

43

Facteurs de risque débattus

Les seuls facteurs de risque établis sont l'âge avancé, les antécédents familiaux de cancer de la prostate et les origines ethniques. Le statut hormonal androgénique est vraisemblablement un facteur favorisant le cancer de la prostate. Certains facteurs environnementaux ou alimentaires seraient susceptibles de jouer un rôle dans la survenue d'un cancer de la prostate.

Les facteurs génétiques dans la cancérogenèse prostatique apparaissent à travers les observations de cancers prostatiques héréditaires, mais aussi par la mise en évidence d'altérations multiples dans le génome des cellules tumorales. Comme la prostate est androgéno-dépendante, il est logique de penser que les gènes responsables de la biosynthèse et du métabolisme des androgènes puissent être associés au cancer de la prostate. Cependant, les études épidémiologiques n'ont malheureusement apporté que des résultats fragmentaires, ne permettant pas de retenir un rôle réel de ces gènes dans la genèse du cancer. Les études sur le récepteur aux androgènes (RA) ne permettent pas non plus de conclure (Zeegers et coll., 2004). De même, les études sur la 5 alpha-réductase présentent des résultats contradictoires, et une méta-analyse a montré seulement une augmentation très modérée du risque (Ntais et coll., 2003a). Un effet protecteur de la vitamine D pour le cancer de la prostate a été envisagé. Les résultats de plusieurs études concernant le gène codant pour le récepteur de la vitamine D (VDR) sont contradictoires, et une méta-analyse n'a montré aucune association, concluant que le gène VDR ne semblait pas être un acteur majeur dans la genèse de ce cancer (Ntais et coll., 2003b).

Facteurs hormonaux et alimentation

Androgènes

Ils jouent un rôle important dans la croissance, le développement, la différenciation et le fonctionnement de la prostate, par le maintien d'un taux constant de testostérone libre circulante. Le cancer de la prostate n'existe pas chez les hommes castrés avant la puberté, régresse, mais ne disparaît pas, après castration chirurgicale ou chimique chez l'homme après la puberté. La

stimulation des cellules prostatiques par des androgènes exogènes augmente la prolifération cellulaire et inhibe la mort cellulaire. De nombreuses études prospectives ont étudié le rôle des androgènes circulants, et seulement deux études ont observé un risque hautement significatif (multiplié par 2,34) de cancer de prostate chez des hommes ayant un taux élevé de testostérone sérique (Gann et coll., 1996 ; Shaneyfelt et coll., 2000) avec une réduction du pourcentage de cancers dits « agressifs » (Severi et coll., 2006).

Les Afro-Américains ont un taux beaucoup plus élevé de cancer de la prostate que les blancs américains. Il a été montré que les jeunes Afro-Américains, comparativement à une population appariée de blancs américains, avaient un taux plus élevé de testostérone libre circulante (augmentation de 15 %), et de métabolites comme la 3α - 17β androstène-diol (reflet de l'activité de la 5α -réductase) (Ross et coll., 1998).

En pratique, malgré ces observations, le rôle précis des androgènes circulants reste incertain dans la genèse du cancer de la prostate.

Vitamine D

Hormone stéroïde, la vitamine D est obtenue par synthèse dermique en réponse à une exposition solaire. La vitamine D et ses analogues ont un potentiel anti-prolifératif, de différenciation et apoptotique sur les cellules tumorales de la prostate. Il existe ainsi un effet inhibiteur sur la croissance du cancer de la prostate. Pourtant, les études épidémiologiques ne permettent pas de conclure à une relation significative (Zhao et Feldman, 2001).

Alimentation

Des études écologiques ont montré la corrélation forte entre l'incidence du cancer de la prostate et l'absorption des graisses. Dans l'alimentation des pays de l'Ouest, typiquement riche en graisses, il existe un fort risque de cancer de la prostate par augmentation de la production et de la disponibilité des androgènes et des œstrogènes, tandis que l'alimentation asiatique, pauvre en graisses et riche en fibres, est associée à un faible taux hormonal (Hill et coll., 1979).

