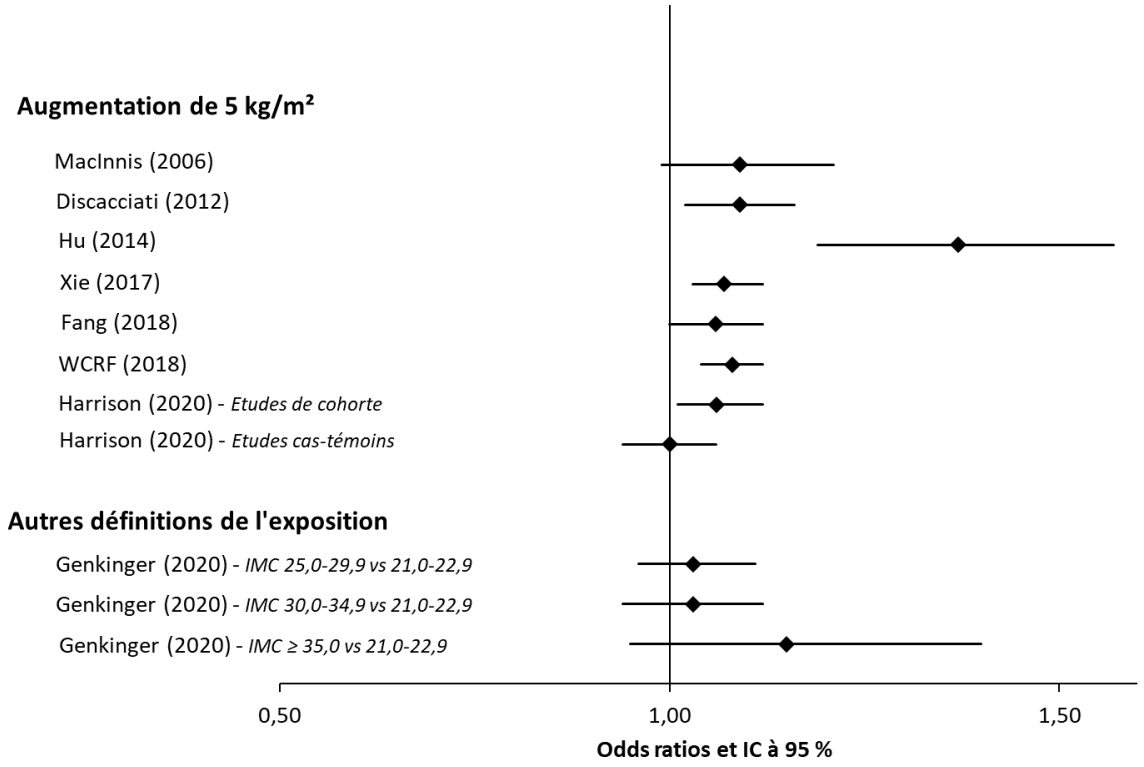

Figure 14. Représentation graphique des résultats des méta-analyses ayant étudié la relation entre l'indice de masse corporelle et le cancer agressif de la prostate

Plus récemment, une méta-analyse publiée en 2018, reprenant l'ensemble des 12 méta-analyses, a analysé de nouveau et de manière exhaustive les données des méta-analyses sur les associations entre l'IMC comme variable quantitative et le risque de 20 cancers spécifiques, dont le cancer de la prostate (Choi et al. 2018). Ils ont ainsi inclus 65 études dans leurs analyses et n'ont pas observé de relation significative entre l'IMC et le cancer de la prostate (RR=1,02 ; [1,00-1,05]).

Globalement, les résultats des méta-analyses observant des associations positives ont montré de faibles augmentations du risque de cancer de la prostate malgré une prévalence élevée de l'obésité et une incidence élevée du cancer de la prostate.

En 2018, un groupe d'experts du WCRF a également déterminé que le niveau de preuve était probable pour des associations positives entre la taille et le cancer de la prostate avancé et entre l'obésité mesurée par l'IMC et le cancer de la prostate avancé (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018a). En revanche, en 2016 un groupe de travail du CIRC a conclu que les preuves d'une association entre l'adiposité mesurée par l'IMC et la mortalité par cancer de la prostate étaient limitées ; l'agressivité du cancer de la prostate n'a pas été évaluée dans cette analyse (Lauby-Secretan et al. 2016).

Ainsi, des questions subsistent concernant le rôle de l'obésité mesurée par l'IMC sur le risque de cancer de la prostate. Par ailleurs, plusieurs études ont suggéré un manque de fiabilité de l'IMC pour quantifier l'adiposité (Flegal et al. 2009; Flegal 2010; Fleming and DeMets 1996; Rahman and Berenson 2010; Razak et al. 2007; Romero-Corral et al. 2008; Shah and Braverman 2012). L'une d'elle a comparé les résultats fournis par l'IMC et ceux de l'absorption biphotonique à rayons X, permettant de fournir des données précises sur la composition du corps (Shah and Braverman 2012). Les auteurs ont observé que 26 % des sujets sont classés comme obèses selon l'IMC alors que l'absorption biphotonique à rayons X révèle qu'ils seraient plutôt 64 %.

ii. Obésité abdominale et cancer de la prostate

A ce jour, le lien entre l'obésité abdominale et le risque de cancer de la prostate a été relativement peu étudié, comparativement à l'étude de l'obésité mesurée par l'IMC. Un total de 21 études épidémiologiques, 11 études de cohorte (Giovannucci et al. 1997; Hubbard et al. 2004; Lee et al. 2001b; MacInnis et al. 2003; Martin et al. 2009; Møller et al. 2015; Perez-Cornago et al. 2017; Pischon et al. 2008; Stevens et al. 2017; Su et al. 2011; Wallström et al. 2009) et 10 études cas-témoins (Baillargeon et al. 2006; Boehm et al. 2015; Dal Maso et al. 2004; Demark-Wahnefried et al. 1997; Dimitropoulou et al. 2011; Friedenreich et al. 2004; Gong et al. 2006; Hsing et al. 2000; Nemesure et al. 2012; Pichardo et al. 2018), ont été publiées avec des résultats divergents.

Parmi les études de cohorte, cinq ont été réalisées en Europe (Martin et al. 2009; Møller et al. 2015; Perez-Cornago et al. 2017; Pischon et al. 2008; Wallström et al. 2009), cinq aux Etats-Unis (Giovannucci et al. 1997; Hubbard et al. 2004; Lee et al. 2001b; Stevens et al. 2017; Su et al. 2011) et une en Australie (MacInnis et al. 2003). Le nombre de cas inclus variait entre 87 et 7 024 selon les études. Les mesures

anthropométriques ont été réalisées par les participants eux-mêmes dans trois études (Giovannucci et al. 1997; Lee et al. 2001b; Stevens et al. 2017) et par du personnel formé dans les autres études.

Parmi les études de cohorte, sept ont étudié à la fois le tour de taille et le rapport taille/hanche (Giovannucci et al. 1997; Hubbard et al. 2004; MacInnis et al. 2003; Martin et al. 2009; Perez-Cornago et al. 2017; Pischon et al. 2008; Wallström et al. 2009), trois ont étudié exclusivement le tour de taille (Lee et al. 2001b; Møller et al. 2015; Stevens et al. 2017) et une a étudié uniquement le rapport taille/hanche (Su et al. 2011). Le tour de taille n'était pas associé au cancer de la prostate dans la majorité des études (Giovannucci et al. 1997; Hubbard et al. 2004; Lee et al. 2001b; MacInnis et al. 2003; Martin et al. 2009; Pischon et al. 2008; Wallström et al. 2009), cependant quelques études ont suggéré une association inverse (Møller et al. 2015; Perez-Cornago et al. 2017; Stevens et al. 2017). Sept de ces études ont également étudié le cancer de la prostate agressif et ont suggéré une association positive (MacInnis et al. 2003; Møller et al. 2015; Perez-Cornago et al. 2017; Pischon et al. 2008; Stevens et al. 2017) ou n'ont pas observé d'association (Giovannucci et al. 1997; Wallström et al. 2009). La majorité des études de cohorte n'a pas rapporté d'association entre le rapport taille/hanche et le cancer de la prostate (Giovannucci et al. 1997; MacInnis et al. 2003; Martin et al. 2009; Perez-Cornago et al. 2017; Pischon et al. 2008; Wallström et al. 2009). Néanmoins, une étude a suggéré une association positive (Hubbard et al. 2004). Six études ont également pu étudier la relation entre le rapport taille/hanche et le cancer agressif, suggérant une absence d'association (Giovannucci et al. 1997; MacInnis et al. 2003; Wallström et al. 2009) ou une association positive (Perez-Cornago et al. 2017; Pischon et al. 2008; Su et al. 2011).

Parmi les études cas-témoins, sept ont été menées en Amérique du Nord (Baillargeon et al. 2006; Boehm et al. 2015; Demark-Wahnefried et al. 1997; Friedenreich et al. 2004; Gong et al. 2006; Nemesure et al. 2012; Pichardo et al. 2018), deux en Europe (Dal Maso et al. 2004; Dimitropoulou et al. 2011), et une en Chine (Hsing et al. 2000). Les mesures anthropométriques ont été réalisées par du personnel formé pour la majorité des études, à l'exception d'une étude où les mesures ont été effectuées par les participant eux-mêmes (Dimitropoulou et al. 2011). Parmi les études cas-témoins, huit ont étudié à la fois le tour de taille et le rapport taille/hanche (Boehm et al. 2015; Demark-Wahnefried et al. 1997; Dimitropoulou et al. 2011; Friedenreich et al. 2004; Gong et al. 2006; Hsing et al. 2000; Nemesure et al. 2012; Pichardo et al. 2018), une a étudié exclusivement le tour de taille (Baillargeon et al. 2006) et une a étudié uniquement le rapport taille/hanche (Dal Maso et al. 2004). La plupart des études n'a pas montré d'association entre le tour de taille et le cancer de la prostate (Baillargeon et al. 2006; Boehm et al. 2015; Dimitropoulou et al. 2011; Friedenreich et al. 2004; Gong et al. 2006; Hsing et al. 2000), néanmoins une étude a suggéré une association positive (Nemesure et al. 2012). Sept études ont également étudié l'agressivité du cancer de la prostate et n'ont pas observé

d'association (Baillargeon et al. 2006; Dimitropoulou et al. 2011; Nemesure et al. 2012; Pichardo et al. 2018) ou ont suggéré une association positive non significative (Boehm et al. 2015; Gong et al. 2006) voire négative (Hsing et al. 2000). La majorité des études de cohorte n'a pas rapporté d'association entre le rapport taille/hanche et le cancer de la prostate (Boehm et al. 2015; Dal Maso et al. 2004; Dimitropoulou et al. 2011; Friedenreich et al. 2004; Gong et al. 2006). Néanmoins, deux études ont suggéré une association positive (Hsing et al. 2000; Nemesure et al. 2012). Six études ont également pu étudier la relation entre le rapport taille/hanche et le cancer agressif, suggérant une absence d'association (Boehm et al. 2015; Dimitropoulou et al. 2011; Gong et al. 2006; Pichardo et al. 2018) ou une association positive (Hsing et al. 2000; Nemesure et al. 2012). Une étude a étudié la relation entre l'obésité abdominale et le risque de cancer de la prostate localisé seulement et n'a pas observé d'association, ni avec le tour de taille ni avec le rapport taille/hanche (Demark-Wahnefried et al. 1997).

La majorité de ces études épidémiologiques ayant étudié la relation entre l'obésité abdominale et le risque de cancer de la prostate ont été incluses dans quatre méta-analyses (**Tableau 3**).

Tableau 3. Description des méta-analyses étudiant l'association entre différents facteurs anthropométriques mesurant l'obésité abdominale et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année	**Mesure**	**Nombre d'études**	**Taille de l'échantillon**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
MacInnis, 2006	Tour de taille	9	6 361 cas	Augmentation de 10 cm	RR=1,03 [0,99-1,07]
	Rapport taille/hanches	7	Non précisé	Augmentation de 0,1 unité	RR=1,11 [0,95-1,30]
Harding, 2015	Tour de taille	11	2 866 cas	Augmentation de 1 écart-type (11 cm)	HR=0,99 [0,96-1,03]
	Rapport taille/hanches	11	2 866 cas	Augmentation de 1 écart-type (0,07 unité)	HR=0,98 [0,94-1,01]
WCRF, 2018	Tour de taille	4	1 781 cas avancés	Augmentation de 10 cm	RR=1,12 [1,04-1,21] pour les cancers avancés
	Rapport taille/hanches	4	1 781 cas avancés	Augmentation de 0,1 unité	RR=1,15 [1,03-1,28] pour les cancers avancés
Genkinger, 2020	Tour de taille	7	26 034 cas	Catégories : <90 cm (référence) ; 90-<100 ; 100-<110 ; ≥110	Pour la dernière catégorie : RR=0,95 [0,90-1,00] pour l'ensemble des cancers RR=1,16 [1,03-1,31] pour les cancers de haut grade
	Rapport taille/hanches	6	18 608 cas	Catégories : <0,90 (référence) ; 0,90-<0,95 ; 0,95-<1,00 ; ≥1,00	Pour la dernière catégorie : RR=1,04 [0,99-1,09] pour l'ensemble des cancers RR=1,14 [1,01-1,28] pour les cancers de haut grade

HR : Rapport de risques. IC : Intervalle de confiance. RR : Risque relatif. WCRF : Fonds mondial de recherche contre le cancer

Les méta-analyses sur l'association entre l'obésité abdominale et le cancer de la prostate ont rapporté des résultats discordants d'une méta-analyse à l'autre (Genkinger et al. 2020; Harding et al. 2015b; MacInnis and English 2006) (**Figure 15**).

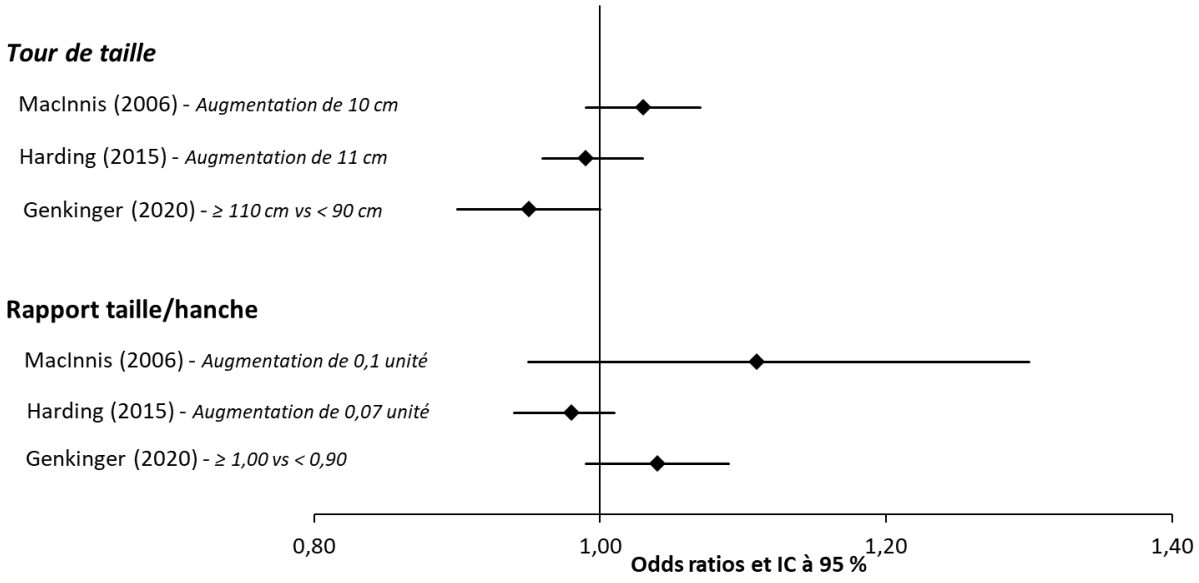

Figure 15. Représentation graphique des résultats des méta-analyses ayant étudié la relation entre les indicateurs d'obésité abdominale et le cancer de la prostate

La méta-analyse de MacInnis *et al.* a évalué l'obésité abdominale à travers les mesures du tour de taille et du rapport taille/hanche (MacInnis and English 2006). L'analyse du tour de taille a inclus neuf études (quatre études de cohorte et cinq études cas-témoins en population générale) et a montré une légère augmentation du risque de cancer de la prostate associée à une augmentation du tour de taille de 10 cm (meta-RR=1,03 ; [0,99-1,07]). L'analyse du rapport taille/hanche a concerné sept études dont trois études de cohorte, trois études cas-témoins en population générale et une étude cas-témoins en milieu hospitalier et a également montré une augmentation modeste mais non significative du risque de cancer de la prostate associé à une augmentation de 0,1 unité de ce rapport. L'analyse du tour de taille a également été stratifiée sur le schéma d'étude n'a pas montré d'association positive, ni pour les études de cohorte (meta-RR=1,03 ; [0,97-1,09]), ni pour les études cas-témoins (meta-RR=1,03 ; [0,99-1,07]).

Harding *et al.* ont inclus dans leur méta-analyse 11 études de cohorte disposant toutes de données concernant le tour de taille et le rapport taille/hanche (Harding et al. 2015b). Aucune association n'a été mise en évidence avec le tour de taille. En revanche, l'augmentation d'un écart-type (correspondant à 0,07 unité) du rapport taille/hanche était associée à une légère diminution du risque de cancer de la prostate (respectivement, meta-RR=0,98 ; [0,94-1,01] et meta-RR=0,95 ; [0,92 ; 0,99]). La stratification sur le statut tabagique n'a pas révélé d'association, ni pour le tour de taille (HR=1,03 ; [0,97-1,10] chez les non-fumeurs, HR=0,97 ; [0,93-1,02] chez les anciens et actuels fumeurs), ni pour

le rapport taille/hanche (HR=1,00 ; [0,94-1,07] chez les non-fumeurs, HR=0,96 ; [0,92-1,01] chez les anciens et actuels fumeurs).

La méta-analyse du WCRF, incluant quatre études, a évalué l'association entre l'obésité abdominale et le risque de cancer de la prostate agressif (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018a). Une augmentation de 10 cm du tour de taille était associée à une augmentation significative de cancer de la prostate agressif (meta-RR=1,12 ; [1,04-1,21]). De même, une augmentation du rapport taille/hanche de 0,1 unité était significativement associée à un risque accru de cancer agressif (meta-RR=1,15 ; [1,03-1,28]).

Genkinger *et al.* ont inclus sept études dans l'analyse du tour de taille, et six études pour l'analyse du rapport taille/hanche (Genkinger et al. 2020). Ils ont évalué le risque de cancer de la prostate associé à ces différents indicateurs, en fonction de l'agressivité de la tumeur. Cette méta-analyse rapportait des associations inverses entre un tour de taille supérieur ou égal à 110 cm, par rapport aux hommes ayant un tour de taille inférieur à 90 cm, et le cancer de la prostate (meta-RR=0,95 ; [0,90-1,00]). A l'inverse, les hommes de cette catégorie avaient un risque significativement plus élevé d'avoir un cancer de la prostate agressif (meta-RR=1,16 ; [1,03-1,31]). Une augmentation du rapport taille/hanche était quant à elle associée à un surrisque de cancer de la prostate (meta-RR=1,04 ; [0,99 ; 1,09]) et de cancer agressif (meta-RR=1,14 ; [1,01-1,28]).

Parmi ces méta-analyses, deux ont étudié l'agressivité du cancer de la prostate (Genkinger et al. 2020; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018a) et ont montré un risque plus élevé de cancer de la prostate agressif lié à une augmentation du tour de taille ou du rapport taille/hanche (**Figure 16**).

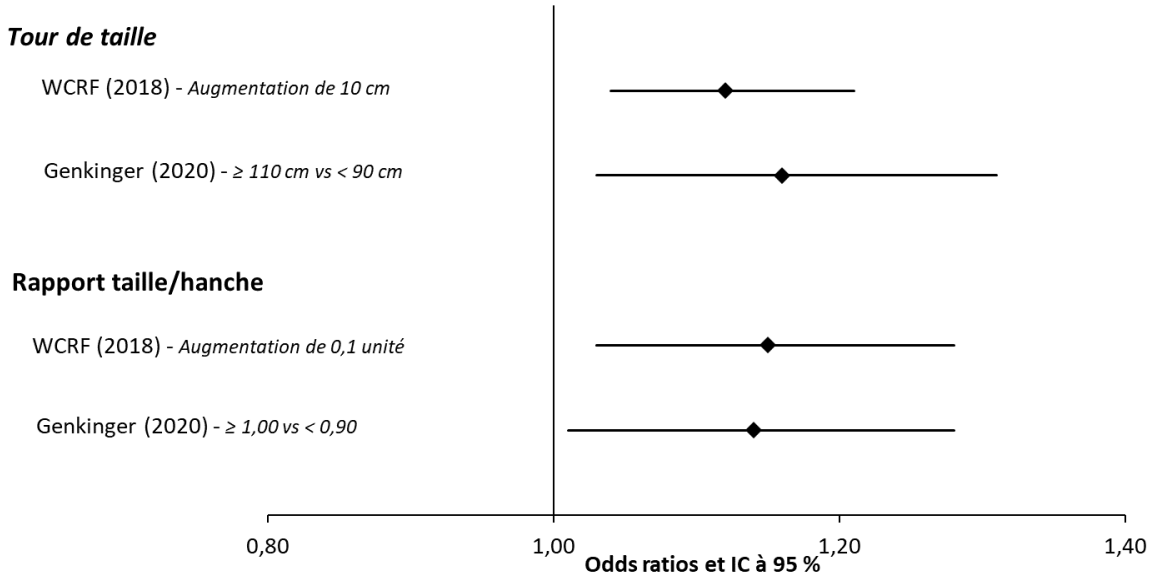

Figure 16. Représentation graphique des résultats des méta-analyses ayant étudié la relation entre les indicateurs d'obésité abdominale et le cancer agressif de la prostate

iii. Taille et cancer de la prostate

Comme pour l'IMC, une importante littérature existe sur la relation entre la taille à l'âge adulte et le risque de cancer de la prostate. En effet, une centaine d'études a été publiée sur ce sujet. La majorité des études a observé une association positive entre une taille élevée et le cancer de la prostate. Néanmoins, certaines études ont suggéré une absence d'association, et d'autres, beaucoup moins nombreuses, une relation inverse entre une grande taille et le risque de cancer de la prostate. Quelques études ont également pu étudier la relation entre la taille à l'âge adulte et le cancer agressif de la prostate et la majorité d'entre elles a observé une association positive (Ahn et al. 2009; Giovannucci et al. 1997; Littman et al. 2007; Lophatananon et al. 2017; Minami et al. 2008; Möller et al. 2016; Møller et al. 2015; Perez-Cornago et al. 2017; Schuurman et al. 2000).

La majorité des études publiées sur l'association entre la taille à l'âge adulte et l'incidence de cancer de la prostate ont été incluses dans des méta-analyses. Ainsi, cinq méta-analyses ont été réalisées sur cette association (**Tableau 4**) incluant un total de 87 études : 48 études de cohorte, 35 études cas-témoins et quatre études réalisées à partir de trois essais cliniques.

Tableau 4. Description des méta-analyses sur l'association entre la taille à l'âge adulte et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année	**Nombre d'études**	**Taille de l'échantillon**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
MacInnis, 2006	39 études	60 995 cas	Augmentation de 10 cm	RR=1,05 [1,02-1,09] pour l'ensemble des cancers RR=1,09 [0,99-1,21] pour les cancers avancés
Zuccolo, 2008	58 études	68 133 cas	Augmentation de 10 cm	RR=1,06 [1,03-1,09]
Khankari, 2016	27 études	Non indiqué	Augmentation de 10 cm	RR=1,07 [1,05-1,10] pour l'ensemble des cancers RR=1,05 [0,98-1,13] pour les cancers agressifs
WCRF, 2018	34 études	79 387 cas	Augmentation de 5 cm	RR=1,04 [1,03-1,05] pour l'ensemble des cancers RR=1,04 [1,02-1,06] pour les cancers avancés
Genkinger, 2020	15 études	51 734 cas 9 489 cas agressifs	Augmentation de 5 cm	HR=1,01 [1,00-1,01] pour l'ensemble des cancers HR=1,02 [1,00-1,04] pour les cancers de haut grade

HR : Rapport de risques. IC : Intervalle de confiance. RR : Risque relatif. WCRF : Fonds mondial de recherche contre le cancer

Trois des méta-analyses réalisées sur l'association entre la taille à l'âge adulte et le risque de cancer de la prostate ont rapporté une augmentation de 5 à 7 % du risque de cancer de la prostate associée à une augmentation de la taille de 10 cm (Khankari et al. 2016; MacInnis and English 2006; Zuccolo et al. 2008). Une autre a observé une augmentation de 4 % du risque de cancer pour une hausse de la taille de 5 cm (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018a).

MacInnis *et al.* ont inclus 39 études dans leur méta-analyse (20 études de cohorte, 13 études cas-témoins en population générale, cinq études cas-témoins en milieu hospitalier et une étude cas-témoins nichée) (MacInnis and English 2006). Ils rapportaient une augmentation significative du risque de cancer de la prostate (meta-RR=1,05 ; [1,02-1,09]) associée à une augmentation de la taille de 10 cm. Parmi ces études, huit ont étudié l'agressivité du cancer de la prostate mais n'ont pas montré d'association significative entre la taille et le risque de cancer localisé (meta-RR=1,06 ; [1,00-1,12]) ou avancé (meta-RR=1,09 ; [0,99-1,21]). La stratification sur le schéma d'étude a montré une association positive entre la taille et le risque de cancer de la prostate pour les études de cohorte (meta-RR=1,09 ; [1,08-1,11]), mais pas pour les études cas-témoins (meta-RR=1,00 ; [0,93-1,07]).

La méta-analyse de Zuccolo a inclus 58 études (31 études de cohorte et 27 études cas-témoins) dont 36 études précédemment incluses dans celle de MacInnis (Zuccolo et al. 2008). Une augmentation de la taille de 10 cm était associée à un risque plus important de cancer de la prostate (meta-RR=1,06 ; [1,03-1,09]). Dans cette méta-analyse, les études cas-témoins ont été classées en fonction de la sélection des témoins : "étude cas-témoins même population" lorsque les témoins échantillonnés étaient tels qu'ils seraient devenus des cas s'ils avaient développé la maladie, et "population non identique" sinon. La stratification sur le schéma d'étude a suggéré une association positive pour les études de cohorte (meta-RR=1,09 ; [1,06-1,12]), mais pas pour les études cas-témoins de même population (meta-RR=1,03 ; [0,97-1,10]) ou de population différente (meta-RR=0,98 ; [0,86-1,10]). Parmi les 31 études de cohorte incluses dans cette méta-analyse, 13 ont étudié l'agressivité du cancer de la prostate et une association positive a été observée (meta-RR=1,12 ; [1,05-1,19]).

Khankari *et al.* ont inclus 27 études dans leur méta-analyse, dont 24 études de cohorte, une étude cas-témoins et deux études réalisées à partir d'essais (Khankari et al. 2016). Un risque plus important de cancer a été mis en évidence pour une taille plus élevée (meta-RR=1,07 ; [1,05-1,10]). Parmi ces 27 études, 12 ont également étudié l'agressivité du cancer et une association positive à la limite de la significativité statistique a été suggérée (meta-RR=1,05 ; [0,98-1,13]).

La méta-analyse du WCRF a quant à elle inclus 34 études, parmi lesquelles 32 études de cohorte et deux études issues d'essais, afin d'étudier le risque de cancer de la prostate associé à une augmentation de 5 cm de la taille à l'âge adulte. Une association positive a été observée (méta-RR=1,04 ; [1,03-1,05]) (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018a).

Genkinger *et al.* ont réalisé une analyse poolée incluant 15 études dont 10 études de cohorte, une étude cas-témoins et quatre études issues d'essais (Genkinger et al. 2020). Dans cette étude, de légères associations positives ont été observées entre une augmentation de 5 cm de la taille à l'âge adulte et le cancer de la prostate et le cancer agressif (respectivement, HR=1,01 ; [1,00-1,01] et HR=1,02 ; [1,00-1,04]).

Outre ces méta-analyses, une étude de randomisation mendélienne a été réalisée et a suggéré que des facteurs environnementaux pourraient être plus importants que les facteurs génétiques dans les associations entre la taille, l'IMC et le cancer de la prostate (Davies et al. 2015).

iv. Gain de poids au cours de la vie et cancer de la prostate

Compte tenu de la longue période d'induction de la cancérogenèse, l'influence des changements de poids ou de l'obésité sur le risque de cancer pourrait varier tout au long de la vie adulte. C'est pour cela que de nombreuses études ont étudié l'obésité en utilisant des mesures ponctuelles de l'IMC : IMC à un âge donné, IMC entre deux âges, gain de poids au cours d'une période, sans une vision globale de l'évolution de l'IMC tout au long de la vie adulte. Un total de 16 études de cohorte (Bassett et al. 2012; Cerhan et al. 1997; Chamberlain et al. 2011; Discacciati et al. 2011; Giovannucci et al. 1997; Graff et al. 2018; Hernandez et al. 2009; Jonsson et al. 2003; Kelly et al. 2017; Littman et al. 2007; Möller et al. 2016; Putnam et al. 2000; Rapp et al. 2007; Rodriguez et al. 2007; Schuurman et al. 2000; Wright et al. 2007) et huit études cas-témoins (Dal Maso et al. 2004; Friedenreich et al. 2004; Giles et al. 2003; Hsing et al. 2000; Key et al. 1997; Möller et al. 2013; Mori et al. 2011; Pichardo et al. 2018) ont été réalisées afin d'étudier le rôle de l'IMC à différents âges ou du gain de gain de poids au cours de la vie et ont montré des résultats inconsistants d'une étude à l'autre.

Parmi les études de cohorte, 10 ont été réalisées aux Etats-Unis (Cerhan et al. 1997; Giovannucci et al. 1997; Graff et al. 2018; Hernandez et al. 2009; Kelly et al. 2017; Littman et al. 2007; Möller et al. 2016; Putnam et al. 2000; Rodriguez et al. 2007; Wright et al. 2007), cinq en Europe (Chamberlain et al. 2011; Discacciati et al. 2011; Jonsson et al. 2003; Rapp et al. 2007; Schuurman et al. 2000) et une en Australie (Bassett et al. 2012). Le nombre de cas inclus variait entre 71 et 9 986 selon les études. Les mesures du poids et de la taille ont été réalisées par du personnel formé dans deux études (Chamberlain et al. 2011; Rapp et al. 2007) et ont été déclarées par les participants eux-mêmes dans les autres études. Parmi les études de cohorte, sept ont étudié à la fois l'IMC à un âge donné et le gain de poids à l'âge adulte (Bassett et al. 2012; Cerhan et al. 1997; Hernandez et al. 2009; Jonsson et al. 2003; Littman et al. 2007; Schuurman et al. 2000; Wright et al. 2007), cinq ont étudié exclusivement l'IMC à un âge donné (Discacciati et al. 2011; Giovannucci et al. 1997; Graff et al. 2018; Kelly et al. 2017; Möller et al. 2016) et quatre ont étudié uniquement le gain de poids (Chamberlain et al. 2011; Putnam et al. 2000; Rapp et al. 2007; Rodriguez et al. 2007). L'IMC au début de l'adulte (entre 18 et 30 ans) n'était pas associé au cancer de la prostate dans la majorité des études (Bassett et al. 2012; Cerhan et al. 1997; Giovannucci et al. 1997; Jonsson et al. 2003; Kelly et al. 2017; Littman et al. 2007), cependant quelques études ont suggéré une association inverse (Graff et al. 2018; Hernandez et al. 2009; Möller et al. 2016; Wright et al. 2007) et une autre a suggéré une relation positive (Schuurman et al. 2000). Neuf de ces études ont également étudié le cancer de la prostate agressif et ont montré des résultats discordants, certaines n'ont pas observé d'association (Hernandez et al. 2009; Kelly et al. 2017; Möller et al. 2016; Schuurman et al. 2000), d'autres ont suggéré une association positive (Bassett et al. 2012; Littman et

al. 2007; Wright et al. 2007) et quelques-unes une association inverse (Discacciati et al. 2011; Giovannucci et al. 1997). Parmi les études ayant étudié l'IMC à un âge plus avancé (de 40 à 50 ans), trois n'ont pas observé d'association avec le risque de cancer de la prostate (Cerhan et al. 1997; Jonsson et al. 2003; Littman et al. 2007) et une a suggéré une association inverse (Kelly et al. 2017). Deux de ces études ont également étudié le risque de cancer agressif et n'ont pas mis en évidence d'association avec un IMC élevé entre 40 et 50 ans (Kelly et al. 2017; Littman et al. 2007). La majorité des études de cohorte n'a pas rapporté d'association entre un gain de poids et le cancer de la prostate (Bassett et al. 2012; Cerhan et al. 1997; Chamberlain et al. 2011; Hernandez et al. 2009; Jonsson et al. 2003; Putnam et al. 2000). Néanmoins, quatre études ont suggéré une association inverse (Littman et al. 2007; Rapp et al. 2007; Rodriguez et al. 2007; Schuurman et al. 2000) et une étude une association positive (Wright et al. 2007). Sept de ces études ont également pu étudier la relation entre le gain de poids à l'âge adulte et le cancer agressif, et ont observé une absence d'association (Chamberlain et al. 2011; Littman et al. 2007; Schuurman et al. 2000; Wright et al. 2007) ou ont suggéré une association positive (Bassett et al. 2012; Hernandez et al. 2009) ou négative (Rodriguez et al. 2007).

Parmi les études cas-témoins, trois ont été menées en Europe (Dal Maso et al. 2004; Key et al. 1997; Möller et al. 2013), deux en Amérique du Nord (Friedenreich et al. 2004; Pichardo et al. 2018), deux en Asie (Hsing et al. 2000; Mori et al. 2011) et une en Australie (Giles et al. 2003). Cette dernière est la plus grande étude cas-témoins, elle a inclus 1 476 cas et 1 409 témoins. Le poids et la taille ont été déclarés par les participants dans toutes les études. Parmi les études cas-témoins, deux ont étudié à la fois l'IMC à un âge donné et le gain de poids à l'âge adulte (Friedenreich et al. 2004; Mori et al. 2011) et six ont étudié exclusivement l'IMC à un âge donné (Dal Maso et al. 2004; Giles et al. 2003; Hsing et al. 2000; Key et al. 1997; Möller et al. 2013; Pichardo et al. 2018). La plupart des études n'a pas montré d'association entre l'IMC au début de l'âge adulte et le risque de cancer de la prostate (Friedenreich et al. 2004; Giles et al. 2003; Mori et al. 2011) ou une association positive (Dal Maso et al. 2004; Hsing et al. 2000; Key et al. 1997), et une étude a suggéré une association inverse (Möller et al. 2013). Deux études ont également étudié l'agressivité du cancer de la prostate, l'une a observé une relation positive (Dal Maso et al. 2004) et l'autre a suggéré une association inverse (Möller et al. 2013). Seules trois études ont également étudié la relation entre l'IMC après 40 ans et le risque de cancer de la prostate, deux n'ont pas montré d'association (Hsing et al. 2000; Möller et al. 2013) et une a suggéré une association positive (Key et al. 1997). Le risque de cancer de la prostate agressif a été étudié par une seule étude qui n'a pas montré d'association avec l'IMC après 40 ans (Möller et al. 2013). Enfin, une étude a étudié l'IMC deux ans et 10 ans avant l'inclusion, en stratifiant sur l'origine ethnique (Pichardo et al. 2018). Les auteurs ont observé une association inverse pour l'IMC deux ans avant

l'inclusion chez les Afro-Américains et une relation positive pour l'IMC 10 ans avant l'inclusion chez les Caucasiens. Parmi les deux études ayant également étudié le gain de poids à l'âge adulte, une n'a pas montré d'association (Friedenreich et al. 2004) et l'autre a observé une association positive (Mori et al. 2011) avec le risque de cancer de la prostate.

La majorité de ces études épidémiologiques sur le gain de poids à l'âge adulte ont été incluses dans trois méta-analyses (**Tableau 5**).

Tableau 5. Description des méta-analyses étudiant l'association entre un gain de poids à l'âge adulte ou l'IMC à différents âges et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année	**Mesure**	**Nombre d'études**	**Taille de l'échantillon**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Keum, 2015	Gain de poids à l'âge adulte	4 études	6 882 cas 1 094 cas avancés	Augmentation de 5 kg	RR=0,98 [0,94-1,02] pour l'ensemble des cancers RR=1,04 [0,99-1,09] pour les cancers avancés
		8 études	19 377 cas 2 843 cas avancés	Catégorie haute *vs* catégorie basse	RR=0,98 [0,91-1,06] pour l'ensemble des cancers RR=1,06 [0,92-1,21] pour les cancers avancés
Chen, 2016	Gain de poids à l'âge adulte	9 études	22 338 cas	Catégorie haute *vs* catégorie basse	RR=1,01 [0,94-1,08] pour l'ensemble des cancers RR=1,13 [1,00-1,28] pour les cancers agressifs
Genkinger, 2020	IMC entre 18 et 21 ans	11 études	38 491 cas	(1) < 18,5 kg/m² (2) 18,5-20,9 kg/m² (3) 21,0-22,9 kg/m² (référence) (4) 23,0-24,9 kg/m² (5) ≥ 25 kg/m²	Pour l'ensemble des cancers : (1) *vs* (3) : RR=0,97 [0,93-1,01] (2) *vs* (3) : RR=1,00 [0,97-1,03] (4) *vs* (3) : RR=0,98 [0,95-1,01] (5) *vs* (3) : RR=0,94 [0,90-0,98] Pour les cancers de haut grade : (1) *vs* (3) : RR=0,98 [0,89-1,07] (2) *vs* (3) : RR=0,94 [0,87-1,01] (4) *vs* (3) : RR=0,98 [0,89-1,09] (5) *vs* (3) : RR=0,95 [0,88-1,03]
	Changement d'IMC entre 18-21 ans et l'inclusion	11 études	38 491 cas	(1) < 25 vers < 30 kg/m² (référence) (2) ≥ 25 vers < 30 kg/m² (3) < 25 vers ≥ 30 kg/m² (4) ≥ 25 vers ≥ 30 kg/m²	Pour l'ensemble des cancers : (2) *vs* (1) : RR=0,96 [0,92-1,01] (3) *vs* (1) : RR=0,94 [0,91-0,97] (4) *vs* (1) : RR=0,90 [0,83-0,97] Pour les cancers de haut grade : (2) *vs* (1) : RR=1,00 [0,91-1,09] (3) *vs* (1) : RR=1,04 [0,94-1,16] (4) *vs* (1) : RR=0,97 [0,87-1,08]
	Changement d'IMC absolu entre 18-21 ans et l'inclusion	11 études	38 491 cas	(1) Perte > 2 kg/m² (2) Stable ± 2 kg/m² (référence) (3) Gain 2-<5 kg/m² (4) Gain 5-<10 kg/m² (5) Gain ≥ 10 kg/m²	Pour l'ensemble des cancers : (1) *vs* (2) : RR=1,00 [0,90-1,11] (3) *vs* (2) : RR=1,03 [1,00-1,07] (4) *vs* (2) : RR=0,99 [0,94-1,04] (5) *vs* (2) : RR=0,95 [0,91-1,00] Pour les cancers de haut grade : (1) *vs* (2) : RR=1,07 [0,91-1,25] (3) *vs* (2) : RR=1,01 [0,93-1,09] (4) *vs* (2) : RR=1,03 [0,96-1,11] (5) *vs* (2) : RR=1,04 [0,93-1,16]

IC : Intervalle de confiance. IMC : Indice de masse corporelle. RR : Risque relatif.

La méta-analyse de Keum *et al.* a évalué le gain de poids à l'âge adulte (Keum et al. 2015). L'analyse dose-réponse a inclus quatre études précédemment énumérées (Bassett et al. 2012; Chamberlain et al. 2011; Littman et al. 2007; Rodriguez et al. 2007) et n'a pas mis en évidence un risque plus important de cancer de la prostate associé à une augmentation du poids de 5 kg (meta-RR=0,98 ; [0,94-1,02]). Une légère association positive non significative a été observée pour les cancers avancés (meta-RR=1,04 ; [0,99-1,09]). L'analyse de la comparaison des catégories haute et basse du gain de poids a inclus huit études parmi celles précédemment citées (Bassett et al. 2012; Chamberlain et al. 2011; Giovannucci et al. 1997; Hernandez et al. 2009; Jonsson et al. 2003; Littman et al. 2007; Rodriguez et al. 2007; Wright et al. 2007) et n'a pas permis non plus d'observer une association avec le risque de cancer de la prostate.

Chen *et al.* ont inclus dans leur méta-analyse neuf études précédemment énumérées (Bassett et al. 2012; Friedenreich et al. 2004; Giovannucci et al. 1997; Hernandez et al. 2009; Jonsson et al. 2003; Littman et al. 2007; Möller et al. 2013; Mori et al. 2011; Wright et al. 2007) sur le gain de poids à l'âge adulte (Chen et al. 2016b). Aucune association n'a été mise en évidence pour la comparaison des catégories haute et basse du gain de poids et le risque de cancer de la prostate (meta-RR=1,01 ; [0,94-1,08]). Une légère association positive non significative a été néanmoins observée pour les cancers agressifs (meta-RR=1,13 ; [1,00-1,28]).

L'étude de Genkinger *et al.* a inclus 11 études de cohorte (Genkinger et al. 2020). L'étude de l'IMC au début de l'âge adulte (entre 18 et 21 ans) a montré de légères associations inverses avec le risque de cancer de la prostate pour la catégorie la plus élevée (≥ 25 kg/m²) par rapport à la catégorie de référence (21,0-22,9 kg/m²) (meta-RR=0,94 ; [0,90-0,98]). Ils ont également exploré le rôle du changement d'IMC entre le début de l'âge adulte et l'inclusion dans l'étude dans le risque de survenue de cancer et ont également observé de légères associations inverses pour le cancer de la prostate. En effet, l'obésité à l'inclusion était associée à un risque plus faible de cancer pour ceux qui avaient un IMC normal entre 18 et 21 ans (meta-RR=0,94 ; [0,91-0,97]). De même, ceux qui étaient en surpoids ou obèses au début de l'âge adulte et obèses à l'inclusion avaient également un risque plus faible de cancer (meta-RR=0,91 ; [0,87-0,95]).

v. Analyse de trajectoires de poids ou d'IMC et cancer de la prostate

L'étude de l'IMC à un âge ou un moment donné ou au cours d'une période pourrait être insuffisante pour saisir la période la plus pertinente du cancer de la prostate. L'étude des trajectoires d'IMC a alors été suggérée et jugée plus appropriée afin d'étudier les changements de poids au cours de la vie (Zheng et al. 2013). Seules quatre études de cohorte, toutes réalisées aux Etats-Unis, ont exploré le rôle des trajectoires de poids ou d'IMC sur le risque de survenue de cancer de la prostate. L'ensemble de ces études est décrit dans le **Tableau 6**.

Tableau 6. Description des études sur l'analyse de trajectoires et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Song, 2016, Etats-Unis	Etude de cohorte Professionnels de santé	694 cas avancés	Déclaré par le participant	Taille, origine ethnique, nombre d'années de tabagisme, antécédents familiaux de cancer, consommation de multivitamines, utilisation régulière d'aspirine ou d'AINS, antécédents d'examen physique, test PSA, activité physique, consommation d'alcool et score alimentaire AHEI	Silhouettes	(1) Maigre stable (référence) (2) Maigre puis gain de poids modéré (3) Maigre puis gain de poids important (4) Poids moyen constant (5) Poids important stable ou prise de poids ensuite	Cancer de la prostate avancé : (2) *vs* (1) : RR=1,16 [0,91-1,47] (3) *vs* (1) : RR=0,97 [0,78-1,21] (4) *vs* (1) : RR=1,00 [0,76-1,32] (5) *vs* (1) : RR=0,67 [0,47-0,95]
Kelly, 2017, Etats-Unis	Etude de cohorte à partir d'un essai	7 822 cas 3 078 cas agressifs	Déclaré par le participant	Bras de dépistage, antécédents familiaux de cancer de la prostate, origine ethnique, centre d'étude, niveau d'éducation, statut marital, statut tabagique, diabète, infarctus du myocarde et antécédents de PSA au cours des trois années précédant l'inscription	IMC	(1) IMC normal stable (référence) (2) IMC normal vers surpoids (3) IMC normal vers obésité (4) Surpoids stable (5) Surpoids vers obésité	Ensemble des cancers : (2) *vs* (1) : HR=0,96 [0,91-1,01] (3) *vs* (1) : HR=0,98 [0,89-1,08] (4) *vs* (1) : HR=0,91 [0,83-0,99] (5) *vs* (1) : HR=0,79 [0,67-0,93] Cancers agressifs : (2) *vs* (1) : HR=0,96 [0,89-1,05] (3) *vs* (1) : HR=1,14 [0,98-1,32] (4) *vs* (1) : HR=1,02 [0,89-1,17] (5) *vs* (1) : HR=0,95 [0,74-1,22]
Kelly, 2018, Etats-Unis	Etude de cohorte	16 896 cas 2 185 cas agressifs	Déclaré par le participant	Age, origine ethnique, statut tabagique, antécédents familiaux de cancer de la prostate, diabète, infarctus du myocarde et état de résidence.	IMC	(1) IMC normal stable (référence) (2) IMC normal vers surpoids (3) IMC normal vers obésité (4) Surpoids stable (5) Surpoids vers obésité	Ensemble des cancers : (2) *vs* (1) : HR=0,99 [0,96-1,02] (3) *vs* (1) : HR=0,88 [0,82-0,93] (4) *vs* (1) : HR=0,90 [0,84-0,97] (5) *vs* (1) : HR=0,77 [0,67-0,89] Cancers agressifs : (2) *vs* (1) : HR=1,04 [0,95-1,14] (3) *vs* (1) : HR=0,92 [0,77-1,10] (4) *vs* (1) : HR=1,14 [0,94-1,38] (5) *vs* (1) : HR=0,74 [0,50-1,08]

Tableau 6 (suite). Description des études sur l'analyse de trajectoires et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Wang, 2018, Etats-Unis	Etude de cohorte	714 cas 88 cas agressifs	Mesuré	Origine ethnique, statut tabagique, taux de PSA, antécédents familiaux de cancer de la prostate, antécédents d'hypertension, de maladie prostatique bénigne, de diabète, de maladie rénale chronique, d'infarctus du myocarde, médicaments à base d'aspirine, de statine, d'insuline, de finastéride à l'inclusion et nombre de tests PSA pendant la période d'étude.	IMC	(1) IMC normal stable (référence) (2) IMC normal vers obésité (3) Obésité vers IMC normal (4) Obésité croissante	Ensemble des cancers : (2) *vs* (1) : HR=1,76 [1,25-2,48] (3) *vs* (1) : HR=1,17 [0,94-1,47] (4) *vs* (1) : HR=3,72 [1,60-8,66] Cancers agressifs : (2) *vs* (1) : HR=2,88 [1,02-9,05] (3) *vs* (1) : HR=0,95 [0,45-2,20] (4) *vs* (1) : HR=4,33 [1,52-7,74]

AHEI : Alternate Healthy Eating Index. AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens. IMC : Indice de masse corporelle. HR : Rapport de risques. IC : Intervalle de confiance. PSA : Antigène spécifique de la prostate. RR : Risque relatif.

L'étude de Song *et al.* est une étude de cohorte qui a inclus 73 581 femmes et 32 632 hommes issus des cohortes Nurses' Health Study et Health Professionals Follow-Up Study (Song et al. 2016). Les sujets inclus dans cette étude étaient donc tous des professionnels de santé. Le risque de différents cancers a été évalué, dont le cancer de la prostate. Dans cette population, 694 cas avancés de cancer de la prostate ont été recensés. L'exposition mesurée était les trajectoires de silhouettes (Stunkard et al. 1983), de l'âge de 5 ans jusqu'à 60 ans, recueillies grâce à un questionnaire. Cinq trajectoires ont été identifiées : 16 % des hommes étaient maigres et le sont restés ; 18 % étaient maigres et ont connu un gain de poids modéré ; 38 % étaient maigres et ont connu un gain de poids important ; 15% avaient un poids moyen et l'ont conservé ; et 13 % avaient un poids important resté stable ou ont connu un gain de poids. Les résultats ont montré que les hommes maigres connaissant par la suite une prise de poids modérée avaient une légère augmentation du risque de cancer de la prostate avancé, en comparaison avec ceux restant maigres. A l'inverse, les hommes ayant un poids important au début de l'étude avaient une diminution significative de risque de cancer de la prostate avancé. Song *et al.* ont également étudié la relation entre les trajectoires et le risque de cancer, en stratifiant sur le statut tabagique et ont observé une augmentation du risque de cancer de la prostate avancé chez les non-fumeurs, en comparaison avec les anciens ou actuels fumeurs. Dans cette étude, le risque de cancer de la prostate dans son ensemble, sans distinction de l'agressivité, n'a pas été étudié.

Kelly *et al.* ont réalisé deux études de cohorte sur la relation entre les trajectoires d'IMC et le risque de cancer de la prostate (Kelly et al. 2017, 2018).

La première étude est issue d'un essai randomisé, et a inclus 69 873 hommes de 55 à 74 ans. Parmi ces hommes, 7 822 ont développé un cancer de la prostate dont 3 078 étaient agressifs. A l'inclusion dans l'étude, les participants ont déclaré leur taille et leur poids actuels, ainsi qu'à l'âge de 20 ans et 50 ans. Cinq trajectoires d'IMC ont été identifiées : 33 % des hommes de l'étude ont maintenu un IMC normal ; 47 % avaient un IMC normal évoluant vers un surpoids ensuite ; 7 % avaient un IMC normal et sont devenus obèses ; 10 % sont restés en surpoids ; et 3 % étaient de corpulence normale et sont devenus obèses. Aucune association n'a été observée pour le cancer de la prostate agressif ou non agressif. Le risque total de cancer de la prostate a montré de légères associations inverses chez les hommes qui étaient en surpoids à l'âge de 20 ans et qui sont restés en surpoids ou sont devenus obèses.

La seconde étude est basée sur la cohorte prospective National Institutes of Health-American Association of Retired Persons (NIH-AARP) Diet and Health. Elle a inclus 153 730 hommes, parmi lesquels 16 896 cas de cancer de la prostate incidents et 630 cas mortels ont été identifiés. A l'inclusion, les hommes ont déclaré leur taille et leur poids actuels ainsi que leur poids à 18 ans et à 35 ans.

L’analyse de trajectoire a mis en évidence cinq trajectoires : 45 % des hommes de l’étude ont maintenu un IMC normal ; 39 % avaient un IMC normal évoluant vers un surpoids ensuite ; 9 % avaient un IMC normal et sont devenus obèses ; 6 % sont restés en surpoids ; et 2 % étaient de corpulence normale et sont devenus obèses. Les résultats montraient de légères associations inverses pour le risque total de cancer de la prostate ainsi que pour les cancers non agressifs. A l’inverse, aucune association n’a été mise en évidence avec le cancer agressif ou fatal. Ces analyses ont également été stratifiées sur le statut tabagique, puisque le statut tabagique semblait modifier ces relations ($P_{interaction}$=0,035). Chez les non-fumeurs, ceux dont la trajectoire passait d’une corpulence normale à l’obésité avaient un risque accru de cancer de la prostate fatal, par rapport aux hommes qui maintenaient un IMC normal, alors qu'aucune association n'a été observée chez les anciens fumeurs ou les fumeurs actuels. Cette analyse stratifiée sur le statut tabagique n’a pas été effectuée sur le cancer de la prostate incident.

L’étude de Wang *et al*. est une étude de cohorte en milieu hospitalier (Wang et al. 2018). Un total de 4 857 hommes âgés de 40 à 90 ans a été inclus dans cette étude, parmi lesquels 714 ont reçu un diagnostic de cancer de la prostate : 626 non agressifs et 88 agressifs. Quatre trajectoires d’IMC ont été identifiées : 23,4 % des hommes ont conservé un IMC normal ; 23,6 % avaient un IMC normal et sont devenus obèses ; 44,7 % étaient obèses et ont perdu du poids jusqu’à avoir un IMC normal ; et 8,3 % étaient obèses et ont connu un gain de poids par la suite. Par rapport aux hommes dont l’IMC était normal et stable, les sujets passant d’un IMC normal à l’obésité ou ceux ayant connu une obésité croissante présentaient un risque plus élevé de cancer de la prostate. Cette association était plus prononcée pour le cancer agressif que pour le cancer non agressif. Aucune association n’a été mise en évidence concernant le groupe passant d’une obésité à un IMC normal.

En résumé, le rôle de l'obésité dans la survenue du cancer de la prostate a été largement étudié ces dernières décennies. Cependant, le lien entre les facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate est loin d'être établi. En effet, les très nombreuses études réalisées sur le rôle de l'obésité mesurée par l'IMC ont montré des résultats divergents alors que d'autres indicateurs anthropométriques, tels que le tour de taille ou le rapport taille/hanche, ont montré des résultats plus convergents en faveur d'un lien entre l'obésité et le cancer de la prostate. Des relations ont également été observées entre l'obésité, quel que soit l'indicateur étudié, et le risque de cancer agressif. D'autre part, concernant l'évolution du poids, des résultats discordants ont été observés entre les variations de poids à l'âge adulte et le risque de cancer de la prostate alors que les quatre études de trajectoires ont toutes montré un risque plus élevé de cancer de la prostate et agressif pour les hommes passant d'une corpulence normale au surpoids ou à l'obésité, par rapport aux hommes maintenant un IMC stable. Une meilleure caractérisation de l'obésité et des indicateurs à utiliser afin de la mesurer est donc nécessaire afin de mieux appréhender son rôle dans la survenue du cancer de la prostate.

5. Facteurs métaboliques et cancer de la prostate

a. Définitions et prévalence

i. Diabète

L'OMS définit le diabète comme une maladie chronique qui se manifeste lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme est incapable d'utiliser efficacement l'insuline produite. L'insuline est une hormone produite par les îlots de Langerhans du pancréas permettant de réguler la glycémie. Elle est sécrétée lorsque le niveau de glucose dans le sang augmente.

On distingue deux principaux types de diabète : le diabète de type 1, qui se définit par une production insuffisante d'insuline et concerne environ 6 % des personnes diabétiques, et le diabète de type 2, qui se caractérise par une utilisation inefficace de l'insuline par l'organisme et concerne environ 92 % des personnes diabétiques.

Dans le cadre de ce travail, nous nous intéresserons uniquement au diabète de type 2.

Les différents critères diagnostiques du diabète de type 2 établis par l'OMS sont les suivants :

- Glycémie à jeun ≥ 1,26 g/L (7,0 mmol/L)
- Glycémie après test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) ≥ 2,00 g/L (11,1 mmol/L)
- Hémoglobine glyquée (HbA1c) ≥ 6,5 % (48 mmol/mol)
- Glycémie plasmatique aléatoire ≥ 2,00 g/L (11,1 mmol/L) en présence de symptômes du diabète (polyurie, polydipsie).

Le traitement du diabète de type 2 débute par un respect de mesures hygiéno-diététiques comme la pratique d'une activité physique régulière et une alimentation équilibrée. Si cela ne suffit pas à normaliser la glycémie, un traitement médicamenteux peut être mis en place afin de stabiliser le diabète. Il existe cinq classes d'antidiabétiques oraux :

- Les biguanides : ces médicaments diminuent la production de glucose par le foie en freinant la néoglucogenèse. Ils favorisent également l'action de l'insuline dans l'organisme. Actuellement, les seuls biguanides encore commercialisés sont ceux à base de metformine.
- Les glitazones : également appelés thiazolidinediones, ces médicaments agissent sur l'insulinorésistance. Ils réduisent l'insulinémie et la glycémie en améliorant la sensibilité à l'insuline, notamment dans les tissus musculaires.

- Les sulfamides hypoglycémiants : ils agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas.
- Les glinides : ces médicaments agissent de la même façon que les sulfamides hypoglycémiants, en stimulant la sécrétion d'insuline par le pancréas.
- Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase : ils agissent sur la glycémie post-prandiale en ralentissant l'absorption des glucides contenus dans les aliments.

A l'échelle mondiale, le nombre d'adultes vivant avec le diabète était estimé à 422 millions en 2014, alors qu'en 1980, il concernait 108 millions de personnes. La prévalence mondiale a presque doublé durant cette période, passant de 4,7 % à 8,5 %. On estime que le diabète était à l'origine de 1,5 million de décès en 2012 (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) 2016; World Health Organization 2016).

En Europe, le nombre de personnes atteintes par un diabète était de 64 millions en 2014, soit 7,3 % de la population européenne (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) 2016; World Health Organization 2016).

En France, 3,7 millions de personnes étaient traitées pour un diabète en 2015, soit 5,4 % de la population (Assurance Maladie 2017). Ces données sous-estiment le nombre réel de personnes diabétiques en France car elles ne comprennent pas les personnes diabétiques non traitées.

ii. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique, d'abord appelé syndrome X (Reaven 1988) ou syndrome d'insulinorésistance (Haffner et al. 1992), est un ensemble de troubles métaboliques associés à l'insulinorésistance et à l'adiposité abdominale qui permet d'identifier les personnes présentant un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire.

Aujourd'hui le terme "syndrome métabolique" regroupe la présence d'anomalies glucido-lipidiques telles qu'une intolérance au glucose ou une insulino-résistance, une dyslipidémie (triglycérides (TG) élevés et/ou une baisse du taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL)), une obésité abdominale et une hypertension artérielle (HTA) et pour lequel il existe actuellement de nombreuses définitions proposées par différents groupes d'experts.

Définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

En 1999, un groupe d'experts mandaté par l'OMS a proposé une première définition du syndrome métabolique (World Health Organization 1999), qui reprend comme critère obligatoire une anomalie de la régulation du glucose (insulino-résistance, intolérance au glucose, glycémie à jeun élevée ou diabète) associée à au moins deux des critères suivants :

- Pression artérielle élevée (≥ 140/90 mmHg)
- Dyslipidémie (TG ≥ 1,5 g/L et/ou cholestérol HDL < 0,35 g/L pour les hommes et < 0,39 g/L pour les femmes)
- Obésité abdominale (IMC > 30 kg/m² ou rapport taille/hanche > 0,90 pour les hommes et > 0,85 pour les femmes)
- Micro-albuminémie (albuminémie ≥ 20 µg/min ou rapport albumine/créatinine ≥ 30 mg/g)

Définition du Groupe européen pour l'étude de l'insulino-résistance (EGIR)

En réponse à la définition de l'OMS, la même année l'EGIR a proposé des changements afin de mettre en avant le rôle de l'insulino-résistance, car la résistance de l'insuline était considérée comme une cause importante de syndrome métabolique (Balkau and Charles 1999). Les patients diabétiques sont alors exclus de cette définition. Le critère central est donc l'insulino-résistance, associée à au moins deux des critères suivants :

- Hyperglycémie à jeun (≥ 1,10 g/L, diabète exclus)
- Hypertension artérielle (≥ 140/90 mmHg ou traitement pour HTA)
- Dyslipidémie (TG ≥ 1,80 g/L et/ou cholestérol HDL ≤ 0,40 g/L ou traitement pour dyslipidémie)
- Obésité abdominale (tour de taille ≥ 94 cm pour les hommes et ≥ 80 cm pour les femmes)

Définition du Programme national d'éducation sur le cholestérol – Groupe d'experts sur la détection, l'évaluation et le traitement de l'hypercholestérolémie chez l'adulte (Panel de traitement pour adultes) (NCEP-ATP III)

En 2001, le NCEP-ATP III a proposé une nouvelle définition du syndrome métabolique en ne mettant plus la notion d'insulino-résistance au premier plan (National Cholesterol Education Program 2001). Trois des cinq critères suivants doivent être présents pour répondre à cette définition :

- Hyperglycémie à jeun (≥ 1,10 g/L)
- Hypertension artérielle (≥ 130/85 mmHg)
- Hypertriglycéridémie (≥ 1,5 g/L)

- Cholestérol HDL faible (< 0,40 g/L pour les hommes et < 0,50 g/L pour les femmes)
- Obésité abdominale (tour de taille ≥ 102 cm pour les hommes et ≥ 88 cm pour les femmes)

Définition de l'Association américaine des endocrinologues cliniques (AACE)

En 2003, l'AACE émet une nouvelle définition et replace l'insulino-résistance au cœur du syndrome métabolique (Einhorn et al. 2003). Cette définition représente un compromis entre les définitions de l'OMS et du NCEP-ATP III, et intègre les différents facteurs de risque de l'insulino-résistance (antécédents familiaux de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires et de HTA, ou syndrome des ovaires polykystiques). Contrairement aux autres définitions, celle-ci n'impose pas un nombre de critères nécessaires parmi les suivants, la présence d'un seul est suffisant pour établir le diagnostic de syndrome métabolique :

- Hyperglycémie à jeun (≥ 1,10 g/L)
- Hypertension artérielle (≥ 130/85 mmHg)
- Dyslipidémie (TG ≥ 1,5 g/L et/ou cholestérol HDL < 0,40 g/L pour les hommes et < 0,50 g/L pour les femmes)
- Surpoids ou obésité (IMC > 25 kg/m²)
- Antécédents familiaux de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires et de HTA, ou syndrome des ovaires polykystiques

Définition de l'Association américaine du cœur/Institut national du cœur, des poumons et du sang (AHA/NHLBI)

En 2005, l'AHA a proposé une définition du syndrome métabolique correspondant à une mise à jour de celle du NCEP-ATP III, en affinant deux paramètres (Grundy et al. 2005). Ainsi, le tour de taille doit prendre en compte les différences ethniques et le seuil d'hyperglycémie à jeun est abaissé à 1,00 g/L. Trois des critères suivants doivent être réunis :

- Hyperglycémie à jeun (≥ 1,00 g/L) ou traitement
- Hypertension artérielle (≥ 130 mmHg systolique ou ≥ 85 mmHg diastolique) ou traitement
- Hypertriglycéridémie (≥ 1,5 g/L) ou traitement
- Cholestérol HDL faible (< 0,40 g/L pour les hommes et < 0,50 g/L pour les femmes) ou traitement
- Obésité abdominale (tour de taille ≥ 102 cm pour les hommes et ≥ 88 cm pour les femmes (Europe))

Définition de la Fédération internationale du diabète (IDF)

En 2005, l'IDF a tenté d'établir un consensus permettant de rassembler les différentes définitions (principalement OMS, EGIR et NCEP-ATP III) afin de proposer une nouvelle définition globale (Alberti et al. 2005). En raison de la difficulté à évaluer l'insulino-résistance en pratique clinique, l'insulino-résistance n'a pas été retenue dans cette définition. L'obésité abdominale est alors définie comme critère obligatoire et des valeurs spécifiques à l'origine ethnique sont précisées (tour de taille ≥ 94 cm pour les hommes et ≥ 80 cm pour les femmes en Europe). Elle doit être associée à deux des critères suivants :

- Hyperglycémie à jeun (≥ 1,00 g/L) ou traitement
- Hypertension artérielle (≥ 130 mmHg systolique ou ≥ 85 mmHg diastolique) ou traitement
- Hypertriglycéridémie (≥ 1,5 g/L) ou traitement
- Cholestérol HDL faible (< 0,40 g/L pour les hommes et < 0,50 g/L pour les femmes) ou traitement

En 2009, une nouvelle définition, basée sur celle-ci, a été créée en ne faisant plus de l'obésité abdominale le critère obligatoire. Trois critères sur cinq devaient être réunis pour qu'un diagnostic de syndrome métabolique puisse être établi (Alberti et al. 2009)

Malgré les tentatives de consensus afin d'établir une définition plus simple, les nombreuses définitions ainsi que les différents critères principaux peuvent créer une confusion dans l'établissement du diagnostic de syndrome métabolique. Actuellement, les deux définitions les plus couramment utilisées dans les études épidémiologiques sont celles du NCEP-ATP III et de l'IDF.

L'ensemble de ces définitions et les critères diagnostiques spécifiques aux hommes sont résumés dans le **Tableau 7**.

Tableau 7. Les différentes définitions du syndrome métabolique

Critères cliniques	**OMS 1999**	**EGIR 1999**	**NCEP-ATP$_{III}$ 2001**	**AACE 2003**	**AHA/NHLBI 2005**	**IDF 2005**
Critères de diagnostic	**Insulino-résistance + 2 critères**	**Insulino-résistance + 2 critères**	**3 critères**	**Insulino-résistance + 2 critères**	**3 critères**	**Obésité abdominale + 2 critères**
Insulino-résistance, telle que définie dans les définitions	Intolérance au glucose ou hyperglycémie à jeun (≥ 1,00 g/L) ou diabète	Dernier quartile de l'insuline à jeun dans la population non diabétique		Intolérance au glucose ou hyperglycémie à jeun (≥ 1,10 g/L)		
Hyperglycémie		Glycémie à jeun ≥ 1,10 g/L ou intolérance au glucose	Glycémie à jeun ≥ 1,10 g/L		Glycémie à jeun ≥ 1,00 g/L ou traitement	Glycémie à jeun ≥ 1,00 g/L
Diabète		*Exclus*	*Inclus*			*Inclus*
Hypertension artérielle	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg ou traitement	≥ 130/85 mmHg ou traitement	> 130/85 mmHg	≥ 130 mmHg systolique ou ≥ 85 mmHg diastolique ou traitement	≥ 130 mmHg systolique ou ≥ 85 mmHg diastolique ou traitement
Dyslipidémies	TG ≥ 1,50 g/L ou C-HDL < 0,35 g/L ♂ ou < 0,39 g/L ♀	TG > 1,80 g/L ou C-HDL < 0,39 g/L ou traitement	TG ≥ 1,50 g/L C-HDL < 0,40 g/L ♂ ou < 0,50 g/L ♀	TG > 1,50 g/L ou C-HDL < 0,40 g/L ♂ ou < 0,50 g/L ♀	TG ≥ 1,50 g/L ou traitement C-HDL < 0,40 g/L ♂ ou < 0,50 g/L ♀ ou traitement	TG ≥ 1,50 g/L ou traitement C-HDL < 0,40 g/L ♂ ou < 0,50 g/L ♀ ou traitement
Obésité abdominale	IMC > 30 kg/m² ou RTH > 0.90 ♂ ou > 0,85 ♀	TT ≥ 94 cm ♂ ou ≥ 80 cm ♀	TT ≥ 102 cm ♂ ou ≥ 88 cm ♀	IMC ≥ 25 kg/m² ou TT ≥ 102 cm ♂ ou ≥ 88 cm ♀	TT ≥ 102 cm ♂ ou ≥ 88 cm ♀ (Europe)	IMC > 30 kg/m² ou TT ≥ 94 cm ♂ ou ≥ 80 cm ♀ (Europe)
Autres	Micro-albuminurie[1]			Autres caractéristiques de l'insulino-résistance[2]		

AACE : Association américaine des endocrinologues cliniques. AHA/NHLBI : Association américaine du cœur/Institut national du cœur, des poumons et du sang. EGIR : Groupe européen pour l'étude de l'insulino-résistance. C-HDL : Cholestérol à lipoprotéines de haute densité. IDF : Fédération internationale du diabète. IMC : Indice de masse corporelle. NCEP-ATP$_{III}$: Programme national d'éducation sur le cholestérol – Panel de traitement pour adultes. OMS : Organisation mondiale de la santé. RTH : Rapport taille/hanche. TG : Triglycérides. TT : Tour de taille. ♂ : Hommes. ♀ : Femmes

[1] Excrétion d'albumine ≥ 20 µg/min ou rapport albumine/créatinine ≥ 30 mg/g

[2] Inclus les antécédents familiaux de diabète de type 2, le mode de vie sédentaire, l'âge avancé et les groupes ethniques susceptibles d'être atteints de diabète de type 2.

La prévalence du syndrome métabolique dépend de la définition choisie, de l'origine ethnique et du sexe de la population, ce qui rend difficile les comparaisons entre pays et entre études (Cameron et al. 2004; Eckel et al. 2005).

La prévalence mondiale du syndrome métabolique varie selon les pays et les définitions utilisées. Les prévalences observées allaient de 7,5 % en Asie à 44,8 % en Europe.

Aux États-Unis, les données de prévalence sont issues du National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). D'après la définition NCEP-ATP III, la prévalence du syndrome métabolique était comprise entre 24,0 % et 34,4 % (Ervin 2009; Ford et al. 2002, 2004; Ford 2005). Selon la définition IDF, 40,7 % des américains avaient un syndrome métabolique. Enfin, d'après la définition IDF modifiée, le syndrome métabolique concernait de 23,7 % à 37,5 % des hommes. De plus, il a été rapporté une hausse de la prévalence avec une augmentation de l'âge (Ervin 2009; Ford et al. 2002, 2004; Ford 2005; Ford et al. 2010).

En Asie, la prévalence était parmi les plus faibles observées puisqu'elle était comprise entre 8,1 % et 12,5 % selon la définition NCEP-ATP III et entre 7,5 % et 12,7 % d'après la définition IDF (Lee et al. 2008).

En Europe, la prévalence du syndrome métabolique était comprise entre 10,0 % et 26,2 % selon la définition NCEP-ATP III, entre 4,7 % et 24,6 % d'après la définition EGIR et entre 12,6 % et 44,8 % selon la définition de l'OMS (Cameron et al. 2004), sans réel gradient nord/sud observé.

En France, des données de prévalence sont également disponibles, notamment grâce aux études des cohortes DESIR (Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino-Résistance), MONICA (Monitorage des maladies Cardiovasculaires) et SYMFONIE (Etude longitudinale sur le Syndrome Métabolique en France, Observation, Intervention et Epidémiologie). Ces études de cohorte ont toutes utilisé la définition du NCEP-ATP III. L'étude DESIR, réalisée dans la région Centre-Ouest, a rapporté une prévalence de 16 % (Balkau et al. 2003). L'étude MONICA, menée dans les villes de Lille, Strasbourg et Toulouse a observé un gradient nord/sud avec une prévalence de 26 % à Lille, 22 % à Strasbourg et 16 % à Toulouse (Gomila and Dallongeville 2003). L'étude SYMFONIE, en Ile-de-France, montrait une prévalence de 10 % (Pannier et al. 2006).

L'ENNS menée en France entre 2006 et 2007 sur 1 856 personnes âgées de 18 à 74 ans a étudié la prévalence du syndrome métabolique. Elle était de 14,4 % avec la définition NCEP-ATP III, de 17,5 % avec la définition AHA/NHLBI, de 21,3 % avec la définition IDF et de 22,8 % avec la définition IDF modifiée. Une augmentation de la prévalence a également été observée pour des âges plus avancés, quelle que soit la définition considérée (Vernay et al. 2013).

b. Facteurs métaboliques et cancers

Le diabète a été associé à une augmentation du risque de nombreux cancers, comme l'ont montré de très nombreuses méta-analyses aux résultats similaires. En effet, des associations positives ont été observées entre le diabète et le cancer du sein (De Bruijn et al. 2013), de l'ovaire (Zhang et al. 2017), de l'endomètre (Saed et al. 2019), de cancer colorectal (Guraya 2015), de la vessie (Xu et al. 2017), du foie (Wang et al. 2016), du pancréas (Zhang et al. 2019), de la vésicule biliaire (Gu et al. 2016), du rein (Bao et al. 2013), du poumon (Lee et al. 2013), de l'estomac (Shimoyama 2013), de l'œsophage (uniquement chez les hommes) (Huang et al. 2012), de la bouche (Ramos-Garcia et al. 2020) et de la thyroïde (Li and Qian 2017).