Plusieurs études épidémiologiques ont étudié le rôle de graisses totales, saturées et/ou animales. Une possible association positive a été observée avec les graisses mono-insaturées, saturées et animales, et une association inverse avec les oméga-3. Les résultats sur les graisses poly-insaturées sont moins significatifs (Kolonel et coll., 1999 ; Kolonel, 2001). La consommation de viande, en particulier de viande rouge, est associée à une augmentation du risque. Mais, nous ne savons pas si cette augmentation est due à l'excès de graisses, ou bien à des mutagènes induits par la température de cuisson, les protéines animales, ou à d'autres facteurs (Norrish et coll., 1999).

Concernant certains poissons riches en graisses, une revue de la littérature (17 études dont 8 prospectives) a montré une tendance dans le sens d'un effet protecteur de la consommation de poissons riches en graisse sur la survenue d'un cancer de la prostate, mais les résultats sont restés aux limites de significativité (Terry et coll., 2003). Ces poissons sont riches en acides gras qui inhibent *in vitro* la prolifération des lignées cancéreuses de cancer du sein ou de la prostate. Cependant, en population générale, il existe une connaissance imparfaite de la composition spécifique de l'alimentation en ces différents types d'acide gras.

La consommation de fruits et de légumes est connue pour réduire le risque dans plusieurs cancers, mais leur rôle dans le cancer de la prostate est non connu. Le seul élément valable reste la diminution du risque par la consommation de tomates, attribuée à l'effet anti-oxydant du lycopène (Giovannucci et coll., 1999). Des légumes, comme le brocoli, le chou, le chou-fleur, le chou de Bruxelles, ont un faible impact sur la diminution de cancer de la prostate (Kristal et Lampe, 2002).

Des études, observationnelles, cas-témoins, de cohorte et contrôlées randomisées, supportent l'hypothèse épidémiologique que le sélénium joue un rôle dans la diminution du risque de cancer de la prostate. Des études moléculaires ont montré que le sélénium inhibe l'extension clonale de la tumeur par arrêt du cycle cellulaire, stimulation de l'apoptose. Pour exemple, Van den Brandt a montré une diminution du taux de cancer de prostate en cas de fortes concentrations de sélénium dans la terre (Van den Brandt et coll., 2003). Clark et coll., en 1998, cherchant à diminuer le risque de cancer cutané par une supplémentation en sélénium (200 µg) dans une étude randomisée *versus* placebo, ont observé une diminution de 63 % du risque de cancer de la prostate après 4,5 années de traitement et 6,5 années de surveillance (Clark et coll., 1998). Une nouvelle étude prospective a été initiée en 2001 pour tester l'efficacité de cette prévention par supplémentation de sélénium chez 35 000 patients (Klein et coll., 2001).

Une revue récente a sélectionné les études épidémiologiques explorant les expositions au zinc et le risque de survenue d'un cancer de la prostate (Silvera et Rohan, 2007). Six études ont été retenues (5 études cas-témoin et une étude de cohorte). Les données les plus claires montrent une association positive entre la survenue d'un cancer de la prostate et une supplémentation en zinc (Kolonel et coll., 1988 ; Leitzmann et coll., 2003). En revanche, Kristal et coll. (1999) trouvent une association inverse et les autres études ne rapportent pas d'association (West et coll., 1991 ; Vlajinac et coll., 1997 ; Platz et coll., 2002).

L'obésité, mesurée par l'index de masse corporelle (IMC), a été évoquée comme facteur favorisant le risque de cancer agressif de la prostate. En réalité, il n'existe, à ce jour, pas de preuve suffisante pour l'affirmer, mais l'augmentation du nombre d'obèses dans le monde et sa sévérité doit imposer la réalisation d'études épidémiologiques.

Exposition professionnelle

Pesticides

Parmi l'ensemble de la littérature, l'exposition professionnelle liée aux activités agricoles a surtout été étudiée. Trois méta-analyses d'études épidémiologiques de la survenue de cancer chez les agriculteurs concluent à une augmentation de 7 à 12 % du risque de cancer de la prostate (Blair et coll., 1992 ; Keller-Byrne et coll., 1997 ; Acquavella et coll., 1998). Parmi les agents potentiellement responsables, les pesticides ont été particulièrement étudiés.

Plus récemment, trois méta-analyses ont été réalisées (Van Maele-Fabry et coll., 2003, 2004 et 2006) chez les professionnels exposés aux pesticides, chez les applicateurs de pesticides puis chez les employés des usines de production de pesticides (tableau 43.I). Les résultats de la première méta-analyse, réalisée à partir de 22 études cas-témoins, montrent une augmentation du risque de cancer de la prostate (méta-RR = 1,28 ; IC 95 % [1,1-3,1]) mais les informations recueillies sur le temps d'exposition et la dose sont insuffisantes pour affirmer une relation et la distinguer des autres facteurs de risque classiquement reconnus. La seconde méta-analyse de Van Maele-Fabry et coll. (2004) portait sur des agriculteurs utilisateurs et/ou applicateurs de pesticides, sous-catégories professionnelles qui avaient le risque le plus élevé dans la première méta-analyse. Le méta-RR est de 1,24 (IC 95 % [1,06-1,45]). Cette augmentation du risque de cancer de la prostate chez les applicateurs de pesticides apporte un élément supplémentaire en faveur d'une relation entre l'exposition aux pesticides et le cancer de la prostate. Cependant, comme dans la première méta-analyse (Van Maele-Fabry et coll., 2003), les informations recueillies sur l'exposition aux pesticides sont insuffisantes pour la distinguer des autres facteurs de risque. La troisième méta-analyse a été réalisée chez les employés des usines de production de pesticides (Van Maele-Fabry et coll., 2006). L'intérêt d'étudier cette population est son exposition fréquente et potentiellement intense aux pesticides ; et ceci surtout dans les premières années de production industrielle. Leur exposition cumulée serait donc élevée, cependant aucune donnée expérimentale ne vient confirmer cette hypothèse. De plus, les facteurs de confusion potentiels sont probablement différents de ceux présents dans une exploitation agricole. Le méta-RR de cette étude est de 1,28 (IC 95 % [1,05-1,58]), en cohérence avec les résultats antérieurs. L'homogénéité des résultats dans ces études serait en faveur d'une association possible entre le cancer de la prostate et l'exposition aux pesticides. Cependant, les résultats de cette étude ne permettent pas d'identifier un pesticide spécifique responsable de l'augmentation du risque ; la plus forte association est retrouvée chez les travailleurs exposés aux phénoxy herbicides contaminés par des dioxines ou furanes.