De plus en plus d'études épidémiologiques, incluses dans des méta-analyses, ont étudié la relation entre le syndrome métabolique et les cancers et ont montré que le syndrome métabolique était associé au développement de plusieurs cancers, notamment le cancer du sein après la ménopause (Bhandari et al. 2014; Esposito et al. 2012, 2013b; Guo et al. 2019), de l'endomètre (Esposito et al. 2012, 2014), du côlon-rectum (Esposito et al. 2012, 2013c), du pancréas (Esposito et al. 2012; Rosato et al. 2011) mais également de la vessie et du foie chez les hommes uniquement (Esposito et al. 2012).

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour tenter d'expliquer l'association entre les facteurs métaboliques et la survenue des cancers, tels que l'hyperinsulinémie, l'hyperglycémie et l'inflammation chronique.

Hyperinsulinémie

Le diabète de type 2 est caractérisé par une résistance à l'insuline et une hyperinsulinémie. La plupart des cellules cancéreuses expriment des récepteurs de l'insuline, il a alors été suggéré que l'hyperinsulinémie favoriserait la cancérogenèse en activant la voie de prolifération après que les récepteurs de l'insuline ou les récepteurs de l'IGF-I aient interagi avec leurs ligands (Giovannucci et al. 2010).

Outre les effets directs de l'insuline sur les cellules cancéreuses, il est possible que l'hyperinsulinémie favorise indirectement la cancérogenèse par l'effet de l'IGF-1. L'insuline, en réduisant la production de la protéine de liaison à l'IGF-1, augmente l'IGF-1 bioactif. L'IGF-1 aurait des activités mitogènes et anti-apoptotiques plus puissantes que l'insuline et pourrait stimuler la croissance de cellules prénéoplasiques et néoplasiques (Bruning et al. 1992; Giovannucci 1995; Hu et al. 1999).

Le récepteur de l'insuline (IR) et le récepteur de l'IGF-1 (IGF1R) sont surstimulés dans le syndrome métabolique (Gallagher and LeRoith 2011; Kaklamani et al. 1999a). D'autres ligands que l'insuline

peuvent se lier à ces récepteurs comme les facteurs de croissance de l'insuline 1 et 2 (IGF-1 et IGF-2). L'IGF-1 et l'IGF-2 circulent dans le sang, liés aux IGFBP qui améliorent leur demi-vie, les protégeant de la destruction et régulant leur biodisponibilité (Arcidiacono et al. 2012; Braun et al. 2011). L'IGFBP-3, la principale IGFBP circulant dans le sérum, est produite par le foie, stimulée par l'hormone de croissance et inhibée par l'insuline (Kaklamani et al. 1999a, 1999b). L'IGFBP-3 est capable d'inhiber la croissance cellulaire et de favoriser l'apoptose (Arcidiacono et al. 2012; Stuver et al. 2000). L'augmentation des niveaux d'IGF-1, d'IGF-2 et d'insuline dans le syndrome métabolique entraîne une surstimulation de leurs récepteurs et serait associée au développement de cancer (Aggarwal et al. 2013; Hellawell et al. 2002; Ryan et al. 2007).

Hyperglycémie

L'hyperglycémie favoriserait la prolifération des cellules tumorales et des métastases (Richardson and Pollack 2005). Une étude a montré que le diabète serait associé à une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène et à un dommage oxydatif plus important de l'ADN, ce qui pourrait entraîner des mutations des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs, permettant ainsi le développement d'un cancer (Lorenzi et al. 1986).

Inflammation chronique

Le diabète, en particulier lorsqu'il est mal contrôlé, provoque un état pro-inflammatoire. Les cytokines inflammatoires produites par les tissus adipeux, telles que l'IL-6, le chemokine ligand 2 et l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène, peuvent jouer un rôle important dans le processus cancérogène. En outre, l'augmentation de la leptine et la diminution des niveaux d'adiponectine pourraient également contribuer à l'augmentation du risque de cancer chez les personnes présentant une obésité et un diabète de type 2 (Vona-Davis et al. 2007). La leptine est une hormone peptidique sécrétée par les adipocytes, corrélée positivement avec l'adiposité. C'est un médiateur de la sensation de satiété, elle améliore la résistance à l'insuline et l'hyperglycémie. L'adiponectine est une hormone principalement sécrétée par le tissu adipeux. Les niveaux d'adiponectine seraient quant à eux corrélés négativement avec l'adiposité et est souvent réduite chez les personnes diabétiques (Berg et al. 2002). L'adiponectine régule l'homéostasie énergétique et l'hyperleptinémie en modulant le métabolisme du glucose, en augmentant l'oxydation des acides gras et la sensibilité à l'insuline, et en diminuant production de cytokines inflammatoires (Vaiopoulos et al. 2012). Des associations entre le rapport adiponectine/leptine et le syndrome métabolique (Jung et al. 2012; Labruna et al. 2011; Mirza et al. 2011) et certains cancers (Ashizawa et al. 2010; Chen et al. 2006; Cleary et al. 2009), dont le cancer de la prostate (Arisan et al. 2009; Berg et al. 2002; Goktas et al. 2005; Roden et al. 2000; Saglam et al. 2003; Stattin et al. 2001), ont été observées.

Certaines composantes du syndrome métabolique, comme l'obésité ou le diabète, seraient associées à un état chronique d'inflammation de bas grade caractérisé par une augmentation des acides gras libres circulants et la chimioattraction des cellules immunitaires, tels que les macrophages, pouvant produire également des médiateurs inflammatoires dans le milieu (Harvey et al. 2011; Olefsky and Glass 2010; Subbaramaiah et al. 2011). La relation entre le syndrome métabolique et l'inflammation conduit à la sécrétion d'hormones, de facteurs de croissance et de cytokines pro-inflammatoires qui, à leur tour, agissent sur les cellules cancéreuses de la prostate activant la signalisation des récepteurs anti-androgènes et provoquant la prolifération, l'angiogenèse et l'invasion, qui favoriseraient la survenue du cancer de la prostate (Conteduca et al. 2018) (**Figure 17**).

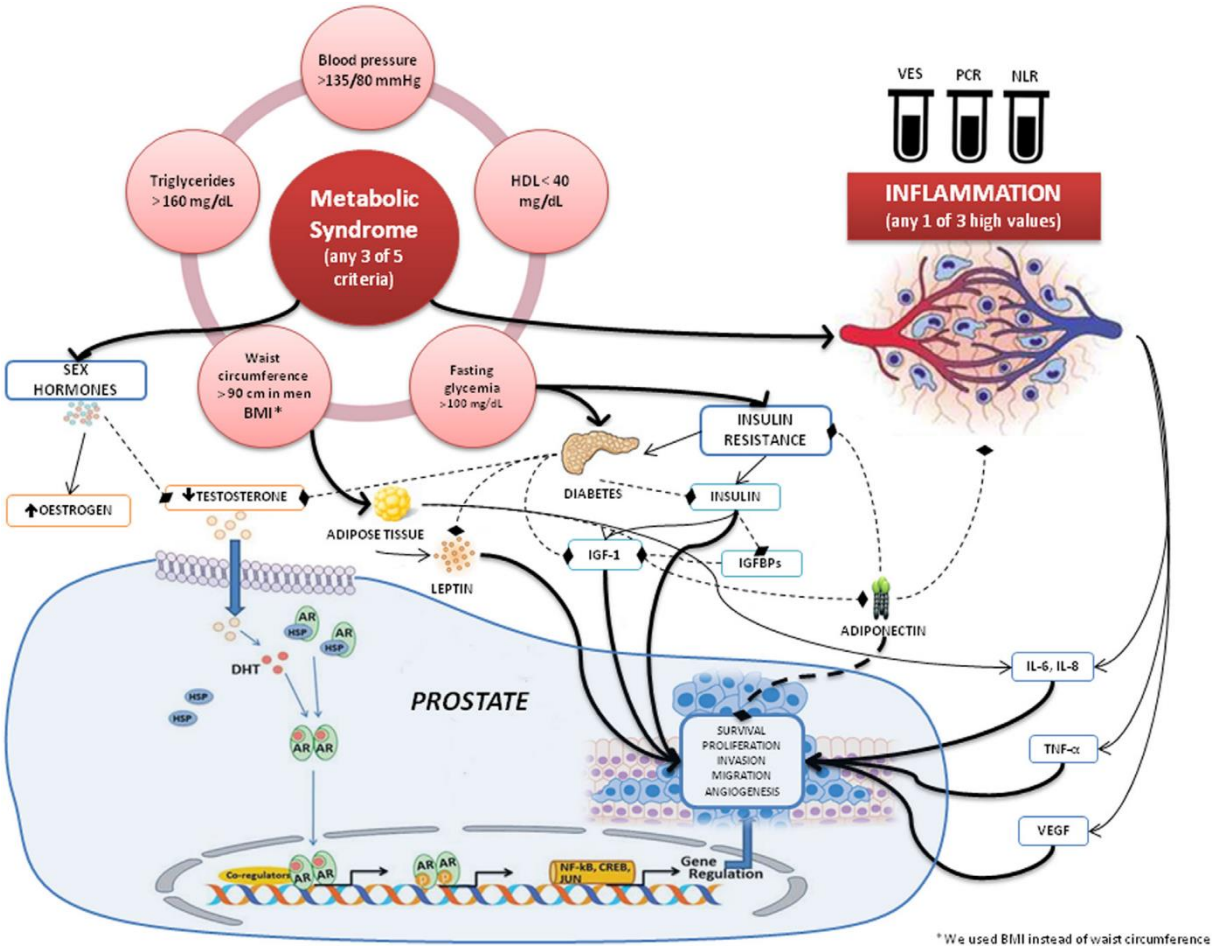

Figure 17. Pathogenèse du syndrome métabolique et de l'inflammation dans le cancer de la prostate *(Conteduca 2018)*

AR : récepteur anti-androgène ; BMI : indice de masse corporelle ; HDL : lipoprotéines de haute densité ; IGF : facteur de croissance analogue à l'insuline ; IGFBP : protéine de liaison au facteur de croissance à l'insuline ; IL : interleukine ; TNF : facteur de nécrose tumorale ; VEGF : facteur de croissance endothélial vasculaire

c. Facteurs métaboliques et cancer de la prostate

Concernant la relation entre les facteurs métaboliques et le cancer de la prostate, plusieurs mécanismes spécifiques ont été proposés comme l'insulinémie, les hormones sexuelles, les gènes et l'hypercholestérolémie.

Insuline et IGF-1

L'insuline joue un rôle important dans la régulation de la biodisponibilité de l'IGF-1. L'insuline augmente la synthèse de l'IGF-1, et diminue les taux plasmatiques des protéines de liaison (Stattin et al. 2000). En conséquence, la biodisponibilité de l'IGF-1 est augmentée. Ainsi, l'hypoinsulinémie observée chez les patients diabétiques pourrait réduire la biodisponibilité de l'IGF-1 et ainsi diminuer le risque de cancer de la prostate.

La plupart des études qui ont examiné les effets de la durée du diabète sur le risque de cancer de la prostate, ont suggéré l'existence d'une relation inverse entre le nombre d'années écoulées depuis le diagnostic de diabète et le risque de cancer de la prostate (Calton et al. 2007; Rodriguez 2005; Tavani et al. 2002). Cela pourrait être expliqué par l'augmentation des niveaux d'insuline libre chez les patients atteints de diabète au stade précoce de la maladie, en raison de l'augmentation de l'insulinorésistance avec la progression du diabète ainsi que la baisse des taux sériques d'insuline, causé par la destruction des cellules bêta du pancréas (Polonsky 1999). Cette hypothèse peut être étayée par l'observation que le traitement par la metformine, qui augmente la sensibilité à l'insuline et diminue l'hyperinsulinémie, a été associé à une incidence de cancer plus faible chez les personnes diabétiques traités par metformine (Currie et al. 2009; Evans et al. 2005; Libby et al. 2009). Cet effet protecteur pourrait être dû à la réduction indirecte du taux d'insuline circulant induite par la metformine, mais également à sa capacité d'agir sur des voies de signalisation intracellulaire. En effet, la metformine active la voie de signalisation de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) qui stimule à son tour la protéine suppresseur de tumeur LKB1 (Luo et al. 2005).

Pour résumer, les premiers stades du diabète peuvent augmenter le risque de cancer de la prostate, en raison de l'hyperinsulinémie et de la biodisponibilité de l'IGF-1, mais avec la progression du diabète et l'apparition de l'hypoinsulinémie, les effets protecteurs du diabète sur le risque de cancer de la prostate commencent à apparaître.

Hormones sexuelles

Les taux sériques d'insuline présentent une corrélation négative avec les taux circulants de testostérone, de dihydrotestostérone et de globuline liant les hormones sexuelles et une corrélation positive avec le rapport testostérone/globuline liant les hormones sexuelles (Haffner 2000; Hsing et al. 2001). Par conséquent, les taux sériques de testostérone sont plus faibles chez les hommes diabétiques que chez les hommes non diabétiques (Andersson et al. 1994; Grossmann et al. 2008; Haffner et al. 1996), ce qui pourrait expliquer la relation inverse entre le diabète et le cancer prostatique. La modification de la voie des stéroïdes sexuels a également été observée dans le syndrome métabolique, avec notamment une augmentation du taux d'œstradiol sérique (Han et al. 2008; Zhang et al. 2002), pouvant augmenter le risque de cancer.

Gènes

Un lien génétique entre le cancer de la prostate et le diabète a été suggéré. Plusieurs cibles génétiques pourraient être concernées : des variants des gènes HNF1B et JAZF1 seraient associés au diabète et au cancer de la prostate (Frayling et al. 2008; Sun et al. 2008). Il a été suggéré que les variants de ces gènes médient indépendamment la cancérogenèse prostatique et le diabète (Stevens et al. 2010).

Une autre étude a montré que le diabète était inversement associé au cancer de la prostate en attribuant un score de risque génétique à une cohorte de patients atteints d'un cancer de la prostate par rapport à des sujets témoins (Pierce and Ahsan 2010). Les auteurs ont conclu que les sujets ayant une susceptibilité génétique accrue au diabète avaient un risque réduit de cancer de la prostate.

Hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie est un composant essentiel du syndrome métabolique pouvant favoriser la croissance du cancer en fournissant des substrats pour la signalisation, la prolifération et la migration cellulaire (Zadra et al. 2013). Des études in vitro ont montré que l'hypercholestérolémie pouvait induire des modifications du comportement des cellules prostatiques via des médiateurs lipidiques de l'inflammation tels que l'acide arachidonique, les eicosanoïdes, les prostanoïdes et les leucotriènes (Iyer et al. 2010). Dans la moelle osseuse, l'adipocyte favoriserait la croissance des cellules cancéreuses disséminées en fournissant des lipides pour le métabolisme et par des mécanismes pro-inflammatoires (Herroon et al. 2013). La graisse périprostatiques pourrait exercer des effets similaires (Finley et al. 2009; Venkatasubramanian et al. 2014). Le tissu adipeux périprostatique étant un organe endocrinien, il est susceptible de contribuer également aux voies inflammatoires locales (Finley et al. 2009).

i. Diabète et cancer de la prostate

La littérature étudiant l'association entre le diabète et le cancer de la prostate est très vaste, et la majorité des études ont observé une association inverse entre la présence d'un diabète et le risque de cancer de la prostate, même si certaines ont observé une association positive et d'autres études n'ont pas observé d'association. Les résultats des études ayant pu étudier la relation entre le diabète et l'agressivité du cancer de la prostate montrent elles aussi des résultats divergents. Quelques études ont mis en évidence une association positive entre la présence de diabète et un cancer agressif (Chen et al. 2018b; Hu et al. 2019; Li et al. 2010). A l'inverse, d'autres ont observé une association inverse (Calton et al. 2007; Giovannucci et al. 1998; Kasper et al. 2009; Rodriguez 2005; Waters et al. 2009). Enfin, certaines études ne sont pas parvenues à mettre en évidence un lien entre le diabète et le cancer de la prostate agressif (Khan et al. 2016; Leitzmann et al. 2008; Miller et al. 2018; Turner et al. 2011).

De plus, seules quelques études ont été en mesure d'étudier la relation entre la durée du diabète et le cancer de la prostate. Elles ont majoritairement observé une diminution du risque de cancer de la prostate associée à une augmentation de la durée du diabète (Baradaran et al. 2009; Chen et al. 2018b; Fall et al. 2013).

La majorité des études publiées sur l'association entre le diabète et le cancer de la prostate ont été incluses dans des méta-analyses. Ainsi, sept méta-analyses, incluant un total de 74 études, ont été réalisées (**Tableau 8**).

Tableau 8. Description des méta-analyses sur l'association entre le diabète et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année	**Nombre d'études**	**Taille de l'échantillon**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Bonovas, 2004	14 études	9 314 cas	RR=0,91 [0,86-0,96]
Kasper, 2006	19 études	20 373 cas	RR=0,84 [0,76-0,93]
Long, 2012	7 études	8 480 cas	RR=2,82 [1,73-4,58]
Zhang, 2012	37 études	128 592 cas	RR=0,92 [0,81-1,05] pour les études de cohorte RR=0,85 [0,71-1,01] pour les études cas-témoins
Bansal, 2013	45 études	132 331 cas	RR=0,86 [0,80-0,92]
Xu, 2013	9 études	2 610 cas agressifs	RR=0,78 [0,67-0,90] pour les cancers de haut grade
Jian Gang, 2015	56 études	137 999 cas	RR=0,88 [0,82-0,93] pour toutes les études RR=1,03 [0,84-1,22] pour les cancers de Gleason ≥ 7 RR=1,10 [0,89-1,30] pour une durée de diabète ≤ 5 ans RR=1,04 [0,84-1,25] pour une durée de diabète entre 5 et 10 ans RR=0,72 [0,59-0,85] pour une durée de diabète ≥ 10 ans

IC : Intervalle de confiance. RR : Risque relatif

Six méta-analyses ont rapporté des associations inverses avec le cancer de la prostate (Bansal et al. 2013; Bonovas et al. 2004; Jian Gang et al. 2015; Kasper and Giovannucci 2006; Xu et al. 2013a; Zhang et al. 2012), et une a montré une association positive (Long et al. 2012) (**Figure 18**).

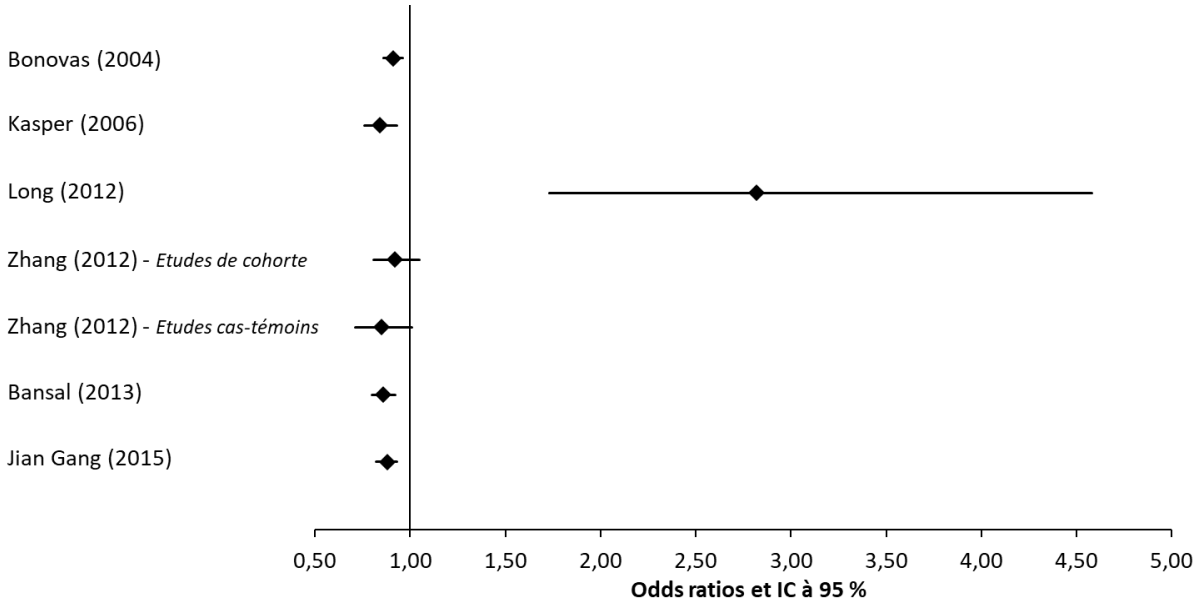

Figure 18. Représentation graphique des résultats des méta-analyses ayant étudié la relation entre le diabète et le cancer de la prostate

La méta-analyse de Bonovas a étudié la relation entre la présence de diabète et le risque de cancer de la prostate (Bonovas et al. 2004). Elle a inclus 14 études sur le cancer de la prostate, dont neuf études de cohorte et cinq études cas-témoins, publiées entre 1971 et 2002. Le diabète était associé à un risque plus faible de cancer de la prostate (meta-RR=0,91 ; [0,86-0,96]). La stratification sur le schéma d'étude a montré une association inverse significative pour les études de cohorte (meta-RR=0,91 ; [0,85-0,98]), et pas d'association pour les études cas-témoins (meta-RR=0,92 ; [0,70-1,22]).

Kasper *et al.* ont inclus 19 études dans leur méta-analyse (10 études de cohorte, sept études cas-témoins et deux études cas-témoins nichées), dont 12 des études précédemment incluses dans celle de Bonovas (Kasper and Giovannucci 2006). Ils rapportaient une diminution significative du risque de cancer de la prostate (meta-RR=0,84 ; [0,76-0,93]) associé à la présence de diabète. La stratification sur le schéma d'étude a suggéré une association inverse significative pour les études de cohorte (meta-RR=0,81 ; [0,71-0,92]), et pas d'association pour les études cas-témoins (meta-RR=0,89 ; [0,72-1,11]).

La méta-analyse de Long a inclus sept études, dont quatre études de cohorte et trois études cas-témoins, toutes réalisées en Asie (Long et al. 2012). La présence de diabète était associée à un risque plus important de cancer de la prostate (meta-RR=2,82 ; [1,73-4,58]). La stratification sur le schéma d'étude a montré des associations positives significatives à la fois pour les études de cohorte (meta-RR=1,26 ; [1,01-1,57]) et pour les études cas-témoins (meta-RR=1,44 ; [1,15-1,81]).

Zhang *et al.* ont inclus 37 études dans leur méta-analyse portant sur le risque de cancer de la prostate associé au diabète (Zhang et al. 2012). Ainsi, 25 études de cohorte et 12 études cas-témoins, réunissant près de 130 000 cas de cancer, ont été incluses dans cette méta-analyse. Le diabète était associé à une diminution non significative du risque de cancer de la prostate (meta-RR=0,92 ; [0,81-1,05] pour les études de cohorte et meta-RR=0,85 ; [0,71-1,01] pour les études cas-témoins).

La méta-analyse de Bansal a inclus 45 études (dont 29 études de cohorte et 16 études cas-témoins), impliquant un total de 132 331 cas de cancer prostatique (Bansal et al. 2013). Ils ont observé que la présence de diabète était associée à une réduction du risque de cancer de la prostate (meta-RR=0,86 ; [0,80-0,92]). La stratification sur le schéma d'étude a montré une association inverse significative pour les études de cohorte (meta-RR=0,87 ; [0,80-0,94]) ainsi que pour les études cas-témoins (meta-RR=0,85 ; [0,74-0,96]). La stratification sur l'origine ethnique a montré une association inverse significative pour les études occidentales (meta-RR=0,81 ; [0,76-0,85]) et une association positive à la limite de la significativité statistique pour les études asiatiques (meta-RR=1,64 ; [1,00-2,28]).

Xu *et al.* ont inclus neuf études (quatre études de cohorte, quatre études cas-témoins et une étude cas-témoins nichée) dans leur méta-analyse portant sur l'association entre le diabète et l'agressivité du cancer de la prostate (Xu et al. 2013a). Une association négative a été mise en évidence avec le cancer de la prostate agressif (meta-RR=0,78 ; [0,67-0,90]). La stratification sur le schéma d'étude a également montré une association inverse significative avec le cancer agressif pour les études de cohorte (meta-RR=0,69 ; [0,55-0,87]), et une association inverse à la limite de la significativité statistique avec le cancer de haut grade pour les études cas-témoins (meta-RR=0,84 ; [0,69-1,03]).

La méta-analyse de Jian Gang *et al.* a inclus 56 études, dont 32 études de cohorte et 24 études cas-témoins pour un total de près de 140 000 cas de cancer de la prostate (Jian Gang et al. 2015). Une association inverse significative a été observée entre le diabète et le cancer de la prostate (meta-RR=0,88 ; [0,82-0,93]). Aucune association n'a été observée avec le cancer agressif (meta-RR=1,03 ; [0,84-1,22]). La stratification sur le schéma d'étude a montré une association inverse significative pour les études de cohorte (meta-RR=0,86 ; [0,79-0,93]), mais pas pour les études cas-témoins (meta-RR=0,90 ; [0,79-1,01]). Ils ont également pu étudier la relation entre la durée du diabète et le risque de cancer, et ont observé une réduction du risque de cancer de la prostate associée à une augmentation de la durée du diabète (meta-RR=1,10 pour une durée inférieure à 5 ans, meta-RR=1,04 pour une durée comprise entre 5 et 10 ans et meta-RR=0,72 pour une durée supérieure à 10 ans).

Seules deux méta-analyses ont été menées sur la relation entre le diabète et le cancer agressif et ont rapporté des résultats discordants (Jian Gang et al. 2015; Xu et al. 2013a) (**Figure 19**).

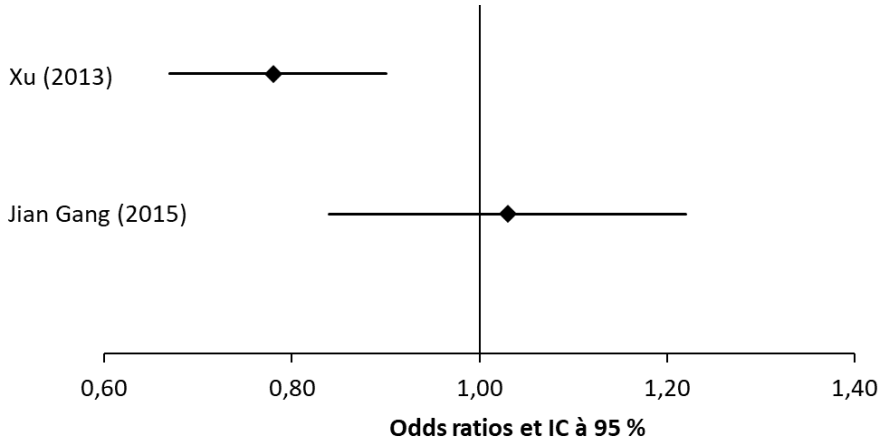

Figure 19. Représentation graphique des résultats des méta-analyses ayant étudié la relation entre le diabète et le cancer agressif de la prostate

L'hypoglycémiant oral le plus couramment prescrit pour le traitement du diabète est la metformine. Elle confèrerait son effet hypoglycémiant par de multiples mécanismes tels que l'inhibition de la gluconéogenèse dans le foie, le retard de l'absorption du glucose par le tube digestif, l'augmentation de l'absorption périphérique du glucose ou encore l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (Clements et al. 2011). Récemment, un rôle antitumoral a été suggéré pour la metformine (Evans et al. 2005) et des études ont montré que la metformine pouvait arrêter le cycle cellulaire et la croissance des cellules prostatiques cancéreuses (Ben Sahra et al. 2008).

En complément des études réalisées sur l'association entre le diabète et le cancer de la prostate, d'autres se sont intéressées à la relation entre la metformine et le risque de cancer de la prostate. Neuf méta-analyses, incluant un total de 36 études, ont déjà été réalisées ces dernières années sur l'étude de cette association (**Tableau 9**).

Tableau 9. Description des méta-analyses sur l'association entre l'usage de metformine et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année	**Nombre d'études**	**Taille de l'échantillon**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Soranna, 2012	4 études	26 234 cas	RR=0,92 [0,73-1,17]
Zhang, 2013	8 études	192 971 cas	RR=0,93 [0,82-1,05]
Yu, 2014	12 études	49 919 cas	RR=0,91 [0,85-0,97]
Deng, 2015	7 études	8 882 cas	RR=0,88 [0,78-0,99]
Wu, 2015	10 études	39 073 cas	RR=0,92 [0,84-1,02]
Chen, 2018	26 études	Non indiqué	RR=1,03 [0,94-1,14] pour les études observationnelles occidentales (n=21) RR=1,38 [0,72-2,64] pour les essais randomisés occidentaux (n=2) RR=0,75 [0,42-1,34] pour les études observationnelles asiatiques (n=3)
Feng, 2019	18 études	52 328 cas	RR=0,97 [0,80-1,16]
He, 2019	12 études	Non indiqué	RR=0,86 [0,55-1,34] pour toutes les études RR=1,25 [0,98-1,59] pour les cancers de score de Gleason ≥ 7 RR=0,86 [0,69-1,08] pour une durée d'usage de metformine < 2 ans RR=0,82 [0,50-1,32] pour une durée d'usage de metformine entre 2 et 5 ans RR=0,59 [0,23-1,53] pour une durée d'usage de metformine ≥ 5 ans
Wang, 2020	24 études	104 061 cas	RR=0,95 [0,82-1,09] pour l'ensemble des cancers RR=1,15 [1,02-1,28] pour les cancers de haut grade

IC : Intervalle de confiance. RR : Risque relatif

Parmi ces méta-analyses, deux ont mis en évidence une association inverse significative entre la prise de metformine et le risque de cancer de la prostate (Deng et al. 2015; Yu et al. 2014), les autres n'observant pas d'association significative (Chen et al. 2018a; Feng et al. 2019; He et al. 2019; Soranna et al. 2012; Wang et al. 2020; Wu et al. 2015; Zhang et al. 2013).

La méta-analyse de Soranna a étudié la relation entre l'usage de metformine et le risque de cancer, dont celui de la prostate (Soranna et al. 2012). Elle a inclus quatre études (deux études de cohorte et deux études cas-témoins) sur le cancer de la prostate, réunissant un total de 26 234 cas. L'utilisation de metformine n'était pas associée à un risque significativement plus faible de cancer de la prostate (meta-RR=0,92 ; [0,73-1,17]).

Zhang *et al.* ont inclus huit études (trois études de cohorte prospectives, deux études de cohorte rétrospectives, deux études cas-témoins et une étude cas-témoins nichée) sur le cancer de la prostate dans leur méta-analyse étudiant l'association entre l'usage de metformine et le risque de cancer (Zhang et al. 2013). Ils ont observé une légère diminution non significative du risque de cancer de la prostate (meta-RR=0,93 ; [0,82-1,05]) associé à la prise de metformine.

La méta-analyse de Yu a inclus 12 études dont sept études de cohorte rétrospectives, deux études cas-témoins et trois études cas-témoins nichées (Yu et al. 2014). L'usage de metformine était associé à une réduction significative du risque de cancer de la prostate (meta-RR=0,91 ; [0,85-0,97]). La stratification selon le schéma d'étude a montré une association inverse pour les études de cohorte rétrospectives (meta-RR=0,93 ; [0,89-0,96]) et une absence d'association pour les études cas-témoins (meta-RR=0,91 ; [0,75-1,11]). La stratification selon le groupe de comparaison a suggéré une association inverse significative lorsque la comparaison était effectuée par rapport à des non consommateurs de metformine (meta-RR=0,81 ; [0,75-0,87]) et une association inverse à la limite de la significativité statistique lorsque le groupe de comparaison était constitué de consommateurs d'autres agents hypoglycémiants (meta-RR=0,95 ; [0,90-1,01]).

Deng *et al.* ont inclus sept études (deux études de cohorte rétrospectives, trois études cas-témoins et deux études cas-témoins nichées) dans leur méta-analyse portant sur le risque de cancer de la prostate associé à la metformine, réunissant un total de 8 882 cas de cancer (Deng et al. 2015). L'usage de metformine était associé à une diminution significative du risque de cancer de la prostate (meta-RR=0,88 ; [0,78-0,99]).

La méta-analyse de Wu a inclus 10 études, dont six études de cohorte et quatre études cas-témoins, impliquant un total de 39 073 cas de cancer prostatique (Wu et al. 2015). Ils ont observé que la metformine était associée à une réduction non significative du risque de cancer de la prostate (meta-RR=0,92 ; [0,84-1,02]). La stratification sur le schéma d'étude a suggéré une association inverse pour les études de cohorte (meta-RR=0,92 ; [0,87-0,96]) et une absence d'association pour les études cas-témoins (meta-RR=0,95 ; [0,78-1,16]).

Chen *et al.* ont inclus 26 études dans leur méta-analyse portant sur l'association entre la metformine et le cancer de la prostate (Chen et al. 2018a). Parmi ces études, 21 étaient des études

observationnelles occidentales, deux étaient des essais randomisés réalisés dans les pays occidentaux, et trois étaient des études observationnelles réalisées en Asie. Aucune association significative n'a été mise en évidence entre la consommation de metformine et le risque de cancer de la prostate. La stratification sur le schéma d'étude n'a pas révélé d'association non plus, ni pour les études de cohorte (meta-RR=1,01 ; [0,80-1,28]) ni pour les études cas-témoins (meta-RR=0,95 ; [0,85-1,07]).

La méta-analyse de Feng *et al.* a inclus 18 études (15 études de cohorte et trois études cas-témoins nichées), pour un total de 52 328 cas de cancer de la prostate (Feng et al. 2019). Aucune association n'a été observée entre la prise de metformine et le risque de cancer de la prostate. La stratification sur le schéma d'étude n'a pas mis en évidence d'association, ni pour les études de cohorte (meta-RR=0,96 ; [0,77-1,19]), ni pour les études cas-témoins (meta-RR=1,01 ; [0,84-1,20]).

La méta-analyse de He a étudié la relation entre l'usage de metformine et le risque de cancer de la prostate (He et al. 2019). Elle a inclus 12 études (trois études de cohorte prospectives et neuf études de cohorte rétrospective) sur le cancer de la prostate et n'a pas mis en évidence une association entre l'usage de metformine et celui-ci (meta-RR=0,86 ; [0,55-1,34]). La stratification sur le schéma d'étude a révélé des résultats similaires pour les études prospectives (meta-RR=0,94 ; [0,73-1,22]) et les études rétrospectives (meta-RR=0,84 ; [0,48-1,45]). L'analyse stratifiée sur le score de Gleason a suggéré une association positive avec les cancers agressifs (meta-RR=1,25 ; [0,98-1,59]). Ils ont également étudié la relation entre la durée de prise de metformine et ont observé une réduction du risque de cancer de la prostate avec une augmentation de la durée de traitement (meta-RR=0,86 pour une durée inférieure à 2 ans, meta-RR=0,82 pour une durée comprise entre 2 et 5 ans et meta-RR=0,52 pour une durée supérieure à 5 ans).

Wang *et al.* ont inclus 24 études dans leur méta-analyse (18 études de cohorte et six études cas-témoins) (Wang et al. 2020). Ils n'ont pas mis en évidence d'association entre l'utilisation de metformine et le risque de cancer de la prostate (meta-RR=0,95 ; [0,82-1,09]). L'analyse stratifiée sur le schéma d'étude a montré des résultats similaires (meta-RR=0,94 ; [0,79-1,12] pour les études de cohorte et meta-RR=0,97 ; [0,84-1,12] pour les études cas-témoins). La stratification sur l'agressivité du cancer montrait une association positive significative avec le cancer de la prostate de haut grade (meta-RR=1,15 ; [1,02-1,28]).

ii. Syndrome métabolique et cancer de la prostate

Au total, 13 études de cohorte (Grundmark et al. 2010; Häggström et al. 2012; Inoue et al. 2009; Laukkanen et al. 2004; Lawrence et al. 2013; Lund Håheim et al. 2006; Martin et al. 2009; Osaki et al.

2012; Russo et al. 2008; Sourbeer et al. 2015; Tande et al. 2006; Wallner et al. 2011; Yoo et al. 2019) et six études cas-témoins (Beebe-Dimmer et al. 2007, 2009; Blanc-Lapierre et al. 2015; Pelucchi et al. 2011; Tuohimaa et al. 2007; Zhang et al. 2015) ont été réalisées afin d'étudier le rôle du syndrome métabolique et ont montré des résultats inconsistants.

Parmi les études de cohorte, six ont été réalisées en Europe (Grundmark et al. 2010; Häggström et al. 2012; Laukkanen et al. 2004; Lund Håheim 2007; Martin et al. 2009; Russo et al. 2008), trois aux Etats-Unis (Sourbeer et al. 2015; Tande et al. 2006; Wallner et al. 2011) et quatre en Asie (Inoue et al. 2009; Lawrence et al. 2013; Osaki et al. 2012; Yoo et al. 2019). Le nombre de cas inclus variait entre 56 et 6 673 selon les études. Parmi les études de cohorte ayant étudié la définition de l'OMS, une a observé une association positive entre un syndrome métabolique et le risque de cancer de la prostate (Laukkanen et al. 2004), une autre n'a pas suggéré d'association (Osaki et al. 2012) et une dernière n'a pas montré d'association entre le nombre de critères du syndrome métabolique et le cancer de la prostate (Wallner et al. 2011). Sept études ont défini le syndrome métabolique selon les critères du NCEP-ATP III. Parmi celles-ci, deux ont suggéré une association inverse (Lawrence et al. 2013; Tande et al. 2006), une, une relation positive (Yoo et al. 2019) et trois n'ont pas observé d'association (Grundmark et al. 2010; Martin et al. 2009; Osaki et al. 2012). De plus, trois de ces études ont également étudié le nombre de composantes du syndrome métabolique et ont suggéré une absence d'association (Lund Håheim 2007; Martin et al. 2009; Tande et al. 2006). Deux études ont défini le syndrome métabolique suivant les critères de l'IDF et n'ont pas observé d'association avec le cancer de la prostate (Grundmark et al. 2010; Osaki et al. 2012). Une étude a étudié la définition de l'AHA/NHLBI et n'a pas non plus révélé d'association (Inoue et al. 2009). Enfin, quatre études n'ont pas défini le syndrome métabolique selon l'une des définitions internationalement reconnues (Häggström et al. 2012; Osaki et al. 2012; Russo et al. 2008; Sourbeer et al. 2015). Deux n'ont pas observé d'association avec le cancer de la prostate (Osaki et al. 2012; Russo et al. 2008) et l'une a suggéré une association inverse (Häggström et al. 2012). Une de ces quatre études a étudié le nombre de composantes du syndrome métabolique et a observé une association positive avec le cancer agressif (Sourbeer et al. 2015).

Parmi les études cas-témoins, trois ont été menées en Amérique du Nord (Beebe-Dimmer et al. 2007, 2009; Blanc-Lapierre et al. 2015), deux en Europe (Pelucchi et al. 2011; Tuohimaa et al. 2007), et une en Chine (Zhang et al. 2015). La plus grande étude cas-témoins a inclus 1 937 cas et 1 995 témoins (Blanc-Lapierre et al. 2015). Une étude a étudié la définition de l'OMS et n'a pas montré d'association avec le cancer de la prostate (Blanc-Lapierre et al. 2015). Parmi les études ayant défini le syndrome

métabolique selon les critères du NCEP-ATP III, l'une a suggéré une relation inverse (Blanc-Lapierre et al. 2015) et l'autre, une absence d'association (Beebe-Dimmer et al. 2007). Une étude a défini le syndrome métabolique suivant les critères de l'IDF et a observé une association inverse avec le cancer de la prostate (Blanc-Lapierre et al. 2015). Une autre a étudié la définition de l'IDF modifiée et a observé une association positive (Pelucchi et al. 2011). Parmi les études cas-témoins ayant étudié le syndrome métabolique, seules deux ont pu étudier l'agressivité de la tumeur, l'unea suggéré une association positive (Beebe-Dimmer et al. 2009) et l'autre une association inverse (Blanc-Lapierre et al. 2015). Enfin, cinq études ont étudié le nombre de composantes du syndrome métabolique, deux ont observé une association positive (Pelucchi et al. 2011; Tuohimaa et al. 2007; Zhang et al. 2015), une a montré une association inverse (Blanc-Lapierre et al. 2015) et une autre a montré une absence d'association (Beebe-Dimmer et al. 2007) entre l'augmentation du nombre de critères et le risque de cancer de la prostate.

Quatre méta-analyses et une analyse poolée ont été réalisées sur l'étude de l'association entre le syndrome métabolique et le cancer de la prostate (**Tableau 10**).

Tableau 10. Description des méta-analyses sur l'association entre le syndrome métabolique et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année	**Nombre d'études**	**Taille de l'échantillon**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Esposito, 2012	14 études	4 623 cas	RR=1,13 [0,94-1,37]
Esposito, 2013	14 études	4 728 cas	RR=1,12 [0,93-1,35]
Xiang, 2013	16 études	Non précisé	RR=0,96 [0,85-1,09] RR=1,36 [0,90-2,06] pour les cancers agressifs
Harding, 2015	18 études	651 cas	HR=0,85 [0,72-0,99]
Gacci, 2017	18 études	Non précisé	RR=1,17 [1,00-1,36] RR=1,89 [1,50-2,38] pour les cancers agressifs

HR : Rapport de risques. IC : Intervalle de confiance. RR : Risque relatif

Trois méta-analyses ont montré des associations positives, mais néanmoins non significatives, entre la présence d'un syndrome métabolique et le risque de cancer de la prostate (Esposito et al. 2012, 2013a; Gacci et al. 2017). L'analyse poolée a quant à elle montré une association inverse significative (Harding et al. 2015a) (**Figure 20**).

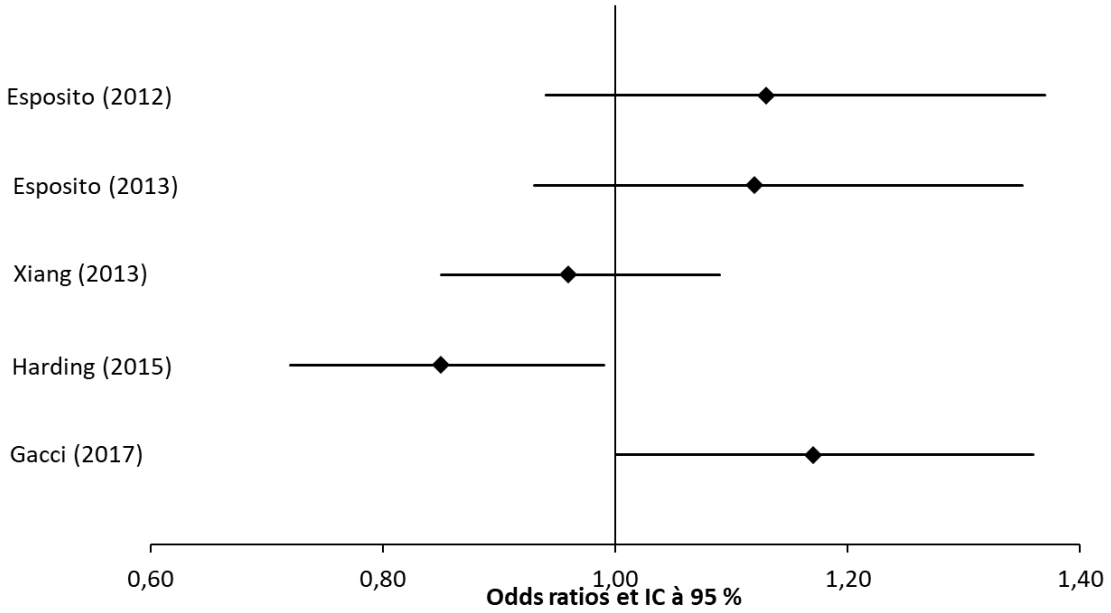

Figure 20. Représentation graphique des résultats des méta-analyses ayant étudié la relation entre le syndrome métabolique et le cancer de la prostate

La méta-analyse d'Esposito a étudié la relation entre le syndrome métabolique et le risque de cancer, dont celui de la prostate (Esposito et al. 2012). Elle a inclus 14 études (10 études de cohorte, deux études cas-témoins, une étude cas-témoins nichée et une série de cas) sur le cancer de la prostate, réunissant un total de 4 623 cas. La présence d'un syndrome métabolique était associée à un léger surrisque de cancer de la prostate (meta-RR=1,13 ; [0,94-1,37]). L'analyse réalisée uniquement sur les études de cohorte n'a pas montré d'association avec le cancer de la prostate (meta-RR=1,09 ; [0,88-1,34]).

Esposito *et al.* ont inclus 14 études (sept études de cohorte prospectives, une étude de cohorte rétrospective, trois études cas-témoins, une étude cas-témoins nichée, une série de cas et un registre) comprenant 4 728 cas dans leur méta-analyse étudiant l'association entre le syndrome métabolique et le risque de cancer de la prostate (Esposito et al. 2013a). Ils ont observé une légère augmentation non significative du risque de cancer de la prostate (meta-RR=1,12 ; [0,93-1,35]) associé au syndrome métabolique. La stratification sur le schéma d'étude n'a pas montré d'association, ni pour les études de cohorte prospectives (meta-RR=1,04 ; [0,79-1,60]), ni pour les autres types d'études (meta-RR=1,23 ; [0,94-1,60]).

La méta-analyse de Xiang a inclus 16 études (dont neuf études de cohorte et sept études transversales) sur le lien entre le syndrome métabolique et l'incidence du cancer de la prostate (Xiang et al. 2013). Tandis qu'aucune association n'a été mise en évidence entre le syndrome métabolique et le risque de cancer de la prostate, une augmentation non significative a été observée avec les cancers agressifs de la prostate (meta-RR=1,36 ; [0,90-2,06]).

L'analyse poolée de Harding a inclus 18 études réalisées en Australie et en Nouvelle-Zélande pour un total de 651 cas de cancer de la prostate (Harding et al. 2015a). Une association inverse significative a été mise en évidence entre le syndrome métabolique et le risque de cancer de la prostate (HR=0,85 [0,72-0,99]).

Gacci *et al.* ont inclus 21 études dans leur méta-analyse portant sur le risque de survenue de cancer de la prostate associé au syndrome métabolique (Gacci et al. 2017). L'existence d'un syndrome métabolique était associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate (meta-RR=1,17 [1,00-1,36]) et agressif (meta-RR=1,89 ; [1,50-2,38]).

Parmi ces méta-analyses, deux ont étudié l'agressivité du cancer de la prostate en montrant un risque plus élevé de cancer agressif de la prostate chez les hommes présentant un syndrome métabolique (Gacci et al. 2017; Xiang et al. 2013) (**Figure 21**).

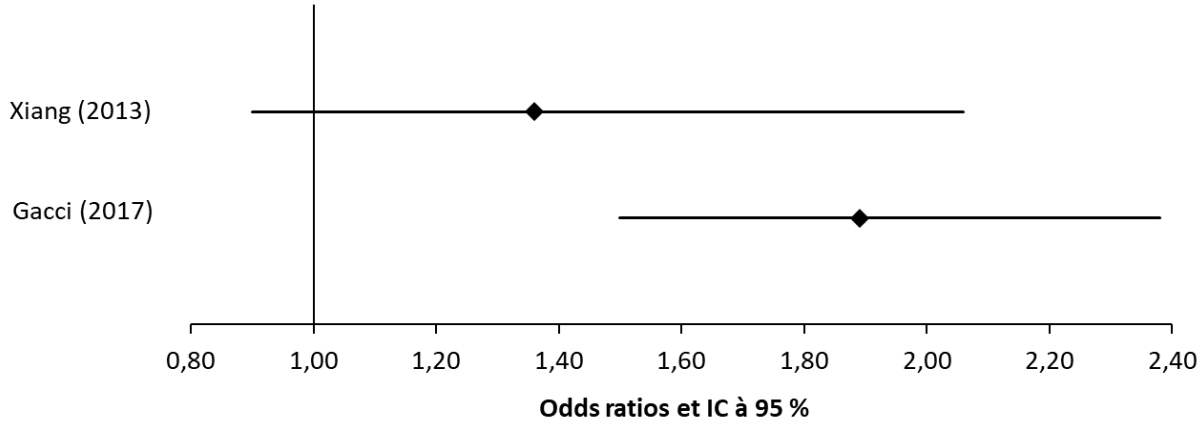

Figure 21. Représentation graphique des résultats des méta-analyses ayant étudié la relation entre le syndrome métabolique et le cancer agressif de la prostate

En résumé, le rôle du diabète dans la survenue du cancer de la prostate a été largement étudié avec une littérature en faveur d'un effet "protecteur" du diabète. Toutefois, les études sur l'agressivité du cancer montrent des résultats divergents. De plus, une durée plus importante depuis le diagnostic de diabète a été associée à une réduction du risque de cancer de la prostate. De nombreuses études ont exploré le rôle de l'antidiabétique oral le plus couramment utilisé dans le traitement du diabète, la metformine, et des associations inverses ont été observées avec le cancer de la prostate, ainsi que des associations positives avec le cancer agressif.

Concernant le syndrome métabolique, de légères associations positives mais non significatives ont été rapportées pour le cancer de la prostate et des associations plus prononcées ont été observées avec le cancer de la prostate agressif.

De nouvelles études portant notamment sur la durée du diabète et les traitements, ainsi que l'étude simultanée de plusieurs définitions du syndrome métabolique sur une même population, nécessaire afin de mieux appréhender les interrelations entre les composantes du syndrome métabolique, permettraient de mieux comprendre le rôle des facteurs métaboliques dans la survenue du cancer de la prostate.

6. Objectifs de la thèse

Le cancer de la prostate est le premier cancer masculin en France, avec près de 65 000 nouveaux cas chaque année et 9 000 décès. Malgré une incidence et une mortalité élevées, les seuls facteurs de risque établis sont l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate au premier degré, facteurs non modifiables et, par conséquent, non accessibles à la prévention. L'identification de facteurs de risque modifiables du cancer de la prostate, et notamment des cancers agressifs, est un enjeu majeur.

Des études ont montré que l'obésité est associée à plusieurs cancers, cependant, son rôle dans la survenue du cancer de la prostate reste contradictoire selon les études, notamment en raison de la diversité des indicateurs utilisés afin de définir l'obésité et le type de cancer étudié (tout cancer, cancer agressif ou localisé). D'autre part, alors que la présence de diabète semble augmenter le risque de survenue de certains cancers, des associations inverses ont été observées avec le cancer de la prostate. Le syndrome métabolique quant à lui, dont deux des composantes sont l'obésité abdominale et le diabète, augmenterait le risque de cancer de la prostate.

Malgré l'abondance de littérature sur les relations entre les facteurs anthropométriques et métaboliques et le cancer de la prostate, de nombreuses questions restent encore à élucider.

Dans ce contexte, l'objectif général de ce travail de thèse était d'étudier le rôle des facteurs anthropométriques et métaboliques dans la survenue du cancer de la prostate, avec un intérêt particulier pour les cancers agressifs.

Plus spécifiquement, nous avons étudié :

1. Le rôle de facteurs anthropométriques dans la survenue du cancer de la prostate, en étudiant
    a. différents indicateurs anthropométriques comme la taille, l'indice de masse corporelle le tour de taille et le rapport taille/hanche
    b. les trajectoires d'indice de masse corporelle au cours de la vie
2. Le rôle de facteurs métaboliques sur le risque de survenue du cancer de la prostate

Ce travail de thèse a été réalisé à partir des données de l'étude cas-témoins EPICAP (EPIdémiologie des CAncers de la Prostate).

La première partie de ce travail était consacrée à l'état des connaissances sur le cancer de la prostate et son étiologie. Dans une seconde partie, nous présenterons l'étude EPICAP sur laquelle repose ce travail de thèse. Dans une troisième partie, nous étudierons le rôle des facteurs anthropométriques dans le risque de survenue de cancer de la prostate. Une quatrième partie abordera le rôle des facteurs métaboliques dans le risque de cancer de la prostate. Dans une cinquième partie, nous présenterons une discussion commune aux parties 3 et 4 avec notamment la discussion des biais de l'étude EPICAP. Enfin, afin de conclure l'ensemble de ce travail, nous verrons les perspectives de recherche envisageables afin d'accroître nos connaissances dans ce domaine.

PARTIE 2 - ETUDE EPICAP

L'étude EPICAP, sur laquelle repose ce travail de thèse, est une étude cas-témoins réalisée en population générale dans le département de l'Hérault (Menegaux et al. 2014).

1. Echantillonnage

Les cas

Les cas éligibles de l'étude EPICAP étaient tous les hommes nouvellement diagnostiqués pour un cancer de la prostate entre 2012 et 2013. Ils étaient âgés de moins de 75 ans et résidaient dans le département de l'Hérault au moment du diagnostic. L'identification des cas a été réalisée par des infirmières de recherche clinique recrutées et formées pour l'étude, par recherche active et en temps réel auprès des cliniciens dans l'ensemble des structures de soins du département prenant en charge le cancer de la prostate : trois hôpitaux publics (Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Centre Hospitalier de Béziers, Centre Hospitalier de Sète) et trois cliniques d'urologie privées (Cliniques Polygone et Beau Soleil à Montpellier et Clinique Saint Privat à Béziers). Les patients ont été inclus dans l'étude uniquement après recueil de leur consentement. Seuls les cas de cancer de la prostate confirmés histologiquement ont été inclus dans l'étude.

Les témoins

Les témoins étaient des hommes de même âge en moyenne que les cas, résidant dans le département de l'Hérault et n'ayant jamais eu de cancer de la prostate révélé histologiquement au moment de leur inclusion dans l'étude. Les témoins étaient identifiés par téléphone par l'intermédiaire d'un institut de sondage (IPSOS). La technique utilisée, qui consistait à incrémenter de 1 le numéro de téléphone sélectionné dans l'annuaire, permettait d'atteindre l'ensemble des foyers du département, y compris ceux dont le numéro était inscrit sur liste rouge. Si le foyer comportait un homme répondant aux critères d'éligibilité, il lui était proposé de participer à l'étude dans la limite des quotas définis pour l'âge et la catégorie socioprofessionnelle (CSP). Ainsi, la distribution par âge du groupe témoin reflétait la distribution par âge des cas (par tranches d'âge de cinq ans). La répartition par CSP des témoins reflétait la répartition par CSP de la population masculine de même âge du département de l'Hérault, connue d'après le recensement de la population. En cas de non réponse au téléphone, le numéro était composé plusieurs fois à des jours et des heures différents de la journée (jusqu'à 20 fois).

Au total, parmi les 1 098 cas et 1 109 témoins éligibles identifiés, 819 cas et 879 témoins ont accepté de participer à l'étude, soit un taux de participation de 77 % (75 % pour les cas et 79 % pour les témoins) (**Figure 22**).

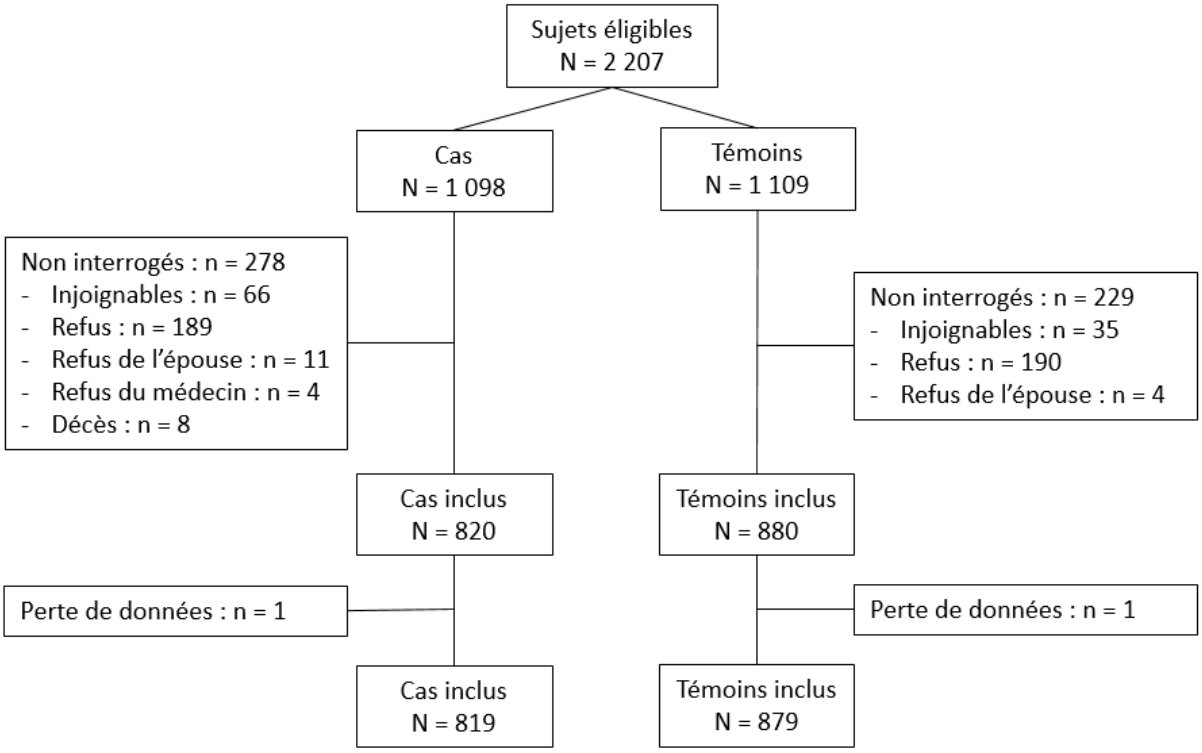

Figure 22. Diagramme de flux de la sélection des cas et des témoins de l'étude EPICAP

2. Recueil des données

Les cas et les témoins ont été interrogés en face-à-face par une infirmière de recherche clinique spécialement formée pour l'étude. Les conditions d'entretien étaient similaires pour les cas et les témoins et le plus souvent au domicile des participants. Le recueil des données était composé d'un questionnaire, de mesures anthropométriques et d'un prélèvement biologique (sanguin ou salivaire).

a. Questionnaire

L'interrogatoire des cas et des témoins était réalisé à l'aide d'un questionnaire standardisé sur système CAPI (Computer Assisted Personal Interview), méthode de recueil sur micro-ordinateur qui durait en moyenne deux heures. L'entretien a permis de recueillir des informations détaillées sur les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents médicaux personnels et familiaux, les traitements médicamenteux, le mode de vie (alcool, tabac, activité physique), l'historique du poids ainsi qu'un historique professionnel et résidentiel complet.

b. Mesures anthropométriques

Des mesures anthropométriques (taille, poids, tour de taille et tour de hanches) ont été réalisées par les infirmières au cours de l'entretien pour les cas et les témoins.

c. Prélèvements biologiques

Un prélèvement sanguin a été proposé aux cas et aux témoins. En cas de refus, un recueil de salive par kit Oragène était proposé. Les prélèvements ont permis de constituer une banque d'ADN (DNAthèque) conservée au Centre de Ressources Biologiques (CRB Epigenetec) des Saints-Pères à Paris (INSERM U1147). Au total, 1 626 sujets (794 cas et 832 témoins) ont fait l'objet d'un prélèvement sanguin ou salivaire. Parmi les échantillons disponibles, une quantité d'ADN suffisante a pu être extraite pour 1 565 sujets (766 cas et 799 témoins).

d. Données médicales pour les cas

Les données médicales spécifiques aux cas étaient recueillies par les infirmières de recherche clinique à partir du dossier médical au moment du diagnostic ou a postériori à partir des données du registre des cancers de l'Hérault. Il s'agissait de la valeur du PSA au diagnostic, le score de Gleason obtenu à partir de l'examen histologique de la biopsie et/ou de l'examen histologique de la pièce de prostatectomie, le stade TNM ainsi que les traitements réalisés.

3. Variables d'intérêt

a. Age

L'âge considéré était l'âge au diagnostic de cancer de la prostate pour les cas et l'âge à l'inclusion pour les témoins. Des classes d'âge de 5 ans ont été créées pour décrire la répartition par âge de la population : < 55 ans, 55-59 ans, 60-64 ans, 65-69 ans, ≥ 70 ans.

b. Origine ethnique

La variable origine ethnique a été créée en combinant l'origine ethnique déclarée par le participant et le pays de naissance. Nous avons pu ainsi distinguer trois groupes ethniques principaux : les hommes d'origine caucasienne, les hommes d'ascendance africaine (Antillais, Réunionnais et Africains d'Afrique Noire) et les autres (Amérique Latine, Asie, Proche et Moyen-Orient). En raison des faibles effectifs

observés pour ces deux derniers groupes, les sujets d'ascendance africaine et ceux d'autres origines ont été regroupés dans une même catégorie "Autre" pour les analyses statistiques.

c. Antécédents familiaux de cancer de la prostate

Des informations sur les antécédents familiaux de cancer chez les apparentés du premier degré (parents, enfants, fratrie) et du deuxième degré (petits-enfants, neveux, nièces) ont été recueillies. Pour chaque apparenté atteint, la localisation et l'âge de survenue du cancer étaient demandés. Nous nous sommes intéressés au diagnostic de cancer de la prostate chez au moins un apparenté au premier degré (père, fils, frère). La variable "Antécédents familiaux de cancer de la prostate" comprenait deux modalités : 1 si au moins un apparenté avait reçu un diagnostic de cancer de la prostate ou 0 si aucun apparenté n'avait eu un diagnostic de cancer de la prostate.

d. Niveau d'éducation

Le niveau d'éducation correspondait au plus haut diplôme atteint. Cette variable a été catégorisée en trois classes : "< Baccalauréat", "Baccalauréat" et "Diplôme universitaire". La première catégorie regroupait les hommes sans diplôme ou de niveau équivalent au primaire (Certificat d'Etudes Primaires, Brevet d'Etudes Professionnelles, Certificat d'Aptitude Professionnelle). La seconde réunissait les personnes de niveau équivalent au secondaire (Baccalauréat ou Brevet professionnel). Enfin, la dernière catégorie correspondait aux hommes ayant obtenu un diplôme universitaire (Baccalauréat + 2 ans et diplômes supérieurs).

e. Consommation de tabac

La consommation de tabac a été classée en trois catégories : non-fumeurs, anciens fumeurs et fumeurs actuels.

f. Consommation d'alcool

Le questionnaire EPICAP comportait une question sur la consommation d'alcool plus d'une fois par mois pendant un an (Non/Oui). Pour ceux qui ont répondu "Oui", le niveau d'addiction à l'alcool a été évalué à l'aide du Questionnaire DETA (Diminuer, Entourage, Trop, Alcool), adaptation française du test CAGE (Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener) (Ewing 1984). Ce questionnaire comprenait quatre questions et permettait d'évaluer si la consommation d'alcool était excessive. Ainsi, la consommation d'alcool a été classés en trois classes : jamais (moins d'une fois par mois pendant un an), faibles consommateurs (au moins une fois par mois pendant un an et une réponse positive au questionnaire

DETA au maximum), et gros consommateurs (au moins une fois par mois pendant un an et au minimum deux réponses positives au questionnaire DETA).

g. Activité physique

Le questionnaire EPICAP comportait une question sur la pratique d'une activité physique pendant au moins une heure par semaine pendant au moins un an. Ceux ayant répondu "Non" ont été classés en "Non sportif". Pour ceux ayant répondu "Oui", nous disposions d'informations précises sur les activités physiques pratiquées, le nombre d'années ainsi que la durée hebdomadaire de pratique. A l'aide des données du compendium (Ainsworth et al. 2011), nous avons pu estimer la dépense énergétique de chaque activité physique, mesurée en équivalent métabolique (MET). Un MET correspond au rapport entre la consommation énergétique au cours de l'effort et la consommation énergétique au repos. L'activité physique était alors calculée en faisant la somme des produits de la dépense énergétique, du nombre d'années et de la durée hebdomadaire pour chaque activité physique pratiquée. Le résultat obtenu était ensuite divisé par l'âge du sujet, nous permettant ainsi d'obtenir l'intensité physique moyenne annuelle, mesurée en MET-heure/semaine/an. Nous avons ensuite calculé des quartiles à partir de la distribution de la population des témoins. La variable d'activité physique a donc été divisée en cinq catégories : Non sportif, Q1 (< 6,25 MET-h/sem/an), Q2 (6,25-13,0 MET-h/sem/an), Q3 (13,0-24,15 MET-h/sem/an), Q4 (≥ 24,15 MET-h/sem/an).

h. Caractéristiques cliniques des cas

Le score de Gleason et le niveau de PSA au diagnostic ont été recueillis.
Les différents grades du score de Gleason ont été catégorisés en deux groupes :

- Les tumeurs de bas grade ou faiblement agressives : lorsque les valeurs du score de Gleason étaient inférieures ou égales à 7, pour les sujets dont les deux grades les plus fréquemment représentés dans la tumeur étaient 3+4.
- Les tumeurs de grade élevé ou agressives : lorsque les valeurs du score de Gleason étaient supérieures ou égales à 7, pour les sujets dont les deux grades les plus fréquemment représentés dans la tumeur étaient 4+3.

Les valeurs du dosage de PSA au diagnostic ont été classées en trois catégories par rapport au seuil de référence (4 ng/ml) : < 4 ng/ml, 4-10 ng/ml, ≥ 10 ng/ml.

4. Description de la population d'étude

Afin de décrire notre population d'étude, nous allons dans un premier temps présenter les caractéristiques des cas au diagnostic. Ensuite, nous allons comparer les cas et les témoins pour les caractéristiques sociodémographiques et les caractéristiques liées au mode de vie.

a. Caractéristiques des cas

Les caractéristiques des cas de cancer de la prostate sont présentées dans le **Tableau 11**. La majorité des cas avaient une tumeur faiblement agressive (76,1 %) et un taux de PSA au diagnostic compris entre 4 et 10 ng/ml (68,6 %).

Tableau 11. Caractéristiques des cas

	Cas **N = 819 (%)**
Score de Gleason au diagnostic	
≤ 7 (3+4 inclus)	623 (76,1)
≥ 7 (4+3 inclus)	183 (22,3)
Taux de PSA au diagnostic (ng/ml)	
< 4	33 (4,0)
4-10	562 (68,6)
> 10	203 (24,8)

PSA : Antigène spécifique de la prostate

b. Comparaison des cas et des témoins

L'âge, l'origine ethnique, le niveau d'éducation, le statut tabagique, la consommation d'alcool et l'activité physique étaient distribués de manière similaire chez les cas et les témoins (**Tableau 12**).

La population de l'étude EPICAP était âgée en moyenne de 65 ans (écart-type : 6 ans) et était majoritairement d'origine caucasienne (97,7 % chez les témoins, 97,1 % chez les cas, p=0,14). La plupart des sujets avaient un niveau d'étude inférieur au Baccalauréat (57,8 % chez les témoins, 54,5 % chez les cas, p=0,27), étaient d'anciens fumeurs (54,1 % chez les témoins, 54,5 % chez les cas, p=0,21), étaient de petits consommateurs d'alcool (65,2 % chez les témoins, 69,0 % chez les cas, p=0,88) et pratiquaient une activité physique (79,3 % chez les témoins, 75,9 % chez les cas, p=0,12).

Les cas et les témoins différaient en termes d'antécédents d'infection génito-urinaire (12,3 % chez les témoins, 17,7 % chez les cas, p=0,003), de prostatite (7,2 % chez les témoins, 10,3 % chez les cas,

p=0,02) et de consommation d'AINS (30,9 % chez les témoins, 26,9 % chez les cas, p=0,05). Comme attendu, la présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les apparentés du premier degré étaient plus fréquente chez les cas que chez les témoins (22,1 % *vs* 8,8 %, p<0,0001).

Tableau 12. Caractéristiques de la population EPICAP

	Témoins N = 879 (%)	**Cas N = 819 (%)**	**p-value**[1]
Age (années)			0,14
< 55	59 (6,7)	48 (5,9)	
55-59	99 (11,3)	99 (12,1)	
60-64	201 (22,9)	217 (26,5)	
65-69	285 (32,4)	274 (33,5)	
≥ 70	235 (26,7)	181 (22,1)	
Origine ethnique			0,41
Caucasien	859 (97,7)	795 (97,1)	
Autre	20 (2,3)	24 (2,9)	
Antécédents familiaux de cancer de la prostate			< 0,0001
Non	723 (82,3)	549 (67,0)	
Oui	77 (8,8)	181 (22,1)	
Niveau d'éducation			0,27
< Baccalauréat	508 (57,8)	446 (54,5)	
Baccalauréat	110 (12,5)	113 (13,8)	
Diplôme universitaire	260 (29,6)	260 (31,7)	
Statut tabagique			0,21
Non-fumeur	246 (28,0)	240 (29,3)	
Ancien fumeur	476 (54,2)	455 (55,6)	
Fumeur actuel	157 (17,9)	123 (15,0)	
Consommation d'alcool[2]			0,88
Jamais	84 (9,6)	72 (8,8)	
Petit consommateur	573 (65,2)	565 (69,0)	
Grand consommateur	222 (25,3)	182 (22,2)	
Activité physique[3] (MET-h/sem/an)			0,12
Non sportif	177 (20,1)	191 (23,3)	
< 6,25	174 (19,8)	151 (18,4)	
6,25-13,0	174 (19,8)	138 (16,8)	
13,0-24,15	175 (19,9)	147 (17,9)	
≥ 24,15	174 (19,8)	187 (22,8)	
Antécédents d'infection génito-urinaire			0,003
Non	733 (83,4)	650 (79,4)	
Oui	108 (12,3)	145 (17,7)	
Antécédents personnels de prostatite			0,02
Non	816 (92,8)	735 (89,7)	
Oui	63 (7,2)	84 (10,3)	
Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens			0,05
Non	593 (67,5)	596 (72,8)	
Oui	272 (30,9)	220 (26,9)	

[1] Ajusté sur l'âge (sauf pour l'âge)
[2] Jamais : moins d'une fois par mois pendant un an ; Petit consommateur : au moins une fois par mois pendant un an et zéro ou une réponse positive au questionnaire DETA ; Grand consommateur : au moins une fois par mois pendant un an et deux réponses positives ou plus au questionnaire DETA.
[3] Non sportif : moins d'une heure par semaine pendant au moins un an.

PARTIE 3 - FACTEURS ANTHROPOMETRIQUES ET CANCER DE LA PROSTATE

1. Introduction

En France, à partir des données de l'étude ESTEBAN, la prévalence du surpoids et de l'obésité était respectivement estimée à 37,1 % et 16,8 % chez les hommes en 2015 (Verdot et al. 2017). La prévalence de l'obésité abdominale mesurée à partir du tour de taille était estimée à 41,6 % chez les hommes de l'étude Constances (Matta et al. 2016).

Plusieurs mécanismes biologiques ont été proposés afin de comprendre comment l'obésité pourrait être liée au cancer de la prostate. Des concentrations plus faibles de testostérone ont été observées chez des hommes obèses (Allott et al. 2013; Kelly and Jones 2015) et entraîneraient la croissance de tumeurs plus agressives (Platz et al. 2005; San Francisco et al. 2014; Watts et al. 2018). Une hyperinsulinémie a également été observée chez des hommes obèses (Giovannucci and Michaud 2007) et favoriserait le cancer de la prostate (Cao et al. 2015; Giovannucci and Michaud 2007; Roddam et al. 2008). De plus, l'obésité a été associée à une inflammation chronique de bas grade qui pourrait également jouer un rôle dans la survenue d'un cancer de la prostate (De Marzo et al. 2007; Hursting and Hursting 2012).