Tableau 43.I : Résultats des études portant sur les pesticides

Référence	Type d'étude	Résultats
Potti et coll., 2003	Rétrospective 56 patients d'âge < 50 ans et ayant un cancer de la prostate traité	37 avaient une exposition significative aux pesticides, et ont eu une diminution de leur survie médiane, comparativement aux patients non exposés
Mills et Yang, 2003	Étude cas-témoin, entre 1988 et 1999, en Californie 222 cas chez les fermiers hispaniques, comparés à 1 110 témoins, ajustement sur l'âge	Les fermiers hispaniques exposés aux pesticides organochlorés et organophosphates ont un risque de cancer de la prostate plus élevé
Ritchie et coll., 2003	Étude pilote, 58 cas et 99 témoins	Risque majoré de cancer de la prostate en cas d'exposition aux pesticides organochlorés
Van Maele-Fabry et Willems, 2003	Méta-analyse de 22 études publiées entre 1995 et 2001 Professionnels exposés aux pesticides	Une augmentation du risque de cancer de la prostate a été observée en cas d'exposition aux pesticides Méta-RR = 1,28 ; IC 95 % [1,1-3,1]
Alavanja et coll., 2003	Étude prospective de cohorte, <i>Agricultural Health Study</i> (1993-1997), dont 506 cancers de la prostate Les facteurs de risque étudiés sont l'âge, le tabac, les antécédents familiaux	L'utilisation du pesticide « bromométhane » chez les personnes de plus de 50 ans augmente significativement le risque de cancer de la prostate
Van Maele-Fabry et Willems, 2004	Méta-analyse sur 22 études publiées entre 1986 et 2003 Utilisateurs et applicateurs de pesticides	Augmentation du risque de cancer de la prostate chez les applicateurs de pesticides Méta-RR = 1,24 ; IC 95 % [1,06-1,45]
Rusiecki et coll., 2004	Étude prospective de cohorte, <i>Agricultural Health Study</i> (1993-1997) 53 943 agriculteurs de l'Iowa et de la Caroline du Nord	Le risque de cancer de la prostate n'est pas modifié par l'utilisation de l'atrazine, herbicide pour les champs de culture
Alavanja et coll., 2005	Étude prospective de cohorte, <i>Agricultural Health Study</i> (1993-1997) 89 658 applicateurs de pesticides et conjoints d'applicateurs de pesticides	Augmentation du risque de cancer de la prostate pour les applicateurs de pesticides (<i>private applicators</i>) et les applicateurs professionnels (<i>commercial applicators</i>)
De Roos et coll., 2005	Étude prospective de cohorte, <i>Agricultural Health Study</i> (1993-1997) 57 311 applicateurs de pesticides	Pas d'association significative entre cancer de la prostate pour les applicateurs de pesticides et le risque de cancer de la prostate RR = 1,1 ; IC 95 % [0,9-1,3]
Van Maele-Fabry et coll., 2006	Méta-analyse (1984-2004) 18 études publiées Employés des usines de production de pesticides	Augmentation modérée du risque de cancer de la prostate dans cette population Méta-RR = 1,28 ; IC 95 % [1,05-1,58]
Lynch et coll., 2006	Étude prospective de cohorte, <i>Agricultural Health Study</i> (1993-1997)	Pas d'association significative entre exposition à la cyanazine et cancer de la prostate RR = 1,23 ; IC 95 % [0,87-1,70]
Mahajan et coll., 2006a	Étude prospective de cohorte, <i>Agricultural Health Study</i> (1993-1997)	Association entre exposition au phorate et cancer de la prostate, chez les applicateurs de pesticides avec une histoire familiale de cancer de la prostate RR interaction = 1,53 ; IC 95 % [0,99-2,37]

Mahajan et coll., 2006b	Étude prospective de cohorte, <i>Agricultural Health Study</i> (1993-1997)	Association entre exposition au fonofos et cancer de la prostate, chez les applicateurs de pesticides avec une histoire familiale de cancer de la prostate RR interaction = 1,28 ; IC 95 % [1,07-1,54]
Rusiecki et coll., 2006	Étude prospective de cohorte, <i>Agricultural Health Study</i> (1993-1997)	Association inverse entre cancer de la prostate et exposition au metolachlor RR = 0,66 ; IC 95 % [0,45-0,97]
Purdue et coll., 2007	Étude prospective de cohorte, <i>Agricultural Health Study</i> (1993-1997)	Pas de relation claire entre exposition aux insecticides organochlorés et cancer de la prostate
Samanic et coll., 2007	Étude prospective de cohorte, <i>Agricultural Health Study</i> (1993-1997) Parmi 41 969 agriculteurs, 22 036 ont été exposés au dicamba, herbicide	Pas d'incidence sur le risque de cancer de la prostate de l'exposition au dicamba (herbicide)

L'*Agricultural Health Study* est une cohorte prospective américaine qui porte sur une population totale de 89 658 personnes incluses dans l'étude entre 1993 et 1997 (Alavanja et coll., 1996). Elle comprend 55 332 agriculteurs et 32 347 conjoints d'agriculteurs de l'Iowa et de la Caroline du Nord, applicateurs de pesticides (*private applicators*, utilisation sous licence) et 4 916 applicateurs professionnels ou exerçant pour des compagnies privées (par exemple en France, c'est le cas pour les entreprises de dératisation). Cette étude comporte un enregistrement de la majorité des pesticides utilisés, l'exhaustivité étant difficile à obtenir.

Dans cette cohorte, Alavanja et coll. (2003) ont analysé la relation entre 45 pesticides et le risque de survenue d'un cancer de la prostate, sur une période allant du début de l'enregistrement à fin 1999. Un excès de risque de cancer de la prostate faible mais significatif est rapporté sur l'ensemble de la cohorte : le ratio d'incidence du cancer de la prostate standardisée (SIR, *Standardized Incidence Ratio*) ajusté sur l'âge est de 1,14 (IC 95 % [1,05-1,24]). Des associations ont été montrées pour certains pesticides ou groupes de pesticides :

- association avec l'utilisation de pesticides organochlorés montrée par une analyse factorielle identifiant un groupe de sujets caractérisés par un âge de plus de 50 ans et ayant employé l'aldrine, le DDT ou l'heptachlor ;
- association positive entre utilisation de bromométhane⁴⁰ et risque de cancer de la prostate montrée par une procédure évaluant l'association par le calcul de l'OR et montrant une relation dose-effet.

40. Le bromométhane, généralement connu sous le nom de bromure méthylique, est un composé organique halogéné. C'est un gaz sans couleur, inflammable, et sans odeur distinctive. Ces propriétés chimiques sont semblables à celles du chlorométhane. Le bromométhane provient des sources normales, humaines et océaniques (algues et varech). Il est manufacturé pour l'usage agricole et industriel. Il est utilisé dans les productions des graines pour éviter la contamination par d'autres graines, mais également comme fumigène pour tuer certains parasites, et pour la préparation du gazon de certains terrains comme le golf.

Le lien entre histoire familiale de cancer de la prostate et survenue d'un cancer de la prostate (risque multiplié par 2) est confirmé dans cette étude. De même, une interaction entre histoire familiale de cancers de la prostate et certains groupes de pesticides dans la survenue d'un cancer de la prostate a été mise en évidence. Il s'agit de plusieurs insecticides incluant le chlorpyrifos, le coumaphos, le fonofos, le phorate et la perméthrine et un herbicide, le butylate.

L'association entre l'exposition au fonofos et au phorate et l'incidence du cancer de la prostate chez les agriculteurs de l'*Agricultural Health Study* a été réanalysée récemment (Mahajan et coll., 2006a et b), avec par conséquent un temps de suivi plus long et un nombre de cas plus important. Pour le fonofos, bien que l'excès de risque significatif ne se retrouve que chez les utilisateurs de pesticides qui ont une histoire familiale de cancer de la prostate, (confirmant les résultats précédents), on observe un effet dose-réponse significatif. Pour l'exposition au phorate, les résultats sont moins convaincants mais suggèrent également une interaction gènes-environnement entre l'histoire familiale et l'exposition au pesticide dans la survenue d'un cancer de la prostate.

Des études récentes sur l'exposition au métachlore, à la cyanazine et au dicamba (trois herbicides), ne mettent pas en évidence de lien avec la survenue d'un cancer de la prostate (Lynch et coll., 2006 ; Rusiecki et coll., 2006 ; Samanic et coll., 2007). Toujours dans la cohorte de l'*Agricultural Health Study*, les résultats montrent qu'il n'y a pas d'association entre risque de cancer de la prostate et exposition à plusieurs insecticides organochlorés (aldrine, chlordane, DDT, dieldrine, heptachlor, lindane et toxaphène) (Purdue et coll., 2007).

Concernant le glyphosate, un des pesticides le plus employé dans le monde, la cohorte de l'*Agricultural Health Study* ne montre pas d'association chez les applicateurs de pesticides entre exposition au glyphosate et cancer de la prostate (RR = 1,1 ; IC 95 % [0,9-1,3]) (De Roos et coll., 2005).

Cadmium

On peut trouver principalement le cadmium dans la croûte terrestre. Il est toujours présent en combinaison avec du zinc. Il est présent également dans l'industrie comme sous-produit inévitable de l'extraction du zinc, du plomb et du cuivre. On le trouve dans les pesticides et les engrais, il peut donc pénétrer dans l'environnement par le sol.