Le lien entre l'obésité et le cancer de la prostate est débattu, avec des résultats discordants entre les études et selon les indicateurs utilisés pour caractériser l'obésité. Une vaste littérature, principalement centrée sur l'étude de l'IMC, a rapporté globalement une absence d'association, comme observé dans plusieurs méta-analyses (Bergström et al. 2001; Discacciati et al. 2012; Fang et al. 2018; Harding et al. 2015b; Harrison et al. 2020; Hu et al. 2014; MacInnis and English 2006; Renehan et al. 2008; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018a; Xie et al. 2017). Néanmoins, sur les 10 méta-analyses publiées sur l'IMC et le cancer de la prostate, sept ont étudié l'agressivité du cancer de la prostate montrant des associations positives entre l'IMC et le cancer de la prostate agressif. Les résultats discordants des études épidémiologiques étudiant l'association entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le cancer de la prostate posent question, alors que des associations positives ont été suggérées avec d'autres indicateurs anthropométriques, tels que le tour de taille ou le rapport taille/hanche (Boehm et al. 2015; De Nunzio et al. 2013; Dimitropoulou et al. 2011; Fowke et al. 2013; Guerrios-Rivera et al. 2017; Hsing et al. 2000; Su et al. 2011; Tang et al. 2017).

De plus et compte tenu de la longue période d'induction de la cancérogenèse, l'influence des changements de poids ou de l'obésité sur le risque de cancer peut varier tout au long de la vie adulte.

La majorité des études sur l'association entre l'obésité et le cancer de la prostate ont étudié l'IMC à un âge ou un moment donné ou au cours d'une période donnée, ce qui pourrait être insuffisant pour saisir la période la plus pertinente de survenue du cancer de la prostate. L'étude des trajectoires d'IMC a

alors été suggérée et jugée plus appropriée afin d'étudier les changements de poids au cours de la vie (Zheng et al. 2013). À ce jour, seules quatre études ont été en mesure d'étudier les silhouettes ou les trajectoires d'IMC à l'âge adulte sur le risque de cancer de la prostate (Kelly et al. 2017, 2018; Song et al. 2016; Wang et al. 2018), suggérant un risque plus élevé de cancer de la prostate et de cancer agressif chez les hommes passant d'un poids normal à un surpoids ou à l'obésité, par rapport à hommes avec un IMC normal stable.

Dans cette partie, nous avons étudié le rôle des facteurs anthropométriques dans le risque de survenue du cancer de la prostate, avec un intérêt particulier pour les cancers agressifs. Après avoir présenté le recueil des données liées à l'exposition, nous décrirons ensuite les différentes variables d'intérêt caractéristiques de l'exposition, construites à partir des données collectées. Puis, nous présenterons la stratégie d'analyse des données et les différents résultats obtenus, que nous discuterons et comparerons à la littérature.

2. Matériel et Méthodes

a. Population d'étude

Nous avons étudié la relation entre les facteurs anthropométrique et le risque de cancer de la prostate chez les 1 698 hommes inclus dans l'étude EPICAP (879 témoins et 819 cas).

Nous avons étudié le lien entre les trajectoires d'IMC et le cancer de la prostate chez 1 610 hommes (829 témoins et 781 cas) car nous avons choisi d'exclure 88 sujets (50 témoins et 38 cas) ayant plus d'une donnée manquante pour l'historique d'IMC.

b. Données

Lors de l'entretien en face-à-face, le questionnaire administré aux participants comportait une partie sur l'anthropométrie. Deux types de données ont ainsi pu être collectées : des données auto-rapportées telles que le poids deux ans avant le diagnostic, la taille à 18-20 ans et un historique de poids complet correspondant au poids toutes les décennies depuis l'âge de 20 ans ; et des données mesurées par les infirmières de recherche clinique comme le poids, la taille, le tour de taille et le tour de hanches. Le tour de taille a été mesuré horizontalement autour de la taille juste au-dessus du nombril. Le tour de hanches a été pris à l'extension latérale la plus large des hanches.

c. Variables d'intérêt

i. Facteurs anthropométriques

La taille à l'âge adulte

La taille à l'âge adulte, mesurée par les infirmières de recherche clinique, a été catégorisée en quartiles selon la distribution observée dans le groupe témoin : < 168 cm / 168-171 cm / 172-176 cm / ≥ 177 cm. La taille déclarée des participants à l'âge de 18-20 ans a également été collectée.

L'indice de masse corporelle

L'IMC a été obtenu par le rapport entre le poids en kilogrammes et le carré de la taille en mètres. Nous avons calculé un IMC déclaré, obtenu à partir du poids et de la taille déclarés et un IMC mesuré, obtenu à partir des mesures effectuées par l'infirmière de recherche clinique. Nous avons ensuite classé ces deux IMC en trois catégories selon la définition de l'OMS : corpulence normale (IMC < 25 kg/m²), surpoids (IMC entre 25 et 29,9 kg/m²) et obésité (IMC ≥ 30 kg/m²).

Le tour de taille

Nous avons utilisé les seuils recommandés par l'OMS concernant l'augmentation du risque de maladies métaboliques et cardiovasculaires pour les populations européennes (World Health Organization 2008b). Ainsi, le tour de taille a été classé en trois catégories : ≤ 94 cm / 95-102 cm / > 102 cm.

Le rapport taille/hanche

Le rapport taille/hanche a été calculé en divisant le tour de taille par le tour de hanches. Nous avons catégorisé le rapport taille/hanche en trois classes : < 0,95 / 0,95-0,99 / ≥ 1,00.

ii. Les trajectoires d'IMC

Afin de créer des groupes de trajectoires d'IMC, nous avons calculé les IMC de chaque participant pour chaque décennie depuis l'âge de 20 ans à partir de la taille à l'âge de 18-20 ans et du poids déclarés. Nous avons ainsi l'IMC à 20 ans et jusqu'à la décennie précédant l'âge des participants (âge au diagnostic pour les cas et âge à l'entretien pour les témoins).

Les trajectoires d'IMC ont été définies à l'aide d'une modélisation des trajectoires basée sur des groupes afin d'identifier et définir des groupes d'hommes présentant des schémas similaires d'évolution de l'IMC au cours de leur vie (Nagin 2005, 1999).

La modélisation des trajectoires permet d'étudier des variables pouvant évoluer selon des trajectoires différentes au cours du temps. Cette méthode permet de détecter la présence de sous-groupes distincts. Elle peut être représentée graphiquement par des courbes modélisant chaque trajectoire en fonction du temps. Cette méthode a été implémentée avec PROC TRAJ du logiciel SAS (Jones and Nagin 2007).

La détermination du modèle optimal se fait en plusieurs étapes (Nagin 2005) :

- Déterminer le nombre de groupes à modéliser en comparant le modèle à n groupes avec le modèle à n+1 groupes. On compare alors les valeurs du critère d'information bayésien (BIC) de ces deux modèles en estimant le Logged Bayes factor correspondant au double de la différence positive entre les BIC des deux modèles. Si le Logged Bayes factor est supérieur à 10 alors le modèle à n+1 groupes est considéré comme meilleur que le modèle à n groupes. Cette étape est répétée jusqu'à l'obtention du modèle optimal.
- Déterminer la forme de chaque trajectoire en identifiant l'ordre des polynômes. On débute par la sélection d'une trajectoire cubique pour l'ensemble des groupes, puis on diminue l'ordre des polynômes (cubique, quadratique, linéaire, puis constante) jusqu'à l'obtention de paramètres significatifs. Cela nous permet de déterminer l'équation de chaque trajectoire.

Une fois le modèle optimal sélectionné, il convient de procéder à une validation du modèle. En effet, le BIC augmente souvent lorsque le nombre de groupes augmente alors que l'ajout d'un groupe n'est pas nécessairement pertinent. Cette validation se fait grâce aux trois critères suivants :

- La moyenne des probabilités d'appartenance à chaque groupe doit être supérieure à 70 % pour tous les groupes. Une probabilité d'appartenance pour chaque groupe est estimée pour chaque sujet, il est ensuite inclus dans le groupe pour lequel la probabilité d'appartenance est la plus élevée.
- Le rapport prévalence réelle/prévalence estimée doit être proche de 1. Il quantifie la bonne adéquation du modèle. La prévalence réelle dépend de la répartition des sujets dans chaque groupe. La prévalence estimée est calculée en fonction des paramètres du modèle.
- L'OR de bonne classification doit être supérieur à 5, signifiant que les sujets sont cinq fois mieux classés par le maximum de vraisemblance que par la prévalence estimée seule.

Dans l'éventualité de la présence de données manquantes, soit toutes les données sont manquantes, le sujet est alors éliminé de l'analyse ; soit une ou plusieurs données sont manquantes, le sujet est alors classé dans le groupe correspondant le mieux à sa trajectoire. C'est pour cela qu'un trop grand nombre de données manquantes peut conduire à un mauvais classement des individus.

d. Stratégie d'analyse et analyses statistiques

Des modèles de régression logistique non conditionnelle ont été utilisés pour estimer les rapports de cotes et leur intervalle de confiance à 95 % pour évaluer le rôle des facteurs anthropométriques puis des trajectoires d'IMC sur le risque de survenue de cancer de la prostate. Les analyses ont été ajustées sur les facteurs de risque établis du cancer de la prostate : l'âge (groupes de 5 ans), les antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les apparentés du premier degré et l'origine ethnique (Caucasiens, autres). Toutes les analyses ont également été ajustées sur des facteurs de confusion potentiels ; les facteurs dont l'association était significative au seuil de 10 % ont été testés comme facteurs d'ajustement.

Toutes les analyses ont également été effectuées selon l'agressivité du cancer de la prostate en distinguant les cas faiblement agressifs ou d'agressivité intermédiaire (score de Gleason ≤ 7, y compris les sujets pour lesquels les deux grades les plus représentés dans la tumeur sont 3+4) et les cas agressifs (score de Gleason ≥ 7, y compris les sujets pour lesquels les deux grades sont 4+3).

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel d'analyse statistique SAS (version 9.4).

i. Facteurs anthropométriques

Nous avons comparé les caractéristiques des témoins selon leur IMC (en trois classes).

Pour toutes les analyses des facteurs anthropométriques incluant l'IMC, nous avons utilisé celui calculé à partir du poids et taille mesurés par l'infirmière de recherche clinique.

Nous avons également ajusté les analyses du tour de taille et du rapport taille/hanche sur l'IMC pour mieux saisir le concept d'obésité abdominale.

La consommation de tabac est un facteur de risque pour plusieurs cancers (Secretan et al. 2009) et pourrait également interférer avec les changements de poids (Flegal et al. 1995; Shimokata et al. 1989). La pratique d'une activité physique pourrait entraîner une diminution de l'inflammation (Colbert et al. 2004; Ford 2002; Geffken et al. 2001), ainsi qu'une réduction de l'obésité (McTiernan et al. 1998). Les AINS réduiraient également l'inflammation grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires et antithrombotiques, et seraient associés à une diminution du risque de cancer de la prostate (Shang et al. 2018). Cherchant une éventuelle interaction avec le statut tabagique, l'activité physique et la prise

d'AINS, nous avons effectué des analyses stratifiées selon ces trois variables. Les tests de valeurs *P* pour l'interaction étaient basés sur le test de Wald.

ii. Analyses de trajectoires

Nous avons étudié l'association entre l'historique d'IMC (IMC à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à la décennie précédant l'âge actuel) et le risque de cancer de la prostate.

Nous avons comparé les caractéristiques des témoins selon leur groupe de trajectoire.

Nous avons étudié les trajectoires d'IMC en tenant compte de l'IMC comme variable catégorielle. Nous avons testé des modèles comprenant trois à cinq trajectoires à l'aide de polynômes linéaires, quadratiques et cubiques.

Pour plus de robustesse, nous avons choisi d'exclure des analyses les hommes ayant plus d'une donnée manquante sur l'historique de l'indice de masse corporelle, ce qui a donné une population finale de 1 610 hommes (781 cas et 829 témoins). En moyenne, les hommes ont déclaré 5 IMC au cours de leur vie (minimum : 2 ; maximum : 6).

Nous avons également stratifié nos analyses sur le statut tabagique, l'activité physique et la consommation d'AINS. Les tests de valeurs *P* pour l'interaction étaient basés sur le test de Wald.

iii. Analyses de sensibilité

Nous avons étudié l'association entre les facteurs anthropométriques et le risque de cancer de la prostate en restreignant notre groupe témoins aux hommes ayant réalisé un dépistage du cancer de la prostate (par dosage PSA ou par toucher rectal) et pour lesquels le résultat était normal, afin de minimiser la possible présence de cas latents de cancer parmi les témoins, pouvant créer une sous-estimation des associations.

Concernant les analyses de trajectoires, nous avons effectué une analyse de sensibilité chez les hommes avec des données complètes concernant l'historique d'IMC (745 cas et 788 témoins).

3. Résultats

a. Comparaison des caractéristiques des sujets selon leur IMC dans la population témoin

Le **Tableau 13** présente les caractéristiques des témoins selon leur IMC : corpulence normale, surpoids ou obésité. Les trois groupes étaient comparables en termes d'âge (p=0,07), d'origine ethnique (p=0,76), de présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les apparentés du premier degré (p=0,22), de niveau d'éducation (p=0,06), de niveau d'activité physique (p=0,88), d'antécédents personnels d'infections génito-urinaires (p=0,07) et d'antécédents personnels de prostatite (p=0,23). En revanche, ils différaient au sujet du statut tabagique (p=0,0001) avec une proportion plus élevée d'anciens fumeurs chez les personnes obèses (61,4 %) et de non-fumeurs et de fumeurs actuels chez les sujets de corpulence normale (respectivement 35,9 % et 23,4 %). La consommation d'alcool était également différente entre les trois groupes (p=0,008), la fréquence de non consommateurs était plus élevée chez les hommes de corpulence normale (12,5 % *vs* 8,1 % chez les hommes en surpoids et 8,7 % chez les hommes obèses) tandis que la proportion de grands consommateurs était plus importante chez les sujets en surpoids ou obèses (respectivement, 26,4 % et 27,1 % *vs* 22,2 % chez les hommes dont l'IMC ne dépassait pas 25 kg/m²). La consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens était également différente entre ces trois groupes (p=0,002), la prise de ces médicaments était plus fréquente chez les hommes obèses (41,1 % *vs* 26,7 % chez les hommes en surpoids et 27,0 % chez les sujets de corpulence normale).

Tableau 13. Caractéristiques des témoins selon leur IMC

	IMC (kg/m²)			
	< 25 **N = 248 (%)**	**25-29** **N = 397 (%)**	**≥ 30** **N = 207 (%)**	**p-value**[1]
Age (années)				0,07
< 55	26 (10,5)	24 (6,0)	8 (3,9)	
55-59	26 (10,5)	49 (12,3)	17 (8,2)	
60-64	62 (25,0)	83 (20,9)	51 (24,6)	
65-69	71 (28,6)	149 (37,5)	58 (28,0)	
≥ 70	63 (25,4)	92 (23,2)	73 (35,3)	
Origine ethnique				0,76
Caucasien	240 (96,8)	389 (98,0)	205 (99,0)	
Autre	8 (3,2)	8 (2,0)	2 (1,0)	
Antécédents familiaux de cancer de la prostate				0,22
Non	200 (80,6)	335 (84,4)	169 (81,6)	
Oui	22 (8,9)	34 (8,6)	20 (9,7)	
Niveau d'éducation				0,06
< Baccalauréat	138 (55,6)	222 (55,9)	133 (64,3)	
Baccalauréat	29 (11,7)	56 (14,1)	21 (10,1)	
Diplôme universitaire	81 (32,7)	118 (29,7)	53 (25,6)	
Statut tabagique				0,0001
Non-fumeur	89 (35,9)	103 (25,9)	49 (23,7)	
Ancien fumeur	101 (40,7)	232 (58,4)	127 (61,4)	
Fumeur actuel	58 (23,4)	62 (15,6)	31 (15,0)	
Consommation d'alcool[2]				0,008
Jamais	31 (12,5)	32 (8,1)	18 (8,7)	
Petit consommateur	162 (65,3)	260 (65,5)	133 (64,3)	
Grand consommateur	55 (22,2)	105 (26,4)	56 (27,1)	
Activité physique[3] (MET-h/sem/an)				0,88
Non sportif	43 (17,3)	78 (19,6)	49 (23,7)	
< 6,25	57 (23,0)	73 (18,4)	39 (18,8)	
6,25-13,0	46 (18,5)	81 (20,4)	42 (20,3)	
13,0-24,15	50 (20,2)	84 (21,2)	37 (17,9)	
≥ 24,15	50 (20,2)	79 (19,9)	39 (18,8)	
Antécédents d'infection génito-urinaire				0,07
Non	212 (85,5)	336 (84,6)	165 (79,7)	
Oui	25 (10,1)	44 (11,1)	36 (17,4)	
Antécédents personnels de prostatite				0,23
Non	229 (92,3)	372 (93,7)	188 (90,8)	
Oui	19 (7,7)	25 (6,3)	19 (9,2)	
Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens				0,002
Non	177 (71,4)	281 (70,8)	122 (58,9)	
Oui	67 (27,0)	106 (26,7)	85 (41,1)	

IMC : Indice de masse corporelle

[1] Ajusté sur l'âge (sauf pour l'âge)

[2] Jamais : moins d'une fois par mois pendant un an ; Petit consommateur : au moins une fois par mois pendant un an et zéro ou une réponse positive au questionnaire DETA ; Grand consommateur : au moins une fois par mois pendant un an et deux réponses positives ou plus au questionnaire DETA.

[3] Non sportif : moins d'une heure par semaine pendant au moins un an.

b. Association entre facteurs anthropométriques et cancer de la prostate

Les associations entre les indicateurs anthropométriques (taille, IMC, tour de taille, rapport taille/hanche) et le cancer de la prostate et en fonction de l'agressivité du cancer, sont présentées dans le **Tableau 14**.

Une taille comprise entre 172 et 177 cm était associée positivement au cancer de la prostate par rapport à une taille entre 168 et 172 cm (OR=1,38 ; IC à 95 % : [1,04-1,82]), néanmoins sans relation de type "dose-effet". Nous n'avons pas observé d'association significative entre l'IMC et le cancer de la prostate quelle que soit son agressivité. Nous avons observé une légère association mais non significative entre le cancer de la prostate et un tour de taille supérieur à 94 cm (OR=1,20 ; IC à 95 % : [0,95-1,51]). Cette association était plus prononcée et significative pour le cancer de la prostate agressif (OR=1,76 ; IC à 95 % : [1,15-2,71]). Une tendance significative a également été observée pour les cancers agressifs (p-trend=0,02). Nous avons observé une association positive avec le cancer de la prostate chez les hommes ayant un rapport taille/hanche supérieur ou égal à 0,95 (OR=1,27 ; IC à 95 % : [1,01-1,60]). Les associations entre le rapport taille/hanche et le cancer de la prostate étaient également plus prononcées pour les cancers de la prostate agressifs (OR=1,56 ; IC à 95 % : [1,01-2,42] pour un rapport taille/hanche supérieur à 1,00). Une tendance significative a également été mise en évidence pour les cancers agressifs (p-trend=0,04)

Tableau 14. Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate

	Témoins	**Cas**					
		Tous		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
	n=879 (%)	**n=819 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=623 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=183 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
Taille (cm), mesurée							
< 168	160 (18,2)	156 (19,0)	1,18 [0,86-1,62]	119 (19,1)	1,32 [0,93-1,87]	33 (18,0)	0,80 [0,47-1,36]
168-171	227 (25,8)	191 (23,3)	1,00 référence	141 (22,6)	1,00 référence	48 (26,2)	1,00 référence
172-176	241 (27,4)	256 (31,3)	1,38 [1,04-1,82]	196 (31,5)	1,49 [1,10-2,02]	57 (31,1)	1,11 [0,71-1,73]
≥ 177	225 (25,6)	209 (25,5)	1,14 [0,85-1,53]	160 (25,7)	1,22 [0,89-1,68]	45 (24,6)	0,92 [0,57-1,48]
			P-trend = 0,58		*P-trend = 0,64*		*P-trend = 0,61*
Indice de masse corporelle (kg/m²), déclaré							
< 25	316 (35,9)	297 (36,3)	1,00 référence	229 (36,8)	1,00 référence	60 (32,8)	1,00 référence
25-29	395 (44,9)	377 (46,0)	0,98 [0,78-1,23]	288 (46,2)	0,95 [0,74-1,21]	85 (46,4)	1,17 [0,80-1,73]
≥ 30	152 (17,3)	134 (16,4)	0,91 [0,67-1,23]	98 (15,7)	0,86 [0,62-1,20]	35 (19,1)	1,19 [0,73-1,96]
			P-trend = 0,56		*P-trend = 0,38*		*P-trend = 0,43*
Indice de masse corporelle (kg/m²), mesuré							
< 25	248 (28,2)	231 (28,2)	1,00 référence	172 (27,6)	1,00 référence	53 (29,0)	1,00 référence
25-29	397 (45,2)	399 (48,7)	1,07 [0,84-1,37]	312 (50,1)	1,11 [0,85-1,45]	82 (44,8)	1,02 [0,68-1,54]
≥ 30	207 (23,5)	182 (22,2)	0,88 [0,66-1,18]	132 (21,2)	0,88 [0,64-1,21]	48 (26,2)	0,97 [0,60-1,56]
			P-trend = 0,45		*P-trend = 0,48*		*P-trend = 0,91*
Tour de taille (cm), mesuré							
≤ 94	254 (28,9)	209 (25,5)	1,00 référence	168 (27,0)	1,00 référence	35 (19,1)	1,00 référence
> 94	603 (68,6)	599 (73,1)	1,20 [0,95-1,51]	446 (71,6)	1,10 [0,86-1,42]	146 (79,8)	1,76 [1,15-2,71]
95-102	284 (32,3)	290 (35,4)	1,20 [0,92-1,56]	220 (35,3)	1,11 [0,83-1,47]	65 (35,5)	1,72 [1,07-2,77]
> 102	319 (36,3)	309 (37,7)	1,20 [0,92-1,56]	226 (36,3)	1,10 [0,83-1,46]	81 (44,3)	1,80 [1,13-2,88]
			P-trend = 0,20		*P-trend = 0,51*		*P-trend = 0,02*

IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Tableau 14 (suite). Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate

	Témoins	**Cas**					
		Tous		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
	n=879 (%)	**n=819 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=623 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=183 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
Rapport taille/hanche							
< 0,95	265 (30,1)	214 (26,1)	1,00 référence	166 (26,6)	1,00 référence	43 (23,5)	1,00 référence
≥ 0,95	590 (67,1)	592 (72,3)	1,27 [1,01-1,60]	447 (71,7)	1,24 [0,97-1,59]	138 (75,4)	1,45 [0,97-2,17]
0,95-0,99	272 (30,9)	281 (34,3)	1,30 [1,00-1,70]	218 (35,0)	1,30 [0,98-1,73]	58 (31,7)	1,33 [0,84-2,10]
≥ 1,00	318 (36,2)	311 (38,0)	1,25 [0,96-1,61]	229 (36,8)	1,18 [0,89-1,56]	80 (43,7)	1,56 [1,01-2,42]
			P-trend = 0,12		*P-trend = 0,29*		*P-trend = 0,04*

IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Les associations entre les différents indicateurs anthropométriques et le cancer de la prostate et selon l'agressivité du cancer ajustées sur l'IMC sont présentées dans le **Tableau 15**.

Après ajustement sur l'IMC, les associations observées avec le tour de taille étaient plus prononcées (OR=1,48 ; IC à 95 % : [1,11-1,97] pour un tour de taille supérieur à 94 cm. Parmi les hommes ayant un tour de taille supérieur à 94 cm, une association plus importante était observée chez ceux dont le tour de taille dépassait 102 cm, par rapport à ceux dont le tour de taille était compris entre 95 et 102 cm (OR=1,43 ; IC à 95 % : [1,07-1,91] *vs* OR=1,86 ; IC à 95 % : [1,26-2,72]). De même, ces associations étaient également plus prononcées chez les hommes atteints d'un cancer agressif de la prostate (OR=2,31 ; IC à 95 % : [1,39-3,84]). Chez les hommes dont le tour de taille était supérieur à 102 cm, les associations observées étaient plus importantes que chez ceux dont le tour de taille était compris entre 95 et 102 cm (OR=2,20 ; IC à 95 % : [1,32-3,69] *vs* OR=3,27 ; IC à 95 % : [1,70-6,30]). Les associations observées étaient également plus prononcées pour un rapport taille/hanche supérieur ou égal à 0,95 (OR=1,40 ; IC à 95 % : [1,09-1,79]). De plus, ces associations étaient plus marquées pour les cas agressifs (OR=1,55 ; IC à 95 % : [1,01-2,37]) et une tendance significative a été observée (p-trend=0,02).

Tableau 15. Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate, ajustées sur l'indice de masse corporelle

	Témoins	**Cas**					
		Tous		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
	n=879 (%)	**n=819 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=623 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=183**	**OR [IC 95 %]**[3]
Taille (cm), mesurée							
< 168	160 (18,2)	156 (19,0)	1,19 [0,86-1,63]	119 (19,1)	1,33 [0,94-1,88]	33 (18,0)	0,80 [0,47-1,36]
168-171	227 (25,8)	191 (23,3)	1,00 référence	141 (22,6)	1,00 référence	48 (26,2)	1,00 référence
172-176	241 (27,4)	256 (31,3)	1,38 [1,04-1,82]	196 (31,5)	1,49 [1,10-2,02]	57 (31,1)	1,11 [0,71-1,73]
≥ 177	225 (25,6)	209 (25,5)	1,14 [0,85-1,53]	160 (25,7)	1,22 [0,89-1,68]	45 (24,6)	0,92 [0,57-1,48]
			P-trend = 0,58		*P-trend = 0,65*		*P-trend = 0,61*
Tour de taille (cm), mesuré							
≤ 94	254 (28,9)	209 (25,5)	1,00 référence	168 (27,0)	1,00 référence	35 (19,1)	1,00 référence
> 94	603 (68,6)	599 (73,1)	1,48 [1,11-1,97]	446 (71,6)	1,34 [0,98-1,82]	146 (79,8)	2,31 [1,39-3,84]
95-102	284 (32,3)	290 (35,4)	1,43 [1,07-1,91]	220 (35,3)	1,30 [0,95-1,77]	65 (35,5)	2,20 [1,32-3,69]
> 102	319 (36,3)	309 (37,7)	1,86 [1,26-2,72]	226 (36,3)	1,63 [1,08-2,46]	81 (44,3)	3,27 [1,70-6,30]
			P-trend = 0,002		*P-trend = 0,02*		*P-trend = 0,0004*
Rapport taille/hanche							
< 0,95	265 (30,1)	214 (26,1)	1,00 référence	166 (26,6)	1,00 référence	43 (23,5)	1,00 référence
≥ 0,95	590 (67,1)	592 (72,3)	1,40 [1,09-1,79]	447 (71,7)	1,37 [1,05-1,78]	138 (75,4)	1,55 [1,01-2,37]
0,95-0,99	272 (30,9)	281 (34,3)	1,38 [1,05-1,81]	218 (35,0)	1,38 [1,03-1,84]	58 (31,7)	1,40 [0,87-2,23]
≥ 1,00	318 (36,2)	311 (38,0)	1,43 [1,07-1,90]	229 (36,8)	1,35 [0,99-1,84]	80 (43,7)	1,77 [1,09-2,87]
			P-trend = 0,02		*P-trend = 0,07*		*P-trend = 0,02*

IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique, les antécédents familiaux de cancer de la prostate et l'indice de masse corporelle.

Les associations entre les indicateurs anthropométriques et le cancer de la prostate, stratifiées sur le statut tabagique sont présentés dans le **Tableau 16**.

Chez les non-fumeurs, nous n'avons observé aucune association avec la taille à l'âge adulte. Une association non significative a été observée chez les hommes en surpoids (OR=1,52 ; IC à 95 % : [0,97-2,38]). Cette association était plus prononcée pour le cancer de la prostate agressif (OR=2,54 ; IC à 95 % : [1,11-5,82]). Nous avons observé une légère association avec le cancer de la prostate mais non significative chez les hommes avec un tour de taille supérieur à 94 cm (OR=1,42 ; IC à 95 % : [0,93-2,16]). Cette association était plus prononcée pour le cancer de la prostate agressif (OR=3,95 ; IC à 95 % : [1,57-9,92]). Nous avons également observé une légère association non significative chez les hommes ayant un rapport taille/hanche supérieur ou égal à 0,95 (OR=1,40 ; IC à 95 % : [0,92-2,13]).

Chez les anciens fumeurs, une taille comprise entre 172 et 177 cm était associée positivement au cancer de la prostate par rapport à une taille comprise entre 168 et 172 cm (OR=1,68 ; IC à 95 % : [1,15-2,46]). Aucune association n'a été observé avec l'IMC, ni avec le tour de taille. Nous avons observé une légère association positive mais non significative avec le cancer de la prostate chez les hommes ayant un rapport taille/hanche supérieur ou égal à 0,95 (OR=1,29 ; IC à 95 % : [0,94-1,77]). Des associations positives mais non significatives ont été observées entre un rapport taille/hanche compris entre 0,95 et 0,99 et le cancer de la prostate et le cancer non agressif (respectivement, OR=1,36 ; IC à 95 % : [0,95-1,95] et OR=1,37 ; IC à 95 % : [0,93-2,01]). Une association positive non significative a également été suggérée entre un rapport taille/hanche supérieur ou égal à 1,00 et le cancer agressif (OR=1,66 ; IC à 95 % : [0,91-3,05]).

Chez les fumeurs actuels, aucune association n'a été observée entre chacun de ces facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate, quelle que soit l'agressivité de la tumeur.

Néanmoins, aucune interaction entre le statut tabagique et la taille, l'IMC, le tour de taille et le rapport taille/hanche n'a été observée (respectivement, p=0,48, p=0,22, p=0,54 et p=0,81).

Tableau 16. Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate, stratifiées sur le statut tabagique

	Témoins	Cas					
		Tous		Non agressifs[1]		Agressifs[2]	
Non-fumeurs	**n=246 (%)**	**n=240 (%)**	**OR [IC 95 %][3]**	**n=178 (%)**	**OR [IC 95 %][3]**	**n=53 (%)**	**OR [IC 95 %][3]**
Taille (cm), mesurée							
< 168	45 (18,3)	48 (20,0)	1,12 [0,62-2,02]	34 (19,1)	1,10 [0,58-2,11]	12 (22,6)	1,08 [0,41-2,83]
168-171	64 (26,0)	58 (24,2)	1,00 référence	45 (25,3)	1,00 référence	12 (22,6)	1,00 référence
172-176	68 (27,6)	76 (31,7)	1,26 [0,75-2,13]	53 (29,8)	1,15 [0,65-2,05]	21 (39,6)	1,63 [0,72-3,69]
≥ 177	64 (26,0)	56 (23,3)	0,99 [0,57-1,72]	44 (24,7)	1,04 [0,57-1,89]	8 (15,1)	0,65 [0,24-1,80]
			P-trend = 0,91		*P-trend = 0,99*		*P-trend = 0,70*
Indice de masse corporelle (kg/m²), mesuré							
< 25	89 (36,2)	72 (30,0)	1,00 référence	58 (32,6)	1,00 référence	11 (20,8)	1,00 référence
25-29	103 (41,9)	122 (50,8)	1,52 [0,97-2,38]	88 (49,4)	1,36 [0,84-2,20]	30 (56,6)	2,54 [1,11-5,82]
≥ 30	49 (19,9)	44 (18,3)	1,10 [0,63-1,95]	30 (16,9)	0,92 [0,49-1,72]	12 (22,6)	2,16 [0,82-5,72]
			P-trend = 0,49		*P-trend = 0,94*		*P-trend = 0,09*
Tour de taille (cm), mesuré							
≤ 94	87 (35,4)	71 (29,6)	1,00 référence	61 (34,3)	1,00 référence	7 (13,2)	1,00 référence
> 94	154 (62,6)	167 (69,6)	1,42 [0,93-2,16]	115 (64,6)	1,16 [0,74-1,82]	46 (86,8)	3,95 [1,57-9,92]
95-102	75 (30,5)	88 (36,7)	1,51 [0,93-2,43]	60 (33,7)	1,21 [0,72-2,03]	24 (45,3)	4,26 [1,60-11,37]
> 102	79 (32,1)	79 (32,9)	1,33 [0,82-2,17]	55 (30,9)	1,11 [0,66-1,88]	22 (41,5)	3,64 [1,35-9,82]
			P-trend = 0,25		*P-trend = 0,69*		*P-trend = 0,02*
Rapport taille/hanche							
< 0,95	89 (36,2)	68 (28,3)	1,00 référence	53 (29,8)	1,00 référence	13 (24,5)	1,00 référence
≥ 0,95	152 (61,8)	169 (70,4)	1,40 [0,92-2,13]	123 (69,1)	1,34 [0,85-2,11]	40 (75,5)	1,55 [0,75-3,19]
0,95-0,99	85 (34,6)	89 (37,1)	1,36 [0,85-2,19]	64 (36,0)	1,30 [0,78-2,18]	21 (39,6)	1,47 [0,66-3,27]
≥ 1,00	67 (27,2)	80 (33,3)	1,45 [0,88-2,38]	59 (33,1)	1,38 [0,80-2,36]	19 (35,8)	1,65 [0,72-3,80]
			P-trend = 0,14		*P-trend = 0,24*		*P-trend = 0,23*

IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Tableau 16 (suite). Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate, stratifiées sur le statut tabagique

	Témoins	Cas					
		Tous		Non agressifs[1]		Agressifs[2]	
Anciens fumeurs	**n=476 (%)**	**n=455 (%)**	**OR [IC 95 %][3]**	**n=351 (%)**	**OR [IC 95 %][3]**	**n=101 (%)**	**OR [IC 95 %][3]**
Taille (cm), mesurée							
< 168	92 (19,3)	89 (19,6)	1,32 [0,87-2,03]	71 (20,2)	0,70 [0,27-1,86]	17 (16,8)	0,82 [0,21-3,26]
168-171	131 (27,5)	99 (21,8)	1,00 référence	70 (19,9)	1,00 référence	28 (27,7)	1,00 référence
172-176	126 (26,5)	147 (32,3)	1,68 [1,15-2,46]	118 (33,6)	0,65 [0,29-1,46]	28 (27,7)	0,65 [0,20-2,10]
≥ 177	112 (23,5)	116 (25,5)	1,38 [0,93-2,06]	88 (25,1)	0,72 [0,32-1,59]	28 (27,7)	0,67 [0,22-2,10]
			P-trend = 0,26		*P-trend = 0,37*		*P-trend = 0,21*
Indice de masse corporelle (kg/m²), mesuré							
< 25	101 (21,2)	120 (26,4)	1,00 référence	89 (25,4)	1,00 référence	28 (27,7)	1,00 référence
25-29	232 (48,7)	220 (48,4)	0,80 [0,57-1,14]	176 (50,1)	1,43 [0,72-2,84]	44 (43,6)	0,61 [0,22-1,68]
≥ 30	127 (26,7)	111 (24,4)	0,69 [0,46-1,02]	82 (23,4)	1,19 [0,52-2,71]	29 (28,7)	0,94 [0,32-2,73]
			P-trend = 0,06		*P-trend = 0,17*		*P-trend = 0,15*
Tour de taille (cm), mesuré							
≤ 94	117 (24,6)	108 (23,7)	1,00 référence	87 (24,8)	1,00 référence	19 (18,8)	1,00 référence
> 94	347 (72,9)	341 (74,9)	1,06 [0,77-1,47]	258 (73,5)	1,44 [0,73-2,86]	82 (81,2)	0,84 [0,33-2,16]
95-102	161 (33,8)	156 (34,3)	1,05 [0,73-1,52]	121 (34,5)	0,98 [0,67-1,45]	34 (33,7)	1,47 [0,77-2,81]
> 102	186 (39,1)	185 (40,7)	1,07 [0,75-1,53]	137 (39,0)	1,02 [0,70-1,49]	48 (47,5)	1,48 [0,78-2,79]
			P-trend = 0,71		*P-trend = 0,91*		*P-trend = 0,28*
Rapport taille/hanche							
< 0,95	132 (27,7)	114 (25,1)	1,00 référence	90 (25,6)	1,00 référence	22 (21,8)	1,00 référence
≥ 0,95	330 (69,3)	334 (73,4)	1,29 [0,94-1,77]	254 (72,4)	1,09 [0,56-2,11]	79 (78,2)	0,95 [0,36-2,50]
0,95-0,99	145 (30,5)	156 (34,3)	1,36 [0,95-1,95]	125 (35,6)	1,37 [0,93-2,01]	30 (29,7)	1,40 [0,74-2,68]
≥ 1,00	185 (38,9)	178 (39,1)	1,23 [0,87-1,75]	129 (36,8)	1,16 [0,80-1,69]	49 (48,5)	1,66 [0,91-3,05]
			P-trend = 0,30		*P-trend = 0,53*		*P-trend = 0,10*

IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Tableau 16 (suite). Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate, stratifiées sur le statut tabagique

	Témoins	Cas					
		Tous		Non agressifs[1]		Agressifs[2]	
Fumeurs actuels	**n=157 (%)**	**n=123 (%)**	**OR [IC 95 %][3]**	**n=93 (%)**	**OR [IC 95 %][3]**	**n=29 (%)**	**OR [IC 95 %][3]**
Taille (cm), mesurée							
< 168	23 (14,6)	19 (15,4)	0,74 [0,30-1,80]	14 (15,1)	0,70 [0,27-1,86]	4 (13,8)	0,82 [0,21-3,26]
168-171	32 (20,4)	34 (27,6)	1,00 référence	26 (28,0)	1,00 référence	8 (27,6)	1,00 référence
172-176	47 (29,9)	33 (26,8)	0,65 [0,31-1,37]	25 (26,9)	0,65 [0,29-1,46]	8 (27,6)	0,65 [0,20-2,10]
≥ 177	49 (31,2)	37 (30,1)	0,71 [0,34-1,47]	28 (30,1)	0,72 [0,32-1,59]	9 (31,0)	0,67 [0,22-2,10]
			P-trend = 0,57		*P-trend = 0,68*		*P-trend = 0,57*
Indice de masse corporelle (kg/m²), mesuré							
< 25	58 (36,9)	39 (31,7)	1,00 référence	25 (26,9)	1,00 référence	14 (48,3)	1,00 référence
25-29	62 (39,5)	57 (46,3)	1,15 [0,62-2,13]	48 (51,6)	1,43 [0,72-2,84]	8 (27,6)	0,61 [0,22-1,68]
≥ 30	31 (19,7)	27 (22,0)	1,10 [0,53-2,29]	20 (21,5)	1,19 [0,52-2,71]	7 (24,1)	0,94 [0,32-2,73]
			P-trend = 0,76		*P-trend = 0,61*		*P-trend = 0,82*
Tour de taille (cm), mesuré							
≤ 94	50 (31,8)	30 (24,4)	1,00 référence	20 (21,5)	1,00 référence	9 (31,0)	1,00 référence
> 94	102 (65,0)	91 (74,0)	1,24 [0,68-2,30]	73 (78,5)	1,44 [0,73-2,86]	18 (62,1)	0,84 [0,33-2,16]
95-102	48 (30,6)	46 (37,4)	1,18 [0,59-2,38]	39 (41,9)	1,47 [0,68-3,18]	7 (24,1)	0,56 [0,17-1,89]
> 102	54 (34,4)	45 (36,6)	1,31 [0,66-2,58]	34 (36,6)	1,41 [0,66-3,02]	11 (37,9)	1,08 [0,39-3,01]
			P-trend = 0,45		*P-trend = 0,43*		*P-trend = 0,80*
Rapport taille/hanche							
< 0,95	44 (28,0)	32 (26,0)	1,00 référence	23 (24,7)	1,00 référence	8 (27,6)	1,00 référence
≥ 0,95	108 (68,8)	89 (72,4)	1,06 [0,58-1,93]	70 (75,3)	1,09 [0,56-2,11]	19 (65,5)	0,95 [0,36-2,50]
0,95-0,99	42 (26,8)	36 (29,3)	1,02 [0,49-2,11]	29 (31,2)	1,13 [0,51-2,49]	7 (24,1)	0,72 [0,21-2,51]
≥ 1,00	66 (42,0)	53 (43,1)	1,08 [0,56-2,07]	41 (44,1)	1,07 [0,52-2,18]	12 (41,4)	1,09 [0,39-3,07]
			P-trend = 0,81		*P-trend = 0,89*		*P-trend = 0,80*

IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Les associations entre les indicateurs anthropométriques et le cancer de la prostate, stratifiées sur l'activité physique sont présentés dans le **Tableau 17**.

Chez les hommes n'ayant pas pratiqué une activité physique pendant au moins une heure par semaine pendant au moins un an, aucune association n'a été observée avec la taille à l'âge adulte, ni avec le rapport taille/hanche. Un IMC mesuré supérieur ou égal à 30 kg/m² était associé négativement au cancer de la prostate et au cancer non agressif (respectivement, (OR=0,39 ; IC à 95 % : [0,20-0,75] et OR=0,40 ; IC à 95 % : [0,19-0,83]). Nous avons observé une légère association mais non significative de cancer de la prostate chez les hommes avec un tour de taille supérieur à 102 cm (OR=0,56 ; IC à 95 % : [0,30-1,03]).

Chez les hommes ayant pratiqué ou pratiquant une activité physique d'intensité élevée (≥ 24,15 MET-heure/semaine/an), aucune association n'a été observée avec la taille ou le rapport taille/hanche. Une association positive mais non significative a été observée entre un IMC compris entre 25 et 29 kg/m² et le cancer agressif (OR=2,47 ; IC à 95 % : [0,91-6,72]). Un tour de taille supérieur à 94 cm était associé positivement au cancer agressif (OR=3,44 ; IC à 95 % : [1,23-9,59]).

Cependant, aucune interaction entre le niveau d'activité physique et la taille, l'IMC, le tour de taille et le rapport taille/hanche n'a été mise en évidence (respectivement, p=0,76, p=0,13, p=0,09 et p=0,13).

Tableau 17. Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate, stratifiées sur le niveau d'activité physique

	Témoins	**Cas**					
		Tous		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
Pas d'activité physique	**n=177 (%)**	**n=191 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=138 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=49 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
Taille (cm), mesurée							
< 168	42 (23,7)	40 (20,9)	0,68 [0,35-1,33]	32 (23,2)	0,86 [0,41-1,79]	8 (16,3)	0,39 [0,13-1,15]
168-171	38 (21,5)	48 (25,1)	1,00 référence	32 (23,2)	1,00 référence	15 (30,6)	1,00 référence
172-176	56 (31,6)	63 (33,0)	1,01 [0,55-1,86]	47 (34,1)	1,20 [0,61-2,36]	15 (30,6)	0,68 [0,28-1,66]
≥ 177	34 (19,2)	39 (20,4)	0,95 [0,47-1,91]	26 (18,8)	1,00 [0,46-2,19]	11 (22,4)	0,76 [0,28-2,11]
			P-trend = 0,34		*P-trend = 0,52*		*P-trend = 0,44*
Indice de masse corporelle (kg/m²), mesuré							
< 25	43 (24,3)	57 (29,8)	1,00 référence	37 (26,8)	1,00 référence	17 (34,7)	1,00 référence
25-29	78 (44,1)	95 (49,7)	0,63 [0,36-1,10]	76 (55,1)	0,75 [0,41-1,37]	18 (36,7)	0,52 [0,22-1,18]
≥ 30	49 (27,7)	38 (19,9)	0,39 [0,20-0,75]	24 (17,4)	0,40 [0,19-0,83]	14 (28,6)	0,46 [0,18-1,20]
			P-trend = 0,005		*P-trend = 0,02*		*P-trend = 0,10*
Tour de taille (cm), mesuré							
≤ 94	34 (19,2)	40 (20,9)	1,00 référence	28 (20,3)	1,00 référence	10 (20,4)	1,00 référence
> 94	136 (76,8)	149 (78,0)	0,66 [0,37-1,15]	109 (79,0)	0,73 [0,39-1,36]	38 (77,6)	0,59 [0,26-1,38]
95-102	58 (32,8)	72 (37,7)	0,80 [0,42-1,50]	56 (40,6)	0,92 [0,46-1,83]	15 (30,6)	0,65 [0,25-1,70]
> 102	78 (44,1)	77 (40,3)	0,56 [0,30-1,03]	53 (38,4)	0,60 [0,31-1,19]	23 (46,9)	0,55 [0,22-1,38]
			P-trend = 0,05		*P-trend = 0,10*		*P-trend = 0,22*
Rapport taille/hanche							
< 0,95	41 (23,2)	41 (21,5)	1,00 référence	30 (21,7)	1,00 référence	10 (20,4)	1,00 référence
≥ 0,95	129 (72,9)	147 (77,0)	0,99 [0,57-1,70]	107 (77,5)	0,88 [0,39-2,00]	38 (77,6)	1,04 [0,57-1,90]
0,95-0,99	46 (26,0)	71 (37,2)	1,52 [0,81-2,87]	52 (37,7)	1,61 [0,81-3,22]	17 (34,7)	1,24 [0,48-3,23]
≥ 1,00	83 (46,9)	76 (39,8)	0,73 [0,41-1,32]	55 (39,9)	0,77 [0,40-1,48]	21 (42,9)	0,70 [0,29-1,72]
			P-trend = 0,14		*P-trend = 0,22*		*P-trend = 0,33*

IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Tableau 17 (suite). Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate, stratifiées sur le niveau d'activité physique

	Témoins	Cas					
		Tous		Non agressifs[1]		Agressifs[2]	
Activité physique d'intensité élevée (≥ 24,15 MET-h/sem/an)	**n=174 (%)**	**n=187 (%)**	**OR [IC 95 %][3]**	**n=147 (%)**	**OR [IC 95 %][3]**	**n=37 (%)**	**OR [IC 95 %][3]**
Taille (cm), mesurée							
< 168	32 (18,4)	29 (15,5)	0,85 [0,42-1,69]	23 (15,6)	0,78 [0,37-1,63]	5 (13,5)	0,97 [0,28-3,38]
168-171	42 (24,1)	52 (27,8)	1,00 référence	44 (29,9)	1,00 référence	8 (21,6)	1,00 référence
172-176	46 (26,4)	57 (30,5)	0,98 [0,54-1,78]	41 (27,9)	0,87 [0,46-1,63]	14 (37,8)	1,39 [0,50-3,83]
≥ 177	48 (27,6)	49 (26,2)	0,82 [0,44-1,52]	39 (26,5)	0,79 [0,41-1,51]	10 (27,0)	0,98 [0,33-2,97]
			P-trend = 0,83		*P-trend = 0,82*		*P-trend = 0,85*
Indice de masse corporelle (kg/m²), mesuré							
< 25	50 (28,7)	51 (27,3)	1,00 référence	42 (28,6)	1,00 référence	8 (21,6)	1,00 référence
25-29	79 (45,4)	100 (53,5)	1,34 [0,80-2,26]	75 (51,0)	1,18 [0,68-2,06]	23 (62,2)	2,47 [0,91-6,72]
≥ 30	39 (22,4)	36 (19,3)	0,84 [0,43-1,62]	30 (20,4)	0,84 [0,42-1,68]	6 (16,2)	0,97 [0,27-3,55]
			P-trend = 0,76		*P-trend = 0,73*		*P-trend = 0,88*
Tour de taille (cm), mesuré							
≤ 94	62 (35,6)	55 (29,4)	1,00 référence	46 (31,3)	1,00 référence	7 (18,9)	1,00 référence
> 94	107 (61,5)	130 (69,5)	1,43 [0,89-2,29]	100 (68,0)	1,27 [0,78-2,09]	29 (78,4)	3,44 [1,23-9,59]
95-102	53 (30,5)	70 (37,4)	1,52 [0,88-2,60]	55 (37,4)	1,35 [0,76-2,38]	14 (37,8)	3,65 [1,20-11,10]
> 102	54 (31,0)	60 (32,1)	1,34 [0,77-2,33]	45 (30,6)	1,19 [0,67-2,14]	15 (40,5)	3,23 [1,06-9,89]
			P-trend = 0,28		*P-trend = 0,53*		*P-trend = 0,05*
Rapport taille/hanche							
< 0,95	56 (32,2)	57 (30,5)	1,00 référence	45 (30,6)	1,00 référence	11 (29,7)	1,00 référence
≥ 0,95	113 (64,9)	127 (67,9)	1,17 [0,73-1,88]	100 (68,0)	1,13 [0,69-1,87]	25 (67,6)	1,40 [0,59-3,29]
0,95-0,99	58 (33,3)	74 (39,6)	1,33 [0,78-2,25]	58 (39,5)	1,26 [0,72-2,21]	15 (40,5)	1,74 [0,68-4,40]
≥ 1,00	55 (31,6)	53 (28,3)	0,99 [0,56-1,74]	42 (28,6)	0,98 [0,54-1,79]	10 (27,0)	1,02 [0,36-2,91]
			P-trend = 0,99		*P-trend = 0,99*		*P-trend = 0,93*

IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Les associations entre les indicateurs anthropométriques et le cancer de la prostate, stratifiées sur la prise d'AINS sont présentés dans le **Tableau 18**.

Chez les hommes ne consommant pas d'AINS, une association positive non significative a été observée entre une taille inférieure à 168 cm et le cancer non agressif de la prostate (OR=1,42 ; IC à 95 % : [0,94-2,13]). Une taille comprise entre 172 et 177 cm était associée positivement au cancer de la prostate et au cancer non agressif par rapport à une taille comprise entre 168 et 172 cm (respectivement, OR=1,42 ; IC à 95 % : [1,02-1,99] et OR=1,59 ; IC à 95 % : [1,10-2,28]). Aucune association n'a été observée avec l'IMC. Nous avons observé une association positive avec le cancer de la prostate chez les hommes ayant un tour de taille supérieur à 94 cm (OR=1,32 ; IC à 95 % : [1,00 -1,74]). Cette association était plus prononcée pour le cancer de la prostate agressif (OR=1,87 ; IC à 95 % : [1,14-3,07]). Une tendance significative a également été observée entre le tour de taille et le cancer agressif (p-trend=0,04). Une association avec le cancer de la prostate a été observée chez les hommes ayant un rapport taille/hanche supérieur ou égal à 0,95 (OR=1,34 ; IC à 95 % : [1,02-1,77]). Cette association était également plus prononcée pour le cancer agressif (OR=1,62 ; IC à 95 % : [1,01-2,59]). Une tendance non significative a été observée entre le rapport taille/hanche et le cancer agressif (p-trend=0,06).

Chez les hommes consommant des AINS, aucune association n'a été observée entre les facteurs anthropométriques étudiés et le cancer de la prostate, quelle que soit l'agressivité de la tumeur.

Néanmoins, les interactions entre la consommation d'AINS et la taille, l'IMC, le tour de taille et le rapport taille/hanche n'étaient pas significatives (respectivement, p=0,69, p=0,49, p=0,18 et p=0,57).

Tableau 18. Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate, stratifiées sur la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens

	Témoins	Cas					
		Tous		Non agressifs[1]		Agressifs[2]	
Pas de prise d'AINS	**n=593 (%)**	**n=596 (%)**	**OR [IC 95 %][3]**	**n=446 (%)**	**OR [IC 95 %][3]**	**n=140 (%)**	**OR [IC 95 %][3]**
Taille (cm), mesurée							
< 168	109 (18,4)	123 (20,6)	1,29 [0,88-1,88]	91 (20,4)	1,42 [0,94-2,13]	28 (20,0)	0,90 [0,49-1,66]
168-171	152 (25,6)	136 (22,8)	1,00 référence	99 (22,2)	1,00 référence	36 (25,7)	1,00 référence
172-176	165 (27,8)	188 (31,5)	1,42 [1,02-1,99]	146 (32,7)	1,59 [1,10-2,28]	39 (27,9)	1,00 [0,59-1,70]
≥ 177	154 (26,0)	144 (24,2)	1,13 [0,79-1,60]	105 (23,5)	1,16 [0,79-1,70]	37 (26,4)	1,05 [0,61-1,81]
			P-trend = 0,95		*P-trend = 0,96*		*P-trend = 0,65*
Indice de masse corporelle (kg/m²), mesuré							
< 25	177 (29,8)	170 (28,5)	1,00 référence	120 (26,9)	1,00 référence	46 (32,9)	1,00 référence
25-29	281 (47,4)	299 (50,2)	1,10 [0,82-1,47]	237 (53,1)	1,23 [0,90-1,68]	58 (41,4)	0,86 [0,54-1,37]
≥ 30	122 (20,6)	122 (20,5)	1,00 [0,70-1,43]	84 (18,8)	1,00 [0,68-1,48]	36 (25,7)	1,06 [0,62-1,82]
			P-trend = 0,93		*P-trend = 0,86*		*P-trend = 0,89*
Tour de taille (cm), mesuré							
≤ 94	180 (30,4)	150 (25,2)	1,00 référence	117 (26,2)	1,00 référence	28 (20,0)	1,00 référence
> 94	400 (67,5)	438 (73,5)	1,32 [1,00-1,74]	323 (72,4)	1,23 [0,92-1,66]	110 (78,6)	1,87 [1,14-3,07]
95-102	195 (32,9)	225 (37,8)	1,34 [0,98-1,83]	169 (37,9)	1,25 [0,89-1,75]	53 (37,9)	1,90 [1,11-3,28]
> 102	205 (34,6)	213 (35,7)	1,30 [0,95-1,78]	154 (34,5)	1,22 [0,87-1,71]	57 (40,7)	1,84 [1,07-3,17]
			P-trend = 0,12		*P-trend = 0,26*		*P-trend = 0,04*
Rapport taille/hanche							
< 0,95	184 (31,0)	157 (26,3)	1,00 référence	119 (26,7)	1,00 référence	33 (23,6)	1,00 référence
≥ 0,95	396 (66,8)	430 (72,1)	1,34 [1,02-1,77]	321 (72,0)	1,30 [0,97-1,75]	105 (75,0)	1,62 [1,01-2,59]
0,95-0,99	186 (31,4)	213 (35,7)	1,43 [1,04-1,95]	163 (36,5)	1,43 [1,02-2,00]	48 (34,3)	1,57 [0,92-2,68]
≥ 1,00	210 (35,4)	217 (36,4)	1,27 [0,93-1,73]	158 (35,4)	1,20 [0,86-1,67]	57 (40,7)	1,66 [0,99-2,78]
			P-trend = 0,16		*P-trend = 0,34*		*P-trend = 0,06*

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens. IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Tableau 18 (suite). Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate, stratifiées sur la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens

	Témoins	**Cas**					
		Tous		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
Prise d'AINS	**n=272 (%)**	**n=220 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=175 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=42 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
Taille (cm), mesurée							
< 168	49 (18,0)	33 (15,0)	0,97 [0,52-1,81]	28 (16,0)	1,17 [0,60-2,28]	5 (11,9)	0,52 [0,15-1,76]
168-171	70 (25,7)	54 (24,5)	1,00 référence	41 (23,4)	1,00 référence	12 (28,6)	1,00 référence
172-176	73 (26,8)	66 (30,0)	1,27 [0,75-2,16]	49 (28,0)	1,30 [0,72-2,32]	17 (40,5)	1,30 [0,55-3,04]
≥ 177	67 (24,6)	65 (29,5)	1,24 [0,72-2,15]	55 (31,4)	1,48 [0,82-2,67]	8 (19,0)	0,55 [0,19-1,60]
			P-trend = 0,30		*P-trend = 0,28*		*P-trend = 0,91*
Indice de masse corporelle (kg/m²), mesuré							
< 25	67 (24,6)	60 (27,3)	1,00 référence	51 (29,1)	1,00 référence	7 (16,7)	1,00 référence
25-29	106 (39,0)	98 (44,5)	1,05 [0,65-1,69]	74 (42,3)	0,90 [0,54-1,51]	23 (54,8)	2,02 [0,80-5,13]
≥ 30	85 (31,3)	60 (27,3)	0,73 [0,43-1,24]	48 (27,4)	0,70 [0,40-1,23]	12 (28,6)	1,04 [0,36-2,99]
			P-trend = 0,23		*P-trend = 0,21*		*P-trend = 0,93*
Tour de taille (cm), mesuré							
≤ 94	69 (25,4)	58 (26,4)	1,00 référence	50 (28,6)	1,00 référence	7 (16,7)	1,00 référence
> 94	194 (71,3)	159 (72,3)	0,94 [0,60-1,47]	122 (69,7)	0,85 [0,53-1,36]	35 (83,3)	1,46 [0,60-3,55]
95-102	88 (32,4)	64 (29,1)	0,83 [0,50-1,39]	50 (28,6)	0,75 [0,43-1,31]	12 (28,6)	1,15 [0,42-3,17]
> 102	106 (39,0)	95 (43,2)	1,04 [0,64-1,70]	72 (41,1)	0,93 [0,55-1,57]	23 (54,8)	1,75 [0,68-4,51]
			P-trend = 0,78		*P-trend = 0,88*		*P-trend = 0,21*
Rapport taille/hanche							
< 0,95	78 (28,7)	56 (25,5)	1,00 référence	46 (26,3)	1,00 référence	10 (23,8)	1,00 référence
≥ 0,95	183 (67,3)	160 (72,7)	1,18 [0,76-1,84]	125 (71,4)	1,17 [0,73-1,87]	32 (76,2)	1,12 [0,51-2,46]
0,95-0,99	85 (31,3)	66 (30,0)	1,03 [0,62-1,71]	54 (30,9)	1,05 [0,61-1,81]	9 (21,4)	0,73 [0,28-1,94]
≥ 1,00	98 (36,0)	94 (42,7)	1,33 [0,82-2,18]	71 (40,6)	1,28 [0,76-2,18]	23 (54,8)	1,50 [0,64-3,50]
			P-trend = 0,23		*P-trend = 0,34*		*P-trend = 0,27*

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens. IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

c. Association entre historique d'IMC et cancer de la prostate

Les associations entre IMC à chaque décennie et le cancer de la prostate sont présentées dans le **Tableau 19**.

A l'âge de 20 ans, la majorité des sujets avaient un IMC normal (85,0 % des témoins et 86,8 % des cas), 76 témoins (8,6 %) et 57 cas (7,0 %) étaient en surpoids, 3 témoins (0,3 %) et 3 cas (0,4 %) étaient obèses. Chaque décennie, la proportion de sujets de corpulence normale diminuait, et celle des sujets en surpoids ou obèses augmentait. A 40 ans, 544 témoins (61,9 %) et 504 cas (29,3 %) avaient un IMC normal, 254 témoins (28,9 %) et 240 cas (29,3 %) étaient en surpoids, 32 témoins (3,6 %) et 37 cas (4,5 %) étaient obèses. A 60 ans, le nombre d'hommes en surpoids étaient légèrement supérieur au nombre d'hommes d'IMC normal (35,5 % des témoins et 36,8 % des cas *vs* 32,0 % des témoins et 34,1 % des cas). Nous n'avons observé aucune association significative entre les IMC déclarés à chaque décennie et le cancer de la prostate, quelle que soit l'agressivité du cancer.

Tableau 19. Associations entre l'historique d'indice de masse corporelle à chaque décennie et le cancer de la prostate

	Témoins	**Cas**					
		Tous		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
	n=879 (%)	**n=819 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=623 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=183 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
IMC à 20 ans (kg/m²)							
< 25	747 (85,0)	711 (86,8)	1,00 référence	544 (87,3)	1,00 référence	157 (85,8)	1,00 référence
25-29	76 (8,6)	57 (7,0)	0,74 [0,51-1,10]	42 (6,7)	0,74 [0,49-1,13]	13 (7,1)	0,68 [0,34-1,35]
≥ 30	3 (0,3)	3 (0,4)	0,97 [0,13-7,35]	2 (0,3)	0,55 [0,05-6,63]	1 (0,5)	3,03 [0,26-37,71]
			P-trend = 0,16		*P-trend = 0,14*		*P-trend = 0,47*
IMC à 30 ans (kg/m²)							
< 25	635 (72,2)	597 (72,9)	1,00 référence	451 (72,4)	1,00 référence	136 (74,3)	1,00 référence
25-29	171 (19,5)	167 (20,4)	1,01 [0,78-1,30]	130 (20,9)	1,01 [0,76-1,34]	37 (20,2)	1,06 [0,70-1,62]
≥ 30	19 (2,2)	14 (1,7)	0,71 [0,33-1,51]	9 (1,4)	0,64 [0,28-1,50]	3 (1,6)	0,53 [0,12-2,33]
			P-trend = 0,66		*P-trend = 0,63*		*P-trend = 0,81*
IMC à 40 ans (kg/m²)							
< 25	544 (61,9)	504 (61,5)	1,00 référence	392 (62,9)	1,00 référence	104 (56,8)	1,00 référence
25-29	254 (28,9)	240 (29,3)	1,01 [0,80-1,27]	178 (28,6)	0,97 [0,76-1,25]	58 (31,7)	1,11 [0,76-1,63]
≥ 30	32 (3,6)	37 (4,5)	1,05 [0,61-1,80]	24 (3,9)	0,83 [0,45-1,53]	13 (7,1)	1,95 [0,93-4,08]
			P-trend = 0,90		*P-trend = 0,61*		*P-trend = 0,14*
IMC à 50 ans (kg/m²)							
< 25	412 (46,9)	395 (48,2)	1,00 référence	311 (49,9)	1,00 référence	77 (42,1)	1,00 référence
25-29	335 (38,1)	318 (38,8)	0,99 [0,80-1,24]	234 (37,6)	0,91 [0,71-1,16]	79 (43,2)	1,34 [0,92-1,94]
≥ 30	75 (8,5)	72 (8,8)	0,99 [0,67-1,44]	52 (8,3)	0,88 [0,58-1,33]	20 (10,9)	1,51 [0,84-2,71]
			P-trend = 0,93		*P-trend = 0,39*		*P-trend = 0,08*
IMC à 60 ans (kg/m²)							
< 25	281 (32,0)	279 (34,1)	1,00 référence	213 (34,2)	1,00 référence	62 (33,9)	1,00 référence
25-29	312 (35,5)	301 (36,8)	0,95 [0,74-1,22]	219 (35,2)	0,88 [0,67-1,16]	77 (42,1)	1,15 [0,77-1,72]
≥ 30	103 (11,7)	87 (10,6)	0,81 [0,56-1,16]	66 (10,6)	0,80 [0,54-1,18]	21 (11,5)	0,88 [0,48-1,60]
			P-trend = 0,28		*P-trend = 0,21*		*P-trend = 0,94*

IMC : Indice de masse corporelle. IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Tableau 19 (suite). Associations entre l'historique d'indice de masse corporelle à chaque décennie et le cancer de la prostate

	Témoins	**Cas**					
		Tous		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
	n=879 (%)	**n=819 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=623 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=183 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
IMC à 70 ans (kg/m²)							
< 25	89 (10,1)	81 (9,9)	1,00 référence	58 (9,3)	1,00 référence	21 (11,5)	1,00 référence
25-29	101 (11,5)	112 (13,7)	1,00 [0,63-1,58]	71 (11,4)	0,87 [0,52-1,43]	41 (22,4)	1,49 [0,75-2,94]
≥ 30	41 (4,7)	21 (2,6)	0,48 [0,23-0,97]	12 (1,9)	0,38 [0,17-0,84]	9 (4,9)	0,83 [0,31-2,22]
			P-trend = 0,10		*P-trend = 0,03*		*P-trend = 0,94*

IMC : Indice de masse corporelle. IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

d. Comparaison des caractéristiques des sujets selon leur groupe de trajectoires dans la population témoin

Le **Tableau 20** présente les caractéristiques des témoins selon leur groupe de trajectoires, parmi ceux appartenant aux groupes "IMC normal stable" et "Surpoids vers obésité". Les deux groupes étaient comparables en termes d'âge (p=0,81), d'origine ethnique (p=0,85), de présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les apparentés du premier degré (p=0,22), de niveau d'éducation (p=0,06), de niveau d'activité physique (p=0,98), de statut tabagique (p=0,42), de consommation d'alcool (p=0,54), de niveau d'activité physique (p=0,10), d'antécédents personnels d'infections génito-urinaires (p=0,20) et d'antécédents personnels de prostatite (p=0,83). En revanche, ils différaient par leur niveau d'éducation (p=0,04), la proportion d'hommes ayant un diplôme universitaire étant plus élevée chez les hommes du groupe "IMC normal stable" (32,5 % *vs* 20,0 %). La consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens était également différente entre ces groupes (p=0,04), la prise de ces médicaments étant plus fréquente chez les hommes du groupe "Surpoids vers obésité" (46,7 % *vs* 27,2 %).

Tableau 20. Caractéristiques des témoins selon leur groupe de trajectoires

	Groupe de trajectoires		
	IMC normal stable N = 302 (%)	**Surpoids vers obésité N = 30 (%)**	**p-value[1]**
Age (années)			0,81
< 55	28 (9,3)	1 (3,3)	
55-59	36 (11,9)	3 (10,0)	
60-64	64 (21,2)	6 (20,0)	
65-69	98 (32,5)	12 (40,0)	
≥ 70	76 (25,2)	8 (26,7)	
Origine ethnique			0,85
Caucasien	289 (95,7)	29 (96,7)	
Autre	13 (4,3)	1 (3,3)	
Antécédents familiaux de cancer de la prostate			0,98
Non	251 (83,1)	24 (80,0)	
Oui	28 (9,3)	3 (10,0)	
Niveau d'éducation			0,04
< Baccalauréat	162 (53,6)	23 (76,7)	
Baccalauréat	42 (13,9)	1 (3,3)	
Diplôme universitaire	98 (32,5)	6 (20,0)	
Statut tabagique			0,42
Non-fumeur	102 (33,8)	7 (23,3)	
Ancien fumeur	137 (45,4)	18 (60,0)	
Fumeur actuel	63 (20,9)	5 (16,7)	
Consommation d'alcool[2]			0,54
Jamais	35 (11,6)	3 (10,0)	
Petit consommateur	202 (66,9)	23 (76,7)	
Grand consommateur	65 (21,5)	4 (13,3)	
Activité physique[3] (MET-h/sem/an)			0,10
Non sportif	45 (14,9)	9 (30,0)	
< 6,25	68 (22,5)	7 (23,3)	
6,25-13,0	52 (17,2)	8 (26,7)	
13,0-24,15	58 (19,2)	3 (10,0)	
≥ 24,15	76 (25,2)	3 (10,0)	
Antécédents d'infection génito-urinaire			0,20
Non	258 (85,4)	24 (80,0)	
Oui	32 (10,6)	6 (20,0)	
Antécédents personnels de prostatite			0,83
Non	280 (92,7)	28 (93,3)	
Oui	22 (7,3)	2 (6,7)	
Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens			0,04
Non	214 (70,9)	16 (53,3)	
Oui	82 (27,2)	14 (46,7)	

IMC : Indice de masse corporelle

[1] Ajusté sur l'âge (sauf pour l'âge)

[2] Jamais : moins d'une fois par mois pendant un an ; Petit consommateur : au moins une fois par mois pendant un an et zéro ou une réponse positive au questionnaire DETA ; Grand consommateur : au moins une fois par mois pendant un an et deux réponses positives ou plus au questionnaire DETA.

[3] Non sportif : moins d'une heure par semaine pendant au moins un an.

e. Associations entre trajectoires d'IMC et cancer de la prostate

Nous avons identifié cinq trajectoires distinctes d'IMC entre 20 ans et la décennie précédant l'âge à la date de référence (**Figure 23**). Dans notre population d'étude, 584 hommes (36,3 %) ont conservé un IMC normal, 460 (28,6 %) avaient un IMC normal à 20 ans et ont évolué vers un surpoids, 381 (23,6 %) sont restés en surpoids, 122 (7,6 %) avaient un IMC normal et sont devenus obèses et 63 (3,9 %) sont passés du surpoids à l'obésité.

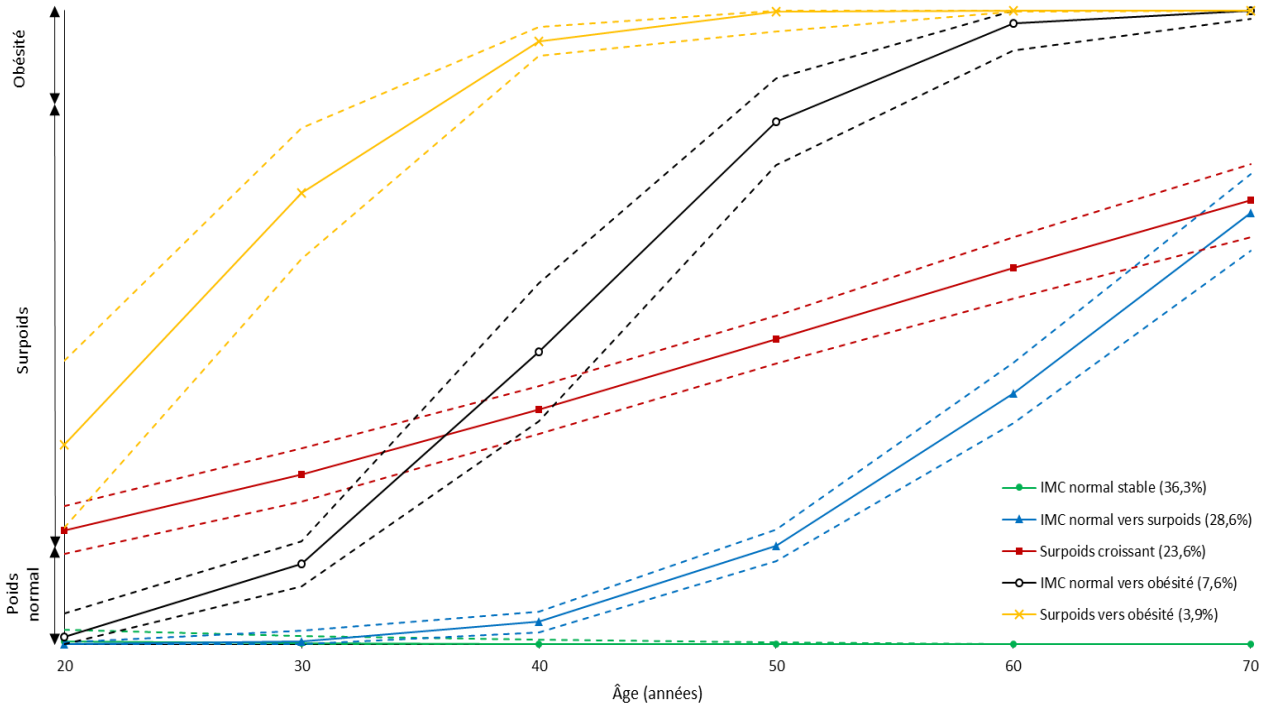

Figure 23. Trajectoires de l'indice de masse corporelle dans l'étude EPICAP pour les hommes ayant au maximum une donnée manquante sur l'indice de masse corporelle

Les associations entre les groupes de trajectoires de l'IMC et le cancer de la prostate et selon l'agressivité du cancer, sont présentées dans le **Tableau 21**.

Nous avons observé une association positive significative avec le cancer agressif de la prostate chez les hommes appartenant à la trajectoire "Surpoids vers l'obésité" (OR=2,16 ; IC à 95 % : [1,00-4,66]) par rapport aux hommes dont le poids est resté stable au cours de la vie.

Tableau 21. Trajectoires d'indice de masse corporelle chez les hommes ayant au maximum une donnée manquante concernant l'historique d'indice de masse corporelle

	Témoins	**Cas**					
		Tous		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
Trajectoires d'IMC	**n=829 (%)**	**n=781 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=593 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=176 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
IMC normal stable	302 (36,4)	282 (36,1)	1,00 référence	218 (36,8)	1,00 référence	58 (33,0)	1,00 référence
IMC normal vers surpoids	239 (28,8)	221 (28,3)	1,04 [0,80-1,35]	171 (28,8)	1,03 [0,78-1,37]	48 (27,3)	1,11 [0,71-1,74]
Surpoids croissant	194 (23,4)	187 (23,9)	1,03 [0,78-1,36]	137 (23,1)	0,96 [0,71-1,30]	46 (26,1)	1,27 [0,80-2,00]
IMC normal vers obésité	64 (7,7)	58 (7,4)	0,98 [0,64-1,49]	46 (7,8)	1,05 [0,67-1,63]	12 (6,8)	0,81 [0,36-1,81]
Surpoids vers obésité	30 (3,6)	33 (4,2)	1,05 [0,60-1,86]	21 (3,5)	0,81 [0,42-1,54]	12 (6,8)	2,16 [1,00-4,66]

IC : Intervalle de confiance. IMC : Indice de masse corporelle. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Les associations entre les trajectoires d'IMC et le cancer de la prostate, stratifiées selon le statut tabagique, sont présentées dans le **Tableau 22**.

Des associations positives avec le cancer agressif de la prostate ont été observés chez les non-fumeurs, pour les trajectoires "IMC normal vers surpoids" (OR=2,52 ; IC à 95 % : [1,07-5,96]) et "Surpoids vers obésité" (OR=7,48 ; IC à 95 % : [2,05-27,32]). Une légère association positive mais non significative avec le cancer agressif a également été observée chez les non-fumeurs chez les hommes appartenant au groupe "IMC normal vers obésité" (OR=3,10 ; IC à 95 % : [0,56-17,12]). Toutefois, ces associations sont basées sur de faibles effectifs.

Nous n'avons montré aucune association entre les trajectoires d'IMC et le cancer de la prostate chez les anciens fumeurs ou chez les fumeurs actuels.

Néanmoins, l'interaction entre le statut tabagique et les trajectoires d'IMC n'était pas significative (p=0,80).

Tableau 22. Trajectoires d'indice de masse corporelle stratifiées sur le statut tabagique chez les hommes ayant au maximum une donnée manquante concernant l'historique d'indice de masse corporelle

	Témoins	**Cas**					
Trajectoires d'IMC		**Tous**		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
Non-fumeurs	**n=232 (%)**	**n=229 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=172 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=49 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
IMC normal stable	102 (37,5)	92 (41,8)	1,00 référence	77 (44,0)	1,00 référence	13 (31,0)	1,00 référence
IMC normal vers surpoids	61 (22,4)	59 (26,8)	1,16 [0,71-1,90]	40 (22,9)	0,91 [0,53-1,58]	17 (40,5)	2,52 [1,07-5,96]
Surpoids croissant	53 (19,5)	52 (23,6)	1,10 [0,66-1,84]	37 (21,1)	0,92 [0,53-1,62]	11 (26,2)	1,72 [0,68-4,36]
IMC normal vers obésité	9 (3,3)	13 (5,9)	1,85 [0,70-4,90]	11 (6,3)	1,74 [0,62-4,84]	2 (4,8)	3,10 [0,56-17,12]
Surpoids vers obésité	7 (2,6)	13 (5,9)	1,59 [0,57-4,41]	7 (4,0)	0,82 [0,25-2,69]	6 (14,3)	7,48 [2,05-27,32]
Anciens fumeurs	**n=442 (%)**	**n=441 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=338 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=100 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
IMC normal stable	137 (31,0)	148 (33,6)	1,00 référence	112 (33,1)	1,00 référence	33 (33,0)	1,00 référence
IMC normal vers surpoids	137 (31,0)	138 (31,3)	0,99 [0,70-1,42]	112 (33,1)	1,06 [0,73-1,55]	26 (26,0)	0,87 [0,48-1,59]
Surpoids croissant	106 (24,0)	103 (23,4)	0,95 [0,65-1,38]	75 (22,2)	0,92 [0,61-1,38]	28 (28,0)	1,17 [0,64-2,13]
IMC normal vers obésité	44 (10,0)	37 (8,4)	0,74 [0,44-1,26]	29 (8,6)	0,85 [0,49-1,48]	8 (8,0)	0,44 [0,15-1,35]
Surpoids vers obésité	18 (4,1)	15 (3,4)	0,74 [0,33-1,65]	10 (3,0)	0,64 [0,36-1,58]	5 (5,0)	1,19 [0,37-3,90]
Fumeurs actuels	**n=155 (%)**	**n=110 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=82 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=27 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
IMC normal stable	63 (40,6)	42 (38,2)	1,00 référence	29 (35,4)	1,00 référence	12 (44,4)	1,00 référence
IMC normal vers surpoids	41 (26,5)	24 (21,8)	0,86 [0,43-1,74]	19 (23,2)	0,96 [0,44-2,09]	5 (18,5)	0,66 [0,20-2,14]
Surpoids croissant	35 (22,6)	31 (28,2)	1,11 [0,54-2,25]	24 (29,3)	1,19 [0,54-2,60]	7 (25,9)	0,96 [0,31-2,95]
IMC normal vers obésité	11 (7,1)	8 (7,3)	1,28 [0,42-3,92]	6 (7,3)	1,36 [0,39-4,74]	2 (7,4)	1,13 [0,21-6,05]
Surpoids vers obésité	5 (3,2)	5 (4,5)	1,04 [0,24-4,42]	4 (4,9)	1,10 [0,23-5,40]	1 (3,7)	0,93 [0,10-8,99]

IC : Intervalle de confiance. IMC : Indice de masse corporelle. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Les associations entre les trajectoires d'IMC et le cancer de la prostate, stratifiées selon le niveau d'activité physique, sont présentées dans le **Tableau 23**.

Une interaction significative entre le niveau d'activité physique et les trajectoires d'IMC a été observée (p=0,02).

Chez les hommes n'ayant pas pratiqué une activité physique pendant au moins une heure par semaine pendant au moins un an, des associations inverses ont été observées pour les trajectoires "IMC normal vers surpoids" (OR=0,56 ; IC à 95 % : [0,32-0,99]) et "Surpoids croissant" (OR=0,36 ; IC à 95 % : [0,18-0,72]). Une association inverse avec le cancer non agressif a été suggérée pour la trajectoire "IMC normal vers surpoids" (OR=0,58 ; IC à 95 % : [0,31-1,09]). Des associations inverses avec le cancer non agressif et agressif ont été observées chez les hommes du groupe de trajectoire "Surpoids croissant" (respectivement, OR=0,39 ; IC à 95 % : [0,18-0,83 et OR=0,29 ; IC à 95 % : [0,09-0,96]).

Chez les hommes ayant pratiqué ou pratiquant une activité physique d'intensité élevée (≥ 24,15 MET-heure/semaine/an), les groupes de trajectoires "IMC normal vers surpoids" et "Surpoids croissant" étaient associés positivement au cancer de la prostate (respectivement, OR=1,63 ; IC à 95 % : [0,93-2,86] et OR=2,05 ; IC à 95 % : [1,12-3,74]). Des associations positives ont été observées entre chacun des groupes de trajectoires et le cancer de la prostate agressif (OR=3,97 ; IC à 95 % : [1,24-12,73]) pour le groupe "IMC normal vers surpoids" ; OR=7,67 ; IC à 95 % : [2,46-23,92]) pour le groupe "Surpoids croissant" ; OR=15,08 ; IC à 95 % : [1,61-141,19]) pour le groupe "Surpoids vers obésité").

Toutefois, les associations observées sont basées sur de faibles effectifs.

Tableau 23. Trajectoires d'indice de masse corporelle stratifiées sur le niveau d'activité physique chez les hommes ayant au maximum une donnée manquante concernant l'historique d'indice de masse corporelle

	Témoins	**Cas**					
Trajectoires d'IMC		**Tous**		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
Pas d'activité physique	**n=160 (%)**	**n=173 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=124 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=46 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
IMC normal stable	45 (28,1)	67 (38,7)	1,00 référence	47 (37,9)	1,00 référence	18 (39,1)	1,00 référence
IMC normal vers surpoids	57 (35,6)	60 (34,7)	0,56 [0,32-0,99]	45 (36,3)	0,58 [0,31-1,09]	15 (32,6)	0,60 [0,25-1,41]
Surpoids croissant	39 (24,4)	30 (17,3)	0,36 [0,18-0,72]	22 (17,7)	0,39 [0,18-0,83]	7 (15,2)	0,29 [0,09-0,96]
IMC normal vers obésité	10 (6,3)	8 (4,6)	0,43 [0,15-1,27]	5 (4,0)	0,43 [0,13-1,43]	3 (6,5)	0,52 [0,10-2,67]
Surpoids vers obésité	9 (5,6)	8 (4,6)	0,51 [0,17-1,55]	5 (4,0)	0,40 [0,11-1,49]	3 (6,5)	0,89 [0,21-3,85]
Activité physique d'intensité élevée (≥ 24,15 MET-h/sem/an)	**n=170 (%)**	**n=181 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=143 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=35 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
IMC normal stable	76 (44,7)	63 (34,8)	1,00 référence	57 (39,9)	1,00 référence	6 (17,1)	1,00 référence
IMC normal vers surpoids	44 (25,9)	53 (29,3)	1,63 [0,93-2,86]	40 (28,0)	1,35 [0,75-2,43]	11 (31,4)	3,97 [1,24-12,73]
Surpoids croissant	29 (17,1)	45 (24,9)	2,05 [1,12-3,74]	30 (21,0)	1,46 [0,77-2,78]	14 (40,0)	7,67 [2,46-23,92]
IMC normal vers obésité	18 (10,6)	12 (6,6)	0,54 [0,21-1,38]	10 (7,0)	0,59 [0,23-1,49]	2 (5,7)	NA
Surpoids vers obésité	3 (1,8)	8 (4,4)	3,04 [0,57-16,25]	6 (4,2)	2,15 [0,37-12,69]	2 (5,7)	15,08 [1,61-141,19]

IC : Intervalle de confiance. IMC : Indice de masse corporelle. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Les associations entre les trajectoires d'IMC et le cancer de la prostate, stratifiées selon la prise d'AINS, sont présentées dans le **Tableau 24**.

Chez les hommes n'ayant pas consommé d'AINS, une association positive significative entre la trajectoire "Surpoids vers obésité" et le cancer agressif a été observée (OR=2,63 ; IC à 95 % : [1,07-6,48]).

Aucune association n'a été suggérée entre les trajectoires d'IMC et le cancer de la prostate chez les hommes ayant pris des AINS.

Cependant, l'interaction entre la prise d'AINS et les trajectoires d'IMC n'était pas significative (p=0,49).

Tableau 24. Trajectoires d'IMC stratifiées sur la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les hommes ayant au maximum une donnée manquante concernant l'historique d'IMC

	Témoins	**Cas**					
Trajectoires d'IMC		**Tous**		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
Pas de prise d'AINS	**n=558 (%)**	**n=567 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=442 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=135 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
IMC normal stable	214 (38,4)	207 (36,5)	1,00 référence	154 (34,8)	1,00 référence	49 (36,3)	1,00 référence
IMC normal vers surpoids	164 (29,4)	161 (28,4)	1,11 [0,81-1,52]	125 (28,3)	1,14 [0,81-1,59]	34 (25,2)	1,06 [0,63-1,77]
Surpoids croissant	127 (23,1)	140 (24,7)	1,21 [0,87-1,68]	101 (22,9)	1,15 [0,80-1,64]	35 (25,9)	1,36 [0,80-2,30]
IMC normal vers obésité	37 (6,6)	36 (6,3)	1,03 [0,61-1,74]	29 (6,6)	1,12 [0,64-1,95]	7 (5,2)	0,77 [0,28-2,09]
Surpoids vers obésité	16 (2,9)	23 (4,1)	1,25 [0,62-2,52]	13 (2,9)	0,90 [0,40-2,02]	10 (7,4)	2,63 [1,07-6,48]
Prise d'AINS	**n=259 (%)**	**n=211 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=169 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=40 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
IMC normal stable	82 (31,7)	74 (35,1)	1,00 référence	63 (37,3)	1,00 référence	9 (22,5)	1,00 référence
IMC normal vers surpoids	72 (27,8)	59 (28,0)	0,86 [0,52-1,42]	46 (27,2)	0,80 [0,47-1,38]	13 (32,5)	1,31 [0,51-3,38]
Surpoids croissant	65 (25,1)	46 (21,8)	0,69 [0,41-1,17]	35 (20,7)	0,61 [0,34-1,08]	11 (27,5)	1,30 [0,49-3,41]
IMC normal vers obésité	26 (10,0)	22 (10,4)	0,90 [0,44-1,84]	17 (10,1)	0,91 [0,42-1,95]	5 (12,5)	1,02 [0,25-4,11]
Surpoids vers obésité	14 (5,4)	10 (4,7)	0,75 [0,28-2,04]	8 (4,7)	0,64 [0,22-1,93]	2 (5,0)	1,57 [0,30-8,33]

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens. IC : Intervalle de confiance. IMC : Indice de masse corporelle. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

f. Analyses de sensibilité

i. Restriction du groupe témoins aux hommes ayant réalisé un dépistage du cancer de la prostate dont le résultat était normal

Nous avons effectué des analyses complémentaires en restreignant le groupe témoins aux hommes ayant déclaré avoir réalisé un dépistage du cancer de la prostate (par dosage du PSA ou par toucher rectal) dont le résultat était normal. Ces analyses nous ont permis de minimiser la présence de témoins potentiellement atteints d'un cancer de la prostate n'étant pas encore diagnostiqué, qui aurait eu pour effet une sous-estimation des associations observées.

❖ Description des témoins ayant réalisé un dépistage du cancer de la prostate

Parmi les 879 témoins de l'étude EPICAP, 842 avaient déclaré avoir réalisé un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA ou par toucher rectal. Le résultat de ce dépistage était normal pour la majorité des témoins (n=661, 75,2 %) (**Tableau 25**).

Tableau 25. Description des résultats déclarés au dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA ou par toucher rectal chez les témoins

Dépistage par dosage du PSA ou par toucher rectal	**N = 879 (%)**
Pas de dépistage par dosage du PSA et résultat du toucher rectal inconnu	136 (15,5)
PSA normal ou toucher rectal normal	661 (75,2)
PSA anormal ou inconnu et toucher rectal anormal ou inconnu	49 (5,6)

PSA : Antigène spécifique de la prostate

❖ Associations entre les facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate

En limitant le groupe des témoins à ceux qui ont réalisé un dépistage du cancer de la prostate dont le résultat était normal (n=661), les résultats des associations entre les indicateurs anthropométriques et le cancer de la prostate restaient inchangés (**Tableau 26**).

Comme nous l'avions précédemment observé, une association positive mais non significative avec le cancer de la prostate était observée chez les hommes ayant un tour de taille supérieur à 94 cm (OR=1,11 ; IC à 95 % : [0,84-1,48] pour un tour de taille entre 94 et 102 cm ; OR=1,12 ; IC à 95 % : [0,85-1,49] pour un tour de taille supérieur à 102 cm). Cette association était plus prononcée pour le cancer

de la prostate agressif (OR=1,60 ; IC à 95 % : [0,98-2,60] pour un tour de taille entre 94 et 102 cm ; OR=1,70 ; IC à 95 % : [1,05-2,73] pour un tour de taille supérieur à 102 cm). De même, une légère association positive avec le cancer de la prostate a été observée chez les hommes ayant un rapport taille/hanche supérieur ou égal à 0,95 (OR=1,23 ; IC à 95 % : [0,92-1,63] pour un rapport taille/hanche entre 0,95 et 1,00 ; OR=1,23 ; IC à 95 % : [0,94-1,63] pour un rapport taille/hanche supérieur à 1,00). Les associations entre rapport taille/hanche et cancer de la prostate étaient également plus prononcées pour les cancers de la prostate agressifs (OR=1,25 ; IC à 95 % : [0,78-2,01] pour un rapport taille/hanche entre 0,95 et 0,99 ; OR=1,55 ; IC à 95 % : [0,99-2,43] pour un rapport taille/hanche entre 0,95 et 0,99 pour un rapport taille/hanche supérieur à 1,00).

Tableau 26. Associations entre les différents facteurs anthropométriques et le cancer de la prostate en considérant les témoins qui ont déclaré un résultat normal au dépistage du cancer de la prostate

	Témoins	Cas					
		Tous		Non agressifs		Agressifs	
	n=661 (%)	n=819 (%)	OR [IC 95 %][1]	n=623 (%)	OR [IC 95 %][1]	n=183 (%)	OR [IC 95 %][1]
Taille (cm), mesurée							
< 168	122 (18,5)	156 (19,0)	1,30 [0,93-1,83]	119 (19,1)	1,47 [1,02-2,12]	33 (18,0)	0,88 [0,51-1,51]
168-171	186 (28,1)	191 (23,3)	1,00 référence	141 (22,6)	1,00 référence	48 (26,2)	1,00 référence
172-176	175 (26,5)	256 (31,3)	1,54 [1,15-2,08]	196 (31,5)	1,67 [1,21-2,31]	57 (31,1)	1,24 [0,79-1,96]
≥ 177	162 (24,5)	209 (25,5)	1,25 [0,92-1,71]	160 (25,7)	1,34 [0,96-1,88]	45 (24,6)	1,01 [0,62-1,65]
Indice de masse corporelle (kg/m²), déclaré							
< 25	227 (34,3)	297 (36,3)	1,00 référence	229 (36,8)	1,00 référence	60 (32,8)	1,00 référence
25-29	305 (46,1)	377 (46,0)	0,90 [0,70-1,15]	288 (46,2)	0,87 [0,66-1,13]	85 (46,4)	1,08 [0,72-1,60]
≥ 30	116 (17,5)	134 (16,4)	0,84 [0,61-1,17]	98 (15,7)	0,80 [0,56-1,13]	35 (19,1)	1,11 [0,66-1,85]
Indice de masse corporelle (kg/m²), mesuré							
< 25	171 (25,9)	231 (28,2)	1,00 référence	172 (27,6)	1,00 référence	53 (29,0)	1,00 référence
25-29	314 (47,5)	399 (48,7)	0,94 [0,72-1,22]	312 (50,1)	0,97 [0,73-1,30]	82 (44,8)	0,90 [0,59-1,36]
≥ 30	159 (24,1)	182 (22,2)	0,79 [0,57-1,08]	132 (21,2)	0,78 [0,56-1,10]	48 (26,2)	0,86 [0,53-1,41]
Tour de taille (cm), mesuré							
≤ 94	184 (27,8)	209 (25,5)	1,00 référence	168 (27,0)	1,00 référence	35 (19,1)	1,00 référence
> 94	464 (70,2)	599 (73,1)	1,12 [0,87-1,44]	446 (71,6)	1,03 [0,79-1,34]	146 (79,8)	1,65 [1,06-2,56]
95-102	221 (33,4)	290 (35,4)	1,11 [0,84-1,48]	220 (35,3)	1,03 [0,76-1,39]	65 (35,5)	1,60 [0,98-2,60]
> 102	243 (36,8)	309 (37,7)	1,12 [0,85-1,49]	226 (36,3)	1,03 [0,77-1,39]	81 (44,3)	1,70 [1,05-2,73]
Rapport taille/hanche							
< 0,95	195 (29,5)	214 (26,1)	1,00 référence	166 (26,6)	1,00 référence	43 (23,5)	1,00 référence
≥ 0,95	452 (68,4)	592 (72,3)	1,23 [0,96-1,58]	447 (71,7)	1,19 [0,92-1,55]	138 (75,4)	1,41 [0,94-2,12]
0,95-0,99	215 (32,5)	281 (34,3)	1,23 [0,92-1,63]	218 (35,0)	1,22 [0,90-1,65]	58 (31,7)	1,25 [0,78-2,01]
≥ 1,00	237 (35,9)	311 (38,0)	1,23 [0,94-1,63]	229 (36,8)	1,17 [0,87-1,57]	80 (43,7)	1,55 [0,99-2,43]

IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

ii. Restriction des analyses de trajectoires aux participants n'ayant aucune donnée manquante sur l'historique d'IMC

Nous avons également réalisé des analyses complémentaires concernant l'analyse de trajectoires en incluant uniquement les participants n'ayant aucune donnée manquante sur l'historique d'IMC (788 témoins et 745 cas) (**Tableau 27**).

Comme précédemment observé, une association positive, mais toutefois non significative, avec le cancer agressif de la prostate a été mis en évidence chez les hommes du groupe de trajectoire "Surpoids vers l'obésité" (OR=2,17 ; IC à 95 % : [0,97-4,83]). Aucune autre association n'a été observée pour le cancer de la prostate ou le cancer de la prostate non agressif.

Tableau 27. Trajectoires d'IMC chez les hommes n'ayant aucune donnée manquante concernant l'historique d'IMC

	Témoins	**Cas**					
		Tous		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
Trajectoires d'IMC	**n=788 (%)**	**n=745 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=568 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n=165 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
IMC normal stable	290 (36,8)	273 (36,6)	1,00 référence	212 (37,3)	1,00 référence	55 (33,3)	1,00 référence
IMC normal vers surpoids	230 (29,2)	211 (28,3)	1,01 [0,78-1,33]	163 (28,7)	1,01 [0,76-1,35]	46 (27,9)	1,11 [0,70-1,74]
Surpoids croissant	183 (23,2)	177 (23,8)	1,03 [0,78-1,37]	130 (22,9)	0,96 [0,70-1,30]	43 (26,1)	1,29 [0,81-2,05]
IMC normal vers obésité	57 (7,2)	54 (7,2)	1,05 [0,68-1,63]	43 (7,6)	1,11 [0,70-1,77]	11 (6,7)	0,92 [0,41-2,08]
Surpoids vers obésité	28 (3,6)	30 (4,0)	1,07 [0,60-1,93]	20 (3,5)	0,83 [0,43-1,61]	10 (6,1)	2,17 [0,97-4,83]

IC : Intervalle de confiance. IMC : Indice de masse corporelle. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

4. Discussion

a. Synthèse des principaux résultats (mesures anthropométriques)

Nos résultats ne montraient pas d'association entre l'obésité mesurée par l'IMC et le cancer de la prostate quelle que soit l'agressivité du cancer. Cependant, nous avons mis en évidence une association positive entre les indicateurs anthropométriques caractérisant l'obésité abdominale, tels que le tour de taille ou le rapport taille/hanche et le cancer de la prostate, et plus particulièrement pour les cancers agressifs.

L'analyse des facteurs anthropométriques, stratifiée sur le statut tabagique a montré des associations positives significatives entre l'IMC et le tour de taille et le cancer de la prostate agressif chez les non-fumeurs.

La stratification sur le niveau d'activité physique a montré des associations inverses entre l'IMC et le cancer de la prostate chez les non sportifs et des associations positives entre l'IMC, le tour de taille et le cancer agressif chez les hommes ayant pratiqué ou pratiquant une activité physique d'intensité élevée.

Enfin, l'analyse de la relation entre les facteurs anthropométriques et le risque de cancer de la prostate, stratifiée sur la prise d'AINS, a montré des associations positives entre les indicateurs d'obésité abdominale et le cancer de la prostate, plus prononcées dans le cas du cancer agressif, chez les non consommateurs d'AINS.

Toutefois, les interactions avec le statut tabagique, le niveau d'activité physique et la consommation d'AINS n'étaient pas significatives.

b. Comparaison avec la littérature (mesures anthropométriques)

Plus d'une centaine d'études ont été réalisées pour étudier l'association entre l'IMC et le cancer de la prostate et la majorité d'entre elles ont été incluses dans des méta-analyses. Ainsi, 12 méta-analyses incluant un total de 121 études individuelles ont été publiées au cours des 20 dernières années.

Les études individuelles étudiant l'association entre l'IMC comme indicateur de l'obésité et le risque de survenue du cancer de la prostate ont observé des résultats contradictoires. La majorité des études n'a pas mis en évidence d'association entre un IMC élevé et le cancer de la prostate. Comme la majorité de la littérature, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre l'IMC et le cancer de la prostate. En revanche, des associations positives ont été rapportées entre un IMC élevé et les cancers agressifs

de la prostate (Bassett et al. 2012; De Nunzio et al. 2011a, 2013; Gong et al. 2006; Guerrios-Rivera et al. 2017; Habel et al. 2000; Masuda et al. 2013; Park et al. 2014; Su et al. 2011; Vidal et al. 2014), ce qui n'a pas été observé dans EPICAP.

Comme pour l'IMC, l'association entre la taille à l'âge adulte et le cancer de la prostate a largement été étudiée puisqu'on dénombre une centaine d'études explorant ce sujet, dont 87 ont été incluses dans les cinq méta-analyses réalisées sur cette association.

La plupart des études individuelles ont observé une association positive entre une taille élevée et le cancer de la prostate. Nos résultats ne montraient pas d'association entre une augmentation de la taille et le risque de cancer de la prostate.

L'association entre l'obésité abdominale et le cancer de la prostate a été explorée dans 21 études individuelles, mais seules 11 d'entre elles ont pu étudier l'association entre le tour de taille, le rapport taille/hanches et le cancer agressif.

La majorité des études n'ont pas observé d'association entre le tour de taille et le risque de cancer de la prostate (Baillargeon et al. 2006; Boehm et al. 2015; Dimitropoulou et al. 2011; Friedenreich et al. 2004; Giovannucci et al. 1997; Gong et al. 2006; Hsing et al. 2000; Hubbard et al. 2004; Jackson et al. 2010; Lee et al. 2001b; Martin et al. 2009; Pischon et al. 2008; Wallström et al. 2009). En revanche, les résultats de ces études sur l'association du tour de taille avec le cancer agressif ont montré principalement des associations positives (Boehm et al. 2015; De Nunzio et al. 2013; Fowke et al. 2012; Gong et al. 2006; Guerrios-Rivera et al. 2017; MacInnis et al. 2003; Møller et al. 2015; Nemesure et al. 2012; Perez-Cornago et al. 2017; Pischon et al. 2008; Stevens et al. 2017).

La majorité des études portant sur la relation entre le rapport taille/hanche et le risque de cancer de la prostate n'ont pas observé d'association (Boehm et al. 2015; Dal Maso et al. 2004; Dimitropoulou et al. 2011; Friedenreich et al. 2004; Giovannucci et al. 1997; Gong et al. 2006; MacInnis et al. 2003; Martin et al. 2009; Perez-Cornago et al. 2017; Pischon et al. 2008; Wallström et al. 2009). En revanche, les résultats de ces études concernant le cancer agressif de la prostate ont également montré des associations positives (Boehm et al. 2015; Fowke et al. 2013; Hsing et al. 2000; Jackson et al. 2010; Nemesure et al. 2012; Perez-Cornago et al. 2017; Pischon et al. 2008; Su et al. 2011; Tang et al. 2017).

La divergence des résultats entre les différentes études explorant la relation entre l'obésité et le cancer de la prostate pourrait être liée à des différences méthodologiques. En effet, les données anthropométriques ont pu être relevées à l'inclusion, notamment pour les études de cohorte. Or, l'obésité pouvant augmenter avec l'âge, la comparaison entre les études ayant mesuré la corpulence à des moments différents est difficile. De plus, des différences dans la qualité des mesures, notamment

entre des données mesurées ou auto-rapportées, pourraient expliquer ces divergences. En outre, l'utilisation de définitions différentes pour caractériser l'agressivité des tumeurs (score de Gleason, classification d'Amico,…), pourraient expliquer les résultats contradictoires observés entre les différentes études individuelles.

Nos résultats renforcent l'hypothèse d'un lien entre l'obésité abdominale et le cancer de la prostate, notamment agressif. Les études qui ont examiné les indicateurs d'obésité abdominale en tenant compte de l'IMC ont également observé une augmentation significative du risque de cancer de la prostate avec l'obésité abdominale chez les sujets ayant un IMC inférieur à 25 kg/m² (Boehm et al. 2015; De Nunzio et al. 2013; Pischon et al. 2006). Sur la base de la littérature, nous avons émis l'hypothèse que le tour de taille ajusté en fonction de l'IMC pourrait être un meilleur prédicteur de la masse graisseuse intra-abdominale que le tour de taille seul (Arner 1998; Berentzen et al. 2012). Bien que la quantification précise des compartiments de graisse corporelle nécessite des techniques d'imagerie telles que l'IRM et la tomographie assistée par ordinateur (CT) (Abate et al. 1994; Deurenberg and Yap 1999), ces techniques ne sont pas réalisables dans le cadre d'études à grande échelle en raison de leur coût élevé et de leur complexité. Cependant, le tour de taille et le rapport taille/hanche sont de bons marqueurs de substitution pour évaluer l'adiposité abdominale car elles sont bien corrélées avec les mesures de l'adiposité en laboratoire à l'aide de l'IRM ou de la tomodensitométrie (Chan et al. 2003; Ferland et al. 1989; Janssen et al. 2002; Kamel et al. 2000; Owens et al. 1999; Rankinen et al. 1999; Ross et al. 1993).

Il existe de nombreux mécanismes biologiques, métaboliques et inflammatoires par lesquels l'obésité pourrait jouer un rôle dans la cancérogenèse prostatique. L'obésité a été associée à des niveaux inférieurs d'androgènes (Allott et al. 2013; Kelly and Jones 2015) et des études ont montré que des concentrations plus faibles de testostérone entraîneraient la croissance de tumeurs plus agressives (Platz et al. 2005; San Francisco et al. 2014; Watts et al. 2018). Les hommes obèses ont également des niveaux plus élevés d'insuline et d'IGF-1 (Giovannucci and Michaud 2007) et il a été suggéré que l'hyperinsulinémie favoriserait le cancer de la prostate (Cao et al. 2015; Giovannucci and Michaud 2007; Roddam et al. 2008). De plus, l'obésité a été associée à une inflammation chronique de bas grade pouvant être impliquée dans la survenue d'un cancer de la prostate (De Marzo et al. 2007; Hursting and Hursting 2012).

Nos analyses ont été stratifiées sur le statut tabagique à partir de l'hypothèse que la consommation de tabac pourrait atténuer l'association entre obésité et cancer. En effet, chez nos témoins les fumeurs étaient moins obèses. Il existe une relation complexe entre le tabagisme, le poids et la répartition des graisses (Chiolero et al. 2008). Le tabagisme pourrait entraîner une perte de poids en

augmentant le métabolisme basal (Collins et al. 1994; Dallosso and James 1984; Hofstetter et al. 1986) ou en réduisant l'absorption calorique (Perkins et al. 1991), ce qui pourrait contribuer à réduire les effets de l'obésité. De plus, les fumeurs obèses pourraient avoir un profil génétique différent de celui des fumeurs non obèses. En effet, les fumeurs qui sont devenus obèses pourraient avoir un meilleur métabolisme des toxines liées au tabac (y compris les carcinogènes) que les fumeurs non obèses (Harris 1989). En outre, il a été suggéré que la stratification sur le statut tabagique plutôt que l'ajustement pourrait éviter une potentielle confusion résiduelle (Berrington de Gonzalez et al. 2010; Song and Giovannucci 2016).

Nos résultats montrent que les hommes présentant une obésité abdominale ont un risque plus élevé de cancer de la prostate parmi les hommes pratiquant une activité physique. Cette observation est similaire à celles d'autres études qui ont observé des associations positives entre l'activité physique et le risque de cancer de la prostate chez les hommes les plus actifs, principalement chez ceux présentant une obésité (Grotta et al. 2015; Wiklund et al. 2008; Zeegers et al. 2005). Toutefois, les mécanismes biologiques pouvant expliquer cette association positive entre l'obésité et le cancer de la prostate chez les hommes les plus actifs ne sont pas encore connus. Nos résultats montrent qu'une activité physique intense serait inversement associée au cancer de la prostate chez les hommes de corpulence normale tandis qu'une association positive a été suggérée chez les hommes en situation d'obésité. Une autre étude a également observé que l'obésité était inversement associée au cancer de la prostate chez les hommes ne pratiquant pas d'activité physique, et était positivement associée au cancer de la prostate chez les hommes pratiquant une activité physique d'intensité élevée (Nunez et al. 2017). L'apport énergétique est déterminé par le taux métabolique basal, le niveau d'activité physique et la masse corporelle. Les hommes très actifs pourraient avoir un apport énergétique plus élevé que les personnes inactives (Zeegers et al. 2005). Ceci suggère que les interrelations entre l'apport énergétique, la masse corporelle et l'activité physique, qui contribuent toutes à l'équilibre énergétique, pourraient jouer un rôle dans l'étiologie du cancer de la prostate (Platz et al. 2003; Zeegers et al. 2005).

La stratification sur la consommation d'AINS a révélé des associations positives entre l'obésité abdominale et le cancer de la prostate chez les hommes ne consommant pas d'AINS et aucune association chez ceux en consommant. Ceci suggère que les AINS, grâce à leurs propriétés inflammatoires, pourraient limiter l'état inflammatoire chronique à l'origine du développement de cancers, favorisé par l'obésité. Cette observation contribue à renforcer l'hypothèse d'un rôle de l'inflammation chronique dans la survenue du cancer de la prostate.

c. Synthèse des principaux résultats (trajectoires)

Nous avons identifié cinq trajectoires d'IMC au cours de l'âge adulte, basées sur une moyenne de cinq mesures d'IMC : IMC normal stable (36,3 %), IMC normal vers surpoids (28,6 %), surpoids stable (23,6 %), IMC normal vers obésité (7,6 %) et surpoids vers obésité (3,9 %).

Aucune association entre les trajectoires d'IMC et le cancer de la prostate n'a été observée. En revanche, les hommes en surpoids à l'âge de 20 ans qui sont par la suite devenus obèses avaient un risque plus important de cancer de la prostate agressif. Cette association a également été observée chez les non-fumeurs, les hommes pratiquant une activité physique d'intensité élevée et les hommes ne consommant pas d'AINS en stratifiant respectivement les analyses sur le statut tabagique, le niveau d'activité physique et la prise d'AINS. Toutefois, les résultats des stratifications sont à interpréter avec précaution en raison des faibles effectifs observés.

d. Comparaison avec la littérature (trajectoires)

De nombreuses études ont étudié l'association entre l'IMC à différents âges ou le gain de poids ou d'IMC au cours d'une période et le risque de survenue du cancer de la prostate et rapportent des résultats divergents (Bassett et al. 2012; Cerhan et al. 1997; Chamberlain et al. 2011; Dal Maso et al. 2004; Discacciati et al. 2011; Friedenreich et al. 2004; Giles et al. 2003; Giovannucci et al. 1997; Graff et al. 2018; Hernandez et al. 2009; Hsing et al. 2000; Jonsson et al. 2003; Kelly et al. 2017; Key et al. 1997; Littman et al. 2007; Möller et al. 2013, 2016; Mori et al. 2011; Pichardo et al. 2018; Putnam et al. 2000; Rapp et al. 2007; Rodriguez et al. 2007; Schuurman et al. 2000; Wright et al. 2007).

Parmi ces études, 19 ont étudié la relation entre l'IMC au début de l'âge adulte (entre 18 et 30 ans) et certaines ont observé des associations positives (Dal Maso et al. 2004; Hsing et al. 2000; Key et al. 1997; Littman et al. 2007; Schuurman et al. 2000), d'autres des relations inverses (Graff et al. 2018; Hernandez et al. 2009; Kelly et al. 2017; Möller et al. 2016; Wright et al. 2007) et d'autres encore n'ont pas montré d'association entre un IMC élevé au début de l'âge adulte et le risque de cancer de la prostate (Bassett et al. 2012; Cerhan et al. 1997; Friedenreich et al. 2004; Giles et al. 2003; Giovannucci et al. 1997; Jonsson et al. 2003; Möller et al. 2013; Mori et al. 2011). L'étude de cette association selon l'agressivité de la tumeur met en évidence également un manque de concordance entre les études. En effet, quelques études rapportaient un risque plus faible de cancer peu agressif de la prostate en lien avec un IMC élevé au début de l'âge adulte (Hernandez et al. 2009; Möller et al. 2016; Wright et al. 2007), tandis que d'autres observaient une augmentation du risque (Dal Maso et al. 2004; Schuurman et al. 2000) ou même une absence d'association (Bassett et al. 2012; Discacciati et al. 2011; Giles et al.

2003; Kelly et al. 2017; Möller et al. 2013). De plus, certaines études ont montré une association négative avec le cancer agressif (Giovannucci et al. 1997), d'autres une association positive (Dal Maso et al. 2004; Kelly et al. 2017) et enfin d'autres n'ont pas suggéré d'association (Bassett et al. 2012; Discacciati et al. 2011; Giles et al. 2003; Hernandez et al. 2009; Möller et al. 2013, 2016; Schuurman et al. 2000; Wright et al. 2007).

Outre l'étude de l'association entre l'IMC au début de l'âge adulte et le risque de survenue de cancer de la prostate, certaines des études précédemment énumérées ont également étudié la relation entre l'IMC et le risque de cancer chez les hommes d'âge moyen (à partir de 40 ans). Des associations positives ont été rapportées avec le cancer de la prostate (Key et al. 1997), ainsi des associations inverses (Kelly et al. 2017), ou une absence d'association (Cerhan et al. 1997; Hsing et al. 2000; Jonsson et al. 2003; Littman et al. 2007; Möller et al. 2013). Concernant l'étude de cette association selon l'agressivité de la tumeur, quelques études ont observé une association négative avec le cancer non agressif (Kelly et al. 2017; Littman et al. 2007). Enfin, l'étude de l'association entre l'IMC après 40 ans et le risque de cancer agressif de la prostate a principalement montré une absence d'association (Kelly et al. 2017; Littman et al. 2007; Möller et al. 2013).

L'étude du gain de poids à l'âge adulte en lien avec la survenue du cancer de la prostate a également montré des résultats discordants selon les études. En effet, certaines études ont observé des associations positives (Bassett et al. 2012; Hernandez et al. 2009; Mori et al. 2011; Wright et al. 2007), quelques-unes des associations négatives (Littman et al. 2007; Rapp et al. 2007; Rodriguez et al. 2007; Schuurman et al. 2000) et d'autres une absence d'association avec le cancer de la prostate (Cerhan et al. 1997; Chamberlain et al. 2011; Friedenreich et al. 2004; Jonsson et al. 2003; Putnam et al. 2000). L'étude de cette association selon l'agressivité de la tumeur a également montré des associations positives (Wright et al. 2007), des associations inverses (Littman et al. 2007; Rodriguez et al. 2007; Schuurman et al. 2000) ou une absence d'association avec le cancer non agressif de la prostate (Bassett et al. 2012; Chamberlain et al. 2011; Hernandez et al. 2009). Enfin, quelques études ont mis en évidence des associations positives (Bassett et al. 2012; Hernandez et al. 2009), certaines des associations négatives (Rodriguez et al. 2007), et d'autres n'ont pas suggéré d'association avec le cancer agressif de la prostate (Chamberlain et al. 2011; Littman et al. 2007; Schuurman et al. 2000; Wright et al. 2007).

Il a été suggéré que la modélisation des trajectoires d'IMC pourrait être une méthode plus appropriée pour étudier le rôle du gain de poids dans le risque de cancer par rapport aux mesures ponctuelles de l'IMC (Zheng et al. 2013).

À notre connaissance, seules quatre études ont exploré l'association entre les silhouettes (Song et al. 2016) ou les trajectoires d'IMC (Kelly et al. 2017, 2018; Wang et al. 2018) et l'incidence ou la mortalité par cancer de la prostate. Une étude, basée sur les trajectoires des silhouettes, n'a montré aucune association avec le cancer avancé de la prostate (Song et al. 2016), tandis que les trois études basées sur les trajectoires d'IMC ont observé un risque plus élevé de cancer de la prostate (Wang et al. 2018) ou agressif/fatal (Kelly et al. 2017, 2018; Wang et al. 2018) chez les hommes passant d'un poids normal à un surpoids ou à l'obésité, par rapport aux hommes ayant un IMC normal stable, suggérant un rôle de l'obésité au cours de la vie dans la cancérogenèse de la prostate. Dans notre étude, nous avons observé une association entre l'évolution de l'IMC d'un surpoids à l'obésité et le risque de cancer agressif de la prostate.

En outre, on pense que l'exposition précoce à des facteurs de risque du cancer de la prostate pourrait jouer un rôle dans la cancérogénèse prostatique (Sutcliffe and Colditz 2013), car des processus cancérigènes ont été observés dans le tissu prostatique chez des hommes de 20 ans (Sakr et al. 1993). D'autres études sont nécessaires pour confirmer si le moment et la durée de l'obésité affectent le développement et la progression du cancer de la prostate en raison de la complexité des effets de l'obésité sur la cancérogenèse et des interrelations avec d'autres facteurs comme le tabac ou l'activité physique.

Nous avons stratifié nos analyses sur le statut tabagique en nous basant sur l'hypothèse que le tabagisme pourrait atténuer l'association entre l'obésité et le cancer. En effet, chez nos témoins les fumeurs étaient moins obèses. Nos constatations selon lesquelles les trajectoires d'IMC entraînant un surpoids ou une obésité étaient plus fortement associées au cancer agressif de la prostate chez les non-fumeurs, malgré un faible nombre de participants après stratification, ont également été rapportées par une étude (Kelly et al. 2018) parmi les deux études qui stratifiaient sur le statut tabagique (Kelly et al. 2018; Song et al. 2016).

Les mécanismes biologiques qui pourraient expliquer la relation entre la consommation de tabac et l'obésité sont complexes. La nicotine dans la cigarette augmenterait la dépense énergétique et réduirait l'appétit (Hofstetter et al. 1986; Jessen et al. 2005). Cela pourrait expliquer pourquoi les fumeurs ont tendance à avoir un poids inférieur à celui des non-fumeurs et pourquoi il y a souvent un gain de poids lié à l'arrêt du tabac (Aubin et al. 2012; Williamson et al. 1991).

Il a été suggéré que la stratification sur le statut tabagique plutôt que l'ajustement pourrait éviter une potentielle confusion résiduelle (Berrington de Gonzalez et al. 2010; Song and Giovannucci 2016). Du point de vue de la santé publique, il est nécessaire d'étudier séparément les fumeurs et les non-fumeurs. Pour les non-fumeurs, il est encouragé de maintenir un indice de masse corporelle dans la

norme pour prévenir les maladies chroniques telles que le cancer. Pour les fumeurs, un gain de poids modeste après avoir arrêté de fumer peut être toléré car les avantages de l'arrêt du tabac auraient un impact positif sur la santé (Song and Giovannucci 2016).

Nos résultats montrent un risque plus élevé de cancer chez les hommes dont le poids a progressé vers le surpoids ou l'obésité qui pratiquent une activité physique d'intensité élevée. D'autres études ont également observé une association positive entre l'activité physique d'intensité élevée et le risque de cancer de la prostate (Cerhan et al. 1997; Genkinger et al. 2020; Littman et al. 2006; Polednak 1976; Sung et al. 1999; West et al. 1991; Wiklund et al. 2008; Zeegers et al. 2005), principalement pour les hommes présentant une obésité (Grotta et al. 2015; Wiklund et al. 2008; Zeegers et al. 2005). Les interrelations entre l'apport énergétique, la masse corporelle et l'activité physique pourraient jouer un rôle dans l'étiologie du cancer de la prostate (Platz et al. 2003; Zeegers et al. 2005).

Nous avons observé une association significative avec le cancer agressif chez les hommes du groupe de trajectoire "Surpoids vers obésité" ne consommant pas d'AINS. Aucune association n'a été observée chez les hommes consommant des AINS. Cette observation renforce l'hypothèse d'un rôle de l'inflammation chronique dans le développement du cancer prostatique.

PARTIE 4 - FACTEURS METABOLIQUES ET CANCER DE LA PROSTATE

1. Introduction

La prévalence mondiale du diabète ne cesse d'augmenter et a presque doublé entre 1980 et 2014, passant de 4,7 % à 8,5 % de la population adulte (World Health Organization 2016). En France, la prévalence du diabète traité par un antidiabétique oral était estimée à 5,4 % en 2015, ce qui représentait 3,7 millions de personnes. Toutefois, ces données sous-estiment très probablement le nombre réel de personnes diabétiques en France car elles n'incluent pas les personnes diabétiques non traités médicalement (Assurance Maladie 2017). Le syndrome métabolique désigne la présence de plusieurs troubles glucido-lipidiques telles qu'une intolérance au glucose ou une insulino-résistance, une dyslipidémie, une obésité abdominale et une hypertension artérielle. Le syndrome métabolique est défini selon six définitions mettant toutes l'accent sur un aspect différent. La prévalence du syndrome métabolique dépend de la définition choisie, de l'origine ethnique et du sexe, ce qui rend difficile la comparaison entre études (Cameron et al. 2004; Eckel et al. 2005). En France, la prévalence du syndrome métabolique chez les hommes varie entre 10 et 26 % selon les études et les définitions utilisées (Balkau et al. 2003; Gomila and Dallongeville 2003; Pannier et al. 2006; Vernay et al. 2013).

Plusieurs mécanismes biologiques ont été proposés pour tenter de comprendre comment les facteurs métaboliques pouvaient être liés au cancer de la prostate. En particulier, une hyperinsulinémie et la biodisponibilité de l'IGF-1 pourraient augmenter le risque de cancer de la prostate lors des premiers stades du diabète. Par ailleurs, certaines études ont montré que la leptine pouvait favoriser la prolifération de cellules cancéreuses de la prostate (Saglam et al. 2003), suggérant ainsi que la diminution des niveaux de leptine pourrait être associée à une diminution de l'incidence du cancer de la prostate (Roden et al. 2000). Une étude a montré qu'au stade précoce du diabète, les niveaux de leptine augmentent légèrement puis diminuent avec progression de la maladie (Velicer et al. 2007). Un mécanisme spécifique au syndrome métabolique concerne l'hypercholestérolémie. En effet, l'hypercholestérolémie peut favoriser la croissance du cancer en fournissant des substrats pour la signalisation, la prolifération et la migration cellulaire (Zadra et al. 2013). Des études ont montré qu'elle pouvait induire des modifications du comportement des cellules prostatiques via des médiateurs lipidiques de l'inflammation (Iyer et al. 2010).

Le rôle du diabète dans la survenue du cancer prostatique a été largement étudié. La littérature semble en faveur d'un effet "protecteur" du diabète (Bansal et al. 2013; Bonovas et al. 2004; Jian Gang et al. 2015; Kasper and Giovannucci 2006; Xu et al. 2013a). Quelques études ont étudié la relation entre la durée depuis le diagnostic de diabète et le risque de cancer de la prostate et ont observé une réduction significative du risque associée à une durée plus importante (Jian Gang et al. 2015). D'autres études

ont également exploré le rôle de l'antidiabétique oral le plus fréquemment utilisé dans le traitement du diabète, la metformine, dans la survenue du cancer prostatique et ont mis en évidence une diminution du risque de cancer (Deng et al. 2015; Yu et al. 2014), avec comme hypothèse un rôle antitumoral de la metformine (Ben Sahra et al. 2008; Evans et al. 2005). La relation entre le syndrome métabolique et le cancer de la prostate a été exploré par 13 études de cohorte et six études cas-témoins, dont la majorité ont été incluses dans quatre méta-analyses. De légères associations positives mais non significatives ont été rapportées dans la majorité des méta-analyses (Esposito et al. 2012, 2013a; Gacci et al. 2017). Des associations plus prononcées ont été observées avec le cancer de la prostate agressif (Gacci et al. 2017; Xiang et al. 2013). Enfin, une étude poolée portant sur 18 études a mis en évidence une association inverse entre le syndrome métabolique et le risque de survenue de cancer de la prostate (Harding et al. 2015a).

Dans cette partie, nous avons étudié le rôle du diabète et du syndrome métabolique dans le risque de survenue du cancer de la prostate. Après avoir présenté le recueil des données liées à l'exposition, nous décrirons ensuite les différentes variables d'intérêt caractéristiques de l'exposition, construites à partir des données collectées. Puis, nous présenterons la stratégie d'analyse des données et les différents résultats obtenus, que nous discuterons et comparerons à la littérature.

2. Matériel et Méthodes

a. Population d'étude

Nous avons étudié la relation entre les facteurs métaboliques et le risque de cancer de la prostate sur la totalité de l'étude EPICAP, soit 1698 hommes (879 témoins et 819 cas).

b. Données

Lors de l'entretien en face-à-face, le questionnaire administré aux participants comportait une partie sur les maladies métaboliques. Ainsi, nous avons pu collecter des informations sur un diagnostic de diabète par un médecin, l'âge ou l'année où ce diagnostic a été établi et les traitements le cas échéant. De plus, des questions abordaient un diagnostic d'intolérance au glucose ou encore la réalisation d'un bilan sanguin glycémique (HGPO). Dans ce cas, si le participant disposait de son bilan biologique et qu'il acceptait que l'infirmière recopie les chiffres exacts, nous disposions des données de glycémie. D'autres questions concernaient la réalisation d'un bilan sanguin lipidique, si l'infirmière pouvait recopier les résultats, nous avions accès aux informations concernant le taux de cholestérol total, de

cholestérol HDL, de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) et de triglycérides. De plus, des questions concernant un diagnostic d'hypercholestérolémie ou d'hypertriglycéridémie étaient posées, ainsi qu'un éventuel traitement. Enfin, une partie du questionnaire concernait l'hypertension artérielle où il était demandé si un diagnostic avait été réalisé par un médecin et si un éventuel traitement avait été mis en place.

c. Variables d'intérêt

i. Diabète

Diabète

Nous avons considéré comme diabétiques les hommes ayant répondu positivement aux questions : "Un médecin vous a-t-il déjà diagnostiqué un diabète ?" et "Un médecin vous a-t-il déjà diagnostiqué une intolérance au glucose ?". Nous avons également utilisé la question "Avez-vous déjà réalisé un bilan sanguin glycémique "sucre dans le sang" (HyperGlycémie Provoquée par voie Orale HGPO) ?" et nous avons considéré diabétiques ceux dont la glycémie était supérieure ou égale à 1,40 g/L.

Diabète traité

Parmi les personnes classées comme diabétiques dans notre étude, nous avons étudié le diabète traité à partir des questions "Avez-vous déjà été traité pour ce diabète ?" et "Avez-vous déjà été traité pour une intolérance au glucose ?". Pour ceux ayant réalisé un bilan sanguin glycémique, nous avons considéré comme diabétiques traités les hommes ayant répondu "oui" à l'une des deux questions "Avez-vous déjà pris des anti-diabétiques oraux ?" et "Avez-vous déjà pris de l'insuline ?".

Durée du diabète traité

La durée du diabète traité a été estimée en calculant la différence entre l'âge ou l'année du premier traitement pour un diabète déclarés par le participant et la date de référence ou l'âge à la date de référence. Nous avons ensuite créé quatre catégories à partir de cette variable : <2 / 2-5 / 6-14 / ≥ 15 ans.

Traitements hypoglycémiants oraux

Pour les hommes ayant déclaré être traités pour un diabète nous avons créé deux catégories de traitement : hypoglycémiants oraux/insuline à partir des questions "Avez-vous déjà pris des anti-diabétiques oraux ?" et "Avec vous déjà pris de l'insuline ?".

Nous avons ensuite créé trois sous-catégories à partir de ceux ayant eu un traitement hypoglycémiant oral : les hommes ayant pris de la metformine pouvant être associée à d'autres antidiabétiques ou à

de l'insuline, les hommes ayant consommé de la metformine en possible association avec de l'insuline, sans autre traitement hypoglycémiant oral et les hommes ayant seulement pris de la metformine, sans être associée à d'autres antidiabétiques oraux ou à de l'insuline.

Durée de traitement par metformine

Pour les hommes ayant déclaré prendre un traitement à base de metformine, nous avons calculé la durée de traitement par metformine, à partir des questions sur l'âge ou l'année de début de prise et l'âge ou l'année de fin de prise de chaque traitement. Nous avons ensuite créé des catégories à partir des tertiles de cette variable, observés dans notre groupe de témoins.

ii. Syndrome métabolique

Obésité abdominale

L'obésité abdominale était définie de façon différente selon les définitions utilisées. Pour les définitions NCEP-ATP III et AHA/NHLBI, elle correspondait à un tour de taille supérieur ou égal à 102 cm. Pour la définition IDF, l'obésité abdominale était caractérisée si l'IMC était supérieur à 30 kg/m² ou si le tour de taille était supérieur ou égal à 94 cm.

Hypertension

L'hypertension a été évaluée à partir de la question "Un médecin vous a-t-il déjà diagnostiqué une hypertension artérielle ? " du questionnaire EPICAP. Si la réponse était positive, il était alors demandé aux participants les valeurs de tension artérielle systolique et diastolique relevées au moment du diagnostic. La question "Avez-vous déjà été traité pour une hypertension artérielle ?" nous a également permis de savoir s'ils étaient traités pour cette pathologie. Selon la définition NCEP-ATP III, les sujets de notre étude étaient considérés comme présentant une hypertension artérielle s'ils avaient à la fois une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 130 mmHg et une tension artérielle diastolique supérieure ou égale à 85 mmHg, ou s'ils étaient traités avec un médicament anti-hypertenseur. Selon les définitions AHA/NHLBI et IDF, les personnes ayant une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 130 mmHg ou une tension artérielle diastolique supérieure ou égale à 85 mmHg ou étaient traités avec un anti-hypertenseur étaient considérés comme hypertendus.

Hyperglycémie

Cette variable correspond à la définition que nous avons utilisée afin de définir le diabète, que nous avons décrite précédemment.

Hypertriglycéridémie

L'hypertriglycéridémie a été évaluée en combinant les informations apportées par les données du bilan sanguin lipidique, si les participants en avaient réalisé un, et à partir de la question "Un médecin vous a-t-il déjà diagnostiqué une hypertriglycéridémie ?". Ainsi, selon la définition NCEP-ATP III, les sujets de l'étude EPICAP présentaient une hypertriglycéridémie si leur taux de triglycérides était supérieur ou égal à 1,5 g/L ou s'ils avaient reçu un diagnostic d'hypertriglycéridémie. D'après les définitions AHA/NHLBI et IDF, un traitement pour hypertriglycéridémie était également pris en compte et était évalué à partir de la question "Avez-vous déjà été traité pour une hypertriglycéridémie ?".

Hypercholestérolémie

Une hypercholestérolémie a été déterminée à partir des données du bilan sanguin lipidique dans le cas où les participants en avaient réalisé un ainsi qu'à partir de la question "Un médecin vous a-t-il déjà diagnostiqué une hypercholestérolémie ?". D'après la définition NCEP, les hommes de l'étude EPICAP présentaient une hypercholestérolémie si leur taux de HDL-cholestérol était inférieur à 0,4 g/L ou s'ils avaient reçu un diagnostic d'hypercholestérolémie. Selon les définitions AHA/NHLBI, un traitement pour hypercholestérolémie était également pris en compte et était évalué à partir de la question "Avez-vous déjà été traité pour une hypercholestérolémie ?".

Nombre de composantes du syndrome métabolique

Le nombre de composantes du syndrome métabolique présent pour chaque sujet a été calculé pour chacune des trois définitions. Cette variable a cinq modalités : 0, 1, 2, 3 et ≥ 4, réunissant ceux ayant quatre ou cinq critères.

Syndrome métabolique (NCEP-ATP III)

Le syndrome métabolique caractérisé selon la définition NCEP-ATP III a été défini par la présence simultanée d'au moins trois composantes parmi les cinq énumérés précédemment selon les critères établis par la définition NCEP-ATP III.

Syndrome métabolique (AHA/NHLBI)

Le syndrome métabolique caractérisé selon la définition AHA/NHLBI a été défini par l'existence d'au moins trois composantes parmi les cinq critères de la définition AHA/NHLBI.

Syndrome métabolique (IDF)

Le syndrome métabolique caractérisé selon la définition IDF a été défini par la présence simultanée d'une obésité abdominale associée à un minimum de deux critères parmi les quatre autres composantes de la définition IDF.

Syndrome métabolique composé des trois définitions

Cette variable a été créée en combinant les trois définitions du syndrome métabolique que nous avons utilisées : NCEP-ATP III, AHA/NHLBI et IDF. Les hommes ayant un syndrome métabolique selon les trois définitions simultanément étaient considérés comme ayant un syndrome métabolique selon cette nouvelle définition. A l'inverse, les personnes n'ayant pas de syndrome métabolique avec les trois définitions en simultané étaient considérées comme n'ayant pas de syndrome métabolique.

d. Stratégie d'analyse et analyses statistiques

Afin d'évaluer le rôle des facteurs métaboliques sur le risque de survenue de cancer de la prostate, des modèles de régression logistique non conditionnelle ont été utilisés pour estimer les rapports de cotes et leur intervalle de confiance à 95 %. Les analyses ont été ajustées sur les facteurs de risque établis du cancer de la prostate : l'âge (groupes de 5 ans), les antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les apparentés du premier degré et l'origine ethnique (Caucasiens, autres). Toutes les analyses ont également été ajustées sur des facteurs de confusion potentiels ; les facteurs dont l'association était significative au seuil de 10 % ont été testés comme facteurs d'ajustement.

Toutes les analyses ont également été effectuées selon l'agressivité du cancer de la prostate en distinguant les cas faiblement agressifs (score de Gleason ≤ 7, y compris les sujets pour lesquels les deux grades les plus représentés dans la tumeur sont 3+4) et les cas agressifs (score de Gleason ≥ 7, y compris les sujets pour lesquels les deux grades sont 4+3).

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel d'analyse statistique SAS (version 9.4).

i. Diabète

Nous avons comparé les caractéristiques des témoins selon leur statut diabétique.

Nous avons ensuite étudié les associations entre le diabète, la durée du diabète traité, la prise de médicaments antidiabétiques et la durée d'utilisation de metformine et le risque de cancer de la prostate, avec un intérêt particulier pour les cancers agressifs.

ii. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique a été défini selon trois définitions parmi les plus récentes et les couramment utilisées dans la littérature. Dans la suite de ce travail de thèse, seuls les résultats selon

la définition NCEP-ATP III seront présentés, les résultats des définitions AHA/NHLBI et IDF étant présentés en annexe.

Nous avons comparé les caractéristiques des témoins selon leur statut métabolique à partir de la définition NCEP-ATP III.

Nous avons ensuite étudié l'association entre les différentes composantes du syndrome métabolique (obésité abdominale, hypertension artérielle, hyperglycémie, hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie) et le risque de cancer de la prostate.

Nous avons également étudié l'association entre le nombre de composantes du syndrome métabolique et le risque de cancer de la prostate.

3. Résultats

a. Comparaison des caractéristiques des sujets selon leur statut diabétique dans la population témoin

Le **Tableau 28** présente les caractéristiques des témoins selon leur statut diabétique. Les deux groupes étaient comparables en termes d'origine ethnique (p=0,50), de présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les apparentés du premier degré (p=0,64), de statut tabagique (p=0,34), de consommation d'alcool (p=0,35), de niveau d'activité physique (p=0,46), d'antécédents personnels d'infections génito-urinaires (p=0,43) et d'antécédents personnels de prostatite (p=0,10). En revanche, ils différaient au sujet de l'âge (p=0,0003) avec une proportion plus élevée d'hommes âgés de plus de 70 ans chez les diabétiques (40,4 % *vs* 24,2 %). La consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens était également différente entre ces deux groupes (p=0,001), la prise de ces médicaments était plus fréquente chez les hommes diabétiques (43,4 % *vs* 28,7 %).

Tableau 28. Caractéristiques des témoins selon leur statut diabétique

	Non diabétiques N = 743 (%)	**Diabétiques N = 136 (%)**	**p-value**[1]
Age (années)			0,0003
< 55	57 (7,7)	2 (1,5)	
55-59	84 (11,3)	15 (11,0)	
60-64	182 (24,5)	19 (14,0)	
65-69	240 (32,3)	45 (33,1)	
≥ 70	180 (24,2)	55 (40,4)	
Origine ethnique			0,50
Caucasien	727 (87,8)	132 (97,1)	
Autre	16 (2,2)	4 (2,9)	
Antécédents familiaux de cancer de la prostate			0,64
Non	615 (82,8)	108 (79,4)	
Oui	64 (8,6)	13 (9,6)	
Niveau d'éducation			0,02
< Baccalauréat	418 (56,3)	90 (66,2)	
Baccalauréat	95 (12,8)	15 (11,0)	
Diplôme universitaire	229 (30,8)	31 (22,8)	
Statut tabagique			0,34
Non-fumeur	211 (28,4)	35 (25,7)	
Ancien fumeur	392 (52,8)	84 (61,8)	
Fumeur actuel	140 (18,8)	17 (12,5)	
Consommation d'alcool[2]			0,35
Jamais	69 (9,3)	15 (11,0)	
Petit consommateur	479 (64,5)	94 (69,1)	
Grand consommateur	195 (26,2)	27 (19,9)	
Activité physique[3] (MET-h/sem/an)			0,46
Non sportif	141 (19,0)	36 (26,5)	
< 6,25	150 (20,2)	24 (17,6)	
6,25-13,0	151 (20,3)	23 (16,9)	
13,0-24,15	150 (20,2)	25 (18,4)	
≥ 24,15	146 (19,7)	28 (20,6)	
Antécédents d'infection génito-urinaire			0,43
Non	621 (83,6)	112 (82,4)	
Oui	87 (11,7)	21 (15,4)	
Antécédents personnels de prostatite			0,10
Non	695 (93,5)	121 (89,0)	
Oui	48 (6,5)	15 (11,0)	
Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens			0,001
Non	520 (70,0)	73 (53,7)	
Oui	213 (28,7)	59 (43,4)	

[1] Ajusté sur l'âge (sauf pour l'âge)

[2] Jamais : moins d'une fois par mois pendant un an ; Petit consommateur : au moins une fois par mois pendant un an et zéro ou une réponse positive au questionnaire DETA ; Grand consommateur : au moins une fois par mois pendant un an et deux réponses positives ou plus au questionnaire DETA.

[3] Non sportif : moins d'une heure par semaine pendant au moins un an.

b. Diabète

Le **Tableau 29** présente les associations entre le diabète, la durée du diabète traité, la prise de médicaments antidiabétiques et la durée d'utilisation de la metformine et le cancer de la prostate.

Dans notre population d'étude, 15,5 % des témoins et 13,2 % des cas présentaient un diabète, qui était traité dans la majorité des cas. Nous n'avons pas observé d'association significative entre le diabète et le cancer de la prostate. Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le diabète traité et le cancer de la prostate.

L'étude de l'association entre la durée du diabète traité et le cancer de la prostate a montré une association positive avec le cancer de la prostate au début de la maladie (OR=2,94 ; IC à 95 % [1,22-7,08]). Ensuite, à mesure que la durée depuis le diagnostic de diabète augmentait, une diminution des associations jusqu'à une association inverse a été observée (OR=1,27 ; IC à 95 % [0,66-2,44] pour une durée comprise entre 2 et 5 ans, OR=0,71 ; IC à 95 % [0,44-1,14] pour une durée comprise entre 6 et 14 ans et OR=0,59 ; IC à 95 % [0,31-1,10] pour une durée comprise supérieure ou égale à 15 ans, p-trend=0,008). Les analyses selon l'agressivité de la tumeur montrent les mêmes résultats : une association positive au début du diabète (OR=2,82; IC à 95 % [1,13-7,09] pour le cancer non agressif, OR=3,58 ; IC à 95 % [1,10-11,6] pour le cancer agressif), suivie d'une diminution des associations avec l'augmentation de la durée depuis le diagnostic de diabète (OR=0,53 ; IC à 95 % [0,26-1,08] pour une durée supérieure ou égale à 15 ans pour le cancer non agressif, OR=0,61; IC à 95 % [0,21-1,78] pour le cancer agressif).

Nous avons ensuite étudié l'association entre les médicaments antidiabétiques et le cancer de la prostate. Nous n'avons pas observé d'association entre un traitement hypoglycémique oral et le cancer de la prostate, quelle que soit son agressivité. En particulier, la prise de metformine, seule ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec de l'insuline ne montrait pas d'association avec le cancer de la prostate. Toutefois, nous avons observé des associations inverses significatives entre la prise d'insuline et le cancer de la prostate et le cancer non agressif (respectivement, OR=0,52 ; IC à 95 % [0,27-0,98] et OR=0,31 ; IC à 95 % [0,13-0,72]).

Enfin, nous avons étudié l'association entre la durée de prise de metformine et le cancer de la prostate. Aucune association significative n'a été mise en évidence entre la durée de traitement par metformine et le cancer de la prostate, toutefois, une diminution des associations était observée avec une augmentation de la durée de traitement.

Tableau 29. Associations entre le diabète, la durée du diabète traité, la prise de médicaments antidiabétiques et la durée d'utilisation de la metformine et le cancer de la prostate

	Témoins	**Cas**					
		Tous		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
	n = 879 (%)	**n = 819 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n = 623 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n = 183 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
Absence de diabète	743 (84,5)	711 (86,8)	1,00 référence	547 (87,8)	1,00 référence	153 (83,6)	1,00 référence
Présence de diabète	136 (15,5)	108 (13,2)	0,90 [0,67-1,21]	76 (12,2)	0,84 [0,60-1,16]	30 (16,4)	1,06 [0,67-1,70]
Non traité	17 (12.5)	12 (11.1)	0,74 [0,32-1,69]	8 (10.5)	0,66 [0,26-1,68]	4 (13.3)	1,01 [0,29-3,55]
Traité	119 (87.5)	96 (88.9)	0,92 [0,67-1,26]	68 (89.5)	0,86 [0,61-1,22]	26 (86.7)	1,07 [0,65-1,75]
Durée de diabète traité (années)							
<2	7 (5.9)	21 (21.9)	2,94 [1,22-7,08]	15 (22.1)	2,82 [1,13-7,09]	6 (23.1)	3,58 [1,10-11,6]
2-5	23 (19.3)	24 (25.0)	1,27 [0,66-2,44]	19 (27.9)	1,27 [0,63-2,56]	5 (19.2)	1,35 [0,49-3,71]
6-14	53 (44.5)	33 (34.4)	0,71 [0,44-1,14]	22 (32.4)	0,62 [0,36-1,07]	10 (38.5)	0,91 [0,43-1,90]
≥15	35 (29.4)	18 (18.8)	0,59 [0,31-1,10]	12 (17.6)	0,53 [0,26-1,08]	5 (19.2)	0,61 [0,21-1,78]
			P-trend = 0,008		*P-trend = 0,006*		*P-trend = 0,23*
Médicaments antidiabétiques							
Hypoglycémiants oraux	115 (96.6)	94 (97.9)	0,94 [0,68-1,28]	66 (97.1)	0,87 [0,61-1,23]	26 (100.0)	1,10 [0,67-1,80]
Usage de metformine	77 (67.0)	62 (66.0)	0,94 [0,65-1,38]	40 (60.6)	0,82 [0,53-1,26]	20 (76.9)	1,24 [0,70-2,19]
Usage de metformine seule ou en combinaison avec l'insuline	43 (37.4)	39 (41.5)	1,14 [0,69-1,86]	25 (37.9)	0,97 [0,56-1,68]	12 (46.2)	1,43 [0,69-3,00]
Usage de metformine seule	34 (29.6)	36 (38.3)	1,34 [0,78-2,31]	24 (36.4)	1,20 [0,66-2,16]	11 (42.3)	1,67 [0,76-3,68]
Insuline	36 (30.3)	17 (17.7)	0,52 [0,27-0,98]	9 (13.2)	0,31 [0,13-0,72]	7 (26.9)	1,07 [0,46-2,52]
Durée de prise de metformine (années)							
≤4	25 (32.5)	24 (38.7)	1,12 [0,60-2,10]	16 (40.0)	0,99 [0,49-1,97]	7 (35.0)	1,41 [0,55-3,60]
5-11	25 (32.5)	23 (37.1)	1,02 [0,55-1,91]	14 (35.0)	0,82 [0,40-1,68]	9 (45.0)	1,71 [0,74-3,96]
≥12	27 (35.0)	15 (24.2)	0,71 [0,36-1,39]	10 (25.0)	0,67 [0,31-1,42]	4 (20.0)	0,63 [0,19-2,12]
			P-trend = 0,86		*P-trend = 0,44*		*P-trend = 0,61*

IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

c. Comparaison des caractéristiques des sujets selon leur statut métabolique dans la population témoin

Le **Tableau 30** présente les caractéristiques des témoins selon leur statut métabolique. Les deux groupes étaient comparables en termes d'origine ethnique (p=0,87), de présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les apparentés du premier degré (p=0,60), de niveau d'éducation (p=0,10), de statut tabagique (p=0,06), de consommation d'alcool (p=0,30) et de niveau d'activité physique (p=0,14). En revanche, ils différaient au sujet de l'âge (p=0,001) avec une proportion plus élevée d'hommes âgés de plus de 70 ans chez ceux ayant un syndrome métabolique (35,3 % *vs* 24,6 %). La présence d'antécédents personnels d'infections génito-urinaires était différente entre les deux groupes (p=0,02), la proportion d'hommes ayant des antécédents personnels d'infections génito-urinaires étant plus élevée chez les hommes présentant un syndrome métabolique (17,6 % *vs* 10,5 %). La présence d'antécédents personnels de prostatite différait également selon le statut métabolique (p=0,002) : la proportion d'hommes ayant des antécédents personnels de prostatite était plus importante parmi les hommes ayant un syndrome métabolique (12,7 % *vs* 5,6 %). Enfin, la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens différait entre les groupes (p<0,0001), la prise de ces médicaments était plus fréquente chez les hommes ayant un syndrome métabolique (42,6 % *vs* 26,9 %).

Tableau 30. Caractéristiques des témoins selon leur statut métabolique

	Pas de syndrome métabolique N = 659 (%)	**Syndrome métabolique N = 204 (%)**	**p-value**[1]
Age (années)			0,001
< 55	53 (8,0)	4 (2,0)	
55-59	79 (12,0)	15 (7,4)	
60-64	157 (23,8)	41 (20,1)	
65-69	208 (31,6)	72 (35,3)	
≥ 70	162 (24,6)	72 (35,3)	
Origine ethnique			0,87
Caucasien	643 (97,6)	200 (98,0)	
Autre	16 (2,4)	4 (2,0)	
Antécédents familiaux de cancer de la prostate			0,60
Non	545 (82,7)	167 (81,9)	
Oui	60 (9,1)	16 (7,8)	
Niveau d'éducation			0,10
< Baccalauréat	374 (56,8)	126 (61,8)	
Baccalauréat	85 (12,9)	22 (10,8)	
Diplôme universitaire	200 (30,3)	55 (27,0)	
Statut tabagique			0,06
Non-fumeur	197 (29,9)	46 (22,5)	
Ancien fumeur	340 (51,6)	128 (62,7)	
Fumeur actuel	122 (18,5)	30 (14,7)	
Consommation d'alcool[2]			0,30
Jamais	65 (9,9)	18 (8,8)	
Petit consommateur	435 (66,0)	127 (62,3)	
Grand consommateur	159 (24,1)	59 (28,9)	
Activité physique[3] (MET-h/sem/an)			0,14
Non sportif	127 (19,3)	45 (22,1)	
< 6,25	134 (20,3)	38 (18,6)	
6,25-13,0	134 (20,3)	36 (17,6)	
13,0-24,15	122 (18,5)	51 (25,0)	
≥ 24,15	137 (20,8)	34 (16,7)	
Antécédents d'infection génito-urinaire			0,02
Non	560 (85,0)	161 (78,9)	
Oui	69 (10,5)	36 (17,6)	
Antécédents personnels de prostatite			0,002
Non	622 (94,4)	178 (87,3)	
Oui	37 (5,6)	26 (12,7)	
Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens			<0,0001
Non	474 (71,9)	111 (54,4)	
Oui	177 (26,9)	87 (42,6)	

[1] Ajusté sur l'âge (sauf pour l'âge) [2] Jamais : moins d'une fois par mois pendant un an ; Petit consommateur : au moins une fois par mois pendant un an et zéro ou une réponse positive au questionnaire DETA ; Grand consommateur : au moins une fois par mois pendant un an et deux réponses positives ou plus au questionnaire DETA.
[3] Non sportif : moins d'une heure par semaine pendant au moins un an.

d. Composantes du syndrome métabolique

Les associations entre les différentes composantes du syndrome métabolique et le cancer de la prostate sont présentées dans le **Tableau 31**.

Aucune association n'a été observée entre l'obésité abdominale mesurée selon la définition NCEP-ATP III, équivalent à un tour de taille supérieur à 102 cm, et le cancer de la prostate. Cependant, une association non significative a été observée avec le cancer agressif de la prostate (OR=1,38 ; IC à 95 % [0,98-1,96]). Nous n'avons pas observé d'association entre l'hypertension artérielle ou l'hyperglycémie et le cancer de la prostate. Concernant les dyslipidémies, une association inverse, toutefois non significative, a été suggérée entre une hypertriglycéridémie et le cancer de la prostate et de cancer non agressif (respectivement, OR=0,83 ; IC à 95 % [0,65-1,08] et OR=0,81 ; IC à 95 % [0,62-1,08]). Nous n'avons pas observé d'association entre une hypercholestérolémie et le cancer de la prostate.

Nous avons ensuite étudié les associations entre le nombre de composantes du syndrome métabolique et le cancer de la prostate. Aucune association significative n'a été observée entre le nombre de critères selon la définition NCEP-ATP III et le cancer de la prostate.

Tableau 31. Associations entre les composantes du syndrome métabolique et le cancer de la prostate

	Témoins	Cas					
		Tous		Non agressifs[1]		Agressifs[2]	
	n = 879 (%)	n = 819 (%)	OR [IC 95 %][3]	n = 623 (%)	OR [IC 95 %][3]	n = 183 (%)	OR [IC 95 %][3]
Obésité abdominale							
Non	493 (56,1)	471 (57,5)	1,00 référence	371 (59,6)	1,00 référence	89 (48,6)	1,00 référence
Oui	364 (41,4)	337 (41,2)	1,02 [0,82-1,25]	243 (39,0)	0,94 [0,75-1,18]	92 (50,3)	1,38 [0,98-1,96]
Hypertension							
Non	539 (61,3)	511 (62,4)	1,00 référence	396 (63,6)	1,00 référence	107 (58,5)	1,00 référence
Oui	333 (37,9)	306 (37,4)	1,04 [0,83-1,29]	225 (36,1)	0,99 [0,78-1,25]	76 (41,5)	1,17 [0,82-1,66]
Hyperglycémie							
Non	743 (84,5)	711 (86,8)	1,00 référence	547 (87,8)	1,00 référence	153 (83,6)	1,00 référence
Oui	136 (15,5)	108 (13,2)	0,90 [0,67-1,21]	76 (12,2)	0,84 [0,60-1,16]	30 (16,4)	1,06 [0,67-1,70]
Hypertriglycéridémie							
Non	681 (77,5)	668 (81,6)	1,00 référence	509 (81,7)	1,00 référence	147 (80,3)	1,00 référence
Oui	198 (22,5)	151 (18,4)	0,83 [0,65-1,08]	114 (18,3)	0,81 [0,62-1,08]	36 (19,7)	0,94 [0,62-1,43]
Hypercholestérolémie							
Non	496 (56,4)	474 (57,9)	1,00 référence	360 (57,8)	1,00 référence	107 (58,5)	1,00 référence
Oui	376 (42,8)	343 (41,9)	0,97 [0,78-1,19]	262 (42,1)	0,97 [0,78-1,22]	75 (41,0)	0,90 [0,64-1,28]
Nombre de composantes du syndrome métabolique							
0	190 (21,6)	181 (22,1)	1,00 référence	145 (23,3)	1,00 référence	33 (18,0)	1,00 référence
1	265 (30,1)	259 (31,6)	1,09 [0,82-1,45]	200 (32,1)	1,06 [0,78-1,44]	53 (29,0)	1,10 [0,66-1,84]
2	204 (23,2)	215 (26,3)	1,21 [0,89-1,63]	160 (25,7)	1,10 [0,80-1,53]	53 (29,0)	1,64 [0,98-2,72]
3	126 (14,3)	107 (13,1)	0,94 [0,66-1,34]	75 (12,0)	0,80 [0,54-1,18]	30 (16,4)	1,42 [0,80-2,53]
≥ 4	78 (8,9)	54 (6,6)	0,88 [0,57-1,37]	40 (6,4)	0,89 [0,55-1,42]	14 (7,7)	0,92 [0,42-2,01]
			P-trend = 0,66		*P-trend = 0,34*		*P-trend = 0,35*

IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

e. Syndrome métabolique

Les associations entre le syndrome métabolique et le cancer de la prostate, et selon son agressivité sont présentées dans le **Tableau 32**.

Des associations inverses entre le syndrome métabolique et le cancer de la prostate et le cancer non agressif ont été observées (respectivement, OR=0,84 ; IC à 95 % [0,65-1,08] et OR=0,79 ; IC à 95 % [0,59-1,04]). Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le fait d'être atteint par le syndrome métabolique défini comme la présence d'un diagnostic de syndrome métabolique par les trois définitions simultanément et le cancer de la prostate, même si une association inverse non significative a été observée avec le cancer de la prostate non agressif (OR=0,82 ; IC à 95 % [0,61-1,10]).

Tableau 32. Associations entre le syndrome métabolique et le cancer de la prostate

	Témoins	**Cas**					
		Tous		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
	n = 879 (%)	**n = 819 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n = 623 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n = 183 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
Syndrome métabolique[a]							
Non	659 (75,0)	655 (80,0)	1,00 référence	505 (81,1)	1,00 référence	139 (76,0)	1,00 référence
Oui	204 (23,2)	161 (19,7)	0,84 [0,65-1,08]	115 (18,5)	0,79 [0,59-1,04]	44 (24,0)	1,00 [0,67-1,50]
Syndrome métabolique composé des trois définitions[b]							
Non	602 (68,5)	583 (71,2)	1,00 référence	452 (72,6)	1,00 référence	122 (66,7)	1,00 référence
Oui	186 (21,2)	153 (18,7)	0,89 [0,68-1,16]	110 (17,7)	0,82 [0,61-1,10]	41 (22,4)	1,10 [0,72-1,68]

IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

[a] Défini selon la définition NCEP-ATP III : au moins trois composantes parmi une obésité abdominale, une hypertension artérielle, une hyperglycémie, une hypertriglycéridémie et une hypercholestérolémie.

[b] Défini selon les définitions NCEP-ATP III, AHA/NHLBI, IDF : les hommes ayant un syndrome métabolique selon les trois définitions simultanément étaient considérés comme ayant un syndrome métabolique selon cette nouvelle définition.

4. Discussion

a. Synthèse des principaux résultats (diabète)

Nous n'avons pas observé d'association entre un diagnostic de diabète et le cancer de la prostate, ni entre un diabète traité et le cancer. Toutefois, nous avons mis en évidence une association positive entre le diabète et le cancer de la prostate lorsque le diagnostic de diabète avait été établi dans les deux ans précédant le diagnostic de cancer, suivie d'une diminution des associations jusqu'à une association inverse avec une augmentation de la durée depuis le diagnostic de diabète. En ce qui concerne les médicaments antidiabétiques, aucune association n'a été mise en évidence entre un traitement oral hypoglycémique et le cancer notamment avec la prise de metformine.

Les analyses réalisées selon l'agressivité de la tumeur ne montraient pas non plus d'association avec le diabète ou le diabète traité. Cependant, un risque élevé de cancer non agressif et agressif était observé lorsque le diagnostic de diabète était récent, puis une diminution du risque de cancer avec une progression du diabète.

b. Comparaison avec la littérature (diabète)

De très nombreuses études ont été effectuées sur l'association entre le diabète et le risque de cancer de la prostate et la majorité d'entre elles ont été incluses dans sept méta-analyses. Ces méta-analyses ont inclus un total de 74 études individuelles.

Les études individuelles étudiant l'association entre le diabète et le risque de survenue du cancer de la prostate ont globalement mis en évidence une association inverse entre la présence d'un diabète et le risque de cancer de la prostate. Dans notre étude, nous n'avons pas observé d'association entre le diabète et le cancer de la prostate. Les études ayant pu étudier le cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur montrent des résultats divergents. Quelques études ont observé une association positive entre la présence de diabète et un cancer agressif (Chen et al. 2018b; Hu et al. 2019; Li et al. 2010). A l'opposé, d'autres ont suggéré une association inverse (Calton et al. 2007; Giovannucci et al. 1998; Kasper et al. 2009; Rodriguez 2005; Waters et al. 2009). Enfin, certaines études ne sont pas parvenues à mettre en évidence un lien entre le diabète et le cancer de la prostate agressif (Khan et al. 2016; Leitzmann et al. 2008; Miller et al. 2018; Turner et al. 2011). Nos résultats n'ont pas mis en évidence d'association entre le diabète et le risque de survenue du cancer agressif de la prostate.

De plus, quelques études ont pu étudier la relation entre la durée du diabète et le cancer de la prostate et ont observé une diminution du risque de cancer associée à une augmentation de la durée du diabète (Baradaran et al. 2009; Chen et al. 2018b; Fall et al. 2013), ce qui est conforme aux résultats de notre étude. Cette observation conforte l'hypothèse selon laquelle des changements métaboliques et hormonaux provoqués par la présence de diabète pourraient créer un environnement moins cancérigène pour la prostate.

En outre, des études ont été menées sur l'association entre la metformine et le risque de survenue du cancer de la prostate. La majorité des neuf méta-analyses réalisées sur cette relation n'ont pas montré d'association significative (Chen et al. 2018a; Feng et al. 2019; He et al. 2019; Soranna et al. 2012; Wang et al. 2020; Wu et al. 2015; Zhang et al. 2013), conformément à nos résultats.

c. Synthèse des principaux résultats (syndrome métabolique)

Les résultats de notre étude sur les composantes du syndrome métabolique ne montraient globalement pas d'association avec le cancer de la prostate. Toutefois, une association inverse a été observée entre une hypertriglycéridémie et le cancer de la prostate.

Nous avons étudié trois définitions du syndrome métabolique : NCEP-ATP III, IDF et AHA/NHLBI. Les résultats étaient similaires quelle que soit la définition.

Une association inverse a été observée entre le syndrome métabolique et le cancer de la prostate et le cancer non agressif. Enfin, nos résultats ne montraient pas d'association entre le fait d'être atteint par le syndrome métabolique défini comme la présence d'un diagnostic de syndrome métabolique par les trois définitions simultanément et le risque de cancer de la prostate.

d. Comparaison avec la littérature (syndrome métabolique)

L'association entre le syndrome métabolique et le risque de cancer de la prostate a été explorée par 19 études individuelles, dont la plupart étaient incluses dans cinq méta-analyses ou analyses poolées.

Parmi les 11 études ayant utilisé la définition du NCEP-ATP III, huit ont étudié le syndrome métabolique dans son ensemble et six ont étudié le nombre de critères. Les études ayant exploré la relation entre le syndrome métabolique et le risque de cancer de la prostate ont majoritairement observé une absence d'association (Beebe-Dimmer et al. 2009; Grundmark et al. 2010; Martin et al. 2009; Osaki et al. 2012). Toutefois, trois études ont rapporté une association inverse (Blanc-Lapierre et al. 2015;

Lawrence et al. 2013; Tande et al. 2006) et une autre une association positive (Yoo et al. 2019). Dans notre étude, une association inverse non significative a été suggérée. Parmi les études citées précédemment, seules trois ont distingué l'agressivité de la tumeur et ont montré des résultats discordants : une association inverse (Blanc-Lapierre et al. 2015) ou une absence d'association (Beebe-Dimmer et al. 2009; Martin et al. 2009), conformément à nos résultats. Sur les six études ayant pu étudier le lien entre le nombre de composantes du syndrome métabolique et le risque de cancer de la prostate, quatre n'ont pas observé d'association (Beebe-Dimmer et al. 2007; Lund Håheim et al. 2006; Martin et al. 2009; Tande et al. 2006), similairement à nos conclusions, une a noté une augmentation du risque avec un nombre croissant de critères (Tuohimaa et al. 2007) et une autre a montré une association inverse (Blanc-Lapierre et al. 2015).

Une étude a défini le syndrome métabolique selon les critères de l'AHA/NHLBI et n'a pas observé d'association avec le cancer de la prostate (Inoue et al. 2009). Dans notre étude, une association inverse non significative entre le syndrome métabolique défini selon la définition AHA/NHLBI et le cancer de la prostate a été suggérée.

Enfin, quatre études ont étudié le syndrome métabolique selon la définition de l'IDF, deux n'ont pas observé d'association (Grundmark et al. 2010; Osaki et al. 2012), ce qui est conforme aux résultats de notre étude, une a suggéré une association inverse (Blanc-Lapierre et al. 2015) et la dernière a montré une association positive (Pelucchi et al. 2011). Celle-ci a également observé une augmentation du risque avec la présence d'un nombre de critères plus important (Pelucchi et al. 2011), ce que nous n'avons pas été en mesure de montrer dans notre étude.

PARTIE 5 - DISCUSSION GENERALE, CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Nos résultats sont basés sur une vaste étude cas-témoins réalisée en population générale, spécialement conçue pour étudier les facteurs de risque de survenue du cancer de la prostate. Les cas ont été identifiés dans toutes les structures de soins, publiques ou privées, qui prenaient en charge des patients atteints de cancer de la prostate dans le département de l'Hérault. En 2011, le registre général des cancers de l'Hérault a observé 770 nouveaux cas de cancer de la prostate chez des hommes âgés de moins de 75 ans. Si l'on considère que le nombre de cas observés en 2011 est similaire à celui de notre période d'étude, environ 1 150 nouveaux cas étaient attendus en 2012-2013. Nous avons identifié 1 098 cas éligibles au cours de la période d'étude, ce qui suggère que l'identification des cas dans l'étude EPICAP était exhaustive, limitant ainsi un biais de sélection potentiel. Un quart des cas n'ont pas pu être inclus dans l'étude : 66 étaient injoignables, 189 ont refusé de participer, 15 cas n'ont pas pu être interrogés en raison d'un refus de leur médecin ou de leur épouse et 8 étaient décédés. Cependant, la distribution de l'âge et du score de Gleason était similaire entre les cas répondants et les cas non répondants limitant ainsi une sélection potentielle par la survie.

Les témoins ont été sélectionnés dans la population générale du département de l'Hérault en utilisant des quotas définis pour l'âge (5 ans) et le statut socioéconomique. La répartition par âge des témoins reflétait la répartition par âge des cas. La répartition du groupe témoin en fonction de la CSP reflétait la répartition par CSP de l'ensemble du département de l'Hérault, de manière à ce que le groupe témoin soit similaire à la population générale des hommes du même âge en termes de CSP. Après le processus de sélection, la distribution par CSP entre notre groupe témoin et la population générale masculine du département de l'Hérault a été comparée et aucune différence significative n'a été observée, minimisant ainsi un biais de sélection potentiel.

Pour minimiser un biais de classification qui peut persister dans les études cas-témoins, les données ont été recueillies par les mêmes infirmières de recherche clinique pour les cas et les témoins, et dans les mêmes conditions, à l'aide d'un questionnaire standardisé.

Pour minimiser le possible biais de classification, nous avons préféré utiliser les indicateurs anthropométriques qui ont été mesurés lors des entretiens par les infirmières. En effet, l'IMC auto-déclaré et l'IMC mesuré étaient différents dans les catégories extrêmes (< 25 kg/m² et ≥ 30 kg/m²). La proportion d'hommes de corpulence normale était plus élevée et celle des hommes en situation d'obésité était plus faible pour l'IMC déclaré par rapport à l'IMC mesuré.

Nous avons également comparé la prévalence du surpoids et de l'obésité entre notre groupe témoin et la population générale masculine de la région Occitanie à partir des données du Baromètre Santé 2016 portant sur un échantillon de 1 230 hommes, représentatif de la région. Les résultats étaient similaires, puisque 44,9 % des hommes de notre étude étaient en surpoids et 17,3 % étaient en

situation d'obésité et 45,0 % à 48,9 % des hommes de 45 à 75 ans en Occitanie étaient en surpoids et 12,6 % à 17,9 % étaient obèses, ce qui suggère que notre groupe témoin était représentatif de la population générale masculine du même âge (Observatoire Régional de la Santé de Midi Pyrénées. (O.R.S.M.I.P.). Toulouse. FRA et al. 2017).

Un biais de détection peut concerner les hommes en situation d'obésité, en raison d'une hémodilution du PSA ou d'un toucher rectal non révélateur, ce qui pourrait occasionner un retard de diagnostic et des cancers plus agressifs (Allott et al. 2013; Freedland and Platz 2007; Zhu et al. 2016). Nous ne pouvons pas exclure que l'association plus prononcée que nous avons observée entre l'obésité abdominale et le cancer agressif soit liée à un biais de détection. Cependant, cette association a également été observée avec le cancer non agressif et l'ensemble des cancers prostatiques, ce qui nous permet d'être confiants dans nos résultats quant à un possible rôle de l'obésité abdominale dans la survenue du cancer de la prostate, notamment agressif.

L'analyse de trajectoires était basée sur l'auto déclaration du poids, et est susceptible de conduire à des biais de mémoire et de déclaration. Une revue de la littérature a comparé le poids auto-déclaré et mesuré et a montré que le poids avait tendance à être légèrement sous-estimé par les participants (Gorber et al. 2007). Cette tendance à la sous-estimation a été confirmée dans l'ENNS, qui a également montré une différence plus importante avec une augmentation de l'IMC (Julia et al. 2010). Nous pensons cependant que cette sous-estimation affecte à la fois les cas et les témoins. De plus, les participants devaient se souvenir de leur poids à chaque décennie depuis l'âge de 20 ans. Dans une étude comparant le poids autodéclaré aux mesures réelles prises à 18, 30 et 40 ans, une forte corrélation entre les poids auto-déclarés et mesurés a été observée (r=0,87-0,95) et les rappels de poids n'étaient pas significativement influencés par le passage du temps (Casey et al. 1991). Néanmoins, nous pouvons raisonnablement supposer que ces erreurs pourraient conduire à un biais de classification non différentiel.

Concernant les facteurs métaboliques, nous disposions d'informations sur la durée du diabète traité et ses traitements ce qui reste rare parmi les nombreuses études évaluant la relation entre le diabète et le cancer de la prostate. L'estimation du nombre de diabétiques dans notre étude repose sur une déclaration des participants d'un diagnostic de diabète effectué par un médecin, ce qui limite les erreurs de déclaration. L'auto-déclaration d'un diagnostic de diabète a été comparée à la présence réelle d'un diabète dans quelques études qui ont conclu que l'auto-déclaration d'un diagnostic de diabète était précise dans les études épidémiologiques (Huerta et al. 2009; Jackson et al. 2013, 2014). Toujours en lien avec l'estimation du nombre de personnes diabétiques, et en raison du sous-

diagnostic du diabète parmi la population, le nombre de diabétiques dans notre échantillon a pu être sous-estimé. Cependant, si cela avait été le cas, nous pourrions supposer que ceci aurait pu entraîner un biais de classification non différentiel. Toutefois, la prévalence observée dans l'étude EPICAP était similaire aux données de prévalence du diabète traité en 2013 dans le département de l'Hérault (Santé Publique France 2019). En effet, notre échantillon comprenait 13,5 % de personnes diabétiques et la prévalence du diabète traité dans le département de l'Hérault était croissante selon les classes d'âges et variait de 2,92 % à 18,8 % pour les hommes de 45-49 ans à 70-74 ans.

Concernant le syndrome métabolique, nous avons pu étudier plusieurs définitions, parmi les plus utilisées pour définir syndrome métabolique rendant possible une comparaison à la littérature existante sur le sujet. La prévalence du syndrome métabolique dans notre étude était de 23,2 % selon la définition NCEP-ATP III, 22,4 % d'après la définition AHA/NHLBI et 28,4 % selon la définition IDF. Les études de cohorte françaises ont observé des prévalences comprises entre 10 % et 26 % selon la définition NCEP-ATP III, une prévalence de 17,5 % selon la définition AHA/NHLBI et 21,3 % d'après la définition IDF. Les différences de prévalence observées pourraient être expliquées par une moyenne d'âge plus élevée dans notre étude, or il a été suggéré que la prévalence du syndrome métabolique augmentait avec l'âge. En effet, les hommes inclus dans les études de cohorte DESIR, MONICA et SYMFONIE ainsi que l'ENNS étaient respectivement âgés de 30 à 64 ans, de 35 à 64 ans, de 18 à 80 ans et de 18 à 74 ans.

Le recueil des données de l'étude EPICAP nous a permis d'étudier le syndrome métabolique selon ses cinq composantes : l'hyperglycémie ou diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité abdominale et les dyslipidémies (hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie). En raison d'un manque de données sur ces critères, de nombreuses études ayant exploré la relation entre le syndrome métabolique et le risque de cancer de la prostate ont dû adapter les définitions aux informations dont elles disposaient. Dans notre étude, la glycémie n'a pas été mesurée de façon systématique, nous nous sommes donc basés sur le diagnostic de diabète, sur un diagnostic d'intolérance au glucose ainsi que sur les données des résultats biologiques des sujets ayant réalisé un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale. L'hypertension artérielle a été évaluée à partir de l'auto déclaration d'un diagnostic posé par un médecin, et non d'après des données de tension artérielle comme recommandé dans les définitions. Cependant, l'information concernant les mesures de tension artérielle au moment du diagnostic était disponible et nous avons ainsi pu confirmer que ceux ayant déclaré une hypertension en était réellement atteint. Enfin concernant les dyslipidémies, les critères diagnostiqués énoncés dans les définitions sont basés sur des données d'examens biologiques, ce dont nous disposions. Dans ce cas,

les infirmières de recherche clinique ont pu recopier les résultats si les participants étaient d'accord. Néanmoins, ces données n'étaient disponibles que pour un faible nombre de personnes. De plus, les valeurs des taux de cholestérol HDL et de triglycérides mesurés ont pu être diminuées pour les participants traités pour ces affections, pouvant alors sous-estimer les associations observées. C'est pour cela que nous avons décidé d'étudier les diagnostics d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie afin d'inclure un plus grand nombre d'hommes dans nos analyses.

Nos résultats sont restés inchangés après ajustement pour les principaux facteurs de confusion potentiels tels que le niveau d'éducation ou le statut tabagique, limitant ainsi la confusion potentielle.

Nos résultats n'étaient pas modifiés lorsque notre groupe témoin était restreint aux sujets ayant un résultat normal au dépistage de cancer de la prostate, ce qui minimise la présence éventuelle de cas asymptomatiques parmi les témoins et limite le risque de sous-estimation de nos associations.

L'objectif de ce travail de thèse était d'étudier le rôle des facteurs anthropométriques et métaboliques dans la survenue du cancer de la prostate. Cela a été permis grâce à un recueil de nombreuses mesures anthropométriques ainsi que sur l'utilisation de modèles d'analyse de trajectoires permettant l'analyse de l'historique du poids au cours de la vie. De plus, nous disposions d'informations précises concernant le diagnostic de diabète, sa durée ainsi que des traitements et leurs durées de prise. Nous avions également accès aux résultats des bilans biologiques afin d'étudier le rôle du syndrome métabolique dans la survenue du cancer de la prostate.

Nos résultats montrent un rôle de l'obésité abdominale sur le risque de cancer de la prostate, et particulièrement sur les tumeurs agressives, alors que l'IMC seul ne semble pas être impliqué. Nous avons également montré que les trajectoires d'IMC entraînant un surpoids ou une obésité à l'âge adulte sont associées à une augmentation du risque de cancer de la prostate. Il pourrait être intéressant de compléter l'étude des trajectoires de poids en intégrant les informations sur le poids de naissance, suspecté d'avoir un rôle dans la survenue de cancers, ainsi que les silhouettes pendant l'enfance ou l'adolescence.

Nos résultats montrent également des pistes de recherche concernant le rôle du diabète, et plus particulièrement sa durée, dans le risque de survenue du cancer de la prostate. En effet, une diminution du risque de cancer de la prostate a été observée avec un allongement de la durée du diabète. Une association inverse a également été suggérée avec le syndrome métabolique.

Des analyses de médiation pourraient ainsi contribuer à l'approfondissement des connaissances sur les mécanismes à l'origine du cancer de la prostate. En effet, l'analyse de médiation est une méthode

statistique permettant d'identifier et d'expliciter le processus à travers lequel une variable indépendante influence une variable dépendante à travers une variable intermédiaire appelée variable médiatrice. Ce type d'analyse pourrait permettre de mettre en évidence les différents chemins causaux reliant les facteurs anthropométriques et métaboliques au cancer de la prostate, passant par exemple par le statut tabagique ou l'activité physique.

Les recherches futures concernant le rôle du diabète sur le risque de développement du cancer de la prostate devront se concentrer sur certaines limites de la littérature actuelle. Des études, menées sur des échantillons de taille plus importante, sont nécessaires afin d'évaluer le risque de cancer de la prostate associé à la durée et au traitement du diabète. En outre, de nouvelles études permettant une meilleure compréhension des mécanismes reliant le diabète, sa durée et ses traitements au risque de cancer de la prostate seraient pertinentes. Des études qui examinent séparément le diabète de type 1 et de type 2 fourniraient également d'importantes informations sur les mécanismes biologiques à l'origine de cette maladie, notamment sur les expositions différentes à l'insuline et à la testostérone selon le type de diabète.

Afin de lier l'étude des facteurs anthropométriques et métaboliques dans la survenue du cancer de la prostate, il pourrait être également intéressant d'étudier la relation entre l'obésité métaboliquement saine et le cancer de la prostate dans l'étude EPICAP. En effet, même si l'obésité augmente généralement le risque de maladies cardio-métaboliques, certaines personnes obèses ne présentent pas ces complications métaboliques. On définit ce sous-groupe d'obèses comme ayant un phénotype d'obésité métaboliquement sain (Metabolically Healthy Obesity (MHO)). Cependant il reste encore incertain si les individus ayant ce phénotype ont un risque de maladies cardiovasculaires comparable à celui des personnes de corpulence normale. Actuellement, il n'existe pas de consensus concernant la définition de l'obésité métaboliquement saine. Néanmoins, la plupart des définitions employées se basent sur les différentes définitions du syndrome métabolique et sur l'obésité mesurée par IMC.

En France, le cancer de la prostate représente le premier cancer masculin ; près de 65 000 nouveaux cas étant diagnostiqués chaque année. L'obésité constitue un facteur de risque majeur de pathologies chroniques telles que les maladies cardio-vasculaires, le diabète et les cancers. On estime que près de la moitié des adultes vivant en France sont en surpoids ou obèses. Le quatrième Programme National Nutrition Santé 2019-2023 compte parmi ses objectifs la réduction de 15 % de la prévalence de l'obésité chez l'adulte et de 20 % chez l'enfant (Ministère des Solidarités et de la Santé 2019a). L'obésité représente également un impact majeur pour la collectivité, lié à ses complications et aux traitements, et est ponctuée par de fortes inégalités, sociales et territoriales. C'est dans ce contexte et afin de faire reculer l'obésité qu'une feuille de route "prise en charge des personnes en situation

d'obésité 2019-2023" a été présentée en 2019 (Ministère des Solidarités et de la Santé 2019b). Celle-ci vise à mettre en place des parcours de santé coordonnés adaptés aux personnes en situation d'obésité ou à risque de le devenir, en améliorant la qualité des prises en charge et en tentant de réduire les inégalités d'accès aux soins.

L'un des objectifs du troisième Plan Cancer qui s'est achevé en 2019 était de "Donner à chacun les moyens de réduire son risque de cancer" (Institut National du Cancer 2014). Le constat était que les comportements alimentaires ou la pratique d'une activité physique favorables à la santé, notamment pour lutter contre l'obésité, sont souvent liés à des déterminants sociaux ou économiques. Différentes actions ont alors été mises en place afin de permettre à chacun de faire les bons choix pour sa santé et diminuer le risque de cancer.

L'identification de l'obésité abdominale comme facteur de risque de cancer de la prostate agressif, ainsi que l'évaluation de l'IMC au cours de la vie, pouvant aider à identifier les hommes présentant un risque accru de cancer de la prostate, serait très importante d'un point de vue de santé publique pouvant offrir une nouvelle stratégie de prévention.

Il serait intéressant d'étudier le rôle des facteurs génétiques et en particulier des gènes liés à l'obésité sur le risque de survenue du cancer de la prostate. En effet, les gènes de l'obésité, et en particulier le gène FTO, ont été évoqués dans l'incidence des cancers du sein, de l'endomètre et du pancréas. De plus, l'étude d'autres facteurs tels que l'alimentation ou la pratique d'une activité physique pourraient constituer une piste de recherche intéressante afin de compléter ce travail.

En France, 5,4 % de la population est traitée pour un diabète, un chiffre qui sous-estime probablement le réel nombre de diabétiques en France, tous n'étant pas diagnostiqués. Des mesures simples de prévention peuvent être mises en place individuellement afin de prévenir le diabète. Elles visent principalement à réduire l'obésité et concernant le maintien d'un poids corporel normal, la pratique d'une activité physique régulière, la mise en place d'un régime alimentaire sain et l'arrêt du tabac.

La stratégie nationale de santé prévoit de développer une politique de prévention et de repérage du diabète chez les personnes à haut risque. Nommé "Dites non au diabète", ce programme a été mis en place en 2018 et est expérimenté pendant 5 ans dans trois départements français : le Bas-Rhin, la Seine-Saint-Denis et la Réunion (Ministère des Solidarités et de la Santé et al. 2018). Il propose un accompagnement aux personnes à haut risque de développer un diabète, âgées entre 45 et 70 ans. Il leur apporte des conseils afin d'avoir une alimentaire saine et les incite à pratiquer une activité physique régulière.

En France, la prévalence du syndrome métabolique varie entre 10 et 26 % selon les études et les définitions utilisées. La multiplicité des définitions ainsi que le manque de données permettant l'étude de tous les critères simultanément au sein des études ne facilitent pas la comparaison des résultats entre les études.

Le rôle des facteurs métaboliques dans la survenue du cancer de la prostate constitue un large domaine de recherches permettant l'identification précoce des hommes à risque ou atteints du diabète ou du syndrome métabolique afin de limiter leur risque de développer un cancer de la prostate.

En conclusion, une vaste littérature a évalué les associations entre des facteurs de risque modifiables du cancer de la prostate. En effet, les seuls facteurs de risque connus et établis à ce jour demeurent l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate au premier degré. L'existence d'une association positive avec l'obésité abdominale et d'une évolution du poids vers l'obésité à l'âge adulte ainsi que la suggestion d'une association inverse avec la durée du diabète traité contribuent à fournir de nouvelles pistes de recherche et donnent un aperçu des changements métaboliques et hormonaux pouvant favoriser le développement du cancer de la prostate.

Bibliographie

Abate N, **Burns D**, **Peshock RM**, **Garg A**, **Grundy SM**. Estimation of adipose tissue mass by magnetic resonance imaging: validation against dissection in human cadavers. *J Lipid Res* 35: 1490–1496, 1994.

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.

Aggarwal RR, **Ryan CJ**, **Chan JM**. Insulin-like growth factor pathway: a link between androgen deprivation therapy (ADT), insulin resistance, and disease progression in patients with prostate cancer? *Urol Oncol* 31: 522–530, 2013.

Ahn J, **Moore SC**, **Albanes D**, **Huang W-Y**, **Leitzmann MF**, **Hayes RB**, **Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Project Team**. Height and risk of prostate cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Br J Cancer* 101: 522–525, 2009.

Ainsworth BE, **Haskell WL**, **Herrmann SD**, **Meckes N**, **Bassett DR**, **Tudor-Locke C**, **Greer JL**, **Vezina J**, **Whitt-Glover MC**, **Leon AS**. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 43: 1575–1581, 2011.

Alavanja MCR, **Ross MK**, **Bonner MR**. Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure. *CA Cancer J Clin* 63: 120–142, 2013.

Albanes D, **Weinstein SJ**, **Wright ME**, **Männistö S**, **Limburg PJ**, **Snyder K**, **Virtamo J**. Serum insulin, glucose, indices of insulin resistance, and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 101: 1272–1279, 2009.

Albanes D, **Winick M**. Are cell number and cell proliferation risk factors for cancer? *J Natl Cancer Inst* 80: 772–774, 1988.

Alberti KGM, **Zimmet P**, **Shaw J**. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet* 366: 1059–1062, 2005.

Alberti KGMM, **Eckel RH**, **Grundy SM**, **Zimmet PZ**, **Cleeman JI**, **Donato KA**, **Fruchart J-C**, **James WPT**, **Loria CM**, **Smith SC**. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120: 1640–1645, 2009.

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

Alvarez-Cubero MJ, **Entrala C**, **Fernandez-Rosado F**, **Martinez-Gonzalez LJ**, **Alvarez JC**, **Suarez A**, **Lorente JA**, **Cozar JM**. Predictive value in the analysis of RNASEL genotypes in relation to prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 15: 144–149, 2012.

Alvarez-Cubero MJ, **Martinez-Gonzalez LJ**, **Saiz M**, **Carmona-Saez P**, **Alvarez JC**, **Pascual-Geler M**, **Lorente JA**, **Cozar JM**. Prognostic role of genetic biomarkers in clinical progression of prostate cancer. *Exp Mol Med* 47: e176, 2015.

Alvarez-Cubero MJ, **Pascual-Geler M**, **Martinez-Gonzalez LJ**, **Expósito Ruiz M**, **Saiz M**, **Cozar JM**, **Lorente JA**. Association between RNASEL, MSR1, and ELAC2 single nucleotide polymorphisms and gene expression in prostate cancer risk. *Urol Oncol* 34: 431.e1-8, 2016.

Alvarez-Cubero MJ, **Saiz M**, **Martinez-Gonzalez LJ**, **Alvarez JC**, **Lorente JA**, **Cozar JM**. Genetic analysis of the principal genes related to prostate cancer: a review. *Urol Oncol* 31: 1419–1429, 2013.

Amoretti A, **Laydner H**, **Bergfeld W**. Androgenetic alopecia and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 68: 937–943, 2013.

Andersson B, **Mårin P**, **Lissner L**, **Vermeulen A**, **Björntorp P**. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care* 17: 405–411, 1994.

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**, **PLCO Project Team**. 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.

Applegate CC, **Rowles JL**, **Ranard KM**, **Jeon S**, **Erdman JW**. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 10, 2018.

Arcidiacono B, **Iiritano S**, **Nocera A**, **Possidente K**, **Nevolo MT**, **Ventura V**, **Foti D**, **Chiefari E**, **Brunetti A**. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res* 2012: 789174, 2012.

Arisan ED, **Arisan S**, **Atis G**, **Palavan-Unsal N**, **Ergenekon E**. Serum adipocytokine levels in prostate cancer patients. *Urol Int* 82: 203–208, 2009.

Arner P. Not all fat is alike. *Lancet* 351: 1301–1302, 1998.

Arnsrud Godtman R, **Holmberg E**, **Lilja H**, **Stranne J**, **Hugosson J**. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 68: 354–360, 2015.

Ashizawa N, **Yahata T**, **Quan J**, **Adachi S**, **Yoshihara K**, **Tanaka K**. Serum leptin-adiponectin ratio and endometrial cancer risk in postmenopausal female subjects. *Gynecol Oncol* 119: 65–69, 2010.

Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018 [Online]. https://www.ameli.fr/sites/default/files/rapport-activite-charges-produits-18_assurance-maladie.pdf.

Aubin H-J, **Farley A**, **Lycett D**, **Lahmek P**, **Aveyard P**. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ* 345: e4439–e4439, 2012.

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.

Aune D, **Greenwood DC**, **Chan DSM**, **Vieira R**, **Vieira AR**, **Navarro Rosenblatt DA**, **Cade JE**, **Burley VJ**, **Norat T**. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 23: 843–852, 2012.

Aune D, **Navarro Rosenblatt DA**, **Chan DSM**, **Vieira AR**, **Vieira R**, **Greenwood DC**, **Vatten LJ**, **Norat T**. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 101: 87–117, 2015a.

Aune D, **Navarro Rosenblatt DA**, **Chan DSM**, **Vingeliene S**, **Abar L**, **Vieira AR**, **Greenwood DC**, **Bandera EV**, **Norat T**. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 26: 1635–1648, 2015b.

Baan R, **Straif K**, **Grosse G**, **Secretan B**, **El Ghissassi F**, **Bouvard V**, **Altieri A**, **Cogliano V**, **WHO IARC Monograph Working Group**. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 8, 2007.

Bagnardi V, **Rota M**, **Botteri E**, **Tramacere I**, **Islami F**, **Fedirko V**, **Scotti L**, **Jenab M**, **Turati F**, **Pasquali E**, **Pelucchi C**, **Galeone C**, **Bellocco R**, **Negri E**, **Corrao G**, **Boffetta P**, **La Vecchia C**. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 112: 580–593, 2015.

Baillargeon J, **Platz EA**, **Rose DP**, **Pollock BH**, **Ankerst DP**, **Haffner S**, **Higgins B**, **Lokshin A**, **Troyer D**, **Hernandez J**, **Lynch S**, **Leach RJ**, **Thompson IM**. Obesity, adipokines, and prostate cancer in a prospective population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 1331–1335, 2006.

Balkau B, **Charles MA**. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 16: 442–443, 1999.

Balkau B, **Vernay M**, **Mhamdi L**, **Novak M**, **Arondel D**, **Vol S**, **Tichet J**, **Eschwège E**, **D.E.S.I.R. Study Group**. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 29: 526–532, 2003.

Balkwill F, **Mantovani A**. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 357: 539–545, 2001.

Bansal D, **Bhansali A**, **Kapil G**, **Undela K**, **Tiwari P**. Type 2 diabetes and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 16: 151–158, S1, 2013.

Bao C, **Yang X**, **Xu W**, **Luo H**, **Xu Z**, **Su C**, **Qi X**. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. *J Diabetes Complicat* 27: 357–364, 2013.

Baradaran N, **Ahmadi H**, **Salem S**, **Lotfi M**, **Jahani Y**, **Baradaran N**, **Mehrsai AR**, **Pourmand G**. The protective effect of diabetes mellitus against prostate cancer: Role of sex hormones. *The Prostate* 69: 1744–1750, 2009.

Bassett JK, **Severi G**, **Baglietto L**, **MacInnis RJ**, **Hoang HN**, **Hopper JL**, **English DR**, **Giles GG**. Weight change and prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 131: 1711–1719, 2012.

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.

Beebe-Dimmer JL, **Nock NL**, **Neslund-Dudas C**, **Rundle A**, **Bock CH**, **Tang D**, **Jankowski M**, **Rybicki BA**. Racial Differences in Risk of Prostate Cancer Associated With Metabolic Syndrome. *Urology* 74: 185–190, 2009.

Ben Sahra I, **Laurent K**, **Loubat A**, **Giorgetti-Peraldi S**, **Colosetti P**, **Auberger P**, **Tanti JF**, **Le Marchand-Brustel Y**, **Bost F**. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level. *Oncogene* 27: 3576–3586, 2008.

Benke IN, **Leitzmann MF**, **Behrens G**, **Schmid D**. Physical activity in relation to risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 29: 1154–1179, 2018.

Berentzen TL, **Ängquist L**, **Kotronen A**, **Borra R**, **Yki-Järvinen H**, **Iozzo P**, **Parkkola R**, **Nuutila P**, **Ross R**, **Allison DB**, **Heymsfield SB**, **Overvad K**, **Sørensen TIA**, **Jakobsen MU**. Waist circumference adjusted for body mass index and intra-abdominal fat mass. *PLoS ONE* 7: e32213, 2012.

Berg AH, **Combs TP**, **Scherer PE**. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 13: 84–89, 2002.

Bergström A, **Pisani P**, **Tenet V**, **Wolk A**, **Adami HO**. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 91: 421–430, 2001.

Berrington de Gonzalez A, **Hartge P**, **Cerhan JR**, **Flint AJ**, **Hannan L**, **MacInnis RJ**, **Moore SC**, **Tobias GS**, **Anton-Culver H**, **Freeman LB**. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *New England Journal of Medicine* 363: 2211–2219, 2010.

Bhandari R, **Kelley GA**, **Hartley TA**, **Rockett IRH**. Metabolic syndrome is associated with increased breast cancer risk: a systematic review with meta-analysis. *Int J Breast Cancer* 2014: 189384, 2014.

Bilani N, **Bahmad H**, **Abou-Kheir W**. Prostate Cancer and Aspirin Use: Synopsis of the Proposed Molecular Mechanisms. *Front Pharmacol* 8: 145, 2017.

Blanc-Lapierre A, **Spence A**, **Karakiewicz PI**, **Aprikian A**, **Saad F**, **Parent M-É**. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case–control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health* 15, 2015.

Boehm K, **Sun M**, **Larcher A**, **Blanc-Lapierre A**, **Schiffmann J**, **Graefen M**, **Sosa J**, **Saad F**, **Parent M-É**, **Karakiewicz PI**. Waist circumference, waist-hip ratio, body mass index, and

prostate cancer risk: results from the North-American case-control study Prostate Cancer & Environment Study. *Urol Oncol* 33: 494.e1-7, 2015.

Boehm K, **Valdivieso R**, **Meskawi M**, **Larcher A**, **Schiffmann J**, **Sun M**, **Graefen M**, **Saad F**, **Parent M-É**, **Karakiewicz PI**. Prostatitis, other genitourinary infections and prostate cancer: results from a population-based case-control study. *World J Urol* 34: 425–430, 2016.

Bonovas S, **Filioussi K**, **Tsantes A**. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 47, 2004.

Bouvard V, **Loomis D**, **Guyton KZ**, **Grosse Y**, **Ghissassi FE**, **Benbrahim-Tallaa L**, **Guha N**, **Mattock H**, **Straif K**, **International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group**. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 16: 1599–1600, 2015.

Bråkenhielm E, **Veitonmäki N**, **Cao R**, **Kihara S**, **Matsuzawa Y**, **Zhivotovsky B**, **Funahashi T**, **Cao Y**. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 2476–2481, 2004.

Braun S, **Bitton-Worms K**, **LeRoith D**. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci* 7: 1003–1015, 2011.

Bray I, **Gunnell D**, **Holly JMP**, **Middleton N**, **Davey Smith G**, **Martin RM**. Associations of childhood and adulthood height and the components of height with insulin-like growth factor levels in adulthood: a 65-year follow-up of the Boyd Orr cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1382–1389, 2006.

Brookman-May SD, **Campi R**, **Henríquez JDS**, **Klatte T**, **Langenhuijsen JF**, **Brausi M**, **Linares-Espinós E**, **Volpe A**, **Marszalek M**, **Akdogan B**, **Roll C**, **Stief CG**, **Rodriguez-Faba O**, **Minervini A**. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *Eur Urol Focus* 5: 756–787, 2019.

Bruning PF, **Bonfrèr JM**, **van Noord PA**, **Hart AA**, **de Jong-Bakker M**, **Nooijen WJ**. Insulin resistance and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 52: 511–516, 1992.

Bunevicius A. The Association of Digit Ratio (2D : 4D) with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers* 2018: 7698193, 2018.

Byrne GJ, **Ghellal A**, **Iddon J**, **Blann AD**, **Venizelos V**, **Kumar S**, **Howell A**, **Bundred NJ**. Serum soluble vascular cell adhesion molecule-1: role as a surrogate marker of angiogenesis. *J Natl Cancer Inst* 92: 1329–1336, 2000.

Caini S, **Gandini S**, **Dudas M**, **Bremer V**, **Severi E**, **Gherasim A**. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 38: 329–338, 2014.

Calle EE, **Kaaks R**. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4: 579–591, 2004.

Calton BA, **Chang SC**, **Wright ME**, **Kipnis V**, **Lawson K**, **Thompson FE**, **Subar AF**, **Mouw T**, **Campbell DS**, **Hurwitz P**, **Hollenbeck A**, **Schatzkin A**, **Leitzmann MF**. History of diabetes mellitus and subsequent prostate cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes & Control* 18: 493–503, 2007.

Cameron AJ, **Shaw JE**, **Zimmet PZ**. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 33: 351–375, table of contents, 2004.

Cao Y, **Nimptsch K**, **Shui IM**, **Platz EA**, **Wu K**, **Pollak MN**, **Kenfield SA**, **Stampfer MJ**, **Giovannucci EL**. Prediagnostic plasma IGFBP-1, IGF-1 and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 136: 2418–2426, 2015.

Carter BS, **Beaty TH**, **Steinberg GD**, **Childs B**, **Walsh PC**. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 3367–3371, 1992.

Casey VA, **Dwyer JT**, **Berkey CS**, **Coleman KA**, **Gardner J**, **Valadian I**. Long-term memory of body weight and past weight satisfaction: a longitudinal follow-up study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 53: 1493–1498, 1991.

Cerhan JR, **Torner JC**, **Lynch CF**, **Rubenstein LM**, **Lemke JH**, **Cohen MB**, **Lubaroff DM**, **Wallace RB**. Association of smoking, body mass, and physical activity with risk of prostate cancer in the Iowa 65+ Rural Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 8: 229–238, 1997.

Chamberlain C, **Romundstad P**, **Vatten L**, **Gunnell D**, **Martin RM**. The association of weight gain during adulthood with prostate cancer incidence and survival: a population-based cohort. *Int J Cancer* 129: 1199–1206, 2011.

Chan DC, **Watts GF**, **Barrett PHR**, **Burke V**. Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. *QJM* 96: 441–447, 2003.

Chan DSM, **Abar L**, **Cariolou M**, **Nanu N**, **Greenwood DC**, **Bandera EV**, **McTiernan A**, **Norat T**. World Cancer Research Fund International: Continuous Update Project-systematic literature review and meta-analysis of observational cohort studies on physical activity, sedentary behavior, adiposity, and weight change and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 30: 1183–1200, 2019.

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 S, **Hursting SD**, **Contois JH**, **Strom SS**, **Yamamura Y**, **Babaian RJ**, **Troncoso P**, **Scardino PS**, **Wheeler TM**, **Amos CI**, **Spitz MR**. Leptin and prostate cancer. *Prostate* 46: 62–67, 2001.

Chen C, **Weiss NS**, **Stanczyk FZ**, **Lewis SK**, **DiTommaso D**, **Etzioni R**, **Barnett MJ**, **Goodman GE**. Endogenous sex hormones and prostate cancer risk: a case-control study nested within the Carotene and Retinol Efficacy Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12: 1410–1416, 2003.

Chen CB, **Eskin M**, **Eurich DT**, **Majumdar SR**, **Johnson JA**. Metformin, Asian ethnicity and risk of prostate cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 18, 2018a.

Chen D-C, **Chung Y-F**, **Yeh Y-T**, **Chaung H-C**, **Kuo F-C**, **Fu O-Y**, **Chen H-Y**, **Hou M-F**, **Yuan S-SF**. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. *Cancer Lett* 237: 109–114, 2006.

Chen G-C, **Chen S-J**, **Zhang R**, **Hidayat K**, **Qin J-B**, **Zhang Y-S**, **Qin L-Q**. Central obesity and risks of pre- and postmenopausal breast cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev* 17: 1167–1177, 2016a.

Chen M, **Luo Y**, **Yang S**, **Xu L**, **Li N**, **Li H**, **Qu S**. Association of diabetes mellitus with prostate cancer grade and prostate-specific antigen in Chinese biopsy population. *Diabetes Res Clin Pract* 141: 80–87, 2018b.

Chen P, **Zhang W**, **Wang X**, **Zhao K**, **Negi DS**, **Zhuo L**, **Qi M**, **Wang X**, **Zhang X**. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 94: e1260, 2015.

Chen Q, **Chen T**, **Shi W**, **Zhang T**, **Zhang W**, **Jin Z**, **Wei X**, **Liu Y**, **He J**. Adult weight gain and risk of prostate cancer: A dose-response meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 138: 866–874, 2016b.

Chiolero A, **Faeh D**, **Paccaud F**, **Cornuz J**. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 87: 801–809, 2008.

Choi EK, **Park HB**, **Lee KH**, **Park JH**, **Eisenhut M**, **van der Vliet HJ**, **Kim G**, **Shin JI**. Body mass index and 20 specific cancers: re-analyses of dose-response meta-analyses of observational studies. *Ann Oncol* 29: 749–757, 2018.

Clapp RW, **Howe GK**, **Jacobs MM**. Environmental and occupational causes of cancer: a call to act on what we know. *Biomed Pharmacother* 61: 631–639, 2007.

Clapp RW, **Jacobs MM**, **Loechler EL**. Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health* 23: 1–37, 2008.

Cleary MP, **Ray A**, **Rogozina OP**, **Dogan S**, **Grossmann ME**. Targeting the adiponectin:leptin ratio for postmenopausal breast cancer prevention. *Front Biosci (Schol Ed)* 1: 329–357, 2009.

Clements A, **Gao B**, **Yeap SHO**, **Wong MKY**, **Ali SS**, **Gurney H**. Metformin in prostate cancer: two for the price of one. *Ann Oncol* 22: 2556–2560, 2011.

Cnop M, **Havel PJ**, **Utzschneider KM**, **Carr DB**, **Sinha MK**, **Boyko EJ**, **Retzlaff BM**, **Knopp RH**, **Brunzell JD**, **Kahn SE**. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 46: 459–469, 2003.

Colbert LH, **Visser M**, **Simonsick EM**, **Tracy RP**, **Newman AB**, **Kritchevsky SB**, **Pahor M**, **Taaffe DR**, **Brach J**, **Rubin S**, **Harris TB**. Physical activity, exercise, and inflammatory

markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 52: 1098–1104, 2004.

Collins LC, **Cornelius MF**, **Vogel RL**, **Walker JF**, **Stamford BA**. Effect of caffeine and/or cigarette smoking on resting energy expenditure. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 18: 551–556, 1994.

Conteduca V, **Caffo O**, **Galli L**, **Maugeri A**, **Scarpi E**, **Maines F**, **Chiuri VE**, **Lolli C**, **Kinspergher S**, **Schepisi G**, **Santoni M**, **Santini D**, **Fratino L**, **Burgio SL**, **Salvi S**, **Menna C**, **De Giorgi U**. Association among metabolic syndrome, inflammation, and survival in prostate cancer. *Urol Oncol* 36: 240.e1-240.e11, 2018.

Cooney KA. Inherited Predisposition to Prostate Cancer: From Gene Discovery to Clinical Impact. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 128: 14–23, 2017.

Coussens LM, **Werb Z**. Inflammation and cancer. *Nature* 420: 860–867, 2002.

Crosbie EJ, **Zwahlen M**, **Kitchener HC**, **Egger M**, **Renehan AG**. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19: 3119–3130, 2010.

Currie CJ, **Poole CD**, **Gale E a. M**. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52: 1766–1777, 2009.

Cussenot O, **Valeri A**, **Berthon P**, **Fournier G**, **Mangin P**. Hereditary prostate cancer and other genetic predispositions to prostate cancer. *Urol Int* 60 Suppl 2: 30–34; discussion 35, 1998.

Dai Z, **Xu Y-C**, **Niu L**. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 13: 4199–4206, 2007.

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.

Dallosso HM, **James WP**. The role of smoking in the regulation of energy balance. *International Journal of Obesity* 8: 365–375, 1984.

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.

Davies NM, **Gaunt TR**, **Lewis SJ**, **Holly J**, **Donovan JL**, **Hamdy FC**, **Kemp JP**, **Eeles R**, **Easton D**, **Kote-Jarai Z**, **Al Olama AA**, **Benlloch S**, **Muir K**, **Giles GG**, **Wiklund F**, **Gronberg H**, **Haiman CA**, **Schleutker J**, **Nordestgaard BG**, **Travis RC**, **Neal D**, **Pashayan N**, **Khaw K-T**, **Stanford JL**, **Blot WJ**, **Thibodeau S**, **Maier C**, **Kibel AS**, **Cybulski C**, **Cannon-Albright L**, **Brenner H**, **Park J**, **Kaneva R**, **Batra J**, **Teixeira MR**, **Pandha H**, **Lathrop M**, **Smith GD**, **Martin RM**. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes & Control* 26: 1603–1616, 2015.

De Bruijn KMJ, **Arends LR**, **Hansen BE**, **Leeflang S**, **Ruiter R**, **van Eijck CHJ**. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg* 100: 1421–1429, 2013.

De Marzo AM, **Coffey DS**, **Nelson WG**. New concepts in tissue specificity for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 53: 29-39; discussion 39-42, 1999a.

De Marzo AM, **Marchi VL**, **Epstein JI**, **Nelson WG**. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 155: 1985–1992, 1999b.

De Marzo AM, **Nelson WG**, **Isaacs WB**, **Epstein JI**. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 361: 955–964, 2003.

De Marzo AM, **Platz EA**, **Sutcliffe S**, **Xu J**, **Grönberg H**, **Drake CG**, **Nakai Y**, **Isaacs WB**, **Nelson WG**. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 7: 256–269, 2007.

De Nunzio C, **Albisinni S**, **Freedland SJ**, **Miano L**, **Cindolo L**, **Finazzi Agrò E**, **Autorino R**, **De Sio M**, **Schips L**, **Tubaro A**. Abdominal obesity as risk factor for prostate cancer diagnosis and high grade disease: a prospective multicenter Italian cohort study. *Urol Oncol* 31: 997–1002, 2013.

De Nunzio C, **Freedland SJ**, **Miano L**, **Finazzi Agrò E**, **Bañez L**, **Tubaro A**. The uncertain relationship between obesity and prostate cancer: an Italian biopsy cohort analysis. *Eur J Surg Oncol* 37: 1025–1029, 2011a.

De Nunzio C, **Kramer G**, **Marberger M**, **Montironi R**, **Nelson W**, **Schröder F**, **Sciarra A**, **Tubaro A**. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol* 60: 106–117, 2011b.

Defossez G, **Le Guyader-Peyrou S**, **Uhry Z**, **Grosclaude P**, **Colonna M**, **Dantony E**, **Delafosse P**, **Molinié F**, **Woronoff A-S**, **Bouvier A-M**, **Bossard N**, **Remontet L**, **Monnereau A**. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides [Online]. Santé Publique France.http://www.santepubliquefrance.fr/.

Delpierre C, **Lamy S**, **Kelly-Irving M**, **Molinié F**, **Velten M**, **Tretarre B**, **Woronoff A-S**, **Buemi A**, **Lapôtre-Ledoux B**, **Bara S**, **Guizard A-V**, **Colonna M**, **Grosclaude P**. Life expectancy estimates as a key factor in over-treatment: the case of prostate cancer. *Cancer Epidemiol* 37: 462–468, 2013.

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

Demoury C, **Karakiewicz P**, **Parent M-E**. Association between lifetime alcohol consumption and prostate cancer risk: A case-control study in Montreal, Canada. *Cancer Epidemiol* 45: 11–17, 2016.

Deng D, **Yang Y**, **Tang X**, **Skrip L**, **Qiu J**, **Wang Y**, **Zhang F**. Association between metformin therapy and incidence, recurrence and mortality of prostate cancer: evidence from a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 31: 595–602, 2015.

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

Dennis LK, **Lynch CF**, **Torner JC**. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 60: 78–83, 2002.

DeSantis CE, **Siegel RL**, **Sauer AG**, **Miller KD**, **Fedewa SA**, **Alcaraz KI**, **Jemal A**. Cancer statistics for African Americans, 2016: Progress and opportunities in reducing racial disparities. *CA Cancer J Clin* 66: 290–308, 2016.

Deurenberg P, **Yap M**. The assessment of obesity: methods for measuring body fat and global prevalence of obesity. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 13: 1–11, 1999.

Diamanti-Kandarakis E, **Bourguignon J-P**, **Giudice LC**, **Hauser R**, **Prins GS**, **Soto AM**, **Zoeller RT**, **Gore AC**. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 30: 293–342, 2009.

Dickerman BA, **Markt SC**, **Koskenvuo M**, **Pukkala E**, **Mucci LA**, **Kaprio J**. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control* 27: 1049–1058, 2016.

van Die MD, **Bone KM**, **Williams SG**, **Pirotta MV**. Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 113: E119-130, 2014.

Dieudonne M-N, **Bussiere M**, **Dos Santos E**, **Leneveu M-C**, **Giudicelli Y**, **Pecquery R**. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 345: 271–279, 2006.

Dimitropoulou P, **Martin RM**, **Turner EL**, **Lane JA**, **Gilbert R**, **Davis M**, **Donovan JL**, **Hamdy FC**, **Neal DE**. Association of obesity with prostate cancer: a case-control study within the population-based PSA testing phase of the ProtecT study. *Br J Cancer* 104: 875–881, 2011.

Discacciati A, **Orsini N**, **Andersson S-O**, **Andrén O**, **Johansson J-E**, **Wolk A**. Body mass index in early and middle-late adulthood and risk of localised, advanced and fatal prostate cancer: a population-based prospective study. *Br J Cancer* 105: 1061–1068, 2011.

Discacciati A, **Orsini N**, **Wolk A**. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer--a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 23: 1665–1671, 2012.

Dong Y, **Zhou J**, **Zhu Y**, **Luo L**, **He T**, **Hu H**, **Liu H**, **Zhang Y**, **Luo D**, **Xu S**, **Xu L**, **Liu J**, **Zhang J**, **Teng Z**. Abdominal obesity and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biosci Rep* 37, 2017.

Donohoe CL, **Doyle SL**, **Reynolds JV**. Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. *Diabetol Metab Syndr* 3: 12, 2011.

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.

Du X, **Hidayat K**, **Shi B-M**. Abdominal obesity and gastroesophageal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biosci Rep* 37, 2017.

Dunn MW, **Kazer MW**. Prostate cancer overview. *Semin Oncol Nurs* 27: 241–250, 2011.

Eaton NE, **Reeves GK**, **Appleby PN**, **Key TJ**. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer* 80: 930–934, 1999.

Eckel RH, **Grundy SM**, **Zimmet PZ**. The Metabolic Syndrome. *Lancet* 365: 1415–28, 2005.

Egevad L, **Granfors T**, **Karlberg L**, **Bergh A**, **Stattin P**. Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer. *BJU Int* 89: 538–542, 2002.

Einhorn D, **Reaven GM**, **Cobin RH**, **Ford E**, **Ganda OP**, **Handelsman Y**, **Hellman R**, **Jellinger PS**, **Kendall D**, **Krauss RM**, **Neufeld ND**, **Petak SM**, **Rodbard HW**, **Seibel JA**, **Smith DA**, **Wilson PWF**. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 9: 237–252, 2003.

Elkahwaji JE. The role of inflammatory mediators in the development of prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Res Rep Urol* 5: 1–10, 2012.

Eriksson CJP. Genetic-epidemiological evidence for the role of acetaldehyde in cancers related to alcohol drinking. *Adv Exp Med Biol* 815: 41–58, 2015.

Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report* 1–7, 2009.

Esposito K, **Chiodini P**, **Capuano A**, **Bellastella G**, **Maiorino MI**, **Giugliano D**. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine* 45: 28–36, 2014.

Esposito K, **Chiodini P**, **Capuano A**, **Bellastella G**, **Maiorino MI**, **Parretta E**, **Lenzi A**, **Giugliano D**. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 36: 132–139, 2013a.

Esposito K, **Chiodini P**, **Capuano A**, **Bellastella G**, **Maiorino MI**, **Rafaniello C**, **Giugliano D**. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 20: 1301–1309, 2013b.

Esposito K, **Chiodini P**, **Capuano A**, **Bellastella G**, **Maiorino MI**, **Rafaniello C**, **Panagiotakos DB**, **Giugliano D**. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine* 44: 634–647, 2013c.

Esposito K, **Chiodini P**, **Colao A**, **Lenzi A**, **Giugliano D**. Metabolic Syndrome and Risk of Cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 35: 2402–2411, 2012.

Evans JMM, **Donnelly LA**, **Emslie-Smith AM**, **Alessi DR**, **Morris AD**. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 330: 1304–1305, 2005.

Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA* 252: 1905–1907, 1984.

Fall K, **Garmo H**, **Gudbjornsdottir S**, **Stattin P**, **Zethelius B**. Diabetes Mellitus and Prostate Cancer Risk; A Nationwide Case-Control Study within PCBaSe Sweden. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 22: 1102–1109, 2013.

Fang X, **Wei J**, **He X**, **Lian J**, **Han D**, **An P**, **Zhou T**, **Liu S**, **Wang F**, **Min J**. Quantitative association between body mass index and the risk of cancer: A global Meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 143: 1595–1603, 2018.

Feng Z, **Zhou X**, **Liu N**, **Wang J**, **Chen X**, **Xu X**. Metformin use and prostate cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 98: e14955, 2019.

Ferland M, **Després JP**, **Tremblay A**, **Pinault S**, **Nadeau A**, **Moorjani S**, **Lupien PJ**, **Thériault G**, **Bouchard C**. Assessment of adipose tissue distribution by computed axial tomography in obese women: association with body density and anthropometric measurements. *Br J Nutr* 61: 139–148, 1989.

Ferlay J, **Ervik M**, **Lam F**, **Colombet M**, **Mery L**, **Piñeros M**, **Znaor A**, **Soerjomataram I**, **Bray F**. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [Online]. 2018.http://gco.iarc.fr/today/ [24 Mar. 2020].

Finley DS, **Calvert VS**, **Inokuchi J**, **Lau A**, **Narula N**, **Petricoin EF**, **Zaldivar F**, **Santos R**, **Tyson DR**, **Ornstein DK**. Periprostatic adipose tissue as a modulator of prostate cancer aggressiveness. *J Urol* 182: 1621–1627, 2009.

Flegal KM. Commentary: the quest for weight standards. *Int J Epidemiol* 39: 963–967, 2010.

Flegal KM, **Shepherd JA**, **Looker AC**, **Graubard BI**, **Borrud LG**, **Ogden CL**, **Harris TB**, **Everhart JE**, **Schenker N**. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am J Clin Nutr* 89: 500–508, 2009.

Flegal KM, **Troiano RP**, **Pamuk ER**, **Kuczmarski RJ**, **Campbell SM**. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med* 333: 1165–1170, 1995.

Fleming TR, **DeMets DL**. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 125: 605–613, 1996.

Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology* 13: 561–568, 2002.

Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome Defined by the International Diabetes Federation Among Adults in the U.S. *Diabetes Care* 28: 2745–9, 2005.

Ford ES, **Giles WH**, **Dietz WH**. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287: 356–359, 2002.

Ford ES, **Giles WH**, **Mokdad AH**. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 27: 2444–2449, 2004.

Ford ES, **Li C**, **Zhao G**. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes* 2: 180–193, 2010.

Fowke JH, **Motley S**, **Dai Q**, **Concepcion R**, **Barocas DA**. Association between biomarkers of obesity and risk of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer--evidence of effect modification by prostate size. *Cancer Lett* 328: 345–352, 2013.

Fowke JH, **Motley SS**, **Concepcion RS**, **Penson DF**, **Barocas DA**. Obesity, body composition, and prostate cancer. *BMC Cancer* 12: 23, 2012.

Frayling TM, **Colhoun H**, **Florez JC**. A genetic link between type 2 diabetes and prostate cancer. *Diabetologia* 51: 1757–1760, 2008.

Freedland SJ, **Platz EA**. Obesity and prostate cancer: making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiol Rev* 29: 88–97, 2007.

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.

Friedenreich CM, **Neilson HK**, **Lynch BM**. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer* 46: 2593–2604, 2010.

Gacci M, **Russo GI**, **De Nunzio C**, **Sebastianelli A**, **Salvi M**, **Vignozzi L**, **Tubaro A**, **Morgia G**, **Serni S**. Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 20: 146–155, 2017.

Gallagher EJ, **LeRoith D**. Minireview: IGF, Insulin, and Cancer. *Endocrinology* 152: 2546–2551, 2011.

Gallagher EJ, **LeRoith D**. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev* 95: 727–748, 2015.

García-Cruz E, **Huguet J**, **Piqueras M**, **Ribal MJ**, **Alcaraz A**. Second to fourth digit ratio, adult testosterone level and testosterone deficiency. *BJU Int* 109: 266–271, 2012.

Geffken DF, **Cushman M**, **Burke GL**, **Polak JF**, **Sakkinen PA**, **Tracy RP**. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol* 153: 242–250, 2001.

Genkinger JM, **Wu K**, **Wang M**, **Albanes D**, **Black A**, **van den Brandt PA**, **Burke KA**, **Cook MB**, **Gapstur SM**, **Giles GG**, **Giovannucci E**, **Goodman GG**, **Goodman PJ**, **Håkansson N**, **Key TJ**, **Männistö S**, **Le Marchand L**, **Liao LM**, **MacInnis RJ**, **Neuhouser ML**, **Platz EA**, **Sawada N**, **Schenk JM**, **Stevens VL**, **Travis RC**, **Tsugane S**, **Visvanathan K**, **Wilkens LR**, **Wolk A**, **Smith-Warner SA**. Measures of body fatness and height in early and mid-to-late adulthood and prostate cancer: risk and mortality in The Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer. *Ann Oncol* 31: 103–114, 2020.

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

Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 6: 164–179, 1995.

Giovannucci E, **Harlan DM**, **Archer MC**, **Bergenstal RM**, **Gapstur SM**, **Habel LA**, **Pollak M**, **Regensteiner JG**, **Yee D**. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 33: 1674–1685, 2010.

Giovannucci E, **Michaud D**. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 132: 2208–2225, 2007.

Giovannucci E, **Rimm EB**, **Stampfer MJ**, **Colditz GA**, **Willett WC**. Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6: 557–563, 1997.

Giovannucci E, **Rimm EB**, **Stampfer MJ**, **Colditz GA**, **Willett WC**. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer (United States). *Cancer Causes Control* 9: 3–9, 1998.

Goktas S, **Yilmaz MI**, **Caglar K**, **Sonmez A**, **Kilic S**, **Bedir S**. Prostate cancer and adiponectin. *Urology* 65: 1168–1172, 2005.

Gomella LG, **Liu XS**, **Trabulsi EJ**, **Kelly WK**, **Myers R**, **Showalter T**, **Dicker A**, **Wender R**. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. *Can J Urol* 18: 5875–5883, 2011.

Gomila S, **Dallongeville J**. Epidémiologie du syndrome métabolique en France. *Med Nutr* 37: 89–94, 2003.

Gong Z, **Neuhouser ML**, **Goodman PJ**, **Albanes D**, **Chi C**, **Hsing AW**, **Lippman SM**, **Platz EA**, **Pollak MN**, **Thompson IM**, **Kristal AR**. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 1977–1983, 2006.

Gorber SC, **Tremblay M**, **Moher D**, **Gorber B**. A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obesity Reviews* 8: 307–326, 2007.

Graff RE, **Ahearn TU**, **Pettersson A**, **Ebot EM**, **Gerke T**, **Penney KL**, **Wilson KM**, **Markt SC**, **Pernar CH**, **Gonzalez-Feliciano AG**, **Song M**, **Lis RT**, **Schmidt DR**, **Vander Heiden MG**, **Fiorentino M**, **Giovannucci EL**, **Loda M**, **Mucci LA**. Height, Obesity, and the Risk of TMPRSS2:ERG-Defined Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 27: 193–200, 2018.

Grossmann M, **Thomas MC**, **Panagiotopoulos S**, **Sharpe K**, **Macisaac RJ**, **Clarke S**, **Zajac JD**, **Jerums G**. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93: 1834–1840, 2008.

Grotta A, **Bottai M**, **Adami H-O**, **Adams SA**, **Akre O**, **Blair SN**, **Mariosa D**, **Nyrén O**, **Ye W**, **Stattin P**, **Bellocco R**, **Trolle Lagerros Y**. Physical activity and body mass index as predictors of prostate cancer risk. *World Journal of Urology* 33: 1495–1502, 2015.

Grundmark B, **Garmo H**, **Loda M**, **Busch C**, **Holmberg L**, **Zethelius B**. The Metabolic Syndrome and the Risk of Prostate Cancer under Competing Risks of Death from Other Causes. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 19: 2088–2096, 2010.

Grundy SM, **Cleeman JI**, **Daniels SR**, **Donato KA**, **Eckel RH**, **Franklin BA**, **Gordon DJ**, **Krauss RM**, **Savage PJ**, **Smith SC**, **Spertus JA**, **Costa F**. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol* 4: 198–203, 2005.

Gu J, **Yan S**, **Wang B**, **Shen F**, **Cao H**, **Fan J**, **Wang Y**. Type 2 diabetes mellitus and risk of gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Res Rev* 32: 63–72, 2016.

Guerrios-Rivera L, **Howard L**, **Frank J**, **De Hoedt A**, **Beverly D**, **Grant DJ**, **Hoyo C**, **Freedland SJ**. Is Body Mass Index the Best Adiposity Measure for Prostate Cancer Risk? Results From a Veterans Affairs Biopsy Cohort. *Urology* 105: 129–135, 2017.

Guh DP, **Zhang W**, **Bansback N**, **Amarsi Z**, **Birmingham CL**, **Anis AH**. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 9, 2009.

Gunnell D, **Okasha M**, **Smith GD**, **Oliver SE**, **Sandhu J**, **Holly JM**. Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiol Rev* 23: 313–342, 2001.

Gunter MJ, **Hoover DR**, **Yu H**, **Wassertheil-Smoller S**, **Manson JE**, **Li J**, **Harris TG**, **Rohan TE**, **Xue X**, **Ho GYF**, **Einstein MH**, **Kaplan RC**, **Burk RD**, **Wylie-Rosett J**, **Pollak MN**, **Anderson G**, **Howard BV**, **Strickler HD**. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 921–929, 2008a.

Gunter MJ, **Hoover DR**, **Yu H**, **Wassertheil-Smoller S**, **Rohan TE**, **Manson JE**, **Howard BV**, **Wylie-Rosett J**, **Anderson GL**, **Ho GYF**, **Kaplan RC**, **Li J**, **Xue X**, **Harris TG**, **Burk RD**, **Strickler HD**. Insulin, insulin-like growth factor-I, endogenous estradiol, and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. *Cancer Res* 68: 329–337, 2008b.

Gunter MJ, **Hoover DR**, **Yu H**, **Wassertheil-Smoller S**, **Rohan TE**, **Manson JE**, **Li J**, **Ho GYF**, **Xue X**, **Anderson GL**, **Kaplan RC**, **Harris TG**, **Howard BV**, **Wylie-Rosett J**, **Burk RD**, **Strickler HD**. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 101: 48–60, 2009.

Guo M, **Liu T**, **Li P**, **Wang T**, **Zeng C**, **Yang M**, **Li G**, **Han J**, **Wu W**, **Zhang R**. Association Between Metabolic Syndrome and Breast Cancer Risk: An Updated Meta-Analysis of Follow-Up Studies. *Front Oncol* 9: 1290, 2019.

Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 21: 6026–6031, 2015.

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.

Haffner SM. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 Suppl 2: S56-58, 2000.

Haffner SM, **Shaten J**, **Stern MP**, **Smith GD**, **Kuller L**. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus

in men. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 143: 889–897, 1996.

Haffner SM, **Valdez RA**, **Hazuda HP**, **Mitchell BD**, **Morales PA**, **Stern MP**. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 41: 715–722, 1992.

Häggström C, **Stocks T**, **Ulmert D**, **Bjørge T**, **Ulmer H**, **Hallmans G**, **Manjer J**, **Engeland A**, **Nagel G**, **Almqvist M**, **Selmer R**, **Concin H**, **Tretli S**, **Jonsson H**, **Stattin P**. Prospective study on metabolic factors and risk of prostate cancer: Metabolic Factors and Prostate Cancer. *Cancer* 118: 6199–6206, 2012.

Hamilton JB. The relationship between common baldness and male sex hormones. *Trans N Y Acad Sci* 8: 101, 1946.

Han JH, **Choi NY**, **Bang SH**, **Kwon OJ**, **Jin YW**, **Myung SC**, **Chang IH**, **Kim TH**, **Ahn SH**. Relationship between serum prostate-specific antigen levels and components of metabolic syndrome in healthy men. *Urology* 72: 749–54, 2008.

Harding J, **Sooriyakumaran M**, **Anstey KJ**, **Adams R**, **Balkau B**, **Briffa T**, **Davis TME**, **Davis WA**, **Dobson A**, **Giles GG**, **Grant J**, **Knuiman M**, **Luszcz M**, **Mitchell P**, **Pasco JA**, **Reid C**, **Simmons D**, **Simons L**, **Tonkin A**, **Woodward M**, **Shaw JE**, **Magliano DJ**. The metabolic syndrome and cancer: Is the metabolic syndrome useful for predicting cancer risk above and beyond its individual components? *Diabetes & Metabolism* 41: 463–469, 2015a.

Harding JL, **Shaw JE**, **Anstey KJ**, **Adams R**, **Balkau B**, **Brennan-Olsen SL**, **Briffa T**, **Davis TME**, **Davis WA**, **Dobson A**, **Flicker L**, **Giles G**, **Grant J**, **Huxley R**, **Knuiman M**, **Luszcz M**, **MacInnis RJ**, **Mitchell P**, **Pasco JA**, **Reid C**, **Simmons D**, **Simons L**, **Tonkin A**, **Woodward M**, **Peeters A**, **Magliano DJ**. Comparison of anthropometric measures as predictors of cancer incidence: A pooled collaborative analysis of 11 Australian cohorts. *Int J Cancer* 137: 1699–1708, 2015b.

Harris CC. Interindividual variation among humans in carcinogen metabolism, DNA adduct formation and DNA repair. *Carcinogenesis* 10: 1563–1566, 1989.

Harrison S, **Tilling K**, **Turner EL**, **Martin RM**, **Lennon R**, **Lane JA**, **Donovan JL**, **Hamdy FC**, **Neal DE**, **Bosch JLHR**, **Jones HE**. Systematic review and meta-analysis of the associations between body mass index, prostate cancer, advanced prostate cancer, and prostate-specific antigen. *Cancer Causes Control* 31: 431–449, 2020.

Harvey AE, **Lashinger LM**, **Hursting SD**. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. *Ann N Y Acad Sci* 1229: 45–52, 2011.

Haverkamp J, **Charbonneau B**, **Ratliff TL**. Prostate inflammation and its potential impact on prostate cancer: a current review. *J Cell Biochem* 103: 1344–1353, 2008.

He K, **Hu H**, **Ye S**, **Wang H**, **Cui R**, **Yi L**. The effect of metformin therapy on incidence and prognosis in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 9: 2218, 2019.

Hellawell GO, **Turner GDH**, **Davies DR**, **Poulsom R**, **Brewster SF**, **Macaulay VM**. Expression of the type 1 insulin-like growth factor receptor is up-regulated in primary prostate cancer and commonly persists in metastatic disease. *Cancer Res* 62: 2942–2950, 2002.

Helley D, **Banu E**, **Bouziane A**, **Banu A**, **Scotte F**, **Fischer A-M**, **Oudard S**. Platelet microparticles: a potential predictive factor of survival in hormone-refractory prostate cancer patients treated with docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol* 56: 479–484, 2009.

Hennis AJM, **Hambleton IR**, **Wu S-Y**, **Skeete DH-A**, **Nemesure B**, **Leske MC**. Prostate cancer incidence and mortality in barbados, west indies. *Prostate Cancer* 2011: 565230, 2011.

Hernandez BY, **Park S-Y**, **Wilkens LR**, **Henderson BE**, **Kolonel LN**. Relationship of body mass, height, and weight gain to prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 2413–2421, 2009.

Herroon MK, **Rajagurubandara E**, **Hardaway AL**, **Powell K**, **Turchick A**, **Feldmann D**, **Podgorski I**. Bone marrow adipocytes promote tumor growth in bone via FABP4-dependent mechanisms. *Oncotarget* 4: 2108–2123, 2013.

Hess-Wilson JK, **Knudsen KE**. Endocrine disrupting compounds and prostate cancer. *Cancer Lett* 241: 1–12, 2006.

Hidayat K, **Du X**, **Chen G**, **Shi M**, **Shi B**. Abdominal Obesity and Lung Cancer Risk: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients* 8, 2016.

Hofstetter A, **Schutz Y**, **Jéquier E**, **Wahren J**. Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *N Engl J Med* 314: 79–82, 1986.

Homann N, **Stickel F**, **König IR**, **Jacobs A**, **Junghanns K**, **Benesova M**, **Schuppan D**, **Himsel S**, **Zuber-Jerger I**, **Hellerbrand C**, **Ludwig D**, **Caselmann WH**, **Seitz HK**. Alcohol dehydrogenase 1C*1 allele is a genetic marker for alcohol-associated cancer in heavy drinkers. *Int J Cancer* 118: 1998–2002, 2006.

Hsing AW. Hormones and prostate cancer: where do we go from here? *J Natl Cancer Inst* 88: 1093–1095, 1996.

Hsing AW, **Chu LW**, **Stanczyk FZ**. Androgen and Prostate Cancer: Is the Hypothesis Dead? *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 17: 2525–2530, 2008.

Hsing AW, **Chua S**, **Gao YT**, **Gentzschein E**, **Chang L**, **Deng J**, **Stanczyk FZ**. Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 93: 783–789, 2001.

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, **Devesa SS**. Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? *Epidemiol Rev* 23: 3–13, 2001.

Hu FB, **Manson JE**, **Liu S**, **Hunter D**, **Colditz GA**, **Michels KB**, **Speizer FE**, **Giovannucci E**. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 91: 542–547, 1999.

Hu M-B, **Bai P-D**, **Wu Y-S**, **Zhang L-M**, **Zhu W-H**, **Hu J-M**, **Yang T**, **Jiang H-W**, **Ding Q**. Effects of diabetes mellitus and Metformin administration on prostate cancer detection at biopsy among Chinese men: a case-control study. *J BUON* 24: 227–232, 2019.

Hu M-B, **Liu S-H**, **Jiang H-W**, **Bai P-D**, **Ding Q**. Obesity affects the biopsy-mediated detection of prostate cancer, particularly high-grade prostate cancer: a dose-response meta-analysis of 29,464 patients. *PLoS ONE* 9: e106677, 2014.

Huang W, **Ren H**, **Ben Q**, **Cai Q**, **Zhu W**, **Li Z**. Risk of esophageal cancer in diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control* 23: 263–272, 2012.

Huang Z, **Willett WC**, **Colditz GA**, **Hunter DJ**, **Manson JE**, **Rosner B**, **Speizer FE**, **Hankinson SE**. Waist circumference, waist:hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 150: 1316–1324, 1999.

Hubbard JS, **Rohrmann S**, **Landis PK**, **Metter EJ**, **Muller DC**, **Andres R**, **Carter HB**, **Platz EA**. Association of prostate cancer risk with insulin, glucose, and anthropometry in the baltimore longitudinal study of aging. *Urology* 63: 253–258, 2004.

Huerta JM, **Tormo M-J**, **Egea-Caparró JM**, **Ortolá-Devesa JB**, **Navarro C**. Accuracy of Self-Reported Diabetes, Hypertension and Hyperlipidemia in the Adult Spanish Population. DINO Study Findings. *Rev Esp Cardiol* 62: 143–52, 2009.

Huncharek M, **Haddock KS**, **Reid R**, **Kupelnick B**. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 100: 693–701, 2010.

Hursting SD, **Hursting MJ**. Growth signals, inflammation, and vascular perturbations: mechanistic links between obesity, metabolic syndrome, and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32: 1766–1770, 2012.

Hurwitz LM, **Agalliu I**, **Albanes D**, **Barry KH**, **Berndt SI**, **Cai Q**, **Chen C**, **Cheng I**, **Genkinger JM**, **Giles GG**, **Huang J**, **Joshu CE**, **Key TJ**, **Knutsen S**, **Koutros S**, **Langseth H**, **Li SX**, **MacInnis RJ**, **Markt SC**, **Penney KL**, **Perez-Cornago A**, **Rohan TE**, **Smith-Warner SA**, **Stampfer MJ**, **Stopsack KH**, **Tangen CM**, **Travis RC**, **Weinstein SJ**, **Lang, PhD W**, **Jacobs EJ**, **Mucci LA**, **Platz EA**, **Cook MB**. Recommended Definitions of Aggressive Prostate Cancer for Etiologic Epidemiologic Research. *JNCI* , 2020. doi:10.1093/jnci/djaa154.

IARC Monographs Vol 124 group. Carcinogenicity of night shift work. *Lancet Oncol* 20: 1058–1059, 2019.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 96: 3–1383, 2010.

Inoue M, **Noda M**, **Kurahashi N**, **Iwasaki M**, **Sasazuki S**, **Iso H**, **Tsugane S**, **Japan Public Health Center-based Prospective Study Group**. Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 18: 240–247, 2009.

Institut National du Cancer. Plan cancer 2014-2019 [Online]. 2014.http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer.pdf [21 Feb. 2017].

Institut national du cancer. Synthèse sur les bénéfices et les risques d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA, états des lieux et des connaissances [Online]. https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-sur-les-benefices-et-les-risques-d-un-depistage-du-cancer-de-la-prostate-par-dosage-du-PSA.

Institut national du cancer. *Les cancers en France, 2017*. 2018.

Iyer A, **Fairlie DP**, **Prins JB**, **Hammock BD**, **Brown L**. Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 6: 71–82, 2010.

Jackson JM, **DeFor TA**, **Crain AL**, **Kerby T**, **Strayer L**, **Lewis CE**, **Whitlock E**, **Williams S**, **Bonds DE**, **Vitolins MZ**, **Rodabough RJ**, **Margolis KL**. Self-reported Diabetes Is a Valid Outcome in Pragmatic Clinical Trials and Observational Studies. *J Clin Epidemiol* 66: 349–50, 2013.

Jackson JM, **DeFor TA**, **Crain AL**, **Kerby TJ**, **Strayer LS**, **Lewis CE**, **Whitlock EP**, **Williams SB**, **Vitolins MZ**, **Rodabough RJ**, **Larson JC**, **Habermann EB**, **Margolis KL**. Validity of Diabetes Self-Reports in the Women's Health Initiative. *Menopause* 21: 861–868, 2014.

Jackson MD, **Walker SP**, **Simpson CM**, **McFarlane-Anderson N**, **Bennett FI**, **Coard KCM**, **Aiken WD**, **Tulloch T**, **Paul TJ**, **Wan RL**. Body size and risk of prostate cancer in Jamaican men. *Cancer Causes Control* 21: 909–917, 2010.

Jakicic JM. The effect of physical activity on body weight. *Obesity (Silver Spring)* 17 Suppl 3: S34-38, 2009.

Janssen I, **Heymsfield SB**, **Allison DB**, **Kotler DP**, **Ross R**. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr* 75: 683–688, 2002.

Jessen A, **Buemann B**, **Toubro S**, **Skovgaard IM**, **Astrup A**. The appetite-suppressant effect of nicotine is enhanced by caffeine. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 7: 327–333, 2005.

Jian Gang P, **Mo L**, **Lu Y**, **Runqi L**, **Xing Z**. Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer: an update and cumulative meta-analysis. *Endocr Res* 40: 54–61, 2015.

Jiang J, **Li J**, **Yunxia Z**, **Zhu H**, **Liu J**, **Pumill C**. The role of prostatitis in prostate cancer: meta-analysis. *PLoS ONE* 8: e85179, 2013.

Johns LE, **Houlston RS**. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 91: 789–794, 2003.

Jones BL, **Nagin DS**. Advances in Group-Based Trajectory Modeling and an SAS Procedure for Estimating Them. *Sociological Methods & Research* 35: 542–571, 2007.

Jonsson F, **Wolk A**, **Pedersen NL**, **Lichtenstein P**, **Terry P**, **Ahlbom A**, **Feychting M**. Obesity and hormone-dependent tumors: cohort and co-twin control studies based on the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer* 106: 594–599, 2003.

Julia C, **Salanave B**, **Binard K**, **Deschamps V**, **Vernay M**, **Castetbon K**. Biais de déclaration du poids et de la taille chez les adultes en France : effets sur l'estimation des prévalences du surpoids et de l'obésité. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire* 69–72, 2010.

Jung H-S, **Myung S-K**, **Kim B-S**, **Seo HG**. Metabolic syndrome in adult cancer survivors: A meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 95: 275–282, 2012.

Kaaks R, **Stattin P**. Obesity, endogenous hormone metabolism, and prostate cancer risk: a conundrum of "highs" and "lows." *Cancer Prev Res (Phila)* 3: 259–262, 2010.

Kabat GC, **Kim M**, **Caan BJ**, **Chlebowski RT**, **Gunter MJ**, **Ho GYF**, **Rodriguez BL**, **Shikany JM**, **Strickler HD**, **Vitolins MZ**, **Rohan TE**. Repeated measures of serum glucose and insulin in relation to postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer* 125: 2704–2710, 2009.

Kaklamani VG, **Linos A**, **Kaklamani E**, **Markaki I**, **Koumantaki Y**, **Mantzoros CS**. Dietary fat and carbohydrates are independently associated with circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 concentrations in healthy adults. *J Clin Oncol* 17: 3291–3298, 1999a.

Kaklamani VG, **Linos A**, **Kaklamani E**, **Markaki I**, **Mantzoros C**. Age, sex, and smoking are predictors of circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3. *J Clin Oncol* 17: 813–817, 1999b.

Kamel EG, **McNeill G**, **Van Wijk MC**. Usefulness of anthropometry and DXA in predicting intra-abdominal fat in obese men and women. *Obes Res* 8: 36–42, 2000.

Kasper JS, **Giovannucci E**. A Meta-analysis of Diabetes Mellitus and the Risk of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 15: 2056–2062, 2006.

Kasper JS, **Liu Y**, **Giovannucci E**. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the health professionals follow-up study. *International Journal of Cancer* 124: 1398–1403, 2009.

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

Kelly DM, **Jones TH**. Testosterone and obesity. *Obes Rev* 16: 581–606, 2015.

Kelly SP, **Graubard BI**, **Andreotti G**, **Younes N**, **Cleary SD**, **Cook MB**. Prediagnostic Body Mass Index Trajectories in Relation to Prostate Cancer Incidence and Mortality in the PLCO Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst* 109, 2017.

Kelly SP, **Lennon H**, **Sperrin M**, **Matthews C**, **Freedman ND**, **Albanes D**, **Leitzmann MF**, **Renehan AG**, **Cook MB**. Body mass index trajectories across adulthood and smoking in relation to prostate cancer risks: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Epidemiol* , 2018. doi:10.1093/ije/dyy219.

Keum N, **Greenwood DC**, **Lee DH**, **Kim R**, **Aune D**, **Ju W**, **Hu FB**, **Giovannucci EL**. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 107, 2015.

Key TJ, **Appleby PN**, **Reeves GK**, **Roddam A**, **Dorgan JF**, **Longcope C**, **Stanczyk FZ**, **Stephenson HE**, **Falk RT**, **Miller R**, **Schatzkin A**, **Allen DS**, **Fentiman IS**, **Key TJ**, **Wang**

DY, **Dowsett M**, **Thomas HV**, **Hankinson SE**, **Toniolo P**, **Akhmedkhanov A**, **Koenig K**, **Shore RE**, **Zeleniuch-Jacquotte A**, **Berrino F**, **Muti P**, **Micheli A**, **Krogh V**, **Sieri S**, **Pala V**, **Venturelli E**, **Secreto G**, **Barrett-Connor E**, **Laughlin GA**, **Kabuto M**, **Akiba S**, **Stevens RG**, **Neriishi K**, **Land CE**, **Cauley JA**, **Kuller LH**, **Cummings SR**, **Helzlsouer KJ**, **Alberg AJ**, **Bush TL**, **Comstock GW**, **Gordon GB**, **Miller SR**, **Longcope C**, **Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group**. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 95: 1218–1226, 2003.

Key TJ, **Silcocks PB**, **Davey GK**, **Appleby PN**, **Bishop DT**. A case-control study of diet and prostate cancer. *Br J Cancer* 76: 678–687, 1997.

Khan S, **Cai J**, **Nielsen ME**, **Troester MA**, **Mohler JL**, **Fontham ETH**, **Hendrix LH**, **Farnan L**, **Olshan AF**, **Bensen JT**. The association of diabetes and obesity with prostate cancer aggressiveness among Black Americans and White Americans in a population-based study. *Cancer Causes & Control* 27: 1475–1485, 2016.

Khandekar MJ, **Cohen P**, **Spiegelman BM**. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer* 11: 886–895, 2011.

Khankari NK, **Shu X-O**, **Wen W**, **Kraft P**, **Lindström S**, **Peters U**, **Schildkraut J**, **Schumacher F**, **Bofetta P**, **Risch A**, **Bickeböller H**, **Amos CI**, **Easton D**, **Eeles RA**, **Gruber SB**, **Haiman CA**, **Hunter DJ**, **Chanock SJ**, **Pierce BL**, **Zheng W**, **Colorectal Transdisciplinary Study (CORECT)**, **Discovery, Biology, and Risk of Inherited Variants in Breast Cancer (DRIVE)**, **Elucidating Loci Involved in Prostate Cancer Susceptibility (ELLIPSE)**, **Transdisciplinary Research in Cancer of the Lung (TRICL)**. Association between Adult Height and Risk of Colorectal, Lung, and Prostate Cancer: Results from Meta-analyses of Prospective Studies and Mendelian Randomization Analyses. *PLoS Med* 13: e1002118, 2016.

Kirschenbaum A, **Klausner AP**, **Lee R**, **Unger P**, **Yao S**, **Liu XH**, **Levine AC**. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in the human prostate. *Urology* 56: 671–676, 2000.

Klein S, **Allison DB**, **Heymsfield SB**, **Kelley DE**, **Leibel RL**, **Nonas C**, **Kahn R**, **Association for Weight Management and Obesity Prevention**, **NAASO, The Obesity Society**, **American Society for Nutrition**, **American Diabetes Association**. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Am J Clin Nutr* 85: 1197–1202, 2007.

Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 23: 72–81, 2001.

Kristal AR, **Lampe JW**. Brassica vegetables and prostate cancer risk: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 42: 1–9, 2002.

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.

Krotkiewski M, **Björntorp P**, **Sjöström L**, **Smith U**. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 72: 1150–1162, 1983.

Krstev S, **Knutsson A**. Occupational Risk Factors for Prostate Cancer: A Meta-analysis. *J Cancer Prev* 24: 91–111, 2019.

Kruk J. Physical activity and oxidative stress. *Med Sport* 15: 30–40, 2011.

Labruna G, **Pasanisi F**, **Nardelli C**, **Caso R**, **Vitale DF**, **Contaldo F**, **Sacchetti L**. High leptin/adiponectin ratio and serum triglycerides are associated with an "at-risk" phenotype in young severely obese patients. *Obesity (Silver Spring)* 19: 1492–1496, 2011.

Lamy P-J, **Trétarre B**, **Rebillard X**, **Sanchez M**, **Cénée S**, **Ménégaux F**. Family history of breast cancer increases the risk of prostate cancer: results from the EPICAP study. *Oncotarget* 9: 23661–23669, 2018.

Larsson SC, **Wolk A**. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 86: 556–565, 2007.

Lauby-Secretan B, **Scoccianti C**, **Loomis D**, **Grosse Y**, **Bianchini F**, **Straif K**, **International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group**. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 375: 794–798, 2016.

Laukkanen JA, **Laaksonen DE**, **Niskanen L**, **Pukkala E**, **Hakkarainen A**, **Salonen JT**. Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 1646–1650, 2004.

Lawrence YR, **Morag O**, **Benderly M**, **Boyko V**, **Novikov I**, **Dicker AP**, **Goldbourt U**, **Behar S**, **Barchana M**, **Wolf I**. Association between metabolic syndrome, diabetes mellitus and prostate cancer risk. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 16: 181–186, 2013.

Lee CMY, **Huxley RR**, **Woodward M**, **Zimmet P**, **Shaw J**, **Cho NH**, **Kim HR**, **Viali S**, **Tominaga M**, **Vistisen D**, **Borch-Johnsen K**, **Colagiuri S**, **Detect-2 Collaboration**. Comparisons of metabolic syndrome definitions in four populations of the Asia-Pacific region. *Metab Syndr Relat Disord* 6: 37–46, 2008.

Lee IM, **Sesso HD**, **Chen JJ**, **Paffenbarger RS**. Does physical activity play a role in the prevention of prostate cancer? *Epidemiol Rev* 23: 132–137, 2001a.

Lee IM, **Sesso HD**, **Paffenbarger RS**. A prospective cohort study of physical activity and body size in relation to prostate cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 12: 187–193, 2001b.

Lee J-Y, **Jeon I**, **Lee JM**, **Yoon J-M**, **Park SM**. Diabetes mellitus as an independent risk factor for lung cancer: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer* 49: 2411–2423, 2013.

Lehrer S, **Diamond EJ**, **Stagger S**, **Stone NN**, **Stock RG**. Increased serum insulin associated with increased risk of prostate cancer recurrence. *Prostate* 50: 1–3, 2002.

Leitzmann MF, **Ahn J**, **Albanes D**, **Hsing AW**, **Schatzkin A**, **Chang S-C**, **Huang W-Y**, **Weiss JM**, **Danforth KN**, **Grubb RL**, **Andriole GL**, **for the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Trial Project Team**. Diabetes mellitus and prostate cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Causes & Control* 19: 1267–1276, 2008.

Li H, **Qian J**. Association of diabetes mellitus with thyroid cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 96: e8230, 2017.

Li Q, **Kuriyama S**, **Kakizaki M**, **Yan H**, **Sone T**, **Nagai M**, **Sugawara Y**, **Ohmori-Matsuda K**, **Hozawa A**, **Nishino Y**, **Tsuji I**. History of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Cancer Causes & Control* 21: 1025–1032, 2010.

Libby G, **Donnelly LA**, **Donnan PT**, **Alessi DR**, **Morris AD**, **Evans JMM**. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32: 1620–1625, 2009.

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.

Littman AJ, **Kristal AR**, **White E**. Recreational physical activity and prostate cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 17: 831–841, 2006.

Littman AJ, **White E**, **Kristal AR**. Anthropometrics and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 165: 1271–1279, 2007.

Liu Y, **Hu F**, **Li D**, **Wang F**, **Zhu L**, **Chen W**, **Ge J**, **An R**, **Zhao Y**. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 60: 1029–1044, 2011.

Long X-J, **Lin S**, **Sun Y-N**, **Zheng Z-F**. Diabetes Mellitus and Prostate Cancer Risk in Asian Countries: a Meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 13: 4097–4100, 2012.

Lophatananon A, **Stewart-Brown S**, **Kote-Jarai Z**, **Olama AAA**, **Garcia SB**, **Neal DE**, **Hamdy FC**, **Donovan JL**, **Giles GG**, **Fitzgerald LM**, **Southey MC**, **Pharoah P**, **Pashayan N**, **Gronberg H**, **Wiklund F**, **Aly M**, **Stanford JL**, **Brenner H**, **Dieffenbach AK**, **Arndt V**, **Park JY**, **Lin H-Y**, **Sellers T**, **Slavov C**, **Kaneva R**, **Mitev V**, **Batra J**, **Spurdle A**, **Clements JA**, **APCB BioResource**, **PRACTICAL consortium**, **Easton D**, **Eeles RA**, **Muir K**. Height, selected genetic markers and prostate cancer risk: results from the PRACTICAL consortium. *Br J Cancer* 117: 734–743, 2017.

Lorenzi M, **Montisano DF**, **Toledo S**, **Barrieux A**. High glucose induces DNA damage in cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 77: 322–325, 1986.

Lund Håheim L. Metabolic syndrome and prostate cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2: 633–640, 2007.

Lund Håheim L, **Wisløff TF**, **Holme I**, **Nafstad P**. Metabolic Syndrome Predicts Prostate Cancer in a Cohort of Middle-aged Norwegian Men Followed for 27 Years. *American Journal of Epidemiology* 164: 769–774, 2006.

Luo W, **Birkett NJ**, **Ugnat A-M**, **Mao Y**. Cancer incidence patterns among Chinese immigrant populations in Alberta. *J Immigr Health* 6: 41–48, 2004.

Luo Z, **Saha AK**, **Xiang X**, **Ruderman NB**. AMPK, the metabolic syndrome and cancer. *Trends Pharmacol Sci* 26: 69–76, 2005.

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.

MacInnis RJ, **English DR**, **Gertig DM**, **Hopper JL**, **Giles GG**. Body size and composition and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12: 1417–1421, 2003.

Mallick S, **Blanchet P**, **Multigner L**. Prostate cancer incidence in guadeloupe, a French Caribbean archipelago. *Eur Urol* 47: 769–772, 2005.

Manning JT, **Scutt D**, **Wilson J**, **Lewis-Jones DI**. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod* 13: 3000–3004, 1998.

Mantovani A, **Allavena P**, **Sica A**, **Balkwill F**. Cancer-related inflammation. *Nature* 454: 436–444, 2008.

Marous M, **Cénée S**, **Rebillard X**, **Trétarre B**, **Bringer J-P**, **Iborra F**, **Murez T**, **Sanchez M**, **Menegaux F**. Infections génito-urinaires et risque de cancer de la prostate : étude EPICAP. *Bull Epidémiol Hebd* 712–9, 2016.

Martin RM, **Vatten L**, **Gunnell D**, **Romundstad P**, **Nilsen TIL**. Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. *Cancer Causes & Control* 20: 1181–1192, 2009.

Maskarinec G, **Noh JJ**. The effect of migration on cancer incidence among Japanese in Hawaii. *Ethn Dis* 14: 431–439, 2004.

Masuda H, **Kagawa M**, **Kawakami S**, **Numao N**, **Matsuoka Y**, **Yokoyama M**, **Yamamoto S**, **Yonese J**, **Fukui I**, **Kihara K**. Body mass index influences prostate cancer risk at biopsy in Japanese men. *Int J Urol* 20: 701–707, 2013.

Matsuzawa Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3: 35–42, 2006.

Matta J, **Zins M**, **Feral-Pierssens AL**, **Carette C**, **Ozguler A**, **Goldberg M**, **Czernichow S**. Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances / Overweight, obesity and cardiometabolic risk factors prevalence in France: The CONSTANCES cohort. *Bull Epidémiol Hebd* 35–36: 640–6, 2016.

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.

McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer* 8: 205–211, 2008.

McTiernan A, **Ulrich C**, **Slate S**, **Potter J**. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes Control* 9: 487–509, 1998.

Mehta H, **Nazzal K**, **Sadikot RT**. Cigarette smoking and innate immunity. *Inflamm Res* 57: 497–503, 2008.

Menegaux F, **Anger A**, **Randrianasolo H**, **Mulot C**, **Laurent-Puig P**, **Iborra F**, **Bringer J-P**, **Leizour B**, **Thuret R**, **Lamy P-J**, **Rébillard X**, **Trétarre B**, **EPICAP Study Group**. Epidemiological study of prostate cancer (EPICAP): a population-based case-control study in France. *BMC Cancer* 14: 106, 2014.

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 LAG**. Cancer incidence and mortality patterns among specific Asian and Pacific Islander populations in the U.S. *Cancer Causes Control* 19: 227–256, 2008.

Miller EA, **Pinsky PF**, **Pierre-Victor D**. The relationship between diabetes, prostate-specific antigen screening tests, and prostate cancer. *Cancer Causes Control* 29: 907–914, 2018.

Mimeault M, **Batra SK**. Development of animal models underlining mechanistic connections between prostate inflammation and cancer. *World J Clin Oncol* 4: 4–13, 2013.

Minami Y, **Tochigi T**, **Kawamura S**, **Tateno H**, **Hoshi S**, **Nishino Y**, **Kuwahara M**. Height, urban-born and prostate cancer risk in Japanese men. *Jpn J Clin Oncol* 38: 205–213, 2008.

Ministère des Solidarités et de la Santé. *Programme National Nutrition Santé 2019-2023 (PNNS 4)*. Paris: Ministère des Solidarités et de la Santé, 2019a.

Ministère des Solidarités et de la Santé. *Feuille de route Prise en charge des personnes en situation d'obésité 2019-2023*. Paris: Ministère des Solidarités et de la Santé, 2019b.

Ministère des Solidarités et de la Santé, **Ministère des Sports**, **Assurance Maladie**. Dites non au diabète [Online]. 2018.https://www.ditesnonaudiabete.fr/ [28 May 2020].

Mirza S, **Qu H-Q**, **Li Q**, **Martinez PJ**, **Rentfro AR**, **McCormick JB**, **Fisher-Hoch SP**. Adiponectin/leptin ratio and metabolic syndrome in a Mexican American population. *Clin Invest Med* 34: E290, 2011.

Möller E, **Adami H-O**, **Mucci LA**, **Lundholm C**, **Bellocco R**, **Johansson J-E**, **Grönberg H**, **Bälter K**. Lifetime body size and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Sweden. *Cancer Causes Control* 24: 2143–2155, 2013.

Möller E, **Wilson KM**, **Batista JL**, **Mucci LA**, **Bälter K**, **Giovannucci E**. Body size across the life course and prostate cancer in the Health Professionals Follow-up Study. *Int J Cancer* 138: 853–865, 2016.

Møller H, **Roswall N**, **Van Hemelrijck M**, **Larsen SB**, **Cuzick J**, **Holmberg L**, **Overvad K**, **Tjønneland A**. Prostate cancer incidence, clinical stage and survival in relation to obesity: a prospective cohort study in Denmark. *Int J Cancer* 136: 1940–1947, 2015.

Mori M, **Masumori N**, **Fukuta F**, **Nagata Y**, **Sonoda T**, **Miyanaga N**, **Akaza H**, **Tsukamoto T**. Weight gain and family history of prostate or breast cancers as risk factors for prostate cancer: results of a case-control study in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev* 12: 743–747, 2011.

Moschos SJ, **Mantzoros CS**. The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications. *Oncology* 63: 317–332, 2002.

Multigner L, **Brureau L**, **Blanchet P**. Le cancer de la prostate aux Antilles françaises : état des lieux. *Bull Epidemiol Hebd* 39–40: 730–735, 2016.

Nagin D. *Group-based Modeling of Development*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 2005.

Nagin DS. Analyzing developmental trajectories: a semiparametric, group-based approach. *Psychological methods* 4: 139, 1999.

Nakai Y, **Nonomura N**. Inflammation and prostate carcinogenesis. *Int J Urol* 20: 150–160, 2013.

Nandeesha H. Insulin: a novel agent in the pathogenesis of prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 41: 267–272, 2009.

National Cholesterol Education Program. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486–2497, 2001.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 387: 1513–1530, 2016.

Neamat-Allah J, **Wald D**, **Hüsing A**, **Teucher B**, **Wendt A**, **Delorme S**, **Dinkel J**, **Vigl M**, **Bergmann MM**, **Feller S**, **Hierholzer J**, **Boeing H**, **Kaaks R**. Validation of anthropometric indices of adiposity against whole-body magnetic resonance imaging--a study within the German European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohorts. *PLoS ONE* 9: e91586, 2014.

Nelson WG, **De Marzo AM**, **DeWeese TL**, **Isaacs WB**. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol* 172: S6-11; discussion S11-12, 2004.

Nemesure B, **Wu S-Y**, **Hennis A**, **Leske MC**, **for the Prostate Cancer in a Black Population (PCBP) Study Group**. Central Adiposity and Prostate Cancer in a Black Population. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 21: 851–858, 2012.

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, 1999a.

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, 1999b.

Nunez C, **Bauman A**, **Egger S**, **Sitas F**, **Nair-Shalliker V**. Obesity, physical activity and cancer risks: Results from the Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR). *Cancer Epidemiol* 47: 56–63, 2017.

Observatoire Régional de la Santé de Midi Pyrénées. (O.R.S.M.I.P.). Toulouse. FRA, **Creai-Orslr. Montpellier. FRA**, **Santé publique France. Saint Maurice. FRA / collab.**, **Agence régionale de santé Occitanie. (A.R.S.). Montpellier. FRA / com.** Données régionales du Baromètre Santé Occitanie 2016. Activité physique, sédentarité et corpulence [Online]. https://orsmip.org/attitudes-comportements-de-sante-occitanie-barometre-sante-2016-occitanie/.

Olefsky JM, **Glass CK**. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol* 72: 219–246, 2010.

Osaki Y, **Taniguchi S**, **Tahara A**, **Okamoto M**, **Kishimoto T**. Metabolic syndrome and incidence of liver and breast cancers in Japan. *Cancer Epidemiol* 36: 141–147, 2012.

Ostrander EA, **Stanford JL**. Genetics of prostate cancer: too many loci, too few genes. *Am J Hum Genet* 67: 1367–1375, 2000.

Owens S, **Litaker M**, **Allison J**, **Riggs S**, **Ferguson M**, **Gutin B**. Prediction of visceral adipose tissue from simple anthropometric measurements in youths with obesity. *Obes Res* 7: 16–22, 1999.

Pang Y, **Holmes MV**, **Kartsonaki C**, **Guo Y**, **Yang L**, **Bian Z**, **Chen Y**, **Bragg F**, **Iona A**, **Millwood IY**, **Chen J**, **Li L**, **Chen Z**. Young adulthood and adulthood adiposity in relation to incidence of pancreatic cancer: a prospective study of 0.5 million Chinese adults and a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 71: 1059–1067, 2017.

Pannier B, **Thomas F**, **Eschwège E**, **Bean K**, **Benetos A**, **Leocmach Y**, **Danchin N**, **Guize L**. Cardiovascular risk markers associated with the metabolic syndrome in a large French population: the “SYMFONIE” study. *Diabetes Metab* 32: 467–74, 2006.

Parent ME, **Siemiatycki J**. Occupation and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 23: 138–143, 2001.

Park J, **Cho SY**, **Lee SB**, **Son H**, **Jeong H**. Obesity is associated with higher risk of prostate cancer detection in a biopsy population in Korea. *BJU Int* 114: 891–895, 2014.

Pelucchi C, **Serraino D**, **Negri E**, **Montella M**, **Dellanoce C**, **Talamini R**, **La Vecchia C**. The Metabolic Syndrome and Risk of Prostate Cancer in Italy. *Annals of Epidemiology* 21: 835–841, 2011.

Perez-Cornago A, **Appleby PN**, **Pischon T**, **Tsilidis KK**, **Tjønneland A**, **Olsen A**, **Overvad K**, **Kaaks R**, **Kühn T**, **Boeing H**, **Steffen A**, **Trichopoulou A**, **Lagiou P**, **Kritikou M**, **Krogh V**, **Palli D**, **Sacerdote C**, **Tumino R**, **Bueno-de-Mesquita HB**, **Agudo A**, **Larrañaga N**, **Molina-Portillo E**, **Barricarte A**, **Chirlaque M-D**, **Quirós JR**, **Stattin P**, **Häggström C**, **Wareham N**, **Khaw K-T**, **Schmidt JA**, **Gunter M**, **Freisling H**, **Aune D**, **Ward H**, **Riboli E**, **Key TJ**, **Travis RC**. Tall height and obesity are associated with an increased risk of aggressive prostate cancer: results from the EPIC cohort study. *BMC Med* 15: 115, 2017.

Perkins KA, **Epstein LH**, **Stiller RL**, **Fernstrom MH**, **Sexton JE**, **Jacob RG**, **Solberg R**. Acute effects of nicotine on hunger and caloric intake in smokers and nonsmokers. *Psychopharmacology* 103: 103–109, 1991.

Pichardo MS, **Smith CJ**, **Dorsey TH**, **Loffredo CA**, **Ambs S**. Association of Anthropometric Measures with Prostate Cancer among African American Men in the NCI-Maryland Prostate Cancer Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 27: 936–944, 2018.

Pienta KJ, **Esper PS**. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med* 118: 793–803, 1993.

Pierce BL, **Ahsan H**. Genetic susceptibility to type 2 diabetes is associated with reduced prostate cancer risk. *Hum Hered* 69: 193–201, 2010.

Pilie PG, **Giri VN**, **Cooney KA**. HOXB13 and other high penetrant genes for prostate cancer. *Asian J Androl* 18: 530–532, 2016.

Pischon T, **Boeing H**, **Weikert S**, **Allen N**, **Key T**, **Johnsen NF**, **Tjønneland A**, **Severinsen MT**, **Overvad K**, **Rohrmann S**, **Kaaks R**, **Trichopoulou A**, **Zoi G**, **Trichopoulos D**, **Pala V**, **Palli D**, **Tumino R**, **Sacerdote C**, **Bueno-de-Mesquita HB**, **May A**, **Manjer J**, **Wallström P**, **Stattin P**, **Hallmans G**, **Buckland G**, **Larrañaga N**, **Chirlaque MD**, **Martínez C**, **Redondo Cornejo ML**, **Ardanaz E**, **Bingham S**, **Khaw K-T**, **Rinaldi S**, **Slimani N**, **Jenab M**, **Riboli E**. Body size and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 3252–3261, 2008.

Pischon T, **Lahmann PH**, **Boeing H**, **Friedenreich C**, **Norat T**, **Tjønneland A**, **Halkjaer J**, **Overvad K**, **Clavel-Chapelon F**, **Boutron-Ruault M-C**, **Guernec G**, **Bergmann MM**, **Linseisen J**, **Becker N**, **Trichopoulou A**, **Trichopoulos D**, **Sieri S**, **Palli D**, **Tumino R**, **Vineis P**, **Panico S**, **Peeters PHM**, **Bueno-de-Mesquita HB**, **Boshuizen HC**, **Van Guelpen B**, **Palmqvist R**, **Berglund G**, **Gonzalez CA**, **Dorronsoro M**, **Barricarte A**, **Navarro C**, **Martinez C**, **Quirós JR**, **Roddam A**, **Allen N**, **Bingham S**, **Khaw K-T**, **Ferrari P**, **Kaaks R**, **Slimani N**, **Riboli E**. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 98: 920–931, 2006.

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.

Platz EA, **Leitzmann MF**, **Michaud DS**, **Willett WC**, **Giovannucci E**. Interrelation of energy intake, body size, and physical activity with prostate cancer in a large prospective cohort study. *Cancer Res* 63: 8542–8548, 2003.

Platz EA, **Leitzmann MF**, **Rifai N**, **Kantoff PW**, **Chen Y-C**, **Stampfer MJ**, **Willett WC**, **Giovannucci E**. Sex steroid hormones and the androgen receptor gene CAG repeat and

subsequent risk of prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 1262–1269, 2005.

Polednak AP. College athletics, body size, and cancer mortality. *Cancer* 38: 382–387, 1976.

Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer* 12: 159–169, 2012.

Polonsky KS. Evolution of beta-cell dysfunction in impaired glucose tolerance and diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107 Suppl 4: S124-127, 1999.

Price AJ, **Allen NE**, **Appleby PN**, **Crowe FL**, **Travis RC**, **Tipper SJ**, **Overvad K**, **Grønbæk H**, **Tjønneland A**, **Johnsen NF**, **Rinaldi S**, **Kaaks R**, **Lukanova A**, **Boeing H**, **Aleksandrova K**, **Trichopoulou A**, **Trichopoulos D**, **Andarakis G**, **Palli D**, **Krogh V**, **Tumino R**, **Sacerdote C**, **Bueno-de-Mesquita HB**, **Argüelles MV**, **Sánchez M-J**, **Chirlaque M-D**, **Barricarte A**, **Larrañaga N**, **González CA**, **Stattin P**, **Johansson M**, **Khaw K-T**, **Wareham N**, **Gunter M**, **Riboli E**, **Key T**. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21: 1531–1541, 2012.

Prins GS. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. *Endocr Relat Cancer* 15: 649–656, 2008.

Putnam SD, **Cerhan JR**, **Parker AS**, **Bianchi GD**, **Wallace RB**, **Cantor KP**, **Lynch CF**. Lifestyle and anthropometric risk factors for prostate cancer in a cohort of Iowa men. *Ann Epidemiol* 10: 361–369, 2000.

Quiñones LA, **Irarrázabal CE**, **Rojas CR**, **Orellana CE**, **Acevedo C**, **Huidobro C**, **Varela NE**, **Cáceres DD**. Joint effect among p53, CYP1A1, GSTM1 polymorphism combinations and smoking on prostate cancer risk: an exploratory genotype-environment interaction study. *Asian J Androl* 8: 349–355, 2006.

Rahman M, **Berenson AB**. Accuracy of current body mass index obesity classification for white, black, and Hispanic reproductive-age women. *Obstet Gynecol* 115: 982–988, 2010.

Ramos-Garcia P, **Roca-Rodriguez MDM**, **Aguilar-Diosdado M**, **Gonzalez-Moles MA**. Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* , 2020. doi:10.1111/odi.13289.

Rankinen T, **Kim SY**, **Pérusse L**, **Després JP**, **Bouchard C**. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23: 801–809, 1999.

Rapp K, **Klenk J**, **Ulmer H**, **Concin H**, **Diem G**, **Oberaigner W**, **Schroeder J**. Weight change and cancer risk in a cohort of more than 65 000 adults in Austria. *Annals of Oncology* 19: 641–648, 2007.

Razak F, **Anand SS**, **Shannon H**, **Vuksan V**, **Davis B**, **Jacobs R**, **Teo KK**, **McQueen M**, **Yusuf S**. Defining obesity cut points in a multiethnic population. *Circulation* 115: 2111–2118, 2007.

Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595–1607, 1988.

Renehan AG, **Tyson M**, **Egger M**, **Heller RF**, **Zwahlen M**. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371: 569–578, 2008.

Reuter S, **Gupta SC**, **Chaturvedi MM**, **Aggarwal BB**. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med* 49: 1603–1616, 2010.

Richardson LC, **Pollack LA**. Therapy insight: Influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2: 48–53, 2005.

Roddam AW, **Allen NE**, **Appleby P**, **Key TJ**, **Ferrucci L**, **Carter HB**, **Metter EJ**, **Chen C**, **Weiss NS**, **Fitzpatrick A**, **Hsing AW**, **Lacey JV**, **Helzlsouer K**, **Rinaldi S**, **Riboli E**, **Kaaks R**, **Janssen JAMJL**, **Wildhagen MF**, **Schröder FH**, **Platz EA**, **Pollak M**, **Giovannucci E**, **Schaefer C**, **Quesenberry CP**, **Vogelman JH**, **Severi G**, **English DR**, **Giles GG**, **Stattin P**, **Hallmans G**, **Johansson M**, **Chan JM**, **Gann P**, **Oliver SE**, **Holly JM**, **Donovan J**, **Meyer F**, **Bairati I**, **Galan P**. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med* 149: 461–471, W83-88, 2008.

Roden M, **Ludwig C**, **Nowotny P**, **Schneider B**, **Clodi M**, **Vierhapper H**, **Roden A**, **Waldhäusl W**. Relative hypoleptinemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24: 976–981, 2000.

Rodriguez C. Diabetes and Risk of Prostate Cancer in a Prospective Cohort of US Men. *American Journal of Epidemiology* 161: 147–152, 2005.

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.

Romero-Corral A, **Somers VK**, **Sierra-Johnson J**, **Thomas RJ**, **Collazo-Clavell ML**, **Korinek J**, **Allison TG**, **Batsis JA**, **Sert-Kuniyoshi FH**, **Lopez-Jimenez F**. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)* 32: 959–966, 2008.

Rosato V, **Tavani A**, **Bosetti C**, **Pelucchi C**, **Talamini R**, **Polesel J**, **Serraino D**, **Negri E**, **La Vecchia C**. Metabolic syndrome and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy and meta-analysis. *Metab Clin Exp* 60: 1372–1378, 2011.

Ross R, **Shaw KD**, **Martel Y**, **de Guise J**, **Avruch L**. Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women. *Am J Clin Nutr* 57: 470–475, 1993.

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.

Rowlands M-A, **Gunnell D**, **Harris R**, **Vatten LJ**, **Holly JMP**, **Martin RM**. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 124: 2416–2429, 2009.

Rowles JL, **Ranard KM**, **Smith JW**, **An R**, **Erdman JW**. Increased dietary and circulating lycopene are associated with reduced prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 20: 361–377, 2017.

Rozet F, **Hennequin C**, **Beauval J-B**, **Beuzeboc P**, **Cormier L**, **Fromont-Hankard G**, **Mongiat-Artus P**, **Ploussard G**, **Mathieu R**, **Brureau L**, **Ouzzane A**, **Azria D**, **Brenot-Rossi I**, **Cancel-Tassin G**, **Cussenot O**, **Rebillard X**, **Lebret T**, **Soulié M**, **Renard Penna R**, **Méjean A**. [French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Prostate cancer]. *Prog Urol* 28 Suppl 1: R81–R132, 2018.

Russo A, **Autelitano M**, **Bisanti L**. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur J Cancer* 44: 293–297, 2008.

Ryan CJ, **Haqq CM**, **Simko J**, **Nonaka DF**, **Chan JM**, **Weinberg V**, **Small EJ**, **Goldfine ID**. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in local and metastatic prostate cancer. *Urol Oncol* 25: 134–140, 2007.

Saed L, **Varse F**, **Baradaran HR**, **Moradi Y**, **Khateri S**, **Friberg E**, **Khazaei Z**, **Gharahjeh S**, **Tehrani S**, **Sioofy-Khojine A-B**, **Najmi Z**. The effect of diabetes on the risk of endometrial Cancer: an updated a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 19: 527, 2019.

Saglam K, **Aydur E**, **Yilmaz M**, **Göktaş S**. Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer. *J Urol* 169: 1308–1311, 2003.

Sakr WA, **Haas GP**, **Cassin BF**, **Pontes JE**, **Crissman JD**. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 150: 379–385, 1993.

San Francisco IF, **Rojas PA**, **DeWolf WC**, **Morgentaler A**. Low free testosterone levels predict disease reclassification in men with prostate cancer undergoing active surveillance. *BJU international* 114: 229–235, 2014.

Santé Publique France. Prévalence et incidence du diabète [Online]. 2019./maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete [28 Sep. 2020].

Scherpereel A, **Dehette S**. Nouvelle classification internationale TNM (7e édition) du cancer pulmonaire : explications et implications pratiques. *Rev Mal Respir* 25: 66–8, 2008.

Schmid D, **Ricci C**, **Behrens G**, **Leitzmann MF**. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 16: 1042–1054, 2015.

Schröder FH, **Hugosson J**, **Roobol MJ**, **Tammela TLJ**, **Zappa M**, **Nelen V**, **Kwiatkowski M**, **Lujan M**, **Määttänen L**, **Lilja H**, **Denis LJ**, **Recker F**, **Paez A**, **Bangma CH**, **Carlsson S**, **Puliti D**, **Villers A**, **Rebillard X**, **Hakama M**, **Stenman U-H**, **Kujala P**, **Taari K**, **Aus G**, **Huber A**, **van der Kwast TH**, **van Schaik RHN**, **de Koning HJ**, **Moss SM**, **Auvinen A**, **ERSPC Investigators**. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 384: 2027–2035, 2014.

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.

Scoccianti C, **Cecchini M**, **Anderson AS**, **Berrino F**, **Boutron-Ruault M-C**, **Espina C**, **Key TJ**, **Leitzmann M**, **Norat T**, **Powers H**, **Wiseman M**, **Romieu I**. European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiol* 45, 2016.

Secretan B, **Straif K**, **Baan R**, **Grosse Y**, **El Ghissassi F**, **Bouvard V**, **Benbrahim-Tallaa L**, **Guha N**, **Freeman C**, **Galichet L**, **Cogliano V**, **WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group**. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 10: 1033–1034, 2009.

Seitz HK, **Mueller S**. Alcohol and cancer: an overview with special emphasis on the role of acetaldehyde and cytochrome P450 2E1. *Adv Exp Med Biol* 815, 2015.

Serkova NJ, **Gamito EJ**, **Jones RH**, **O'Donnell C**, **Brown JL**, **Green S**, **Sullivan H**, **Hedlund T**, **Crawford ED**. The metabolites citrate, myo-inositol, and spermine are potential age-independent markers of prostate cancer in human expressed prostatic secretions. *Prostate* 68: 620–628, 2008.

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.

Shah NR, **Braverman ER**. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS ONE* 7: e33308, 2012.

Shaneyfelt T, **Husein R**, **Bubley G**, **Mantzoros CS**. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 18: 847–853, 2000.

Shang Z, **Wang X**, **Yan H**, **Cui B**, **Wang Q**, **Wu J**, **Cui X**, **Li J**, **Ou T**, **Yang K**. Intake of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol* 8: 437, 2018.

Shephard RJ, **Shek PN**. Associations between physical activity and susceptibility to cancer: possible mechanisms. *Sports Med* 26: 293–315, 1998.

Shiels MS, **Rohrmann S**, **Menke A**, **Selvin E**, **Crespo CJ**, **Rifai N**, **Dobs A**, **Feinleib M**, **Guallar E**, **Platz EA**. Association of cigarette smoking, alcohol consumption, and physical activity with sex steroid hormone levels in US men. *Cancer Causes Control* 20: 877–886, 2009.

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.

Shimokata H, **Muller DC**, **Andres R**. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. *JAMA* 261: 1169–1173, 1989.

Shimoyama S. Diabetes mellitus carries a risk of gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 19: 6902–6910, 2013.

Shoag JE, **Mittal S**, **Hu JC**. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med* 374: 1795–1796, 2016.

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.

Song M, **Giovannucci E**. Estimating the Influence of Obesity on Cancer Risk: Stratification by Smoking Is Critical. *J Clin Oncol* 34: 3237–3239, 2016.

Song M, **Willett WC**, **Hu FB**, **Spiegelman D**, **Must A**, **Wu K**, **Chan AT**, **Giovannucci EL**. Trajectory of body shape across the lifespan and cancer risk. *Int J Cancer* 138: 2383–2395, 2016.

Soranna D, **Scotti L**, **Zambon A**, **Bosetti C**, **Grassi G**, **Catapano A**, **La Vecchia C**, **Mancia G**, **Corrao G**. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist* 17: 813–822, 2012.

Sourbeer KN, **Howard LE**, **Andriole GL**, **Moreira DM**, **Castro-Santamaria R**, **Freedland SJ**, **Vidal AC**. Metabolic syndrome-like components and prostate cancer risk: results from the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) study: Metabolic syndrome and prostate cancer. *BJU International* 115: 736–743, 2015.

Spyrou N, **Avgerinos KI**, **Mantzoros CS**, **Dalamaga M**. Classic and Novel Adipocytokines at the Intersection of Obesity and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Curr Obes Rep* 7: 260–275, 2018.

Sritharan J, **Pahwa M**, **Demers PA**, **Harris SA**, **Cole DC**, **Parent M-E**. Prostate cancer in firefighting and police work: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Environ Health* 16: 124, 2017.

Stark JR, **Mucci L**, **Rothman KJ**, **Adami H-O**. Screening for prostate cancer remains controversial. *BMJ* 339: b3601, 2009.

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 U-H**, **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.

Stattin P, **Söderberg S**, **Hallmans G**, **Bylund A**, **Kaaks R**, **Stenman UH**, **Bergh A**, **Olsson T**. Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1341–1345, 2001.

Stevens VL, **Ahn J**, **Sun J**, **Jacobs EJ**, **Moore SC**, **Patel AV**, **Berndt SI**, **Albanes D**, **Hayes RB**. HNF1B and JAZF1 genes, diabetes, and prostate cancer risk. *Prostate* 70: 601–607, 2010.

Stevens VL, **Jacobs EJ**, **Maliniak ML**, **Patel AV**, **Gapstur SM**. No Association of Waist Circumference and Prostate Cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 26: 1812–1814, 2017.

Stunkard AJ, **Sørensen T**, **Schulsinger F**. Use of the Danish Adoption Register for the study of obesity and thinness. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 60: 115–120, 1983.

Stuver SO, **Kuper H**, **Tzonou A**, **Lagiou P**, **Spanos E**, **Hsieh CC**, **Mantzoros C**, **Trichopoulos D**. Insulin-like growth factor 1 in hepatocellular carcinoma and metastatic liver cancer in men. *Int J Cancer* 87: 118–121, 2000.

Su LJ, **Arab L**, **Steck SE**, **Fontham ETH**, **Schroeder JC**, **Bensen JT**, **Mohler JL**. Obesity and prostate cancer aggressiveness among African and Caucasian Americans in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20: 844–853, 2011.

Subbaramaiah K, **Howe LR**, **Bhardwaj P**, **Du B**, **Gravaghi C**, **Yantiss RK**, **Zhou XK**, **Blaho VA**, **Hla T**, **Yang P**, **Kopelovich L**, **Hudis CA**, **Dannenberg AJ**. Obesity is associated with inflammation and elevated aromatase expression in the mouse mammary gland. *Cancer Prev Res (Phila)* 4: 329–346, 2011.

Sun J, **Zheng SL**, **Wiklund F**, **Isaacs SD**, **Purcell LD**, **Gao Z**, **Hsu F-C**, **Kim S-T**, **Liu W**, **Zhu Y**, **Stattin P**, **Adami H-O**, **Wiley KE**, **Dimitrov L**, **Sun J**, **Li T**, **Turner AR**, **Adams TS**, **Adolfsson J**, **Johansson J-E**, **Lowey J**, **Trock BJ**, **Partin AW**, **Walsh PC**, **Trent JM**, **Duggan D**, **Carpten J**, **Chang B-L**, **Grönberg H**, **Isaacs WB**, **Xu J**. Evidence for two independent prostate cancer risk-associated loci in the HNF1B gene at 17q12. *Nat Genet* 40: 1153–1155, 2008.

Sung JF, **Lin RS**, **Pu YS**, **Chen YC**, **Chang HC**, **Lai MK**. Risk factors for prostate carcinoma in Taiwan: a case-control study in a Chinese population. *Cancer* 86: 484–491, 1999.

Sutcliffe S, **Colditz GA**. Prostate cancer: is it time to expand the research focus to early-life exposures? *Nat Rev Cancer* 13: 208–518, 2013.

Tande AJ, **Platz EA**, **Folsom AR**. The Metabolic Syndrome Is Associated with Reduced Risk of Prostate Cancer. *American Journal of Epidemiology* 164: 1094–1102, 2006.

Tang B, **Han C-T**, **Zhang G-M**, **Zhang C-Z**, **Yang W-Y**, **Shen Y**, **Vidal AC**, **Freedland SJ**, **Zhu Y**, **Ye D-W**. Waist-hip Ratio (WHR), a Better Predictor for Prostate Cancer than Body Mass Index (BMI): Results from a Chinese Hospital-based Biopsy Cohort. *Sci Rep* 7: 43551, 2017.

Tavani A, **Gallus S**, **Bosetti C**, **Tzonou A**, **Lagiou P**, **Negri E**, **Trichopoulos D**, **La Vecchia C**. Diabetes and the risk of prostate cancer. *Eur J Cancer Prev* 11: 125–128, 2002.

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.

Thapa D, **Ghosh R**. Chronic inflammatory mediators enhance prostate cancer development and progression. *Biochem Pharmacol* 94: 53–62, 2015.

Thompson D, **Karpe F**, **Lafontan M**, **Frayn K**. Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiol Rev* 92: 157–191, 2012.

Travis RC, **Key TJ**. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 5: 239–247, 2003.

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**, **Kiemeney L**, **Bueno-de-Mesquita HB**, **Bingham S**, **Khaw K-T**, **Tumino R**, **Sieri S**, **Vineis P**, **Palli D**, **Quirós JR**, **Ardanaz E**, **Chirlaque M-D**, **Larrañaga N**, **Gonzalez C**, **Sanchez M-J**, **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.

Tsuda H, **Naito A**, **Kim CK**, **Fukamachi K**, **Nomoto H**, **Moore MA**. Carcinogenesis and its modification by environmental endocrine disruptors: in vivo experimental and epidemiological findings. *Jpn J Clin Oncol* 33: 259–270, 2003.

Tsugane S, **Inoue M**. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. *Cancer Sci* 101: 1073–1079, 2010.

Tuohimaa P, **Tenkanen L**, **Syvala H**, **Lumme S**, **Hakulinen T**, **Dillner J**, **Hakama M**. Interaction of Factors Related to the Metabolic Syndrome and Vitamin D on Risk of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 16: 302–307, 2007.

Tuppin P, **Leboucher C**, **Peyre-Lanquar G**, **Lamy P-J**, **Gabach P**, **Rebillard X**. Analyse des prescriptions de PSA total et libre en France entre 2012 et 2014. *La Presse Médicale* 46: e237-47, 2017.

Turner EL, **Lane JA**, **Donovan JL**, **Davis MJ**, **Metcalfe C**, **Neal DE**, **Hamdy FC**, **Martin RM**. Association of diabetes mellitus with prostate cancer: Nested case-control study (Prostate testing for cancer and Treatment study). *International Journal of Cancer* 128: 440–446, 2011.

Usman MW, **Luo F**, **Cheng H**, **Zhao JJ**, **Liu P**. Chemopreventive effects of aspirin at a glance. *Biochim Biophys Acta* 1855: 254–263, 2015.

Vaiopoulos AG, **Marinou K**, **Christodoulides C**, **Koutsilieris M**. The role of adiponectin in human vascular physiology. *Int J Cardiol* 155: 188–193, 2012.

Valeri A, **Drelon E**, **Azzouzi R**, **Delannoy A**, **Teillac P**, **Fournier G**, **Mangin P**, **Berthon P**, **Cussenot O**. [Epidemiology of familial prostatic cancer: 4-year assessment of French studies]. *Prog Urol* 9: 672–679, 1999.

Van Maele-Fabry G, **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.

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

Van Maele-Fabry G, **Willems JL**. Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 77: 559–570, 2004.

Velicer CM, **Dublin S**, **White E**. Diabetes and the risk of prostate cancer: the role of diabetes treatment and complications. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 10: 46–51, 2007.

Venkatasubramanian PN, **Brendler CB**, **Plunkett BA**, **Crawford SE**, **Fitchev PS**, **Morgan G**, **Cornwell ML**, **McGuire MS**, **Wyrwicz AM**, **Doll JA**. Periprostatic adipose tissue from obese prostate cancer patients promotes tumor and endothelial cell proliferation: a functional and MR imaging pilot study. *Prostate* 74: 326–335, 2014.

Venza M, **Visalli M**, **Beninati C**, **De Gaetano GV**, **Teti D**, **Venza I**. Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Action in Melanoma. *Oxid Med Cell Longev* 2015: 481782, 2015.

Verdot C, **Torres M**, **Salanave B**, **Deschamps V**. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude ESTEBAN et évolution depuis 2006. *Bull Epidémiol Hebd* 234–41, 2017.

Vernay M, **Salanave B**, **de Peretti C**, **Druet C**, **Malon A**, **Deschamps V**, **Hercberg S**, **Castetbon K**. Metabolic syndrome and socioeconomic status in France: The French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007). *Int J Public Health* 58: 855–864, 2013.

Vidal AC, **Howard LE**, **Moreira DM**, **Castro-Santamaria R**, **Andriole GL**, **Freedland SJ**. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23: 2936–2942, 2014.

Villers A, **Rébillard X**, **Soulié M**, **Davin J-L**, **Coloby P**, **Moreau J-L**, **Mejean A**, **Irani J**, **Coulange C**, **Mangin P**, **French Association of Urology**. [Prostate cancer screening]. *Prog Urol* 13: 209–214, 2003.

Vona-Davis L, **Howard-McNatt M**, **Rose DP**. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev* 8: 395–408, 2007.

Wallner LP, **Morgenstern H**, **McGree ME**, **Jacobson DJ**, **St Sauver JL**, **Jacobsen SJ**, **Sarma AV**. The effects of metabolic conditions on prostate cancer incidence over 15 years of follow-up: results from the Olmsted County Study. *BJU Int* 107: 929–935, 2011.

Wallström P, **Bjartell A**, **Gullberg B**, **Olsson H**, **Wirfält E**. A prospective Swedish study on body size, body composition, diabetes, and prostate cancer risk. *Br J Cancer* 100: 1799–1805, 2009.

Wang K, **Chen X**, **Gerke TA**, **Bird VY**, **Ghayee HK**, **Prosperi M**. BMI trajectories and risk of overall and grade-specific prostate cancer: An observational cohort study among men seen for prostatic conditions. *Cancer Medicine* 7: 5272–5280, 2018.

Wang Y, **Liu X**, **Yan P**, **Tang J**, **Chen T**, **Sun Y**, **Zhou W**, **Bi Y**, **Zhang Z-J**. Effect of metformin on the risk of prostate cancer in patients with type 2 diabetes by considering different confounding factors: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev* 29: 42–52, 2020.

Wang Y, **Wang B**, **Yan S**, **Shen F**, **Cao H**, **Fan J**, **Zhang R**, **Gu J**. Type 2 diabetes and gender differences in liver cancer by considering different confounding factors: a meta-analysis of cohort studies. *Ann Epidemiol* 26: 764–772, 2016.

Waters KM, **Henderson BE**, **Stram DO**, **Wan P**, **Kolonel LN**, **Haiman CA**. Association of Diabetes With Prostate Cancer Risk in the Multiethnic Cohort. *American Journal of Epidemiology* 169: 937–945, 2009.

Watts EL, **Appleby PN**, **Perez-Cornago A**, **Bueno-de-Mesquita HB**, **Chan JM**, **Chen C**, **Cohn BA**, **Cook MB**, **Flicker L**, **Freedman ND**, **Giles GG**, **Giovannucci E**, **Gislefoss RE**, **Hankey GJ**, **Kaaks R**, **Knekt P**, **Kolonel LN**, **Kubo T**, **Le Marchand L**, **Luben RN**, **Luostarinen T**, **Männistö S**, **Metter EJ**, **Mikami K**, **Milne RL**, **Ozasa K**, **Platz EA**, **Quirós JR**, **Rissanen H**, **Sawada N**, **Stampfer M**, **Stanczyk FZ**, **Stattin P**, **Tamakoshi A**, **Tangen CM**, **Thompson IM**, **Tsilidis KK**, **Tsugane S**, **Ursin G**, **Vatten L**, **Weiss NS**, **Yeap BB**, **Allen NE**, **Key TJ**, **Travis RC**. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *European Urology* 74: 585–594, 2018.

Wekesa A, **Harrison M**, **Watson RW**. Physical activity and its mechanistic effects on prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 18: 197–207, 2015.

Welborn TA, **Dhaliwal SS**, **Bennett SA**. Waist-hip ratio is the dominant risk factor predicting cardiovascular death in Australia. *Med J Aust* 179: 580–585, 2003.

West DW, **Slattery ML**, **Robison LM**, **French TK**, **Mahoney AW**. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 2: 85–94, 1991.

Whittemore AS, **Kolonel LN**, **Wu AH**, **John EM**, **Gallagher RP**, **Howe GR**, **Burch JD**, **Hankin J**, **Dreon DM**, **West DW**. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 87: 652–661, 1995.

Wiklund F, **Lageros YT**, **Chang E**, **Bälter K**, **Johansson J-E**, **Adami H-O**, **Grönberg H**. Lifetime total physical activity and prostate cancer risk: a population-based case-control study in Sweden. *Eur J Epidemiol* 23: 739–46, 2008.

Williamson DF, **Madans J**, **Anda RF**, **Kleinman JC**, **Giovino GA**, **Byers T**. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 324: 739–745, 1991.

Woods JA. Exercise and resistance to neoplasia. *Can J Physiol Pharmacol* 76: 581–588, 1998.

Woolf CM. An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer* 13: 739–744, 1960.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report [Online]. https://www.wcrf.org/dietandcancer.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. WCRF/AICR, 2018b.

World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Geneva, Switzerland: WHO: 1999.

World Health Organization. *WHO STEPwise approach to surveillance (STEPS)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008a.

World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO Expert consultation [Online]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491_eng.pdf.

World Health Organization. *Rapport mondial sur le diabète*. Geneva, Switzerland: WHO: 2016.

World Health Organization. Obésité et surpoids [Online]. 2020.https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight [7 Apr. 2020].

Wright ME, **Chang S-C**, **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 G-F, **Zhang X-L**, **Luo Z-G**, **Yan J-J**, **Pan S-H**, **Ying X-R**, **Pan J-G**, **Zhang G-F**. Metformin therapy and prostate cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Exp Med* 8: 13089–13098, 2015.

Xiang Y, **Xiong H**, **Cui Z**, **Jiang S**, **Xia Q**, **Zhao Y**, **Li G**, **Jin X**. The association between metabolic syndrome and the risk of prostate cancer, high-grade prostate cancer, advanced prostate cancer, prostate cancer-specific mortality and biochemical recurrence. *J Exp Clin Cancer Res* 32: 9, 2013.

Xie B, **Zhang G**, **Wang X**, **Xu X**. Body mass index and incidence of nonaggressive and aggressive prostate cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget* 8: 97584–97592, 2017.

Xu H, **Jiang H**, **Ding G**, **Zhang H**, **Zhang L**, **Mao S**, **Ding Q**. Diabetes mellitus and prostate cancer risk of different grade or stage: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 99: 241–249, 2013a.

Xu J, **Lange EM**, **Lu L**, **Zheng SL**, **Wang Z**, **Thibodeau SN**, **Cannon-Albright LA**, **Teerlink CC**, **Camp NJ**, **Johnson AM**, **Zuhlke KA**, **Stanford JL**, **Ostrander EA**, **Wiley KE**, **Isaacs SD**, **Walsh PC**, **Maier C**, **Luedeke M**, **Vogel W**, **Schleutker J**, **Wahlfors T**, **Tammela T**, **Schaid D**, **McDonnell SK**, **DeRycke MS**, **Cancel-Tassin G**, **Cussenot O**, **Wiklund F**, **Grönberg H**, **Eeles R**, **Easton D**, **Kote-Jarai Z**, **Whittemore AS**, **Hsieh C-L**, **Giles GG**, **Hopper JL**, **Severi G**, **Catalona WJ**, **Mandal D**, **Ledet E**, **Foulkes WD**, **Hamel N**, **Mahle L**, **Moller P**, **Powell I**, **Bailey-Wilson JE**, **Carpten JD**, **Seminara D**, **Cooney KA**, **Isaacs WB**, **International Consortium for Prostate Cancer Genetics**. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet* 132: 5–14, 2013b.

Xu Y, **Huo R**, **Chen X**, **Yu X**. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 96: e8588, 2017.

Yoo S, **Oh S**, **Park J**, **Cho SY**, **Cho MC**, **Son H**, **Jeong H**. Effects of metabolic syndrome on the prevalence of prostate cancer: historical cohort study using the national health insurance service database. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 145: 775–780, 2019.

Yu H, **Harris RE**, **Gao YT**, **Gao R**, **Wynder EL**. 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 H, **Yin L**, **Jiang X**, **Sun X**, **Wu J**, **Tian H**, **Gao X**, **He X**. Effect of metformin on cancer risk and treatment outcome of prostate cancer: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *PLoS ONE* 9: e116327, 2014.

Zadra G, **Photopoulos C**, **Loda M**. The fat side of prostate cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1831: 1518–1532, 2013.

Zeegers MPA, **Dirx MJM**, **van den Brandt PA**. Physical activity and the risk of prostate cancer in the Netherlands cohort study, results after 9.3 years of follow-up. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 1490–5, 2005.

Zeleniuch-Jacquotte A, **Afanasyeva Y**, **Kaaks R**, **Rinaldi S**, **Scarmo S**, **Liu M**, **Arslan AA**, **Toniolo P**, **Shore RE**, **Koenig KL**. Premenopausal serum androgens and breast cancer risk: a nested case-control study. *Breast Cancer Res* 14: R32, 2012.

Zhang D, **Li N**, **Xi Y**, **Zhao Y**, **Wang T**. Diabetes mellitus and risk of ovarian cancer. A systematic review and meta-analysis of 15 cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract* 130: 43–52, 2017.

Zhang F, **Yang Y**, **Skrip L**, **Hu D**, **Wang Y**, **Wong C**, **Qiu J**, **Lei H**. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: an updated meta-analysis based on 12 case-control and 25 cohort studies. *Acta Diabetol* 49 Suppl 1: S235-246, 2012.

Zhang J-J, **Jia J-P**, **Shao Q**, **Wang Y-K**. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer in China: A meta-analysis based on 26 case-control studies. *Prim Care Diabetes* 13: 276–282, 2019.

Zhang J-Q, **Geng H**, **Ma M**, **Nan X-Y**, **Sheng B-W**. Metabolic Syndrome Components are Associated with Increased Prostate Cancer Risk. *Medical Science Monitor* 21: 2387–2396, 2015.

Zhang P, **Li H**, **Tan X**, **Chen L**, **Wang S**. Association of metformin use with cancer incidence and mortality: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology* 37: 207–218, 2013.

Zhang PL, **Rosen S**, **Veeramachaneni R**, **Kao J**, **DeWolf WC**, **Bubley G**. Association between prostate cancer and serum testosterone levels. *Prostate* 53: 179–82, 2002.

Zhao J, **Stockwell T**, **Roemer A**, **Chikritzhs T**. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 16: 845, 2016.

Zheng H, **Tumin D**, **Qian Z**. Obesity and mortality risk: new findings from body mass index trajectories. *Am J Epidemiol* 178: 1591–1599, 2013.

Zhou CK, **Daugherty SE**, **Liao LM**, **Freedman ND**, **Abnet CC**, **Pfeiffer R**, **Cook MB**. Do Aspirin and Other NSAIDs Confer a Survival Benefit in Men Diagnosed with Prostate Cancer? A Pooled Analysis of NIH-AARP and PLCO Cohorts. *Cancer Prev Res (Phila)* 10: 410–420, 2017.

Zhou CK, **Pfeiffer RM**, **Cleary SD**, **Hoffman HJ**, **Levine PH**, **Chu LW**, **Hsing AW**, **Cook MB**. Relationship between male pattern baldness and the risk of aggressive prostate cancer: an analysis of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Clin Oncol* 33: 419–425, 2015.

Zhu Y, **Han C-T**, **Zhang G-M**, **Liu F**, **Ding Q**, **Xu J-F**, **Vidal AC**, **Freedland SJ**, **Ng C-F**, **Ye D-W**. Effect of Body mass index on the performance characteristics of PSA-related markers to detect prostate cancer. *Scientific Reports* 6, 2016.

Zuccolo L, **Harris R**, **Gunnell D**, **Oliver S**, **Lane JA**, **Davis M**, **Donovan J**, **Neal D**, **Hamdy F**, **Beynon R**, **Savovic J**, **Martin RM**. Height and prostate cancer risk: a large nested case-control study (ProtecT) and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 2325–2336, 2008.

ANNEXES

Annexe 1 : Tableaux supplémentaires

Tableau Annexe 1. Description des études de cohorte sur l'association entre facteurs anthropométriques mesurant l'obésité abdominale et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Giovannucci, 1997, Etats-Unis	Etude de cohorte, Professionnels de santé	1 369 cas	Mesuré par le participant	Age et taille	Tour de taille	Quintiles Q1 : ≤ 87,0 cm (référence) Q5 : > 101,6	Pour l'ensemble des cancers : Q5 *vs* Q1 : RR=0,99 [0,78-1,26] Pour les cancers avancés : Q5 *vs* Q1 : RR=1,12 [0,73-1,71] Pour les cancers métastatiques : Q5 *vs* Q1 : RR=0,87 [0,47-1,63]
					Rapport taille/hanche	Quintiles Q1 : ≤ 0,89 (référence) Q5 : ≥ 0,98	Pour l'ensemble des cancers : Q5 *vs* Q1 : RR=0,96 [0,77-1,20] Pour les cancers avancés : Q5 *vs* Q1 : RR=1,05 [0,71-1,56] Pour les cancers métastatiques : Q5 *vs* Q1 : RR=1,58 [0,87-2,89]
Lee, 2001, Etats-Unis	Etude de cohorte	439 cas	Mesuré par le participant	Age, statut tabagique, apport en alcool et antécédents paternels de cancer de la prostate	Tour de taille	(1) ≤ 86,4 cm (référence) (4) > 96,5	(4) *vs* (1) : RR=1,19 [0,85-1,65]
MacInnis, 2003, Australie	Etude de cohorte	477 cas	Mesuré par du personnel formé	Age, pays de naissance et niveau d'éducation	Tour de taille	Augmentation de 10 cm	RR=1,06 [0,97-1,16] pour l'ensemble des cancers RR=1,29 [1,04-1,60] pour les cancers de haut grade
					Rapport taille/hanche	Augmentation de 0,1 unité	RR=1,00 [0,86-1,16] pour l'ensemble des cancers RR=1,17 [0,82-1,68] pour les cancers de haut grade
Hubbard, 2004, Etats-Unis	Etude de cohorte	87 cas	Mesuré par du personnel formé	Age, statut tabagique et insuline à jeun	Tour de taille	Quartiles Q1 : < 83,0 cm (référence) Q4 : ≥ 96,5	Q4 *vs* Q1 : RR=1,32 [0,65-2,66]
					Rapport taille/hanche	Quartiles Q1 : < 0,87 (référence) Q4 : ≥ 0,95	Q4 *vs* Q1 : RR=2,06 [0,91-4,68]

Tableau Annexe 1 (suite). Description des études de cohorte sur l'association entre facteurs anthropométriques mesurant l'obésité abdominale et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Pischon, 2008, Europe (Danemark, Allemagne, Grèce, Italie, Pays-Bas, Espagne, Suède et Royaume-Uni)	Etude de cohorte	1 490 cas	Mesuré par du personnel formé	Age, statut tabagique, niveau d'éducation, consommation d'alcool, activité physique, poids, IMC	Tour de taille	Quintiles Q1 : < 86,0 cm (référence) Q5 : ≥ 103,0	Pour l'ensemble des cancers : Q5 *vs* Q1 : RR=0,99 [0,86-1,14] Pour les cancers de haut grade : Q5 *vs* Q1 : RR=1,23 [0,92-1,63]
						Augmentation de 5 cm	Pour l'ensemble des cancers : RR=1,00 [0,97-1,02] Pour les cancers de haut grade : RR=1,03 [0,99-1,08]
					Rapport taille/hanche	Quintiles Q1 : < 0,887 (référence) Q5 : ≥ 0,990	Pour l'ensemble des cancers : Q5 *vs* Q1 : RR=1,01 [0,88-1,15] Pour les cancers de haut grade : Q5 *vs* Q1 : RR=1,03 [0,78-1,35]
						Augmentation de 0,1 unité	Pour l'ensemble des cancers : RR=1,02 [0,95-1,10] Pour les cancers de haut grade : RR=1,11 [0,97-1,28]
Martin, 2009, Norvège	Etude de cohorte	687 cas	Mesuré par du personnel formé	Age, taille, statut tabagique, statut marital, niveau d'éducation et activité physique	Tour de taille	Quartiles Q1 : < 87 cm (référence) Q4 : ≥ 98	Q4 *vs* Q1 : HR=1,05 [0,83-1,32]
						Augmentation de 1 écart-type (9,4 cm)	HR=0,99 [0,92-1,08]
					Rapport taille/hanche	Quartiles Q1 : <0,87 (référence) Q4 : ≥ 0,94	Q4 *vs* Q1 : HR=1,02 [0,80-1,31]
						Augmentation de 1 écart-type (0,06 unité)	HR=0,99 [0,92-1,07]

Tableau Annexe 1 (suite). Description des études de cohorte sur l'association entre facteurs anthropométriques mesurant l'obésité abdominale et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Wallström, 2009, Suède	Etude de cohorte	817 cas	Mesuré par du personnel formé	Age, statut de cohabitation, indice socio-économique, habitudes d'alcool, pourcentage de graisse corporelle, antécédents de tabagisme, pays de naissance, apport total de calcium, apport alimentaire en acide eicosapentaénoïque et en acide docosahexaénoïque, consommation de fruits, de légumes et de viande rouge.	Tour de taille	Quintiles Q1 : ≤ 85 cm (référence) Q5 : ≥ 102	Pour l'ensemble des cancers : Q5 *vs* Q1 : HR=1,04 [0,83-1,30] Pour les cancers agressifs : Q5 *vs* Q1 : HR=0,96 [0,67-1,38]
					Rapport taille/hanche	Quintiles Q1 : ≤ 0,90 (référence) Q5 : ≥ 0,99	Pour l'ensemble des cancers : Q5 *vs* Q1 : HR=1,08 [0,87-1,35] Pour les cancers agressifs : Q5 *vs* Q1 : HR=0,94 [0,64-1,38]
Su, 2011, Etats-Unis	Etude de cohorte	2 131 cas agressifs dont 1 083 Caucasiens et 1 049 Afro-Américains	Mesuré par du personnel formé	Age, niveau d'éducation, site d'étude, statut tabagique, antécédents familiaux de cancer de la prostate au premier degré, antécédents de dépistage du cancer de la prostate, fréquence de dépistage PSA, si le traitement du cancer de la prostate avait commencé au moment de l'entretien et indice de comorbidité de Charlson. Les analyses sur l'ensemble de la population étaient également ajustées sur l'origine ethnique.	Rapport taille/hanches	Tertiles T1 : < 0,90 (référence) T3 : > 0,98	Pour les cancers agressifs : Chez les Caucasiens : T3 *vs* T1 : OR=2,03 [1,10-3,74] Chez les Afro-Américains : T3 *vs* T1 : OR=1,18 [0,76-1,83] Chez l'ensemble de la population : T3 *vs* T1 : OR=1,42 [1,00-2,00]
Møller, 2015, Danemark	Etude de cohorte	1 813 cas	Mesuré par du personnel formé		Tour de taille	Quartiles Q1 : ≤ 89,0 cm (référence) Q4 : ≥ 102	Pour l'ensemble des cancers : Q4 *vs* Q1 : HR=0,90 [0,79-1,02] Pour les cancers de stades 3 et 4 : Q4 *vs* Q1 : HR=1,23 [0,98-1,55]

Tableau Annexe 1 (suite). Description des études de cohorte sur l'association entre facteurs anthropométriques mesurant l'obésité abdominale et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Perez-Cornago, 2017, Europe	Etude de cohorte	7 024 cas	Mesuré par du personnel formé, sauf à Oxford	Centre, âge, niveau d'éducation, statut tabagique, état marital, diabète et activité physique	Tour de taille	Quintiles Q1 : < 86 cm (référence) Q5 : > 103,0	Pour l'ensemble des cancers : Q5 *vs* Q1 : HR=0,92 [0,84-1,00] Pour les cancers de haut grade : Q5 *vs* Q1 : HR=1,43 [1,07-1,92]
						Augmentation de 10 cm	HR=0,97 [0,94-1,00] pour l'ensemble des cancers HR=1,13 [1,03-1,25] pour les cancers de haut grade
					Rapport taille/hanche	Quintiles Q1 : < 0,93 (référence) Q5 : ≥ 1,00	Pour l'ensemble des cancers : Q5 *vs* Q1 : HR=0,97 [0,89-1,06] Pour les cancers de haut grade : Q5 *vs* Q1 : HR=1,46 [1,09-1,94]
						Augmentation de 0,1 unité	HR=0,98 [0,93-1,03] pour l'ensemble des cancers HR=1,25 [1,06-1,47] pour les cancers de haut grade
Stevens, 2017, Etats-Unis	Etude de cohorte	5 711 cas	Mesuré par les participants	Age, race, antécédents familiaux de cancer de la prostate, antécédents de test PSA, antécédents de diabète, activité physique, apport énergétique, éducation et consommation d'alcool.	Tour de taille	Quintiles Q1 : < 90,8 cm (référence) Q5 : ≥ 106,7	Pour l'ensemble des cancers : Q5 *vs* Q1 : RR=0,93 [0,86-1,01] Pour les cancers de haut grade : Q5 *vs* Q1 : RR=1,16 [0,94-1,44]
						Augmentation de 10 cm	RR=0,97 [0,95-1,00] pour l'ensemble des cancers RR=1,06 [0,98-1,14] pour les cancers de haut grade

HR : Rapport de risques. IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes. RR : Risque relatif

Tableau Annexe 2. Description des études cas-témoins sur l'association entre facteurs anthropométriques mesurant l'obésité abdominale et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Demark-Wahnefried, 1997, Etats-Unis	Etude cas-témoins	159 cas 156 témoins	Mesuré par du personnel formé	Age et origine ethnique	Tour de taille	Augmentation de 1 intervalle interquartiles (12,5 cm)	OR=0,91 [0,70-1,19] pour les cancers localisés
					Rapport taille/hanche	Augmentation de 1 intervalle interquartiles (0,07 unité)	OR=0,95 [0,70-1,28] pour les cancers localisés
Hsing, 2000, Chine	Etude cas-témoins	238 cas 471 témoins	Mesuré par du personnel formé	Age, niveau d'éducation, statut marital, apport total en calories	Tour de taille	Quartiles Q1 : < 75 cm (référence) Q4 : ≥ 89,4	Pour l'ensemble des cancers : Q4 *vs* Q1 : OR=0,89 [0,55-1,44] Pour les cancers avancés : Q4 *vs* Q1 : OR=0,58 [0,33-1,03]
					Rapport taille/hanche	Quartiles Q1 : < 0,86 (référence) Q4 : ≥ 0,93	Pour l'ensemble des cancers : Q4 *vs* Q1 : OR=2,71 [1,66-4,41] Pour les cancers avancés : Q4 *vs* Q1 : OR=2,09 [1,18-3,70]
Friedenreich, 2004, Canada	Etude cas-témoins	988 cas 1 063 témoins	Mesuré par du personnel formé	Age, région de résidence, antécédents familiaux de cancer de la prostate, consommation d'alcool totale, niveau d'éducation, fréquences des touchers rectaux et des tests PSA, activité physique	Tour de taille	Quartiles Q1 : < 92 cm (référence) Q4 : ≥ 106,5	Stade 2 et plus : Q4 *vs* Q1 : OR=1,12 [0,86-1,45]
					Rapport taille/hanche	Quartiles Q1 : < 0,91 (référence) Q4 : ≥ 1,01	Stade 2 et plus : Q4 *vs* Q1 : OR=1,12 [0,85-1,47]
Dal Maso, 2004, Italie	Etude cas-témoins	1 294 cas 1 451 témoins	Mesuré par du personnel formé	Age, centre d'étude, niveau d'éducation, activité physique et antécédents familiaux de cancer de la prostate	Rapport taille/hanche	Quartiles Q1 : < 0,93 (référence) Q4 : ≥ 0,99	Q4 *vs* Q1 : OR=0,95 [0,73-1,24]
Baillargeon, 2006, Etats-Unis	Etude cas-témoins nichée dans une cohorte	125 cas 125 témoins	Mesuré par du personnel formé	Age et origine ethnique	Tour de taille	Tertiles : bornes non précisées	Pour l'ensemble des cancers : T3 *vs* T1 : OR=0,56 [0,24-1,27] Pour les cancers de haut grade (comparaison avec bas grade) : T3 *vs* T1 : OR=1,71 [0,53-4,63]

Tableau Annexe 2 (suite). Description des études cas-témoins sur l'association entre facteurs anthropométriques mesurant l'obésité abdominale et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Gong, 2006, Etats-Unis	Etude cas-témoins à partir des données d'un essai randomisé	1 936 cas 8 322 témoins	Mesuré par du personnel formé	Age, origine ethnique, bras de traitement, diabète et antécédents familiaux de cancer de la prostate	Tour de taille	Quartiles Q1 : < 95 cm (référence) Q4 : ≥ 108	Pour l'ensemble des cancers : Q4 *vs* Q1 : OR=0,93 [0,81-1,18] Pour les cancers de haut grade : Q4 *vs* Q1 : OR=1,27 [0,98-1,63]
					Rapport taille/hanche	Quartiles Q1 : < 0,90 Q4 : ≥ 1,00	Pour l'ensemble des cancers : Q4 *vs* Q1 : OR=0,98 [0,80-1,22] Pour les cancers de haut grade : Q4 *vs* Q1 : OR=1,11 [0,76-1,64]
Dimitropoulou 2011, Royaume-Uni	Etude cas-témoins nichée dans un essai contrôlé randomisé	960 cas et 4 156 témoins pour l'étude du tour de taille 948 cas et 4 069 témoins pour l'étude du rapport taille/hanches	Mesuré par le participant	Age, centre, antécédents familiaux de cancer de la prostate	Tour de taille	Tertiles T1 : ≤ 91,4 cm (référence) T3 : > 99,1	Pour l'ensemble des cancers : T3 *vs* T1 : OR = 0,94 [0,80-1,12] Pour les cancers de haut grade : T3 *vs* T1 : OR = 0,96 [0,51-1,80]
					Rapport taille/hanches	Tertiles T1 : ≤ 0,908 (référence) T3 : > 0,952	Pour l'ensemble des cancers : T3 *vs* T1 : OR = 0,93 [0,77-1,11] Pour les cancers de haut grade : T3 *vs* T1 : OR = 0,64 [0,33-1,23]
Nemesure, 2012, Barbade	Etude cas-témoins	963 cas 941 témoins	Mesuré par du personnel formé	Age, IMC, antécédents familiaux, statut marital, religion, métier, statut tabagique	Tour de taille	Quartiles Q1 : < 84 cm Q4 : ≥ 99	Pour l'ensemble des cancers : Q4 *vs* Q1 : OR=1,84 [1,19-2,85] Pour les cancers de haut grade : Q4 *vs* Q1 : OR=1,53 [0,86-2,71]
					Rapport taille/hanches	Quartiles Q1 : < 0,87 Q4 : ≥ 0,96	Pour l'ensemble des cancers : Q4 *vs* Q1 : OR=2,11 [1,54-2,88] Pour les cancers de haut grade : Q4 *vs* Q1 : OR=2,11 [1,42-3,14]

Tableau Annexe 2 (suite). Description des études cas-témoins sur l'association entre facteurs anthropométriques mesurant l'obésité abdominale et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Boehm, 2015, Canada	Etude cas-témoins	1 921 cas 1 982 témoins	Mesuré par du personnel formé	Age, antécédents familiaux de cancer de la prostate, origine ethnique, nombre de visites médicales par an et nombre de mesures de PSA dans les 5 ans précédant la date index	Tour de taille	≥ 102 cm *vs* < 102 cm	OR=1,03 [0,89-1,19] pour l'ensemble des cancers OR=1,17 [0,99-1,38] pour les cancers de haut grade
					Rapport taille/hanches	> 1,0 *vs* ≤ 1,0	OR=1,03 [0,89-1,19] pour l'ensemble des cancers OR=1,09 [0,92-1,28] pour les cancers de haut grade
Pichardo, 2018, Etats-Unis	Etude cas-témoins	798 cas 1 008 témoins	Mesuré par du personnel formé	Age, éducation, diabète, antécédents familiaux de cancer de la prostate, statut tabagique	Tour de taille	Catégories OMS (1) ≤ 94 cm (référence) (3) > 102	Chez les Afro-Américains : Pour les cancers de haut grade : (3) *vs* (1) : OR=0,60 [0,29-1,23] Chez les Euro-Américains : Pour les cancers de haut grade : (3) *vs* (1) : OR=0,73 [0,40-1,33]
					Rapport taille/hanches	Tertiles T1 : < 0,92 (référence) T3 : > 0,98	Chez les Afro-Américains : Pour les cancers de haut grade : T3 *vs* T1 : OR=0,81 [0,41-1,57] Chez les Euro-Américains : Pour les cancers de haut grade : T3 *vs* T1 : OR=1,53 [0,74-3,14]

IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes.

Tableau Annexe 3. Description des études de cohorte sur l'association entre un gain de poids à l'âge adulte ou l'IMC à différents âges et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Giovannucci, 1997, Etats-Unis	Etude de cohorte, Professionnels de santé	1 369 cas	Déclaré par le participant	Age, taille et IMC en 1986	IMC à 21 ans	(1) < 20 kg/m² (référence) (6) ≥ 26	Pour l'ensemble des cancers : (6) *vs* (1) : RR=0,87 [0,67-1,12] Pour les cancers avancés : (6) *vs* (1) : RR=0,53 [0,33-0,86]
Cerhan, 1997, Etats-Unis	Etude de cohorte	71 cas	Déclaré par le participant	Age	IMC à 25 ans	Quartiles Q1 : < 20,9 kg/m² (référence) Q4 : > 24,4	Q4 *vs* Q1 : RR=1,4 [0,7-2,8]
					IMC à 50 ans	Quartiles Q1 : < 22,9 kg/m² (référence) Q4 : > 27,1	Q4 *vs* Q1 : RR=1,3 [0,7-2,6]
					Variation de l'IMC entre 25 ans et l'inclusion	(1) Variation < 5 % ou perte (référence) (2) Gain 5-20 % (3) Gain > 20 %	(2) *vs* (1) : RR=0,7 [0,4-1,3] (3) *vs* (1) : RR=0,7 [0,4-1,4]
					Variation de l'IMC entre 50 ans et l'inclusion	(1) Perte > 10 % (2) Perte 5-10 % (3) Stable ± 5 % (référence) (4) Gain 5-10 % (5) Gain > 10 %	(1) *vs* (3) : RR=0,4 [0,1-1,4] (2) *vs* (3) : RR=0,7 [0,3-1,7] (4) *vs* (3) : RR=1,2 [0,6-2,3] (5) *vs* (3) : RR=1,3 [0,7-2,2]
Putnam, 2000, Etats-Unis	Etude de cohorte	101 cas	Déclaré par le participant	Age	Variation entre l'IMC à 20 ans et l'IMC le plus récent	(1) Perte > 5,0 % (2) Stable ± 5,0 % (référence) (3) Gain 5,1-10,0 % (4) Gain 10,1-15,0 % (5) Gain > 15,0 %	(1) *vs* (2) : RR=0,2 [0,02-1,5] (3) *vs* (2) : RR=1,3 [0,6-2,7] (4) *vs* (2) : RR=1,0 [0,5-1,9] (5) *vs* (2) : RR=1,3 [0,8-2,2]

Tableau Annexe 3 (suite). Description des études de cohorte sur l'association entre un gain de poids à l'âge adulte ou l'IMC à différents âges et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Schuurman, 2000, Pays-Bas	Etude de cohorte	704 cas	Déclaré par le participant	Age, antécédents familiaux de cancer de la prostate, statut socioéconomique	IMC à 20 ans	(1) < 19 kg/m² (référence) (5) ≥ 25	(5) *vs* (1) : RR=1,33 [0,81-2,19]
						Augmentation de 2 kg/m²	Pour l'ensemble des cancers : RR=1,08 [0,99-1,18] Pour les cancers avancés : RR=1,03 [0,91-1,18]
					Variation d'IMC entre 20 ans et l'inclusion	(1) Perte (2) Gain 0-1,9 kg/m² (référence) (3) Gain 2-3,9 (4) Gain 4-5,9 (5) Gain 6-7,9 (6) Gain ≥ 8	(1) *vs* (2) : RR=1,19 [0,74-1,90] (3) *vs* (2) : RR=1,32 [0,98-1,79] (4) *vs* (2) : RR=1,04 [0,74-1,47] (5) *vs* (2) : RR=0,83 [0,53-1,31] (6) *vs* (2) : RR=0,67 [0,36-1,23]
						Augmentation de 2 kg/m²	Pour l'ensemble des cancers : RR=0,93 [0,84-1,03] Pour les cancers avancés : RR=0,93 [0,80-1,08]
Jonsson, 2003, Suède	Etude de cohorte	666 cas	Déclaré par le participant	Age et IMC à l'inclusion	IMC à 25 ans	(1) 18,50-24,99 (référence) (2) ≥ 25,00	(2) *vs* (1) : RR=1,0 [0,7-1,3]
					IMC à 40 ans	(1) 18,50-24,99 (référence) (3) ≥ 30,00	(3) *vs* (1) : RR=0,9 [0,5-1,6]
					Variation de poids entre 25 ans et l'inclusion	(1) < 0 kg (2) 0-5 (référence) (3) 6-10 (4) 11-20 (5) ≥ 21	(1) *vs* (2) : RR=0,9 [0,7-1,2] (3) *vs* (2) : RR=1,0 [0,8-1,3] (4) *vs* (2) : RR=0,9 [0,7-1,2] (5) *vs* (2) : RR=1,1 [0,7-1,8]

Tableau Annexe 3 (suite). Description des études de cohorte sur l'association entre un gain de poids à l'âge adulte ou l'IMC à différents âges et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Littman, 2007, Etats-Unis	Etude de cohorte	832 cas	Déclaré par le participant	Age, origine ethnique et nombre de proches ayant un cancer de la prostate	IMC à 18 ans	(1) < 21,5 kg/m² (référence) (3) ≥ 25	Pour l'ensemble des cancers : (3) *vs* (1) : HR=1,1 [0,89-1,4] Pour les cancers agressifs : (3) *vs* (1) : HR=1,3 [0,94-1,7]
					IMC à 30 ans	(1) < 25 kg/m² (référence) (3) ≥ 30	Pour l'ensemble des cancers : (3) *vs* (1) : HR=0,86 [0,58-1,3] Pour les cancers agressifs : (3) *vs* (1) : HR=1,2 [0,71-2,0]
					IMC à 45 ans	(1) < 25 kg/m² (référence) (3) ≥ 30	Pour l'ensemble des cancers : (3) *vs* (1) : HR=0,84 [0,64-1,1] Pour les cancers agressifs : (3) *vs* (1) : HR=1,1 [0,73-1,5]
					Variation de poids entre 18 ans et l'inclusion	(1) Perte ≥ 4,5 kg (2) Stable ± 4,5 (référence) (3) Gain 4,5-13,2 (4) Gain > 13,2	Pour l'ensemble des cancers : (1) *vs* (2) : HR=0,59 [0,34-1,0] (3) *vs* (2) : HR=0,83 [0,64-1,1] (4) *vs* (2) : HR=0,77 [0,59-1,0] Pour les cancers agressifs : (1) *vs* (2) : HR=1,2 [0,59-2,3] (3) *vs* (2) : HR=0,91 [0,60-1,4] (4) *vs* (2) : HR=0,94 [0,61-1,5]

Tableau Annexe 3 (suite). Description des études de cohorte sur l'association entre un gain de poids à l'âge adulte ou l'IMC à différents âges et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Rapp, 2007, Autriche	Etude de cohorte	796 cas	Mesuré par du personnel formé	Age, statut tabagique, glycémie, groupe professionnel et IMC à l'inclusion	Variation de poids sur une période allant de 5 à 9 ans selon les participants	(1) < -0,1 kg/m²/an (2) -0,1-<0,1 (référence) (3) 0,1-<0,3 (4) 0,3-<0,5 (5) ≥ 0,5	(1) *vs* (2) : HR=0,96 [0,79-1,16] (3) *vs* (2) : HR=1,00 [0,85-1,19] (4) *vs* (2) : HR=1,01 [0,78-1,31] (5) *vs* (2) : HR=0,43 [0,24-0,76]
Rodriguez, 2007, Etats-Unis	Etude de cohorte	5 252 cas	Déclaré par le participant	Age au moment de l'entretien, origine ethnique, niveau d'éducation, antécédents familiaux de cancer de la prostate, apport calorique total, statut tabagique, antécédents de test PSA, antécédents de diabète, activité physique et IMC en 1982	Variation de poids entre 1982 et 1992	(1) Perte ≥ 9,5 kg (2) Perte 5,0-9,5 (3) Perte 2,3-5,0 (4) Stable ± 2,3 (référence) (5) Gain 2,3-5,0 (6) Gain 5,0-9,5 (7) Gain ≥ 9,5	Pour l'ensemble des cancers : (1) *vs* (4) : RR=0,84 [0,69-1,02] (2) *vs* (4) : RR=0,84 [0,75-0,95] (3) *vs* (4) : RR=0,98 [0,89-1,08] (5) *vs* (4) : RR=0,98 [0,90-1,06] (6) *vs* (4) : RR=0,97 [0,89-1,05] (7) *vs* (4) : RR=0,89 [0,79-1,00] Pour les cancers de haut grade : (1+2) *vs* (4) : RR=0,55 [0,40-0,75] (3) *vs* (4) : RR=0,85 [0,65-1,10] (5) *vs* (4) : RR=0,84 [0,67-1,07] (6+7) *vs* (4) : RR=0,88 [0,71-1,08]

Tableau Annexe 3 (suite). Description des études de cohorte sur l'association entre un gain de poids à l'âge adulte ou l'IMC à différents âges et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Wright, 2007, Etats-Unis	Etude de cohorte	9 986 cas	Déclaré par le participant	Origine ethnique, statut tabagique, niveau d'éducation, antécédents personnels de diabète et antécédents familiaux de cancer de la prostate	IMC à 18 ans	(1) 18,5-20,9 (référence) (4) ≥ 25	Pour l'ensemble des cancers : (4) *vs* (1) : RR=0,93 [0,84-1,02] Pour les cancers avancés : (4) *vs* (1) : RR=1,15 [0,90-1,47]
					Variation de poids de l'âge de 18 ans à l'inclusion	(1) Perte > 4 kg (2) Stable ± 4 (référence) (3) Gain 4-9,9 (4) Gain 10-19,9 (5) Gain 20-29,9 (6) Gain 30-39,9 (7) Gain ≥ 40	Pour l'ensemble des cancers : (1) *vs* (2) : RR=1,00 [0,83-1,19] (3) *vs* (2) : RR=1,04 [0,93-1,17] (4) *vs* (2) : RR=1,12 [1,00-1,24] (5) *vs* (2) : RR=1,12 [1,00-1,26] (6) *vs* (2) : RR=0,99 [0,87-1,14] (7) *vs* (2) : RR=1,03 [0,88-1,20] Pour les cancers avancés : (1) *vs* (2) : RR=0,81 [0,50-1,31] (3) *vs* (2) : RR=0,92 [0,68-1,24] (4) *vs* (2) : RR=1,03 [0,78-1,35] (5) *vs* (2) : RR=1,03 [0,77-1,39] (6) *vs* (2) : RR=1,08 [0,76-1,53] (7) *vs* (2) : RR=0,99 [0,65-1,51]

Tableau Annexe 3 (suite). Description des études de cohorte sur l'association entre un gain de poids à l'âge adulte ou l'IMC à différents âges et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Hernandez, 2009, Etats-Unis	Etude de cohorte	5 554 cas	Déclaré par le participant	Age à l'entrée dans la cohorte, origine ethnique, statut marital, antécédents de cancer de la prostate chez proche, lieu de naissance, niveau d'éducation et statut tabagique	IMC à 21 ans	(1) 18,5-24,9 (référence) (2) ≥ 25	Pour l'ensemble des cancers : (2) *vs* (1) : RR=0,91 [0,83-0,99] Pour les cancers de haut grade : (2) *vs* (1) : RR=0,97 [0,82-1,15]
					Variation de poids absolue depuis l'âge de 21 ans	(1) < 4,5 kg (référence) (2) 4,5-11 (3) 11-18 (4) ≥ 18	Pour l'ensemble des cancers : (2) *vs* (1) : RR=1,06 [0,98-1,15] (3) *vs* (1) : RR=1,06 [0,97-1,15] (4) *vs* (1) : RR=1,03 [0,94-1,12] Pour les cancers de haut grade : (2) *vs* (1) : RR=1,14 [0,97-1,33] (3) *vs* (1) : RR=1,19 [1,01-1,41] (4) *vs* (1) : RR=1,15 [0,97-1,36]
					Variation de poids relative depuis l'âge de 21 ans	(1) < 7 % (référence) (2) 7-15 % (3) 16-27 % (4) ≥ 28 %	Pour l'ensemble des cancers : (2) *vs* (1) : RR=1,03 [0,95-1,12] (3) *vs* (1) : RR=1,02 [0,94-1,11] (4) *vs* (1) : RR=1,02 [0,93-1,11] Pour les cancers de haut grade : (2) *vs* (1) : RR=1,10 [0,95-1,29] (3) *vs* (1) : RR=1,07 [0,91-1,25] (4) *vs* (1) : RR=1,18 [1,00-1,39]

Tableau Annexe 3 (suite). Description des études de cohorte sur l'association entre un gain de poids à l'âge adulte ou l'IMC à différents âges et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Chamberlain, 2011, Norvège	Etude de cohorte	649 cas	Mesuré par du personnel formé	Statut marital, niveau d'éducation, historique tabagique, taille et activité physique	Variation de poids entre 1984-1986 et 1995-1997	(1) < -2 kg (2) -2 à 2 (référence) (3) 2 à 6 (4) > 6	Pour l'ensemble des cancers : (1) *vs* (2) : HR=1,06 [0,81-1,37] (3) *vs* (2) : HR=1,10 [0,87-1,38] (4) *vs* (2) : HR=1,02 [0,78-1,33] Pour les cancers avancés : (1) *vs* (2) : HR=1,06 [0,59-1,91] (3) *vs* (2) : HR=1,33 [0,69-1,91] (4) *vs* (2) : HR=0,74 [0,39-1,40]
						Augmentation de 1 écart-type (6,2 kg)	HR=0,98 [0,87-1,10] pour l'ensemble des cancers HR=0,86 [0,66-1,11] pour les cancers avancés
Discacciati, 2011, Suède	Etude de cohorte	2 336 cas	Déclaré par le participant	IMC à 30 ans, âge à l'inclusion, apport énergétique total, activité physique totale, années d'études, statut tabagique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et antécédents personnels de diabète	IMC à 30 ans	(1) 21-22,9 (référence) (5) ≥ 30	Pour les cancers avancés : (5) *vs* (1) : RR=0,71 [0,41-1,23]
						Augmentation de 5 kg/m²	RR=0,88 [0,71-1,08] pour les cancers avancés

Tableau Annexe 3 (suite). Description des études de cohorte sur l'association entre un gain de poids à l'âge adulte ou l'IMC à différents âges et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Bassett, 2012, Australie	Etude de cohorte	1 374 cas	Déclaré par le participant	Age, pays de naissance et niveau d'éducation	IMC à 18 ans	(1) 18,5-<23 (référence) (3) ≥ 25	Pour l'ensemble des cancers : (3) *vs* (1) : HR=1,04 [0,90-1,20] Pour les cancers agressifs : (3) *vs* (1) : HR=1,12 [0,86-1,44]
						Augmentation de 5 kg/m²	HR=1,01 [0,90-1,15] pour l'ensemble des cancers HR=1,15 [0,92-1,43] pour les cancers agressifs
					Variation de poids de l'âge de 18 ans à l'inclusion	(1) < 5 kg (référence) (2) 5-<10 (3) 10-<20 (4) ≥ 20	Pour l'ensemble des cancers : (2) *vs* (1) : HR=1,22 [1,03-1,45] (3) *vs* (1) : HR=1,24 [1,06-1,44] (4) *vs* (1) : HR=1,11 [0,93-1,32] Pour les cancers agressifs : (2) *vs* (1) : HR=1,16 [0,85-1,58] (3) *vs* (1) : HR=1,03 [0,78-1,36] (4) *vs* (1) : HR=1,37 [1,02 -1,83]
						Augmentation de 5 kg/m²	HR=1,01 [0,98-1,05] pour l'ensemble des cancers HR=1,06 [1,00-1,12] pour les cancers agressifs
Möller, 2016, Etats-Unis	Etude de cohorte, Professionnels de santé	6 183 cas	Déclaré par le participant	Age, origine ethnique, activité physique, apport énergétique, statut tabagique, diabète, antécédents familiaux de cancer de la prostate, tests PSA et fréquence du dépistage par PSA	IMC à 21 ans	(1) 20-21,9 (référence) (4) ≥ 26	Pour l'ensemble des cancers : (4) *vs* (1) : RR=0,89 [0,80-0,98] Pour les cancers de Gleason 8-10 : (4) *vs* (1) : RR=1,10 [0,83-1,45]
						Augmentation de 5 kg/m²	RR=0,94 [0,89-0,98] pour l'ensemble des cancers RR=1,03 [0,90-1,19] pour les cancers de Gleason 8-10

Tableau Annexe 3 (suite). Description des études de cohorte sur l'association entre un gain de poids à l'âge adulte ou l'IMC à différents âges et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Kelly, 2017, Etats-Unis	Etude de cohorte nichée dans un essai	7 822 cas	Déclaré par le participant	Bras de dépistage, antécédents familiaux de cancer de la prostate, origine ethnique, centre d'étude, niveau d'éducation, statut marital, statut tabagique, antécédents de diabète, d'infarctus du myocarde et de PSA au cours des trois années précédant l'inclusion	IMC à 20 ans	(1) 18,5-25 (référence) (3) ≥ 30	Pour l'ensemble des cancers : (4) *vs* (2) : HR=0,82 [0,68-0,99] Pour les cancers agressifs : (4) *vs* (2) : HR=0,78 [0,57-1,07]
						Augmentation de 5 kg/m²	HR=0,98 [0,94-1,02] pour l'ensemble des cancers HR=1,03 [0,97-1,10] pour les cancers agressifs
					IMC à 50 ans	(1) 18,5-25 (référence) (3) ≥ 30	Pour l'ensemble des cancers : (3) *vs* (1) : HR=0,87 [0,81-0,94] Pour les cancers agressifs : (3) *vs* (4) : HR=0,96 [0,85-1,08]
						Augmentation de 5 kg/m²	HR=0,95 [0,92-0,99] pour l'ensemble des cancers HR=1,02 [0,96-1,07] pour les cancers agressifs
Graff, 2018, Etats-Unis	Etude de cohorte, Professionnels de santé	5 847 cas	Déclaré par le participant	Age, temps calendaire, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et taille	IMC à 21 ans	(1) < 21 kg/m² (référence) (4) ≥ 25	(4) *vs* (1) : HR=0,89 [0,82-0,97]
						Augmentation de 5 kg/m²	HR=0,92 [0,87-0,96]

HR : Rapport de risques. IC : Intervalle de confiance. RR : Risque relatif

Tableau Annexe 4. Description des études cas-témoins sur l'association entre un gain de poids à l'âge adulte ou l'IMC à différents âges et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Key, 1997, Royaume-Uni	Etude cas-témoins	328 cas 328 témoins	Déclaré par le participant	Non précisé	IMC à 25 ans	(1) < 21,069 kg/m² (référence) (3) ≥ 23,355 kg/m²	(3) *vs* (1) : OR=1,30 [0,88-1,90]
					IMC à 45 ans	(1) < 22,754 kg/m² (référence) (3) ≥ 25,168 kg/m²	(3) *vs* (1) : OR=1,39 [0,95-2,02]
Hsing, 2000, Chine	Etude cas-témoins	238 cas 471 témoins	Déclaré par le participant	Age, niveau d'éducation, statut marital et apport calorique	IMC entre 20 et 29 ans	Quartiles Q1 : < 18,59 kg/m² (référence) Q4 : > 21,97	Q4 *vs* Q1 : OR=1,59 [0,95-2,66]
					IMC entre 40 et 49 ans	Quartiles Q1 : < 19,82 kg/m² (référence) Q4 : > 23,51	Q4 *vs* Q1 : OR=1,14 [0,70-1,84]
					IMC entre 60 et 69 ans	Quartiles Q1 : < 19,82 kg/m² (référence) Q4 : > 24,17	Q4 *vs* Q1 : OR=1,28 [0,79-2,06]
					IMC en 1988	Quartiles Q1 : < 19,82 kg/m² (référence) Q4 : > 24,03	Q4 *vs* Q1 : OR=1,15 [0,73-1,83]
Giles, 2003, Australie	Etude cas-témoins	1 476 cas 1 409 témoins	Déclaré par le participant	Age, centre d'étude, année calendaire, antécédents familiaux de cancer de la prostate et pays de naissance	IMC à 21 ans	(1) < 20,5 kg/m² (référence) (4) ≥ 24	Pour l'ensemble des cancers : (4) *vs* (1) : OR=1,10 [0,88-1,39] Pour les cancers de haut grade : (4) *vs* (1) : OR=1,19 [0,83-1,71]
Dal Maso, 2004, Italie	Etude cas-témoins	1 294 cas 1 451 témoins	Déclaré par le participant	Age, centre d'étude, activité physique et antécédents familiaux de cancer de la prostate	IMC à 30 ans	Tertiles T1 : < 22,65 kg/m² (référence) T3 : ≥ 24,69	Pour l'ensemble des cancers : T3 *vs* T1 : OR=1,22 [1,01-1,48] Pour les cancers agressifs : T3 *vs* T1 : OR=1,39 [1,03-1,87]

Tableau Annexe 4 (suite). Description des études cas-témoins sur l'association entre un gain de poids à l'âge adulte ou l'IMC à différents âges et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Friedenreich, 2004, Canada	Etude cas-témoins	988 cas 1 063 témoins	Déclaré par le participant	Age, région de résidence, niveau d'éducation, apport moyen en alcool au cours de la vie, antécédents familiaux de cancer de la prostate, nombre de tests PSA, nombre de touchers rectaux, activité physique totale au cours de la vie	Poids à 20 ans	Quartiles Q1 : < 63,5 kg (référence) Q4 : ≥ 77,1	Q4 *vs* Q1 : OR=1,10 [0,84-1,44]
					Gain de poids depuis l'âge de 20 ans	Quartiles Q1 : < 4,54 kg (référence) Q2 : 4,54-<13,6 Q3 : 13,6-<20,4 Q4 : ≥ 20,4	Q2 *vs* Q1 : OR=1,14 [0,89-1,47] Q3 *vs* Q1 : OR=1,05 [0,82-1,36] Q4 *vs* Q1 : OR=0,91 [0,70-1,19]
					Somme des variations de poids entre les décennies	Quartiles Q1 : < 10,9 kg (référence) Q2 : 10,9-<18,1 Q3 : 18,1-<27,2 Q4 : ≥ 27,2	Q2 *vs* Q1 : OR=0,97 [0,76-1,26] Q3 *vs* Q1 : OR=0,96 [0,74-1,23] Q4 *vs* Q1 : OR=0,85 [0,65-1,10]
Mori, 2011, Japon	Etude cas-témoins	117 cas 277 témoins	Déclaré par le participant	Aucun	IMC à 20 ans	(1) < 21,0 kg/m² (référence) (4) ≥ 25,0	(4) *vs* (1) : OR=0,58 [0,22-1,52]
					Gain de poids au cours de l'âge adulte	(1) < 5 kg (référence) (2) 5,0-9,9 (3) 10,0-14,9 (4) ≥ 15,0	(2) *vs* (1) : OR=1,22 [0,58-2,55] (3) *vs* (1) : OR=3,55 [1,71-7,39] (4) *vs* (1) : OR=1,73 [0,83-3,59]

Tableau Annexe 4 (suite). Description des études cas-témoins sur l'association entre un gain de poids à l'âge adulte ou l'IMC à différents âges et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Möller, 2013, Suède	Etude cas-témoins	1 499 cas 1 118 témoins	Déclaré par le participant	Age et région de résidence	IMC à 20 ans	(1) < 22,5 kg/m² (référence) (4) ≥ 27,5	Pour l'ensemble des cancers : (4) *vs* (1) : OR=1,47 [0,75-2,89] Pour les cancers de haut grade : (4) *vs* (1) : OR=1,50 [0,70-3,22]
						Augmentation de 5 kg/m²	OR=0,90 [0,75-1,07] pour l'ensemble des cancers OR=0,85 [0,69-1,05] pour les cancers de haut grade
					IMC à 30 ans	(1) < 22,5 kg/m² (référence) (4) ≥ 27,5	Pour l'ensemble des cancers : (4) *vs* (1) : OR=1,13 [0,72-1,78] Pour les cancers de haut grade : (4) *vs* (1) : OR=1,15 [0,68-1,97]
						Augmentation de 5 kg/m²	OR=0,93 [0,78-1,11] pour l'ensemble des cancers OR=0,95 [0,77-1,17] pour les cancers de haut grade
					IMC à 40 ans	(1) < 22,5 kg/m² (référence) (4) ≥ 27,5	Pour l'ensemble des cancers : (4) *vs* (1) : OR=0,94 [0,63-1,39] Pour les cancers de haut grade : (4) *vs* (1) : OR=0,90 [0,56-1,46]
						Augmentation de 5 kg/m²	OR=0,97 [0,80-1,17] pour l'ensemble des cancers OR=1,03 [0,82-1,28] pour les cancers de haut grade

Tableau Annexe 4 (suite). Description des études cas-témoins sur l'association entre un gain de poids à l'âge adulte ou l'IMC à différents âges et risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Mode de recueil des données anthropométriques**	**Variables d'ajustement**	**Mesure**	**Définition de l'exposition**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Möller, 2013, Suède	Etude cas-témoins	1 499 cas 1 118 témoins	Déclaré par le participant	Age et région de résidence	IMC à 50 ans	(1) < 22,5 kg/m² (référence) (4) ≥ 27,5	Pour l'ensemble des cancers : (4) *vs* (1) : OR=1,01 [0,74-1,39] Pour les cancers de haut grade : (4) *vs* (1) : OR=1,08 [0,73-1,58]
						Augmentation de 5 kg/m²	OR=0,98 [0,84-1,14] pour l'ensemble des cancers OR=1,05 [0,87-1,25] pour les cancers de haut grade
					IMC à 60 ans	(1) < 22,5 kg/m² (référence) (4) ≥ 27,5	Pour l'ensemble des cancers : (4) *vs* (1) : OR=0,92 [0,65-1,30] Pour les cancers de haut grade : (4) *vs* (1) : OR=0,99 [0,66-1,48]
						Augmentation de 5 kg/m²	OR=0,93 [0,79-1,09] pour l'ensemble des cancers OR=1,01 [0,84-1,22] pour les cancers de haut grade
Pichardo, 2018, Etats-Unis	Etude cas-témoins	798 cas 1 008 témoins	Déclaré par le participant	Age, éducation, diabète, antécédents familiaux de cancer de la prostate, statut tabagique	IMC 2 ans avant l'inclusion	(1) < 25,0 kg/m² (référence) (3) ≥ 30,0	Chez les Afro-Américains : Pour les cancers de haut grade : (3) *vs* (1) : OR=0,50 [0,25-1,00] Chez les Euro-Américains : Pour les cancers de haut grade : (3) *vs* (1) : OR=1,32 [0,63-2,75]
					IMC 10 ans avant l'inclusion	(1) < 25,0 kg/m² (référence) (3) ≥ 30,0	Chez les Afro-Américains : Pour les cancers de haut grade : (3) *vs* (1) : OR=0,67 [0,33-1,35] Chez les Euro-Américains : Pour les cancers de haut grade : (3) *vs* (1) : OR=2,28 [1,03-5,04]

IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

Tableau Annexe 5. Description des études de cohorte sur l'association entre le syndrome métabolique et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Variables d'ajustement**	**Critères du syndrome métabolique évalués et mode de recueil**	**Définition du syndrome métabolique**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Laukkanen, 2004, Finlande	Etude de cohorte	56 cas	Age, consommation d'alcool, VO2max et apports en lipides, fibres, énergie, calcium alimentaire, vitamine E et acide α-linolénique	Obésité : mesuré HTA : mesuré Hyperinsulinémie ou glycémie élevée : mesuré Cholestérol HDL : mesuré Triglycérides : mesuré	OMS	RR=1,94 [1,06-3,53]
Lund-Haheim, 2006, Norvège	Etude de cohorte	507 cas	Age et durée depuis le dernier repas	Obésité (IMC) : mesuré HTA : mesuré Glycémie : mesuré Triglycérides : mesuré	NCEP-ATP III	Un critère : Quartile supérieur : RR=1,05 [0,87-1,26] Seuil défini dans le NCEP-ATP III : RR=1,16 [0,91-1,49] Deux critères : Quartile supérieur : RR=1,23 [1,01-1,50] Seuil défini dans le NCEP-ATP III : RR=0,92 [0,75-1,13] Trois critères : Quartile supérieur : RR=1,56 [1,21-2,00] Seuil défini dans le NCEP-ATP III : RR=1,05 [0,65-1,70] Quatre critères : Quartile supérieur : RR=1,13 [0,60-2,11]
Tande, 2006, Etats-Unis	Etude de cohorte	385 cas	Age, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate, niveau d'éducation, consommation tabagique, consommation d'alcool, apport énergétique et apport en lait	Obésité (TT) : mesuré HTA : mesuré Glycémie : mesuré Cholestérol HDL : mesuré Triglycérides : mesuré	NCEP-ATP III	RR=0,77 [0,60-0,98] RR=1,02 [0,75-1,39] pour 1 critère RR=1,25 [0,92-1,70] pour 2 critères RR=0,90 [0,63-1,28] pour 3 critères RR=0,76 [0,48-1,20] pour 4 critères RR=0,78 [0,39-1,55] pour 5 critères

Tableau Annexe 5 (suite). Description des études de cohorte sur l'association entre le syndrome métabolique et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Variables d'ajustement**	**Critères du syndrome métabolique évalués et mode de recueil**	**Définition du syndrome métabolique**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Russo, 2008, Italie	Etude de cohorte	94 cas	Aucun	HTA : mesuré Glycémie : mesuré Dyslipidémie : mesuré	Aucune	SIR : 93 [75-114]
Inoue, 2009, Japon	Etude de cohorte	119 cas	Age, zone d'étude, statut tabagique, consommation d'alcool et taux de cholestérol HDL	Surpoids : mesuré HTA : mesuré Glycémie : mesuré Cholestérol HDL : mesuré Triglycérides : mesuré	AHA/NHLBI	HR=0,76 [0,47-1,22] pour 3 critères sur les 5 HR=0,65 [0,37-1,15] pour le surpoids + 2 critères
Martin, 2009, Norvège	Etude de cohorte	687 cas	Age, taille, statut tabagique, statut marital, niveau d'éducation, activité physique et score au questionnaire *International Prostate Symptom Score*	Obésité (TT) : mesuré HTA : mesuré Glycémie : mesuré Cholestérol HDL : mesuré Triglycérides : mesuré	NCEP-ATP III	HR=0,91 [0,77-1,09] HR=1,00 [0,74-1,36] pour 1 critère HR=1,14 [0,83-1,55] pour 2 critères HR=1,04 [0,75-1,44] pour 3 critères HR=0,75 [0,47-1,16] pour 4-5 critères
Grundmark, 2010, Suède	Etude de cohorte	237 cas	Aucun	Obésité (TT et IMC) : mesuré HTA : mesuré Glycémie : mesuré Cholestérol HDL : mesuré Triglycérides : mesuré	NCEP-ATP III	RR=1,29 [0,89-1,88]
					IDF	RR=1,18 [0,81-1,71]
Wallner, 2011, Etats-Unis	Etude de cohorte	206 cas	Age	Obésité (IMC) : mesuré HTA : déclaré Diabète : déclaré	OMS	HR=1,3 [0.96-1.7] pour 1 critère HR=0,65 [0,4-1,1] pour 2 critères minimum HR=0,81 [0,2-3,3] pour 3 critères
Häggström, 2012, Norvège	Etude de cohorte	6 673 cas	Age, cohorte de naissance et statut tabagique	Obésité (IMC) : mesuré HTA : mesuré Glycémie : mesuré Cholestérol : mesuré Triglycérides : mesuré	Aucune	RR=0,96 [0,92-1,00]

Tableau Annexe 5 (suite). Description des études de cohorte sur l'association entre le syndrome métabolique et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Variables d'ajustement**	**Critères du syndrome métabolique évalués et mode de recueil**	**Définition du syndrome métabolique**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Osaki, 2012, Japon	Etude de cohorte rétrospective	152 cas	Age, statut tabagique et consommation d'alcool	Obésité (IMC) : mesuré HTA : mesuré Glycémie : mesuré Cholestérol HDL : mesuré Triglycérides : mesuré	OMS	HR=1,14 [0,64-2,03]
					NCEP-ATP III	HR=1,22 [0,79-1,87]
					IDF	HR=1,18 [0,74-1,90]
					Définition japonaise du syndrome métabolique	HR=1,32 [0,80-2,16]
Lawrence, 2013, Israël	Etude de cohorte, Hommes avec maladie cardiovasculaire	459 cas	Age	Obésité (IMC) : mesuré HTA : mesuré Glycémie : mesuré Cholestérol HDL : mesuré Triglycérides : mesuré	NCEP-ATP III	Syndrome métabolique sans diabète : RR=0,78 [0,63-0,96] Syndrome métabolique avec diabète : RR=0,53 [0,37-0,74]
Sourbeer, 2015, Etats-Unis	Etude de cohorte à partir d'un essai	1 447 cas	Age, origine ethnique, lieu géographique, taux de PSA, volume de prostate, résultats du toucher rectal et bras de traitement	Obésité (IMC) : déclaré HTA : déclaré Diabète : déclaré Hypercholestérolémie : déclaré	Aucune	Pour l'ensemble des cancers : OR=0,87 [0,76-0,99] pour 1 critère OR=1,04 [0,86-1,26] pour 2 critères OR=1,31 [0,91-1,88] pour 3-4 critères OR=1,01 [0,94-1,10] en continu Pour les cancers de haut grade : OR=1,00 [0,80-1,26] pour 1 critère OR=1,35 [0,99-1,84] pour 2 critères OR=1,94 [1,13-3,33] pour 3-4 critères OR=1,16 [1,03-1,32] en continu
Yoo, 2019, Corée du Sud	Etude de cohorte rétrospective	2 369 cas	Année, revenus, lieu de résidence, statut tabagique et consommation d'alcool	Obésité (TT) : mesuré HTA : mesuré Glycémie : mesuré Cholestérol HDL : mesuré Triglycérides : mesuré	NCEP-ATP III	OR=1,17 [1,06-1,29]

AHA/NHLBI : Association américaine du cœur/Institut national du cœur, des poumons et du sang. IC : Intervalle de confiance. HDL : Lipoprotéines de basse densité.
HTA : Hypertension artérielle. HR : Rapport de risques. IDF : Fédération internationale du diabète. IMC : Indice de masse corporelle. NCEP-ATP-III : Programme national d'éducation sur le cholestérol – Panel de traitement pour adultes. OMS : Organisation mondiale de la santé. OR : Rapport de cotes. RR : Risque relatif. SIR : Taux d'incidence standardisé.
TT : Tour de taille

Tableau Annexe 6. Description des études cas-témoins sur l'association entre le syndrome métabolique et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Variables d'ajustement**	**Critères du syndrome métabolique évalués et mode de recueil**	**Définition du syndrome métabolique**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Beebe-Dimmer, 2007, Etats-Unis	Etude cas-témoins	139 cas 359 témoins	Age et statut tabagique	Obésité (TT) : mesuré HTA : déclaré Diabète : déclaré	NCEP-ATP III	OR=0,74 [0,28-1,91] chez ceux ayant les 3 critères OR=1,76 [1,10-2,83] chez ceux ayant 2 des 3 critères
Tuohimaa, 2007, Finlande	Etude cas-témoins nichée dans une cohorte	132 cas 456 témoins	Aucun	Obésité (IMC) : mesuré HTA : mesuré Cholestérol HDL : mesuré	NCEP-ATP III	OR=0,85 [0,55-1,33] chez ceux en ayant 1 OR=1,43 [0,85-2,38] chez ceux en ayant 2 OR=3,36 [1,19-9,44] chez ceux en ayant 3
Beebe-Dimmer, 2009, Etats-Unis	Etude cas-témoins	637 cas 244 témoins	Age et historique de dépistage par PSA	Obésité (IMC) : déclaré HTA : issu du dossier médical Diabète : issu du dossier médical Cholestérol HDL : issu du dossier médical Triglycérides : issu du dossier médical	NCEP-ATP III	Pour l'ensemble des cancers : OR=1,28 [0,89-1,83] pour tous les hommes de l'étude OR=1,02 [0,64-1,62] pour les Caucasiens OR=1,71 [0,97-3,01] pour les Afro-Américains Pour les cancers de haut grade : OR=1,41 [0,88-2,26] pour tous les hommes de l'étude OR=1,20 [0,64-2,27] pour les Caucasiens OR=1,67 [0,81-3,45] pour les Afro-Américains
Pelucchi, 2011, Italie	Etude cas-témoins	1 294 cas 1 451 témoins	Age, centre d'étude, niveau d'éducation, statut tabagique, consommation d'alcool, activité physique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et apport énergétique	Obésité (TT) : mesuré HTA : déclaré Diabète : déclaré Hypercholestérolémie : déclaré	IDF modifié	OR=1,66 [1,22-2,28] OR=1,02 [0,83-1,26] pour 1 critère sur les 4 OR=1,12 [0,89-1,42] pour 2 critères sur les 4 OR=1,65 [1,15-2,36] pour 3 critères sur les 4 OR=3,99 [1,03-15,38] pour 4 critères sur les 4
Blanc-Lapierre, 2015, Canada	Etude cas-témoins	1 937 cas 1995 témoins	Age, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate, dépistage récent par PSA ou par toucher rectal et revenus de la famille	Obésité (TT) : mesuré HTA : déclaré Diabète : déclaré Cholestérol HDL : déclaré Triglycérides : déclaré	NCEP-ATP III	OR=0,70 [0,60-0,82]
					OMS	OR=0,54 [0,44-0,68]
					IDF	OR=0,75 [0,64-0,88]
						OR=0,84 pour 1 critère OR=0,75 pour 2 critères OR=0,67 pour 3 critères OR=0,42 pour 4 critères

Tableau Annexe 6 (suite). Description des études cas-témoins sur l'association entre le syndrome métabolique et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Année, Pays	**Schéma d'étude, Population**	**Taille de l'échantillon**	**Variables d'ajustement**	**Critères du syndrome métabolique évalués et mode de recueil**	**Définition du syndrome métabolique**	**Estimation du risque [IC 95 %]**
Zhang, 2015, Chine	Etude cas-témoins	101 cas 120 témoins	Aucun	Obésité (TT) : mesuré Hypertension : mesuré Glycémie : mesuré Cholestérol HDL : mesuré Triglycérides : mesuré	Guide de prévention de la dyslipidémie chez l'adulte chinois	Nombre de composantes du syndrome métabolique : OR=1,9 [1,1-10,6]

IC : Intervalle de confiance. HDL : Lipoprotéines de basse densité. HTA : Hypertension artérielle. IDF : Fédération internationale du diabète. IMC : Indice de masse corporelle. NCEP-ATP-III : Programme national d'éducation sur le cholestérol – Panel de traitement pour adultes. OMS : Organisation mondiale de la santé. OR : Rapport de cotes. TT : Tour de taille

Tableau Annexe 7. Associations entre les composantes du syndrome métabolique défini selon la définition AHA/NHLBI et le risque de cancer de la prostate

	Témoins	**Cas**					
		Tous		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
	n = 879 (%)	**n = 819 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n = 623 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n = 183 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
Obésité abdominale							
Non	493 (56,1)	471 (57,5)	1,00 référence	371 (59,6)	1,00 référence	89 (48,6)	1,00 référence
Oui	364 (41,4)	337 (41,2)	1,02 [0,82-1,25]	243 (39,0)	0,94 [0,75-1,18]	92 (50,3)	1,38 [0,98-1,96]
Hypertension							
Non	535 (60,9)	508 (62,1)	1,00 référence	393 (63,1)	1,00 référence	107 (58,5)	1,00 référence
Oui	337 (38,3)	309 (37,7)	1,04 [0,83-1,28]	228 (36,6)	1,00 [0,79-1,26]	76 (41,5)	1,15 [0,81-1,63]
Hyperglycémie							
Non	743 (86,2)	711 (88,1)	1,00 référence	547 (88,9)	1,00 référence	153 (85,5)	1,00 référence
Oui	119 (13,8)	96 (11,9)	0,92 [0,67-1,26]	68 (11,1)	0,86 [0,61-1,21]	26 (14,5)	1,06 [0,65-1,74]
Hypertriglycéridémie							
Non	681 (77,5)	668 (81,6)	1,00 référence	509 (81,7)	1,00 référence	147 (80,3)	1,00 référence
Oui	198 (22,5)	151 (18,4)	0,83 [0,65-1,08]	114 (18,3)	0,81 [0,62-1,08]	36 (19,7)	0,94 [0,62-1,43]
Hypercholestérolémie							
Non	496 (56,4)	474 (57,9)	1,00 référence	360 (57,8)	1,00 référence	107 (58,5)	1,00 référence
Oui	376 (42,8)	343 (41,9)	0,97 [0,78-1,19]	262 (42,1)	0,97 [0,78-1,22]	75 (41,0)	0,90 [0,64-1,28]
Nombre de composantes du syndrome métabolique							
0	190 (21,6)	181 (22,1)	1,00 référence	145 (23,3)	1,00 référence	33 (18,0)	1,00 référence
1	265 (30,1)	262 (32,0)	1,10 [0,83-1,46]	201 (32,3)	1,07 [0,79-1,45]	55 (30,1)	1,15 [0,69-1,91]
2	204 (23,2)	211 (25,8)	1,18 [0,87-1,60]	158 (25,4)	1,09 [0,79-1,51]	51 (27,9)	1,57 [0,94-2,61]
3	124 (14,1)	108 (13,2)	0,98 [0,68-1,40]	74 (11,9)	0,82 [0,55-1,22]	32 (17,5)	1,52 [0,86-2,70]
≥4	73 (8,3)	51 (6,2)	0,89 [0,57-1,39]	39 (6,3)	0,91 [0,56-1,47]	12 (6,6)	0,87 [0,39-1,96]
			P-trend = 0,74		*P-trend = 0,40*		*P-trend = 0,35*

AHA/NHLBI : Association américaine du cœur/Institut national du cœur, des poumons et du sang. IC : Intervalle de confiance. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Tableau Annexe 8. Associations entre les composantes du syndrome métabolique défini selon la définition IDF et le risque de cancer de la prostate

	Témoins	**Cas**					
		Tous		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
	n = 879 (%)	**n = 819 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n = 623 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n = 183 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
Obésité abdominale							
Non	220 (25,0)	174 (21,3)	1,00 référence	141 (22,7)	1,00 référence	28 (15,3)	1,00 référence
Oui	637 (72,5)	635 (77,5)	1,27 [1,00-1,63]	474 (76,1)	1,16 [0,89-1,50]	153 (83,6)	2,01 [1,25-3,23]
Hypertension							
Non	535 (60,9)	508 (62,1)	1,00 référence	393 (63,1)	1,00 référence	107 (58,5)	1,00 référence
Oui	337 (38,3)	309 (37,7)	1,04 [0,83-1,28]	228 (36,6)	1,00 [0,79-1,26]	76 (41,5)	1,15 [0,81-1,63]
Hyperglycémie							
Non	743 (84,5)	711 (86,8)	1,00 référence	547 (87,8)	1,00 référence	153 (83,6)	1,00 référence
Oui	136 (15,5)	108 (13,2)	0,90 [0,67-1,21]	76 (12,2)	0,84 [0,60-1,16]	30 (16,4)	1,06 [0,67-1,70]
Hypertriglycéridémie							
Non	681 (77,5)	668 (81,6)	1,00 référence	509 (81,7)	1,00 référence	147 (80,3)	1,00 référence
Oui	198 (22,5)	151 (18,4)	0,83 [0,65-1,08]	114 (18,3)	0,81 [0,62-1,08]	36 (19,7)	0,94 [0,62-1,43]
Hypercholestérolémie							
Non	496 (56,4)	474 (57,9)	1,00 référence	360 (57,8)	1,00 référence	107 (58,5)	1,00 référence
Oui	376 (42,8)	343 (41,9)	0,97 [0,78-1,19]	262 (42,1)	0,97 [0,78-1,22]	75 (41,0)	0,90 [0,64-1,28]
Nombre de composantes du syndrome métabolique							
0	104 (11,8)	83 (10,1)	1,00 référence	67 (10,8)	1,00 référence	15 (8,2)	1,00 référence
1	245 (27,9)	253 (30,9)	1,50 [1,03-2,16]	196 (31,5)	1,44 [0,97-2,13]	50 (27,3)	1,52 [0,77-3,03]
2	255 (29,0)	247 (30,2)	1,46 [1,01-2,11]	189 (30,3)	1,38 [0,93-2,05]	57 (31,1)	1,76 [0,89-3,48]
3	148 (16,8)	151 (18,4)	1,34 [0,90-2,01]	108 (17,3)	1,11 [0,72-1,71]	40 (21,9)	2,18 [1,08-4,42]
≥4	102 (11,6)	77 (9,4)	1,24 [0,79-1,96]	58 (9,3)	1,22 [0,75-1,98]	18 (9,8)	1,27 [0,55-2,93]
			P-trend = 0,78		*P-trend = 0,80*		*P-trend = 0,22*

IC : Intervalle de confiance. IDF : Fédération internationale du diabète. OR : Rapport de cotes

[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Tableau Annexe 9. Associations entre le syndrome métabolique et le risque de cancer de la prostate

	Témoins	**Cas**					
		Tous		**Non agressifs**[1]		**Agressifs**[2]	
	n = 879 (%)	**n = 819 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n = 623 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]	**n = 183 (%)**	**OR [IC 95 %]**[3]
Syndrome métabolique (AHA/NHLBI)							
Non	659 (75,0)	654 (79,9)	1,00 référence	504 (80,9)	1,00 référence	139 (76,0)	1,00 référence
Oui	197 (22,4)	159 (19,4)	0,86 [0,67-1,11]	113 (18,1)	0,81 [0,61-1,07]	44 (24,0)	1,04 [0,70-1,57]
Syndrome métabolique (IDF)							
Non	614 (69,9)	589 (71,9)	1,00 référence	456 (73,2)	1,00 référence	124 (67,8)	1,00 référence
Oui	250 (28,4)	228 (27,8)	0,94 [0,75-1,18]	166 (26,7)	0,86 [0,67-1,10]	58 (31,7)	1,20 [0,83-1,73]

AHA/NHLBI : Association américaine du cœur/Institut national du cœur, des poumons et du sang. IC : Intervalle de confiance. IDF : Fédération internationale du diabète.
OR : Rapport de cotes
[1] Gleason ≤ 7 (3+4) [2] Gleason ≥ 7 (4+3) [3] OR ajusté sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate.

www.oncotarget.com Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 77), pp: 34485-34494

Research Paper

Abdominal obesity and prostate cancer risk: epidemiological evidence from the EPICAP study

Céline Lavalette[1], Brigitte Trétarre[2], Xavier Rebillard[3], Pierre-Jean Lamy[3,4], Sylvie Cénée[1] and Florence Menegaux[1]

[1]Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, CESP (Center for Research in Epidemiology and Population Health), Inserm, Team Cancer and Environment, Villejuif, France

[2]Registre des Tumeurs de l'Hérault, ICM, Montpellier, France

[3]Service Urologie, Clinique Beau Soleil, Montpellier, France

[4]Institut Médical d'Analyse Génomique-Imagenome, Montpellier, France

Correspondence to: *Florence Menegaux,* ***email:*** *Florence.menegaux@inserm.fr*

Keywords: *prostate cancer; obesity; waist circumference; waist-hip ratio; body mass index*

Received: *March 24, 2018* ***Accepted:*** *September 03, 2018* ***Published:*** *October 02, 2018*

Copyright: Lavalette et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 3.0 (CC BY 3.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ABSTRACT

Obesity is associated with an increased risk of several cancers, but inconsistent results have been observed between body mass index (BMI) and prostate cancer (PCa) risk. However, some associations have been reported with other indicators such as waist circumference (WC) and waist-hip ratio (WHR). We investigated the role of anthropometric indicators in PCa risk based on data from the Epidemiological study of Prostate Cancer (EPICAP).

EPICAP is a population-based case-control study that included 819 incident PCa in 2012–2013 and 879 controls frequency matched by age. Anthropometric indicators (weight, height, WC, and hip circumference) have been measured at interview. Logistic regression models were used to assess odds ratios (ORs) for the associations between anthropometric indicators (BMI, WC and WHR) and PCa risk.

We observed a slight, but not significant increased risk of PCa for men with a WC > 94 cm (OR 1.20, 95% CI 0.92–1.56) and for men with a WHR ≥ 0.95 (OR 1.30, 95% CI 1.00–1.70 between 0.95 and 1.00, OR 1.25, 95% CI 0.96–1.61 above 1.00). Associations were more pronounced after adjustment and stratification for BMI and in men with aggressive PCa.

Our results suggest that abdominal obesity may be associated with an increased risk of PCa, especially aggressive PCa.

INTRODUCTION

Prostate cancer (PCa) is the most common male cancer in western countries with more than one million men diagnosed with prostate cancer in 2012 worldwide [1]. In France, more than 50,000 prostate cancer cases were diagnosed in 2011, with almost 9,000 deaths which represents the third cause of cancer-related mortality [2, 3]. Except age, ethnic origin, and family history of prostate cancer that are well-established non modifiable risk factors, the etiology of prostate cancer remains largely unknown.

Obesity has been associated with an increased risk of several cancers, including breast in post-menopausal women, endometrium, kidney, colon, and pancreas [4, 5]. However, the link between obesity and prostate cancer is still under debate, with inconsistent results across studies and according to the indicators used to characterize obesity. An extensive literature, almost 80 studies, has focused on body mass index (BMI), and null or weak results have been reported, as showed in several meta-analyses [5–9]. Nevertheless, out of the five meta-analyses published on BMI and prostate cancer, only two, which represents less than 25 studies overall [7, 8], were able to

Table 1: EPICAP study population characteristics

	Cases n = 819 (%)	Controls n = 879 (%)	p-value[1]
Gleason score			
<7	341 (42.3)	-	
7 (only 3+4)	282 (35.0)	-	
≥7 (including 4+3)	183 (22.7)	-	
Age (years)			0.14
<55	48 (5.8)	59 (6.7)	
55–59	99 (12.1)	99 (11.3)	
60–64	217 (26.5)	201 (22.9)	
65–69	274 (33.5)	285 (32.4)	
≥70	181 (22.1)	235 (26.7)	
Ethnic origin			0.41
Caucasian	795 (97.0)	859 (98.0)	
Others	24 (3.0)	20 (2.0)	
Family history of prostate cancer in first-degree relatives			<0.0001
No	549 (75.2)	723 (90.4)	
Yes	181 (24.8)	77 (9.6)	
Educational level			0.27
Less than high school	446 (54.5)	508 (57.9)	
High school graduate	113 (13.8)	110 (12.5)	
College graduate	260 (31.7)	260 (29.6)	
Smoking status			0.21
Never smoker	240 (29.3)	246 (28.0)	
Former smoker	455 (55.7)	476 (54.1)	
Current smoker	123 (15.0)	157 (17.9)	
Alcohol drinking[2]			0.22
Never	72 (8.8)	84 (9.6)	
Low drinkers	565 (69.0)	573 (65.2)	
Heavy drinkers	182 (22.2)	222 (25.3)	
Physical activity			0.03
Less than one hour/week during at least one year	191 (23.4)	177 (20.1)	
Less than 3 hours a week during less than 19 years	108 (13.2)	126 (14.3)	
More than 3 hours a week during less than 19 years	131 (16.0)	140 (15.9)	
Less than 3 hours a week during more than 19 years	180 (22.0)	243 (27.7)	
More than 3 hours a week during more than 19 years	208 (25.4)	193 (22.0)	
Personal history of cardiovascular disease[3]			0.64
No	734 (89.9)	776 (89.0)	
Yes	82 (10.1)	96 (11.0)	
Diabetes history			0.63
No	710 (86.8)	750 (85.7)	
Yes	108 (13.2)	125 (14.3)	
Treated	96 (89.7)	115 (92.0)	

[1]Adjusted for age (excepted for age).
[2]Never: Less than once a month during one year; Low drinkers: at least once a month during one year and zero or one positive answer to the CAGE questionnaire; Heavy drinkers: at least once a month during one year and two or more positive answer to the CAGE questionnaire.
[3]Myocardial infarction, angina pectoris, stroke.

Table 2: Associations between height, body mass index, waist circumference, waist on hip ratio and prostate cancer risk

	Controls	Cases					
		All		Low and intermediate[1]		Aggressive[2]	
	n = 879 (%)	*n* = 819 (%)	OR (95% CI)[3]	*n* = 623 (%)	OR (95% CI)[3]	*n* = 183 (%)	OR (95% CI)[3]
Height (cm), measured at interview							
<168	160 (18.8)	156 (19.2)	1.18 [0.86–1.62]	119 (19.3)	1.32 [0.93–1.87]	33 (18.0)	0.80 [0.47–1.36]
168–171	227 (26.6)	191 (23.5)	1.00 reference	141 (22.9)	1.00 reference	48 (26.2)	1.00 reference
172–176	241 (28.2)	256 (31.5)	1.38 [1.04–1.82]	196 (31.8)	1.49 [1.10–2.02]	57 (31.2)	1.11 [0.71–1.73]
≥177	225 (26.4)	209 (25.8)	1.14 [0.85–1.53]	160 (26.0)	1.22 [0.89–1.68]	45 (24.6)	0.92 [0.57–1.48]
			P trend = 0.58		*P trend = 0.64*		*P trend = 0.61*
Body Mass Index (kg/m²), self-reported (2 years prior diagnosis)							
<25	316 (36.6)	297 (36.7)	1.00 reference	229 (37.3)	1.00 reference	60 (33.3)	1.00 reference
25–29	395 (45.8)	377 (46.7)	0.98 [0.78–1.23]	288 (46.8)	0.95 [0.74–1.21]	85 (47.2)	1.17 [0.80–1.73]
≥30	152 (17.6)	134 (16.6)	0.91 [0.67–1.23]	98 (15.9)	0.86 [0.62–1.20]	35 (19.5)	1.19 [0.73–1.96]
			P trend = 0.56		*P trend = 0.38*		*P trend = 0.43*
Body Mass Index (kg/m²), measured at interview							
<25	248 (29.1)	231 (28.5)	1.00 reference	172 (27.9)	1.00 reference	53 (29.0)	1.00 reference
25–29	397 (46.6)	399 (49.1)	1.07 [0.84–1.37]	312 (50.7)	1.11 [0.85–1.45]	82 (44.8)	1.02 [0.68–1.54]
≥30	207 (24.3)	182 (22.4)	0.88 [0.66–1.18]	132 (21.4)	0.88 [0.64–1.21]	48 (26.2)	0.97 [0.60–1.56]
			P trend = 0.45		*P trend = 0.48*		*P trend = 0.91*
Waist circumference (cm), measured at interview							
≤94	254 (29.7)	209 (25.9)	1.00 reference	168 (27.4)	1.00 reference	35 (19.3)	1.00 reference
95–102	284 (33.1)	290 (35.9)	1.20 [0.92–1.56]	220 (35.8)	1.11 [0.83–1.47]	65 (35.9)	1.72 [1.07–2.77]
>102	319 (37.2)	309 (38.2)	1.20 [0.92–1.56]	226 (36.8)	1.10 [0.83–1.46]	81 (44.8)	1.80 [1.13–2.88]
			P trend = 0.20		*P trend = 0.51*		*P trend = 0.02*
Waist-Hip Ratio (WHR)							
<0.95	265 (31.0)	214 (26.5)	1.00 reference	166 (27.1)	1.00 reference	43 (23.8)	1.00 reference
0.95–0.99	272 (31.8)	281 (34.9)	1.30 [1.00–1.70]	218 (35.6)	1.30 [0.98–1.73]	58 (32.0)	1.33 [0.84–2.10]
≥1.00	318 (37.2)	311 (38.6)	1.25 [0.96–1.61]	229 (37.3)	1.18 [0.89–1.56]	80 (44.2)	1.56 [1.01–2.42]
			P trend = 0.12		*P trend = 0.29*		*P trend = 0.04*

[1]Gleason ≤ 7 (3+4)
[2]Gleason ≥ 7 (4+3)
[3]ORs adjusted for age, family history of cancer at first degree, ethnicity.

DISCUSSION

Our study showed a positive association between anthropometric indicators assessing abdominal obesity and risk of PCa in a large population-based study. While a modest but not significant association was observed for WC or WHR and PCa before adjustment for BMI, excess risk of PCa was observed after adjustment for BMI, with a dose-response trend between these anthropometric indicators and PCa risk. Moreover, we observed that associations were more pronounced for aggressive PCa. However, we did not observe any association with BMI or height and PCa.

Our results are in line with few studies that considered abdominal obesity indicators (WC and WHR) exclusively [32] and both abdominal and global obesity indicators (BMI) [10, 33–35]. Studies that have examined abdominal obesity indicators taking simultaneously into account BMI also observed a significant increase of PCa risk overall with abdominal obesity (WC and WHR indicators) among individuals with a BMI under 25 kg/m² [10, 16, 36]. Based on the literature, we hypothesized that WC adjusted for BMI may be a better predictor of intra-abdominal fat mass than WC alone [37, 38]. Although accurate quantification of body fat compartments requires imaging techniques such as magnetic resonance imaging

Table 3: Associations between height, waist circumference, waist on hip ratio and prostate cancer risk, adjusted for body mass index

	Controls	Cases					
		All		Low and intermediate[1]		Aggressive[2]	
	n = 879 (%)	*n* = 819 (%)	OR (95% CI)[3]	*n* = 623 (%)	OR (95% CI)[3]	*n* = 183 (%)	OR (95% CI)[3]
Height (cm), measured at interview							
<168	160 (18.8)	156 (19.2)	1.19 [0.86–1.63]	119 (19.3)	1.33 [0.94–1.88]	33 (18.0)	0.80 [0.47–1.36]
168–171	227 (26.6)	191 (23.5)	1.00 reference	141 (22.9)	1.00 reference	48 (26.2)	1.00 reference
172–176	241 (28.2)	256 (31.5)	1.38 [1.04–1.82]	196 (31.8)	1.49 [1.10–2.02]	57 (31.2)	1.11 [0.71–1.73]
≥177	225 (26.4)	209 (25.8)	1.14 [0.85–1.53]	160 (26.0)	1.22 [0.89–1.68]	45 (24.6)	0.92 [0.57–1.48]
			P trend = 0.58		*P trend = 0.65*		*P trend = 0.61*
Waist circumference (cm), measured at interview							
≤94	254 (29.7)	209 (25.9)	1.00 reference	168 (27.4)	1.00 reference	35 (19.3)	1.00 reference
95–102	284 (33.1)	290 (35.9)	1.43 [1.07–1.91]	220 (35.8)	1.30 [0.95–1.77]	65 (35.9)	2.20 [1.32–3.69]
>102	319 (37.2)	309 (38.2)	1.86 [1.26–2.72]	226 (36.8)	1.63 [1.08–2.46]	81 (44.8)	3.27 [1.70–6.30]
			P trend = 0.002		*P trend = 0.02*		*P trend = 0.0004*
Waist-Hip Ratio (WHR)							
<0.95	265 (31.0)	214 (26.5)	1.00 reference	166 (27.1)	1.00 reference	43 (23.8)	1.00 reference
0.95–0.99	272 (31.8)	281 (37.9)	1.38 [1.05–1.81]	218 (35.6)	1.38 [1.03–1.84]	58 (32.0)	1.40 [0.87–2.23]
≥1.00	318 (37.2)	311 (38.6)	1.43 [1.07–1.90]	229 (37.3)	1.35 [0.99–1.84]	80 (44.2)	1.77 [1.09–2.87]
			P trend = 0.02		*P trend = 0.07*		*P trend = 0.02*

[1]Gleason ≤ 7 (3+4)
[2]Gleason ≥ 7 (4+3)
[3]ORs adjusted for age, family history of cancer at first degree, ethnicity, body mass index.

(MRI) and computed tomography (CT) [39, 40], these techniques are not feasible in large-scale studies due to their expensive cost and complexity. However, WC and WHR are good surrogate markers to assess regional adiposity as they well correlate with laboratory-based measures of adiposity using MRI or CT [41–47].

Taking into account several anthropometric indicators conjointly may also better predict prostate cancer risk [10]. Associations with abdominal obesity indicators were more pronounced in aggressive PCa, which is in accordance with the literature [10–12, 16, 18, 32, 33, 48].

Several mechanisms may underlie the association between obesity and PCa through metabolic, hormonal and inflammatory pathways. In particular, it is known that obese men tend to have lower levels of androgens and adiponectin as well as higher levels of insulin and insulin-like growth factor (IGF-I) [21, 22]. Evidence suggest that high insulin and high circulating IGF-I levels are associated with an increased risk of PCa [23–25]. Obesity is also associated with a lower concentration of free testosterone [49, 50], resulting in the growth of aggressive prostate tumors [51]. In addition, obesity is associated with a low-grade chronic inflammatory state and inflammation may be involved in PCa occurrence [29, 52].

Our results are based on a large population-based case-control study specifically designed to assess environmental and genetic factors in prostate cancer occurrence. Cases were identified in all cancer hospitals, either public or private, that recruited prostate cancer patients in the département of Hérault. In 2011, the Hérault Cancer Registry observed 770 new cases of prostate cancer in men aged less than 75 years old. Considering that the number of cases observed in 2011 was similar during the study period, approximately 1150 new cases were expected during 2012–2013 [53]. We identified 1098 eligible cases over the study period suggesting that the recruitment of cases in the EPICAP study was quite exhaustive, thus limiting a potential selection bias. Controls were randomly selected from the general population of the département of Hérault using quotas defined for age (5 years) and SES. The age distribution of the controls reflects the age distribution of the cases. In order to avoid selection bias, the SES distribution of the control group reflects the SES distribution of the entire département of Hérault to yield the control group similar to the general population of men of the same age in terms of SES. After the selection process, the distribution by SES between our control group and the male general population of the département of Hérault has been compared and no

Table 4: Associations between waist circumference, waist on hip ratio, and prostate cancer risk, stratified on body mass index

	Controls	Cases					
		All		Low and intermediate[1]		Aggressive[2]	
	n = 879 (%)	*n* = 819 (%)	OR (95% CI)[3]	*n* = 623 (%)	OR (95% CI)[3]	*n* = 183 (%)	OR (95% CI)[3]
BMI < 25 kg/m²							
Waist circumference (cm)							
≤94	183 (73.8)	151 (65.7)	1.00 reference	117 (68.0)	1.00 reference	30 (57.7)	1.00 reference
>94	65 (26.2)	79 (34.3)	1.60 [1.03–2.48]	55 (32.0)	1.49 [0.92–2.40]	22 (42.3)	2.03 [1.02–4.03]
95–102	58 (23.4)	71 (30.9)	1.65 [1.05–2.58]	49 (28.5)	1.53 [0.94–2.50]	20 (38.5)	2.09 [1.04–4.20]
>102	7 (2.8)	8 (3.5)	1.07 [0.27–4.18]	6 (3.5)	1.04 [0.23–4.60]	2 (3.8)	1.35 [0.15–12.42]
Waist-Hip Ratio (WHR)							
<0.95	143 (57.7)	108 (47.0)	1.00 reference	81 (47.1)	1.00 reference	25 (48.1)	1.00 reference
≥0.95	105 (42.3)	122 (53.0)	1.75 [1.17–2.60]	91 (52.9)	1.78 [1.15–2.75]	27 (51.9)	1.54 [0.80–2.99]
0.95–0.99	63 (25.4)	81 (35.2)	1.92 [1.23–3.02]	59 (34.3)	1.94 [1.19–3.17]	19 (36.5)	1.75 [0.84–3.64]
≥ 1.00	42 (16.9)	41 (17.8)	1.45 [0.83–2.54]	32 (18.6)	1.51 [0.82–2.77]	8 (15.4)	1.22 [0.47–3.13]
BMI ≥ 25 kg/m²							
Waist circumference (cm)							
≤94	71 (11.8)	58 (10.0)	1.00 reference	51 (11.5)	1.00 reference	5 (3.9)	1.00 reference
>94	533 (88.2)	520 (90.0)	1.13 [0.76–1.67]	391 (88.5)	0.94 [0.62–1.41]	124 (96.1)	3.50 [1.25–9.83]
95–102	225 (37.3)	219 (37.9)	1.07 [0.70–1.62]	171 (38.7)	0.89 [0.58–1.39]	45 (34.9)	3.15 [1.09–9.12]
>102	308 (51.0)	301 (52.1)	1.18 [0.78–1.77]	220 (49.8)	0.97 [0.63–1.48]	79 (61.2)	3.77 [1.32–10.72]
Waist-Hip Ratio (WHR)							
<0.95	122 (20.2)	106 (18.4)	1.00 reference	85 (19.3)	1.00 reference	18 (14.0)	1.00 reference
≥0.95	482 (79.8)	470 (81.6)	1.10 [0.81–1.49]	356 (80.7)	1.02 [0.74–1.42]	111 (86.0)	1.52 [0.86–2.69]
0.95–0.99	209 (34.6)	200 (34.7)	1.06 [0.75–1.49]	159 (36.0)	1.03 [0.71–1.48]	39 (30.2)	1.26 [0.67–2.38]
≥1.00	273 (45.2)	270 (46.9)	1.13 [0.81–1.57]	197 (44.7)	1.02 [0.72–1.45]	72 (55.8)	1.73 [0.96–3.14]

[1]Gleason ≤ 7 (3+4)
[2]Gleason ≥ 7 (4+3)
[3]ORs adjusted for age, family history of cancer at first degree, ethnicity.

significant difference has been found, suggesting that no major selection bias by SES had occurred.

To minimize differential classification bias that can persist in case-control studies, data were collected by the same clinical research nurses for cases and controls, and under the same conditions using a standardized questionnaire.

To minimize possible differential misclassification bias, we rather used anthropometric indicators that have been measured at interview by the nurses than the self-declared indicators. Indeed, self-declared BMI and measured BMI were different in extreme categories (< 25 kg/m² and ≥ 30 kg/m²).

Our results remained unchanged after adjustment for potential major confounding factors such as educational level, physical activity, and smoking status, thus limiting potential confounding.

In conclusion, our results support a role of abdominal obesity in PCa risk, and particularly aggressive PCa, while BMI itself would not. Furthermore, our results also suggest that WC appears to be a better measure of abdominal obesity than WHR. The association between obesity and aggressive PCa is notably pertinent due to the large numbers of men affected by both diseases. The identification of abdominal obesity as a risk factor for aggressive PCa would be very important from a public health point of view and may provide new prevention strategies.

MATERIALS AND METHODS

Study population

EPICAP is a population-based case-control study carried out in the département of Hérault, a well delimited geographic area in the South of France. Details of the EPICAP objectives and study design have been previously described [54]. In brief, cases were men newly diagnosed for PCa in 2012–2013, aged under 75 and living in the département of Hérault at time of diagnosis. Controls

were men randomly selected from the general population, frequency-matched to the cases by 5-year age group, living in the same département as the cases and with no history of PCa at the time of inclusion. Quotas by socioeconomic status (SES) were set a priori to control for potential selection bias arising from differential participation rates across SES categories. These quotas were computed from the census data available in the département of Hérault, in order to obtain a distribution by SES among controls identical to the SES distribution among general male population, conditionally to age.

Overall, 819 incident prostate cancer cases and 879 population-based controls were recruited with a participation rate of 75% and 79%, respectively. All participants included in the study provided a written consent. The EPICAP study was approved by the review board of the French national institute of health and medical research (INSERM, n°01–040, November 2010) and authorized by the French data protection authority (CNIL n°910485, April 2011).

Data collection

Cases and controls provided information about socio-demographic characteristics, occupational and residential history, lifestyle and leisure activities, personal and family medical history and anthropometric factors using a face-to-face standardized computerized questionnaire (CAPI, Computer Assisted Personal Interview) realized by research clinical nurses.

Anthropometric factors of interest included height, weight, waist and hip circumferences. Self-reported height at 20 years old and weight two years before the reference date (i.e., date of diagnosis for cases or date of interview for controls) were asked in the questionnaire and height, weight, waist and hip circumferences were measured at interview by the research clinical nurses.

For cases, medical data such as Gleason scores, Prostate Specific Antigen (PSA) levels, and tumor stage at diagnosis were extracted from patient's medical records and validated by the Hérault Cancer Registry.

Statistical analysis

For alcohol consumption, men were asked during interview whether they drink more than once a month during one year (No/Yes). For those who answered "Yes", the level of alcohol consumption was assessed using the CAGE questionnaire [55]. Alcohol consumption has been categorized into three classes: never drinkers (less than once a month during one year), low drinkers (at least once a month during one year and zero or one positive answer to the CAGE questionnaire), and heavy drinkers (at least once a month during one year and two or more positive answers to the CAGE questionnaire).

Physical activity level was categorized using the median number of years of sport practice and the median number of hours per week of practice for the same sport, calculated in the control population. If the participant reported practicing more than one sport during his entire life, we used the sport he practiced the longest. Therefore, physical activity level was categorized into five categories classes: no activity (less than one hour per week during at least one year), less than 3 hours per week during less than 19 years, more than 3 hours per week during less than 19 years, less than 3 hours per week during more than 19 years, and more than 3 hours per week during more than 19 years.

Height was categorized at the quartile values of the control series. BMI was calculated as either self-reported or measured weight divided by the square of the height. We categorized BMI according to the definition of the World Health Organization (WHO) into three classes: under-weight and normal weight (BMI < 25 kg/m^2), overweight (BMI: 25–29.9 kg/m^2), and obese (BMI ≥ 30 kg/m^2). All analyses used the BMI computed from the measured weight and height.

WC was measured horizontally around the waist at the level of the navel and hip measurement was taken at the widest lateral extension of the hips. WHR was calculated by dividing the WC by the hip circumference. We used the WHO recommended cut-points related to an increase risk of metabolic and cardiovascular diseases for European populations [56]. For WC, we used 94 and 102 centimeters cut-points; for WHR, we used 0.95 and 1.00 cut-points.

Unconditional logistic regression models were used to estimate odds ratios (ORs) and their 95% Confidence Interval (CI). Analyses were systematically adjusted for age (5-year groups), family history of prostate cancer in first-degree relatives and ethnic origin (caucasians, others). Analyses were adjusted for other potential confounding factors such as educational level or physical activity.

Analyses with WC and WHR were also adjusted for BMI (continuously) to better capture abdominal obesity.

Separate analyses were also conducted by prostate cancer aggressiveness according to the Gleason score at diagnosis (low or intermediate aggressiveness: Gleason score < 7 or Gleason score $= 7$ including subjects for whom the two most commonly represented grades in the tumor are $3 + 4$, high aggressiveness: Gleason score ≥ 8 or Gleason score $= 7$ including subjects for whom the two grades are $4 + 3$)).

Seeking for interaction with BMI, we performed stratified analyses splitting EPICAP population according to BMI overweight cut-point (< 25 kg/m^2 / ≥ 25 kg/m^2). *P*-values testing for interaction were based on the Wald test.

All statistical analyses were performed using SAS (version 9.4; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Abbreviations

BMI: Body Mass index; CI: Confidence Interval; cm: centimeters; IGF: Insulin-like Growth Factor; OR:

Odds Ratio; PCa: Prostate Cancer; PSA: Prostate Specific Antigen; RR: Relative Risk; SES: Socioeconomic Status; WC: Waist Circumference; WHO: World Health Organization; WHR: Waist-Hip Ratio.

Author contributions

Study concept and design: Florence Menegaux, Pierre-Jean Lamy, Xavier Rébillard, Brigitte Trétarre; Data acquisition: Florence Menegaux, Pierre-Jean Lamy, Xavier Rébillard, Brigitte Trétarre; Data management: Sylvie Cénée; Statistical analysis: Céline Lavalette; Analysis and interpretation of data: Céline Lavalette, Florence Menegaux; Drafting of the manuscript: Céline Lavalette, Florence Menegaux.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the clinical research nurses who were in charge of participants' interview, anthropometric measurements and biological sample collection (Anne-Laure Astolfi, Coline Bernard, Oriane Boyer, Marie-Hélène De Campo, Sandrine Margaroli, Louise N'Diaye, Sabine Perrier-Bonnet).

We also would like to thank Christian Prad and Nadine Soller for help with patient medical data collection within the Hérault Cancer Registry (Registre des tumeurs de l'Hérault, Montpellier, France).

Finally, we are grateful to the EPICAP study Group:

Urologists: Drs Didier Ayuso, Bruno Segui (Centre Hospitalier Bassin de Thau, Sète, France), Alain Guillaume, Jean-Paul Constans, Olivier Delbos, Pierre Lanfray, Damien Rizet, Etienne Cuénant (Cabinet Urologie du Polygone, Montpellier, France), Michel Locci (Centre Hospitalier, Béziers, France), Etienne Cuénant (Clinique Ste Thérèse, Sète, France), Nicolas Drianno, Bernard Marc, Paulo Soares (Polyclinique Saint Privat, Béziers, France), Antoine Faix, Samer Abdel Hamid, Bruno Segui (Service urologie, Clinique Beau Soleil, Montpellier, France), Samer Abdel Hamid (Clinique Saint Louis, Ganges, France), Laurent Cabaniols, Maxime Robert, Rodolphe Thuret (Centre Hospitalo-Universitaire, Hôpital Lapeyronie, Montpellier, France).

Pathologists: Drs Didier Brel, Lysiane Schweizer, Philippe Nayraud, C. Lecam-Savin (Béziers), Roland Daniel, Jean Baptiste Perdigou, Chantal Compan, Mireille Granier, Jean Louis Bouzigues, Elisabeth Broquerie, Joëlle Simony, Frédéric Bibeau, Pierre Baldet, Isabelle Serre (Montpellier), Marie Laure Gaume (Sète).

Biologists: Drs Montels (Service de Biologie Médicale, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier, France), Dumas (Béziers, France), Buono (Sète, France), Bonnefille (Lodeve, France), Ruiz (Lunel, France), Paleirac (Clermont-l'Hérault, France).

CONFLICTS OF INTEREST

Nothing to declare.

FUNDING

The EPICAP study was funded by Ligue nationale contre le cancer, Ligue contre le cancer du Val de Marne, Fondation de France, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

The first author, Céline Lavalette, is funded by a 3-year doctoral allowance from the Doctoral School of Public Health (EDSP), Paris-Sud University, for her PhD.

REFERENCES

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015; 65:87–108. https://doi.org/10.3322/caac.21262.
2. Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, Velten M, réseau Francim. Prostate cancer incidence and mortality tr ends in France from 1980 to 2011. [Article in French] Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. 2015; 25:536–42. https://doi.org/10.1016/j.purol.2015.04.011.
3. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P, Remontet L, Bossard N, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. 2015. Available from http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/119139/419229/version/1/file/Cancer_Projection2015_PROSTATE.pdf.
4. Boeing H. Obesity and cancer--the update 2013. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27:219–27. https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.04.005.
5. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet. 2008; 371:569–78. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
6. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. Int J Cancer. 2001; 91:421–30.
7. Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer--a dose-response meta-analysis of prospective studies. Ann Oncol. 2012; 23:1665–71. https://doi.org/10.1093/annonc/mdr603.
8. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. Cancer Causes Control. 2006; 17:989–1003. https://doi.org/10.1007/s10552-006-0049-z.
9. Harding JL, Shaw JE, Anstey KJ, Adams R, Balkau B, Brennan-Olsen SL, Briffa T, Davis TME, Davis WA,

Dobson A, Flicker L, Giles G, Grant J, et al. Comparison of anthropometric measures as predictors of cancer incidence: A pooled collaborative analysis of 11 Australian cohorts. Int J Cancer. 2015; 137:1699–708. https://doi.org/10.1002/ijc.29529.

10. Boehm K, Sun M, Larcher A, Blanc-Lapierre A, Schiffmann J, Graefen M, Sosa J, Saad F, Parent MÉ, Karakiewicz PI. Waist circumference, waist-hip ratio, body mass index, and prostate cancer risk: results from the North-American case-control study Prostate Cancer & Environment Study. Urol Oncol. 2015; 33:494.e1–7. https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.07.006.
11. Guerrios-Rivera L, Howard L, Frank J, De Hoedt A, Beverly D, Grant DJ, Hoyo C, Freedland SJ. Is Body Mass Index the Best Adiposity Measure for Prostate Cancer Risk? Results From a Veterans Affairs Biopsy Cohort. Urology. 2017; 105:129–35. https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.03.042.
12. Tang B, Han CT, Zhang GM, Zhang CZ, Yang WY, Shen Y, Vidal AC, Freedland SJ, Zhu Y, Ye DW. Waist-hip Ratio (WHR), a Better Predictor for Prostate Cancer than Body Mass Index (BMI): Results from a Chinese Hospital-based Biopsy Cohort. Sci Rep. 2017; 7:43551. https://doi.org/10.1038/srep43551.
13. Dimitropoulou P, Martin RM, Turner EL, Lane JA, Gilbert R, Davis M, Donovan JL, Hamdy FC, Neal DE. Association of obesity with prostate cancer: a case-control study within the population-based PSA testing phase of the ProtecT study. Br J Cancer. 2011; 104:875–81. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6606066.
14. Fowke JH, Motley S, Dai Q, Concepcion R, Barocas DA. Association between biomarkers of obesity and risk of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer—evidence of effect modification by prostate size. Cancer Lett. 2013; 328:345–52. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.10.010.
15. 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. 2000; 9:1335–41.
16. De Nunzio C, Albisinni S, Freedland SJ, Miano L, Cindolo L, Finazzi Agrò E, Autorino R, De Sio M, Schips L, Tubaro A. Abdominal obesity as risk factor for prostate cancer diagnosis and high grade disease: a prospective multicenter Italian cohort study. Urol Oncol. 2013; 31:997–1002. https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.08.007.
17. Gong Z, Neuhouser ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, Lippman SM, Platz EA, Pollak MN, Thompson IM, Kristal AR. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15:1977–83. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0477.
18. Perez-Cornago A, Appleby PN, Pischon T, Tsilidis KK, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Kaaks R, Kühn T, Boeing H, Steffen A, Trichopoulou A, Lagiou P, et al. Tall height and obesity are associated with an increased risk of aggressive prostate cancer: results from the EPIC cohort study. BMC Med. 2017; 15:115. https://doi.org/10.1186/s12916-017-0876-7.
19. Su LJ, Arab L, Steck SE, Fontham ETH, Schroeder JC, Bensen JT, Mohler JL. Obesity and prostate cancer aggressiveness among African and Caucasian Americans in a population-based study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011; 20:844–53. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0684.
20. Kruk J, Czerniak U. Physical activity and its relation to cancer risk: updating the evidence. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14:3993–4003.
21. Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. Gastroenterology. 2007; 132:2208–25. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.050.
22. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Prostate Cancer. World Cancer Research Fund. 2014. Available from: http://www.wcrf.org/sites/default/files/Prostate-Cancer-2014-Report.pdf.
23. Cao Y, Nimptsch K, Shui IM, Platz EA, Wu K, Pollak MN, Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci EL. Prediagnostic plasma IGFBP-1, IGF-1 and risk of prostate cancer. Int J Cancer. 2015; 136:2418–26. https://doi.org/10.1002/ijc.29295.
24. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ, Ferrucci L, Carter HB, Metter EJ, Chen C, Weiss NS, Fitzpatrick A, Hsing AW, Lacey JV, Helzlsouer K, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. Ann Intern Med. 2008; 149:461–71, W83–88.
25. Nandeesha H. Insulin: a novel agent in the pathogenesis of prostate cancer. Int Urol Nephrol. 2009; 41:267–72. https://doi.org/10.1007/s11255-008-9440-x.
26. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet. 2001; 357:539–45. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
27. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002; 420:860–7. https://doi.org/10.1038/nature01322.
28. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. Am J Pathol. 1999; 155:1985–92. https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65517-4.
29. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. Nat Rev Cancer. 2007; 7:256–69. https://doi.org/10.1038/nrc2090.
30. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008; 454:436–44. https://doi.org/10.1038/nature07205.
31. Thapa D, Ghosh R. Chronic inflammatory mediators enhance prostate cancer development and progression. Biochem Pharmacol. 2015; 94:53–62. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.12.023.

32. Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC, and Prostate Cancer in a Black Population (PCBP) Study Group. Central adiposity and Prostate Cancer in a Black Population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012; 21:851–58.
33. Jackson MD, Walker SP, Simpson CM, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, Coard KC, Aiken WD, Tulloch T, Paul TJ, Wan RL. Body size and risk of prostate cancer in Jamaican men. Cancer Causes Control. 2010; 21:909–17. https://doi.org/10.1007 /s10552-010-9520-y.
34. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, Lenzi A, Giugliano D. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. J Endocrinol Invest. 2013; 36:132–9. https://doi.org/10.1007/BF03346748.
35. Wallström P, Bjartell A, Gullberg B, Olsson H, Wirfält E. A prospective Swedish study on body size, body composition, diabetes, and prostate cancer risk. Br J Cancer. 2009; 100:1799–805. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605077.
36. Pischon T, Boeing H, Weikert S, Allen N, Key T, Johnsen NF, Tjønneland A, Severinsen MT, Overvad K, Rohrmann S, Kaaks R, Trichopoulou A, Zoi G, et al. Body size and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008; 17:3252–61. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0609.
37. Berentzen TL, Ängquist L, Kotronen A, Borra R, Yki-Järvinen H, Iozzo P, Parkkola R, Nuutila P, Ross R, Allison DB, Heymsfield SB, Overvad K, Sørensen TI, Jakobsen MU. Waist circumference adjusted for body mass index and intra-abdominal fat mass. PLoS One. 2012; 7:e32213. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032213.
38. Arner P. Not all fat is alike. Lancet Lond Engl. 1998; 351:1301–2. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79052-8.
39. Abate N, Burns D, Peshock RM, Garg A, Grundy SM. Estimation of adipose tissue mass by magnetic resonance imaging: validation against dissection in human cadavers. J Lipid Res. 1994; 35:1490–6.
40. Deurenberg P, Yap M. The assessment of obesity: methods for measuring body fat and global prevalence of obesity. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 1999; 13:1–11.
41. Chan DC, Watts GF, Barrett PHR, Burke V. Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. QJM Mon J Assoc Physicians. 2003; 96:441–7.
42. Kamel EG, McNeill G, Van Wijk MC. Usefulness of anthropometry and DXA in predicting intra-abdominal fat in obese men and women. Obes Res. 2000; 8:36–42. https://doi.org/10.1038/oby.2000.6.
43. Owens S, Litaker M, Allison J, Riggs S, Ferguson M, Gutin B. Prediction of visceral adipose tissue from simple anthropometric measurements in youths with obesity. Obes Res. 1999; 7:16–22.
44. Ferland M, Després JP, Tremblay A, Pinault S, Nadeau A, Moorjani S, Lupien PJ, Thériault G, Bouchard C. Assessment of adipose tissue distribution by computed axial tomography in obese women: association with body density and anthropometric measurements. Br J Nutr. 1989; 61:139–48.
45. Ross R, Shaw KD, Martel Y, de Guise J, Avruch L. Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women. Am J Clin Nutr. 1993; 57:470–5. https://doi.org/10.1093/ajcn/57.4.470.
46. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. Am J Clin Nutr. 2002; 75:683–8. https://doi.org/10.1093/ajcn/75.4.683.
47. Rankinen T, Kim SY, Pérusse L, Després JP, Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999; 23:801–09.
48. Fowke JH, Motley SS, Concepcion RS, Penson DF, Barocas DA. Obesity, body composition, and prostate cancer. BMC Cancer. 2012; 12:23. https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-23.
49. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. Eur Urol. 2013; 63:800–9. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.11.013.
50. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes. 2015; 16:581–606. https://doi.org/10.1111/obr.12282.
51. Platz EA, Leitzmann MF, Rifai N, Kantoff PW, Chen YC, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Sex steroid hormones and the androgen receptor gene CAG repeat and subsequent risk of prostate cancer in the prostate-sp ecific antigen era. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14:1262–69.
52. Hursting SD, Hursting MJ. Growth signals, inflammation, and vascular perturbations: mechanistic links between obesity, metabolic syndrome, and cancer. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012; 32:1766–70. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.241927.
53. Registre des tumeurs de l'herault. 2018. Available from: http://www.registre-tumeurs-herault.fr/.
54. Menegaux F, Anger A, Randrianasolo H, Mulot C, Laurent-Puig P, Iborra F, Bringer JP, Leizour B, Thuret R, Lamy PJ, Rébillard X, Trétarre B, and EPICAP Study Group. Epidemiological study of prostate cancer (EPICAP): a population-based case-control study in France. BMC Cancer. 2014; 14:106. https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-106.
55. Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. JAMA. 1984; 252:1905–7.
56. Hu MB, Liu SH, Jiang HW, Bai PD, Ding Q. Obesity affects the biopsy-mediated detection of prostate cancer, particularly high-grade prostate cancer: a dose-response meta-analysis of 29,464 patients. PloS One. 2014; 9:e106677. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106677.

Received: 9 March 2020 | Revised: 20 May 2020 | Accepted: 22 May 2020

DOI: 10.1002/cam4.3241

ORIGINAL RESEARCH

Cancer Medicine Open Access WILEY

Body mass index trajectories and prostate cancer risk: Results from the EPICAP study

Céline Lavalette[1] | Emilie Cordina Duverger[1] | Fanny Artaud[1] | Xavier Rébillard[2] | Pierre-Jean Lamy[2,3] | Brigitte Trétarre[4] | Sylvie Cénée[1] | Florence Menegaux[1]

[1]Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, Villejuif, France

[2]Service Urologie, Clinique Beau Soleil, Montpellier, France

[3]Labosud, Institut médical d'Analyse Génomique-Imagenome, Montpellier, France

[4]Registre des tumeurs de l'Hérault, Montpellier, France

Correspondence
Florence Menegaux, INSERM U1018-CESP, Team Exposome, Heredity, Cancer and Health, 16 av. Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France.
Email: florence.menegaux@inserm.fr

Funding information
Ligue nationale contre le cancer; Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail; Fondation de France; Ligue départementale du Val de Marne

Abstract

Elevated body mass index (BMI) has been inconsistently associated with prostate cancer occurrence but it has been suggested that life course adulthood obesity may be associated with an increased risk of prostate cancer. However, few studies have investigated lifetime BMI and prostate cancer risk. We analyzed life course BMI trajectories on prostate cancer risk based on data from the Epidemiological study of Prostate Cancer (EPICAP). We included in our analyses 781 incident prostate cancer cases and 829 controls frequency matched by age. Participants were asked about their weight every decade from age 20 to two years before reference date. BMI trajectories were determined using group-based trajectory modeling to identify groups of men with similar patterns of BMI changes. We identified five BMI trajectories groups. Men with a normal BMI at age 20 developing overweight or obesity during adulthood were at increased risk of aggressive prostate cancer compared to men who maintained a normal BMI. Our results suggest that BMI trajectories resulting in overweight or obesity during adulthood are associated with an increased risk of aggressive prostate cancer, particularly in never smokers, emphasizing the importance of maintaining a healthy BMI throughout adulthood.

KEYWORDS

body mass index, obesity, prostate cancer, trajectory, weight gain

1 | INTRODUCTION

The prevalence of obesity in the French population has increased in recent decades from 8.5% in 1997 to 15% in 2012.[1] In 2016, 41% and 16% of French men were overweight or obese, respectively, resulting in major public health issues.[2] According to the World Cancer Research Fund (WCRF) and the American Institute for Cancer Research (AICR), obesity during adulthood has been associated with several cancers, including breast in post-menopausal women, endometrium, kidney, liver, colorectum, and pancreas.[3] However, the link between obesity, assessed by body mass index (BMI), and prostate cancer is still under debate, with inconsistent results across studies, especially regarding overall or nonaggressive prostate cancer.[4] A recent systematic review and meta-analysis showed that an elevated BMI was associated with an increased risk of aggressive prostate cancer,[5] also observed in recent

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
© 2020 The Authors. *Cancer Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd.

studies.[6,7] Interestingly, a dose-response meta-analysis of nine observational studies that were able to examine adult weight gain and prostate cancer risk did not show any association with overall prostate cancer, but showed a positive association with high-risk prostate cancer and prostate cancer mortality, respectively, based on only five and three studies.[8]

Considering the long period of induction of carcinogenesis, the influence of weight changes or obesity on cancer risk may vary throughout adult life. Inconsistent results have been reported between weight changes during adulthood and prostate cancer risk.[8,9] The majority of studies investing the association between obesity and prostate cancer either used static measures of BMI at one time-point or BMI changes between only two time-points that might be insufficient to capture the appropriate etiologic window of prostate cancer. In the meanwhile, BMI trajectories have been suggesting to better predict health outcomes than static measures.[10] To date, only four studies were able to investigate body shapes or BMI trajectories over adulthood on prostate cancer risk,[11-14] suggesting a higher risk of overall and aggressive prostate cancer for men progressing from normal weight to overweight or obesity, compared to men with stable normal BMI.

In that context, we aimed to study life course BMI trajectories in relation to prostate cancer risk, using data from the Epidemiological study of Prostate Cancer (EPICAP).

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Study population

EPICAP is a population-based case-control study carried out in the *département* of Hérault, a well delimited geographic area in the South of France. Details of the EPICAP objectives and study design have been previously described.[7,15] In brief, cases were men newly diagnosed for prostate cancer in 2012-2013, aged under 75 and living in the *département* of Hérault at time of diagnosis. Controls were men randomly selected from the general population, frequency-matched to the cases by 5-year age group, living in the same *département* as the cases and without history of prostate cancer at the time of inclusion. Quotas by socioeconomic status (SES) were set a priori to control for potential selection bias arising from differential participation rates across SES categories. These quotas were computed using census data available in the *département* of Hérault, in order to obtain a distribution by SES among controls similar to the SES distribution of the general male population of Hérault, conditionally to age.

Overall, 819 incident prostate cancer cases and 879 population-based controls were recruited with a participation rate of 75% and 79%, respectively. All participants included in the study provided a written consent.

2.2 | Data collection

Cases and controls provided information about socio-demographic characteristics, occupational and residential history, lifestyle and leisure activities, personal and family medical history and anthropometric factors using a face-to-face standardized computerized questionnaire (CAPI—Computer Assisted Personal Interview) realized by research clinical nurses.

For cases, clinical data such as Gleason scores, Prostate Specific Antigen (PSA) levels, and tumor stage at diagnosis were extracted from patient's medical records and validated by the Hérault Cancer Registry.[16]

2.2.1 | BMI and history of BMI

Cases and controls were asked about their height at 20 years old and their weight every decade from age 20 to two years before reference date (age at diagnosis for cases and age at interview for controls).

BMI at each decade was calculated as self-reported weight at each decade in kilograms divided by the square of the height in meters at age 20. We categorized each BMI according to the World Health Organization (WHO) definition into three classes: under-weight and normal weight (BMI < 25 kg/m^2), overweight (BMI: 25-29.9 kg/m^2), and obese (BMI ≥ 30 kg/m^2).

2.2.2 | Covariates

Several covariates that may interfere with BMI over lifetime have been assessed: educational level, smoking status, alcohol consumption, physical activity, personal history of cardiovascular diseases or diabetes.

Smoking status was categorized as never, former, or current smoker. Alcohol consumption was assessed using the CAGE questionnaire[17] in men who answered "Yes" to the question "Have you drink more than once a month during one year?". Alcohol drinking has been categorized into three categories: never drinker (less than once a month during 1 year), low drinker (at least once a month during 1 year and zero or one positive answer to the CAGE questionnaire), and heavy drinker (at least once a month during 1 year and two or more positive answers to the CAGE questionnaire). Physical activity was assessed using Metabolic Equivalent Task (MET - h/wk/yr)[18] for each activity that has been practiced at least one hour per week during 1 year. We classified this variable

into quartiles calculated in the control population: Q1 (<6.25 MET-h/wk/yr), Q2 (6.25-13.0 MET-h/wk/yr), Q3 (13.0-24.15 MET-h/wk/yr), Q4 (≥24.15 MET-h/wk/yr).

2.3 | Statistical analysis

Analyses were performed in men who had no more than one missing data on body mass index history resulting in a final population of 1610 men (781 cases and 829 controls). On average, men reported 5.0 BMI over lifetime (minimum: 2; maximum: 6).

BMI trajectories were defined using group-based trajectory models to identify and define groups of men with similar patterns of BMI change over lifetime, taking into account BMI as a categorical variable.[19] We tested models including three to five trajectories using linear, quadratic and cubic polynomials. The optimal model (number of trajectories) was determined based on three criteria: Bayesian Information Criterion (BIC) (lower absolute values correspond to better fit); posterior probabilities of group assignment (the likelihood that an individual belongs to a given trajectory; all trajectories should have a mean posterior probability ≥ 0.70 and a minimum of 1% of participants per trajectory).[20,21] This method was implemented with PROC TRAJ SAS 9.4.

Unconditional logistic regression models were used to estimate odds ratios (ORs) and their 95% Confidence Interval (CI) to assess the role of BMI trajectories in prostate cancer risk. Analyses were systematically adjusted for age (5-year groups), family history of prostate cancer in first-degree relatives and ethnic origin (Caucasians, others).

Analyses were adjusted for potential confounding factors such as educational level, smoking status, alcohol consumption or physical activity. Since smoking is a risk factor for several cancer[22] and may also interfere with weight changes,[23,24] we stratified our analyses on smoking status.

We conducted separate analyses by prostate cancer aggressiveness according to Gleason score at diagnosis (low or intermediate aggressiveness: Gleason score < 7 or Gleason score = 7 including subjects for whom the two most commonly represented grades in the tumor are 3 + 4, high aggressiveness: Gleason score ≥ 8 or Gleason score = 7 including subjects for whom the two grades are 4 + 3)).

We also performed sensitivity analysis in men with complete data regarding history of BMI (745 cases and 788 controls).

3 | RESULTS

The characteristics of the EPICAP final population of analysis are presented in Table 1. Among prostate cancer cases, 77.1% were categorized as low or intermediate aggressive prostate cancer and 22.9% as aggressive prostate cancer. Age in 5-year groups was similarly distributed between cases and controls. Considering sociodemographic and lifestyle characteristics, cases and controls were similar in terms of educational level, alcohol consumption and physical activity level. However, controls were more current smokers than cases. Personal history of cardiovascular diseases (myocardial infarction, angina pectoris, stroke) and diabetes history was also similarly distributed between cases and controls. Among our population of analysis, 460 men were classified as normal weight (29.1%), 759 (48.0%) as overweight, and 361 (22.8%) as obese at the reference date, similarly distributed between cases and controls. As expected, family history of prostate cancer in first-degree relatives was more frequent in cases than in controls.

We identified five distinct trajectories (linear polynomials) of categorical BMI between age 20 and two years before reference date (Figure 1). In our population, 584 men (36.3%) maintained a normal BMI, 460 (28.6%) had normal BMI and became overweight, 381 (23.6%) were overweight, 122 (7.6%) had normal BMI and became obese, and 63 (3.9%) progressed from overweight to obesity.

Associations between BMI trajectories groups and prostate cancer, overall and stratified by cancer aggressiveness, are presented in Table 2. We observed an increased risk of aggressive prostate cancer for men belonging to the "Overweight to obesity" trajectory. No association were observed for overall prostate cancer or low and intermediate aggressive prostate cancer.

Associations between BMI trajectories and prostate cancer, stratified on smoking status are presented in Table 3. Increased risks of aggressive prostate cancer were observed among never smokers for both "Normal BMI to overweight" and "Overweight to obesity" trajectories. A slight, but not significant, increased risk of aggressive prostate cancer was also observed among never smokers for men belonging to the "Normal BMI to obesity" trajectory. We did not find any association between BMI trajectories and prostate cancer risk among former or current smokers. Nevertheless, interaction between smoking status and BMI trajectories was not significant ($P = .80$).

In sensitivity analyses, results remained unchanged when analyses were restricted to men who had complete data on BMI.

4 | DISCUSSION

In our study, based on an average of 5 BMI time-points, we identified five BMI trajectories throughout adulthood. We did not find any association between BMI trajectories and prostate cancer overall. However, overweight men at age 20 who became obese in adulthood were at increased risk of aggressive

TABLE 1 Characteristics of the EPICAP final population of analysis, with at most one missing data on body mass index

	Cases n = 781 (%)	Controls n = 829 (%)	*P*-value[a]
Gleason score			
<7	323 (42.0)	—	
7 (only 3 + 4)	270 (35.1)	—	
≥7 (including 4 + 3)	176 (22.9)	—	
Age (y)			.20
<55	47 (6.0)	57 (6.9)	
55-59	96 (12.3)	95 (11.5)	
60-64	205 (26.2)	191 (23.0)	
65-69	263 (33.7)	268 (32.3)	
≥70	170 (21.8)	218 (26.3)	
Ethnic origin			.43
Caucasian	758 (97.1)	810 (97.7)	
Others	23 (2.9)	19 (2.3)	
Family history of prostate cancer in first-degree relatives			<.0001
No	528 (75.9)	685 (90.3)	
Yes	168 (24.1)	74 (9.7)	
Body mass index at reference date[b]			.76
<25	221 (28.6)	239 (29.7)	
25-29	380 (49.1)	379 (47.0)	
≥30	173 (22.3)	188 (23.3)	
Educational level			.29
Less than high school	422 (54.0)	476 (57.4)	
High school graduate	106 (13.6)	106 (12.8)	
College graduate	253 (32.4)	247 (29.8)	
Smoking status			.03
Never smoker	229 (29.4)	232 (28.0)	
Former smoker	441 (56.5)	442 (53.3)	
Current smoker	110 (14.1)	155 (18.7)	
Alcohol drinking[c]			.14
Never	67 (8.6)	75 (9.0)	
Low drinker	544 (69.6)	542 (65.4)	
Heavy drinker	170 (21.8)	212 (25.6)	
Physical activity			.24
No[d]	173 (22.3)	160 (19.4)	
<6.25 MET[e]-h/wk/yr	147 (19.0)	165 (20.0)	
6.25-13.0 MET-h/wk/yr	132 (17.0)	163 (19.8)	
13.0-24.15 MET-h/wk/yr	143 (18.4)	167 (20.2)	
≥24.15 MET-h/wk/yr	181 (23.3)	170 (20.6)	
Personal history of cardiovascular disease[f]			.95
No	699 (89.7)	737 (89.6)	
Yes	80 (10.3)	86 (10.4)	

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

	Cases n = 781 (%)	Controls n = 829 (%)	*P*-value[a]
Diabetes history			.87
No	677 (86.8)	712 (86.3)	
Yes	103 (13.2)	113 (13.7)	
Treated	91 (89.2)	103 (91.2)	

[a]Adjusted for age (excepted for age).

[b]Reference date: age at diagnosis for cases and age at interview for controls.

[c]Never: Less than once a month during 1 y; Low drinker: at least once a month during 1 y and zero or one positive answer to the CAGE questionnaire; Heavy drinker: at least once a month during 1 y and two or more positive answer to the CAGE questionnaire.

[d]No: Less than 1 hr/wk during at least 1 y.

[e]MET: Metabolic Equivalent Task.

[f]Myocardial infarction, angina pectoris, stroke.

prostate cancer. Moreover we showed that BMI trajectories resulting in overweight or obesity were more strongly associated with aggressive prostate cancer among never smokers.

To go further in the understanding of the relation between obesity and cancer risk, it has been suggested that BMI trajectory modeling may provide a more appropriate method to study the role of obesity in cancer risk compared to static measures of BMI.[10]

To the best of our knowledge, only four studies have explored the association between body shapes[11] or BMI trajectories[12-14] and prostate cancer incidence or mortality. One study, based on body shapes trajectories, did not find any association with advanced prostate cancer,[11] while the three studies based on BMI trajectories observed a higher risk of overall[13] or aggressive/fatal prostate cancer[12-14] for men progressing from normal weight to overweight or obesity, compared to men with stable normal BMI, suggesting a role of life course obesity in prostate carcinogenesis.

There are many biological, metabolic and inflammatory mechanisms through which obesity may affect prostate carcinogenesis. Obesity is associated with lower levels of androgens[25,26] and there is some evidence that lower concentrations of testosterone result in the growth of more aggressive tumors.[27] Obese men also have higher levels of insulin and insulin-like growth factor (IGF-I)[28] and hyperinsulinemia has been shown to promote prostate cancer.[28-30] Furthermore, obesity is associated with low grade chronic inflammation which may play a role in prostate cancer occurrence.[31,32]

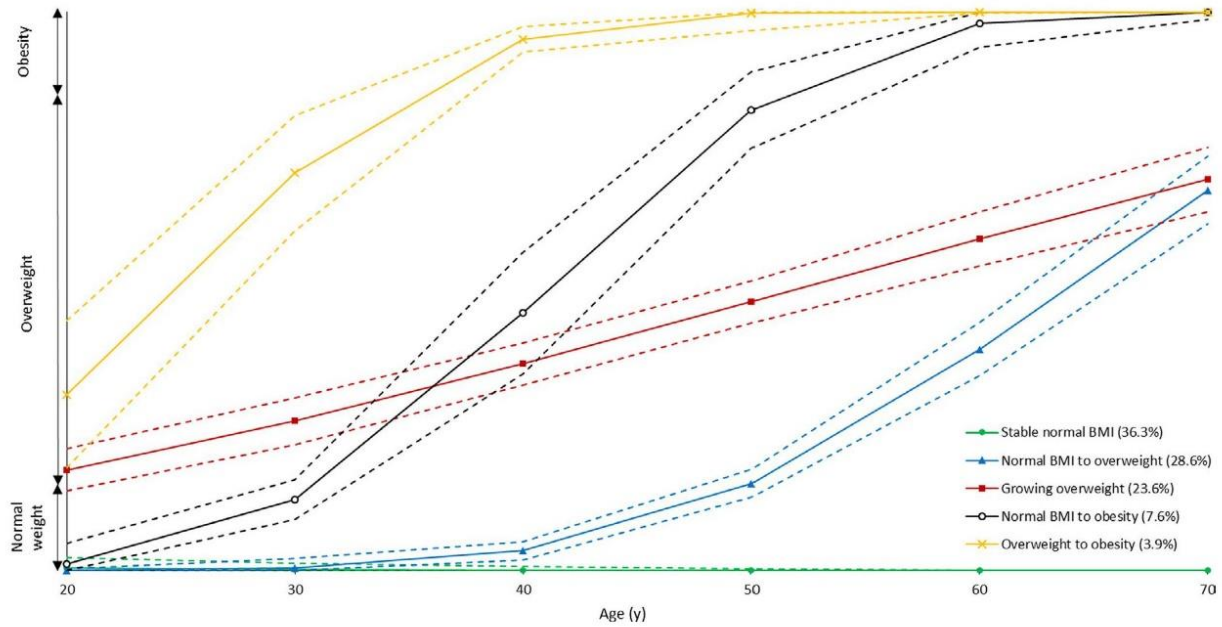

FIGURE 1 Body mass index (BMI) trajectories in the EPICAP study in men with at most one missing data on BMI

Besides, it is thought that the influence of early exposure to the etiology of prostate cancer is important,[33] since carcinogenic processes were observed in prostatic tissue in 20-year-old men.[34] Further studies are needed to confirm whether the timing and duration of obesity affect the development and progression of prostate cancer due to the complexity of the effects of obesity on carcinogenesis.

We stratified our analyses on smoking status based on the hypothesis that smoking could mitigate the association between obesity and cancer. Our findings that BMI trajectories resulting in overweight or obesity were more strongly associated with aggressive prostate cancer among never smokers, despite small numbers of participants after stratification, have also been reported by one study[14] out of the two studies that stratifies on smoking status.[11,14]

The biological mechanisms underlying the relationship between smoking and obesity are complex. Nicotine in cigarette increases energy expenditure and reduces appetite.[35,36] This may explain why smokers tend to have lower body weight than nonsmokers and why there is often weight gain related to smoking cessation.[37,38]

It has been suggested that stratification on smoking status rather than adjustment may avoid potential residual confounding.[39,40] From a public health point a view, it is necessary to study separately smokers and nonsmokers. For nonsmokers, it is encouraged to maintain a body mass index in the normal range to prevent chronic diseases such as cancer. For smokers, a modest weight gain after quitting smoking may be tolerated as the benefits from smoking cessation would have positive impact on health.[40]

Our findings are based on a large population-based case-control study specifically designed to assess environmental and genetic factors in prostate cancer occurrence.[15] The EPICAP study was carried out in the département of Hérault, France, which benefit from a cancer registry on which we were able to rely for the recruitment of cases. Overall, we were able to identify 1098 eligible cases, which was similar to what was expected according to prostate cancer cases that have been registered by the cancer registry in 2011, minimizing the potential for selection bias.[7] To reflect the age distribution of cases, controls were randomly selected from the general population of the *département* of Hérault using quotas for age (5-year age groups). To provide a control group similar to the male general population of the same age with respect to SES, quotas have also been established by SES, avoiding the ability for selection bias.[15] The comparison of the SES distribution between our control group and the male general population of the *département* of Hérault after the selection process has shown no significant difference, indicating that the SES did not undergo significant selection bias.

We also compared the prevalence of overweight and obesity between the control group and the male general population and results were similar, suggesting that our control group is representative of the male general population of the same age.[41]

The same clinical research nurses collected data for cases and controls under the same conditions using a standardized questionnaire in order to reduce a possible differential classification bias that can persist in case-control studies. Our results remained unchanged after adjustment for potential major confounding factors such as physical activity and smoking status, thus limiting potential confounding.

This analysis is based on the self-declaration of weight, and is likely to lead to memory and declaration biases. A review of studies compared self-reported and measured weight and showed that weight tends to be slightly underestimated by the participants.[42] This tendency to underestimate has been confirmed in the National Nutrition and Health Survey (ENNS) that also showed greater difference with increased BMI.[43] However, this underestimation is thought to affect both cases and controls. In addition, participants were asked to recall their weight every decade since the age of 20. In a study comparing self-reported

TABLE 2 Associations between body mass index (BMI) trajectories and prostate cancer risk

	Controls	Cases					
		All		Low and intermediate[a]		Aggressive[b]	
BMI trajectories	n = 829 (%)	n = 781 (%)	OR [95% CI][c]	n = 593 (%)	OR [95% CI][c]	n = 176 (%)	OR [95% CI][c]
Stable normal BMI	302 (36.5)	282 (36.1)	1.00 reference	218 (36.8)	1.00 reference	58 (33.0)	1.00 reference
Normal BMI to overweight	239 (28.8)	221 (28.3)	1.04 [0.80-1.35]	171 (28.8)	1.03 [0.78-1.37]	48 (27.3)	1.11 [0.71-1.74]
Growing overweight	194 (23.4)	187 (23.9)	1.03 [0.78-1.36]	137 (23.1)	0.96 [0.71-1.30]	46 (26.1)	1.27 [0.80-2.00]
Normal BMI to obesity	64 (7.7)	58 (7.4)	0.98 [0.64-1.49]	46 (7.8)	1.05 [0.67-1.63]	12 (6.8)	0.81 [0.36-1.81]
Overweight to obesity	30 (3.6)	33 (4.2)	1.05 [0.60-1.86]	21 (3.5)	0.81 [0.42-1.54]	12 (6.8)	2.16 [1.00-4.66]

[a]Gleason ≤ 7 (3 + 4).

[b]Gleason ≥ 7 (4 + 3).

[c]ORs adjusted for age, family history of cancer at first degree, ethnicity.

TABLE 3 Associations between body mass index (BMI) trajectories and prostate cancer risk, stratified on smoking status

	Controls	Cases					
		All		Low and intermediate[a]		Aggressive[b]	
BMI trajectories	n = 829 (%)	n = 781 (%)	OR [95% CI][c]	n = 593 (%)	OR [95% CI][c]	n = 176 (%)	OR [95% CI][c]
Never smokers							
Stable normal BMI	102 (44.0)	92 (40.2)	1.00 reference	77 (44.8)	1.00 reference	13 (26.5)	1.00 reference
Normal BMI to overweight	61 (26.3)	59 (25.8)	1.16 [0.71-1.90]	40 (23.3)	0.91 [0.53-1.58]	17 (34.7)	2.52 [1.07-5.96]
Growing overweight	53 (22.8)	52 (22.7)	1.10 [0.66-1.84]	37 (21.5)	0.92 [0.53-1.62]	11 (22.5)	1.72 [0.68-4.36]
Normal BMI to obesity	9 (3.9)	13 (5.7)	1.85 [0.70-4.90]	11 (6.4)	1.74 [0.62-4.84]	2 (4.1)	3.10 [0.56-17.1]
Overweight to obesity	7 (3.0)	13 (5.7)	1.59 [0.57-4.41]	7 (4.0)	0.82 [0.25-2.69]	6 (12.2)	7.48 [2.05-27.3]
Former smokers							
Stable normal BMI	137 (31.0)	148 (33.6)	1.00 reference	112 (33.1)	1.00 reference	33 (33.0)	1.00 reference
Normal BMI to overweight	137 (31.0)	138 (31.3)	0.99 [0.70-1.42]	112 (33.1)	1.06 [0.73-1.55]	26 (26.0)	0.87 [0.48-1.59]
Growing overweight	106 (24.0)	103 (23.4)	0.95 [0.65-1.38]	75 (22.2)	0.92 [0.61-1.38]	28 (28.0)	1.17 [0.64-2.13]
Normal BMI to obesity	44 (10.0)	37 (8.4)	0.74 [0.44-1.26]	29 (8.6)	0.85 [0.49-1.48]	8 (8.0)	0.44 [0.15-1.35]
Overweight to obesity	18 (4.0)	15 (3.4)	0.74 [0.33-1.65]	10 (3.0)	0.64 [0.36-1.58]	5 (5.0)	1.19 [0.37-3.90]
Current smokers							
Stable normal BMI	63 (40.7)	42 (38.2)	1.00 reference	29 (35.4)	1.00 reference	12 (44.5)	1.00 reference
Normal BMI to overweight	41 (26.4)	24 (21.8)	0.86 [0.43-1.74]	19 (23.2)	0.96 [0.44-2.09]	5 (18.5)	0.66 [0.20-2.14]
Growing overweight	35 (22.6)	31 (28.2)	1.11 [0.54-2.25]	24 (29.3)	1.19 [0.54-2.60]	7 (25.9)	0.96 [0.31-2.95]
Normal BMI to obesity	11 (7.1)	8 (7.3)	1.28 [0.42-3.92]	6 (7.3)	1.36 [0.39-4.74]	2 (7.4)	1.13 [0.21-6.05]
Overweight to obesity	5 (3.2)	5 (4.5)	1.04 [0.24-4.42]	4 (4.9)	1.10 [0.23-5.40]	1 (3.7)	0.93 [0.10-8.99]

[a]Gleason ≤ 7 (3 + 4).

[b]Gleason ≥ 7 (4 + 3).

[c]ORs adjusted for age, family history of cancer at first degree, ethnicity.

weight with actual measures taken at age 18, 30, and 40, a strong correlation between self-reported and measured weights was observed ($r = 0.87$-0.95) and recalls of weight were not significantly influenced by the passage of time.[44] Nevertheless, we can reasonably assume that these errors might lead to non-differential classification bias.

In conclusion, our results suggest that BMI trajectories resulting in overweight or obesity during adulthood are associated with an increased risk of prostate cancer. Furthermore, our results highlight the role of weight gain during adulthood on cancer risk. The association between obesity and prostate cancer is notably pertinent due to the large numbers of men affected by both diseases. The assessment of life course BMI may help identify men who are at increased risk of prostate cancer and may provide new prevention strategies.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the clinical research nurses who were in charge of participants' interview, anthropometric measurements and biological sample collection (Anne-Laure Astolfi, Coline Bernard, Oriane Boyer, Marie-Hélène De Campo, Sandrine Margaroli, Louise N'Diaye, Sabine Perrier-Bonnet). The authors also thank Christian Prad and Nadine Soller for help with patient medical data collection within the Hérault Cancer Registry (Registre des tumeurs de l'Hérault, Montpellier, France). The authors thank the EPICAP study Group: Urologists: Drs Didier Ayuso, Bruno Segui (Centre Hospitalier Bassin de Thau, Sète, France), Alain Guillaume, Jean-Paul Constans, Olivier Delbos, Pierre Lanfray, Damien Rizet, Etienne Cuénant (Cabinet Urologie du Polygone, Montpellier, France), Michel Locci (Centre Hospitalier, Béziers, France), Etienne Cuénant (Clinique Ste Thérèse, Sète, France), Nicolas Drianno, Bernard Marc, Paulo Soares (Polyclinique Saint Privat, Béziers, France), Antoine Faix, Samer Abdel Hamid, Bruno Segui (Service urologie, Clinique Beau Soleil, Montpellier, France), Samer Abdel Hamid (Clinique Saint Louis, Ganges, France), Laurent Cabaniols, Maxime Robert, Rodolphe Thuret

(Centre Hospitalo-Universitaire, Hôpital Lapeyronie, Montpellier, France). Pathologists: Drs Didier Brel, Lysiane Schweizer, Philippe Nayraud, C. Lecam-Savin (Béziers), Roland Daniel, Jean Baptiste Perdigou, Chantal Compan, Mireille Granier, Jean Louis Bouzigues, Elisabeth Broquerie, Joëlle Simony, Frédéric Bibeau, Pierre Baldet, Isabelle Serre (Montpellier), Marie Laure Gaume (Sète). Biologists: Drs Montels (Service de Biologie Médicale, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier, France), Dumas (Béziers, France), Buono (Sète, France), Bonnefille (Lodeve, France), Ruiz (Lunel, France), Paleirac (Clermont-l'Hérault, France). Finally, the authors thank Dr Alexis Elbaz, CESP-INSERM Team Exposome, Heredity, Cancer and Health, for his help on BMI trajectories analyses. The EPICAP study was funded by Ligue nationale contre le cancer, Ligue contre le cancer du Val de Marne, Fondation de France, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). The first author, Céline Lavalette, is funded by a 3-year doctoral allowance from the Paris-Saclay University, for her PhD.

CONFLICT OF INTEREST

Nothing to declare.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

FM, PJL, XR, and BT contributed to study concept and design. FM, PJL, XR, and BT contributed to data acquisition. SC contributed to data management. CL, ECD, and FA contributed to statistical analysis. CL, ECD, FA, and FM contributed to analysis and interpretation of data. CL, ECD, and FM contributed to drafting of the manuscript.

ETHICAL STATEMENT

The EPICAP study was approved by the review board of the French national institute of health and medical research (INSERM, n°01-040, November 2010) and authorized by the French data protection authority (CNIL no 910485, April 2011).

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Florence Menegaux https://orcid.org/0000-0003-3363-6411

REFERENCES

1. ObEpi 2012. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité [Internet]. Paris: Inserm/Kantar Health/Roche; 2012. Available from: https://www.roche.fr/content/dam/rochexx/roche-fr/roche_france/fr_FR/doc/obepi_2012.pdf
2. Matta J, Zins M, Feral-Pierssens AL, et al. Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances / Overweight, obesity and cardiometabolic risk factors prevalence in France: the CONSTANCES cohort. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016;640-646.
3. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective [Internet]. AICR; 2018. Available from: https://www.wcrf.org/sites/default/files/Body-fatness-and-weight-gain_0.pdf
4. Freedland SJ, Platz EA. Obesity and prostate cancer: making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiol Rev*. 2007;29:88-97.
5. Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer–a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23:1665-1671.
6. Boehm K, Sun M, Larcher A, et al. Waist circumference, waist-hip ratio, body mass index, and prostate cancer risk: results from the North-American case-control study Prostate Cancer & Environment Study. *Urol Oncol*. 2015;33(494):e1-7.
7. Lavalette C, Trétarre B, Rebillard X, Lamy P-J, Cénée S, Menegaux F. Abdominal obesity and prostate cancer risk: epidemiological evidence from the EPICAP study. *Oncotarget*. 2018;9:34485-34494.
8. Chen Q, Chen T, Shi W, et al. Adult weight gain and risk of prostate cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2016;138:866-874.
9. Möller E, Wilson KM, Batista JL, Mucci LA, Bälter K, Giovannucci E. Body size across the life course and prostate cancer in the Health Professionals Follow-up Study. *Int J Cancer*. 2016;138:853-865.
10. Zheng H, Tumin D, Qian Z. Obesity and mortality risk: new findings from body mass index trajectories. *Am J Epidemiol*. 2013;178:1591-1599.
11. Song M, Willett WC, Hu FB, et al. Trajectory of body shape across the lifespan and cancer risk. *Int J Cancer*. 2016;138:2383-2395.
12. Kelly SP, Graubard BI, Andreotti G, Younes N, Cleary SD, Cook MB. Prediagnostic body mass index trajectories in relation to prostate cancer incidence and mortality in the PLCO cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(3):djw225.
13. Wang K, Chen X, Gerke TA, Bird VY, Ghayee HK, Prosperi M. BMI trajectories and risk of overall and grade-specific prostate cancer: an observational cohort study among men seen for prostatic conditions. *Cancer Med*. 2018;7:5272-5280.
14. Kelly SP, Lennon H, Sperrin M, et al. Body mass index trajectories across adulthood and smoking in relation to prostate cancer risks: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Epidemiol*. 2019;48(2):464-473.
15. Menegaux F, Anger A, Randrianasolo H, et al. Epidemiological study of prostate cancer (EPICAP): a population-based case-control study in France. *BMC Cancer*. 2014;14:106.
16. Registre des tumeurs de l'Hérault. Le cancer dans l'Hérault [Internet]. [cited 2019 Mar 18]; Available from: http://www.registre-tumeurs-herault.fr/
17. Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA*. 1984;252:1905-1907.
18. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 compendium of physical activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1575-1581.
19. Nagin D. *Group-based modeling of development*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 2005.
20. Nagin DS. Analyzing developmental trajectories: a semiparametric, group-based approach. *Psychol Methods*. 1999;4:139.

21. Jones BL, Nagin DS. Advances in group-based trajectory modeling and an SAS procedure for estimating them. *Sociol Methods Res*. 2007;35:542-571.
22. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens–Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*. 2009;10:1033-1034.
23. Shimokata H, Muller DC, Andres R. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. *JAMA*. 1989;261:1169-1173.
24. Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmarski RJ, Campbell SM. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med*. 1995;333:1165-1170.
25. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol*. 2013;63:800-809.
26. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2015;16:581-606.
27. Platz EA, Leitzmann MF, Rifai N, et al. Sex steroid hormones and the androgen receptor gene CAG repeat and subsequent risk of prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2005;14:1262-1269.
28. Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology*. 2007;132:2208-2225.
29. Cao Y, Nimptsch K, Shui IM, et al. Prediagnostic plasma IGFBP-1, IGF-1 and risk of prostate cancer. *Int J Cancer*. 2015;136:2418-2426.
30. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med*. 2008;149(461–71):W83-88.
31. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:256-269.
32. Hursting SD, Hursting MJ. Growth signals, inflammation, and vascular perturbations: mechanistic links between obesity, metabolic syndrome, and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:1766-1770.
33. Sutcliffe S, Colditz GA. Prostate cancer: is it time to expand the research focus to early-life exposures? *Nat Rev Cancer*. 2013;13:208-518.
34. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol*. 1993;150:379-385.
35. Hofstetter A, Schutz Y, Jéquier E, Wahren J. Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *N Engl J Med*. 1986;314:79-82.
36. Jessen A, Buemann B, Toubro S, Skovgaard IM, Astrup A. The appetite-suppressant effect of nicotine is enhanced by caffeine. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:327-333.
37. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med*. 1991;324:739-745.
38. Aubin H-J, Farley A, Lycett D, Lahmek P, Aveyard P. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4439.
39. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363:2211-2219.
40. Song M, Giovannucci E. Estimating the influence of obesity on cancer risk: stratification by smoking is critical. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34:3237-3239.
41. Observatoire Régional de la Santé de Midi Pyrénées. (O.R.S.M.I.P.). Toulouse. FRA, Creai-Orslr. Montpellier. FRA, Santé publique France. Saint Maurice. FRA / collab., Agence régionale de santé Occitanie. (A.R.S.). Montpellier. FRA / com. Données régionales du Baromètre Santé Occitanie 2016. Activité physique, sédentarité et corpulence [Internet]. 2017. Available from: https://orsmip.org/attitudes-comportements-de-sante-occitanie-barometre-sante-2016-occitanie/
42. Gorber SC, Tremblay M, Moher D, Gorber B. A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obes Rev*. 2007;8:307-326.
43. Julia C, Salanave B, Binard K, Deschamps V, Vernay M, Castetbon K. Biais de déclaration du poids et de la taille chez les adultes en France : effets sur l'estimation des prévalences du surpoids et de l'obésité. *Bull Epidemiol Hebd*. 2010;69-72.
44. Casey VA, Dwyer JT, Berkey CS, Coleman KA, Gardner J, Valadian I. Long-term memory of body weight and past weight satisfaction: a longitudinal follow-up study. *Am J Clin Nutr*. 1991;53:1493-1498.

How to cite this article: Lavalette C, Cordina Duverger E, Artaud F, et al. Body mass index trajectories and prostate cancer risk: Results from the EPICAP study. *Cancer Med*. 2020;00:1–9. https://doi.org/10.1002/cam4.3241

université PARIS-SACLAY
ÉCOLE DOCTORALE
Santé Publique
(EDSP)

Titre : Rôle des facteurs anthropométriques et métaboliques dans la survenue du cancer de la prostate

Mots clés : Epidémiologie, étude cas-témoins, cancer de la prostate, obésité, diabète, syndrome métabolique

Résumé : L'obésité, le diabète ainsi que le syndrome métabolique ont été associés à la survenue de plusieurs cancers. Néanmoins, le rôle de ces facteurs dans la survenue du cancer de la prostate est encore largement discuté. En effet, de nombreuses études ont montré des résultats divergents quant au rôle de l'obésité mesurée par l'indice de masse corporelle (IMC) et le cancer de la prostate, même si certaines études ont mis en évidence un rôle de l'obésité pour les cancers de la prostate agressifs. En revanche, des associations positives ont été rapportées avec le tour de taille ou le rapport taille/hanche, indicateurs reflétant plus spécifiquement une obésité abdominale. Dans les facteurs métaboliques, le diabète a été associé négativement au cancer de la prostate alors que le syndrome métabolique était associé positivement au cancer de la prostate. Dans ce contexte, nous avons étudié le rôle des facteurs anthropométriques et métaboliques dans le risque de cancer de la prostate à partir des données de l'étude cas-témoins EPICAP, incluant 819 cas et 879 témoins. Un questionnaire standardisé a permis de recueillir des informations détaillées sur l'historique du poids au cours de la vie ainsi que les antécédents personnels de maladies métaboliques. Des mesures anthropométriques ont été réalisées par des infirmières de recherche clinique au moment de l'entretien en face à face. Nous n'avons pas observé d'association entre l'IMC et le cancer de la prostate quelle que soit l'agressivité du cancer. En revanche, nous avons mis en évidence une augmentation du risque chez les hommes ayant une obésité abdominale, association plus prononcée pour les cancers agressifs. L'étude des trajectoires de poids au cours de la vie a montré que le surpoids ou l'obésité au cours de la vie étaient associé au cancer de la prostate agressif. Malgré une absence d'association entre le diabète et le cancer de la prostate, une association inverse significative a été observée avec la durée du diabète traité. Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le syndrome métabolique et le cancer de la prostate. Nos résultats renforcent l'hypothèse d'un lien entre l'obésité abdominale et le risque de cancer de la prostate, particulièrement pour les cancers agressifs. Ces résultats pourraient contribuer à l'identification de nouveaux facteurs de risque modifiables pour le cancer de la prostate pouvant être accessibles à la prévention.

Title: Anthropometric and metabolic factors and prostate cancer risk

Keywords: Epidemiology, case-control study, prostate cancer, obesity, diabetes, metabolic syndrome

Abstract: Obesity, diabetes and metabolic syndrome have been associated with the development of several cancers. However, the role of these factors in the development of prostate cancer remains unclear. Many studies have shown divergent results regarding the association between obesity, measured by body mass index (BMI), and prostate cancer, although some studies have found a relationship between obesity and aggressive prostate cancer. On the other hand, positive associations have been reported with prostate cancer risk and waist circumference or waist-to-hip ratio, which are indicators that more specifically refer to abdominal obesity. For metabolic factors, diabetes has been negatively associated with prostate cancer, while metabolic syndrome has been positively associated with prostate cancer. In this context, we investigated the role of anthropometric and metabolic factors in relation to prostate cancer risk using data from the EPICAP case-control study, which includes 819 cases and 879 controls. A standardized questionnaire was used to collect detailed information on lifetime weight history and personal history of metabolic diseases. Anthropometric measurements were performed by clinical research nurses during a face-to-face interview. We did not observe an association between BMI and prostate cancer irrespective of the aggressiveness of cancer. We have found an increased risk in men with abdominal obesity, and this risk was more pronounced for men with aggressive prostate cancers. In the analysis of lifetime weight trajectories, being overweight or obese over the life course was associated with aggressive prostate cancer. Although there was no association between diabetes and prostate cancer, a significant inverse association was observed with the duration of treated diabetes and prostate cancer. We did not find any evidence of an association between metabolic syndrome and prostate cancer. In conclusion, our results support the hypothesis of a relationship between abdominal obesity and prostate cancer risk, particularly for aggressive prostate cancers. These results could help contribute to the identification of new modifiable risk factors for prostate cancer that may be targeted using primary prevention strategies.

Université Paris-Saclay
Espace Technologique / Immeuble Discovery
Route de l'Orme aux Merisiers RD 128 / 91190 Saint-Aubin, France