L'absorption de cadmium se fait essentiellement par la nourriture. Les aliments qui sont riches en cadmium peuvent augmenter de façon importante les concentrations en cadmium du corps humain. On peut citer quelques

exemples d'aliments riches en cadmium : le foie, les champignons, les moules, les mollusques, les crustacés, la poudre de cacao et les algues séchées.

Cinq études ont été analysées concernant l'association cadmium et cancer de la prostate dont une étude cas-témoin (West et coll., 1991), deux études nichées au sein d'une étude cas-témoin (Armstrong et Kazantzis, 1985 ; Platz et coll., 2002) et deux études de cohortes (Sorahan et Waterhouse, 1983 ; Kazantzis et coll., 1988). Une association significative a été rapportée par West et coll. (1991), entre l'ingestion par voie alimentaire de cadmium et le cancer de la prostate (OR = 1,8 ; IC 95 % [1,1-3,1]). Chez des ouvriers anglais ayant une exposition mixte au cadmium-nickel dans une entreprise de fabrication de batteries (Sorahan et Waterhouse, 1983), une association significative est également retrouvée mais ce résultat n'est fondé que sur 5 cas de cancer de la prostate. Les trois autres études ne confirment pas cette association.

Arsenic

Une étude de cohorte a étudié l'association entre l'absorption d'eau contaminée par de l'arsenic et le cancer de la prostate (Lewis et coll., 1999). Une association significative a été retrouvée (*Standard Mortality Ratio* ou SMR = 1,45 ; [1,07-1,91]).

PCB

Une cohorte de travailleurs de l'industrie électrique a été constituée et regroupait 138 905 hommes exposés aux polychlorobiphényles (PCB) entre 1950 et 1986 (Charles et coll., 2003). Les résultats ne montraient pas de surmortalité par cancer de la prostate liée à une exposition aux PCB chez ces travailleurs. En Slovaquie, une exposition environnementale aux PCBs, provenant de la contamination d'un ancien site industriel, n'est pas associée à une augmentation de l'incidence des cancers de la prostate (Pavuk et coll., 2004). En revanche, une étude cas-témoin montre qu'une élévation de la concentration de PCB dans le sérum est associée à un risque de cancer de la prostate par rapport au groupe témoin (faible concentration de PCB) et un effet dose-réponse est retrouvé (Ritchie et coll., 2005). Enfin, une cohorte de 2 588 travailleurs employés dans deux usines américaines qui produisent des condensateurs, considérés comme fortement exposés aux PCB entre 1939 et 1977, a étudié la mortalité par cancer jusqu'en 1998 (Prince et coll., 2006). Une matrice emploi-exposition semi-quantitative a été utilisée pour estimer l'exposition cumulée aux PCB. C'est la première cohorte qui montre une relation dose-réponse forte entre exposition aux PCB et mortalité par cancer de la prostate. Du fait du caractère persistant des PCB, ces résultats suggèrent de poursuivre les recherches dans ce domaine.

Autres facteurs

L'étude de Seidler et coll. (1998) montre une association significative entre cancer de la prostate et exposition aux fumées de diesel avec un RR = 3,7 (IC 95 % [1,4-9,8]). En revanche, l'étude de Boers et coll. (2005) n'a pas montré d'effet de l'exposition aux fumées de diesel, aux hydrocarbures polycycliques, à la poussière et aux fumées de métal, aux huiles minérales sur le risque de cancer de la prostate. Une méta-analyse (9 études de cohortes et trois études cas-témoins), qui évalue le risque de cancer de la prostate chez des travailleurs d'usine de caoutchouc et de fabrique de pneus ne met pas en évidence un risque significativement plus élevé chez ces travailleurs (Stewart et coll., 1999).

Chez des travailleurs de l'aérospatiale et du nucléaire, une étude américaine récente a étudié l'association entre le risque de survenue d'un cancer de la prostate et l'exposition à des produits chimiques : hydrazine, trichloroéthylène (TCE), hydrocarbures polycycliques aromatiques, benzène et huiles minérales (Krishnadasan et coll., 2007). Une association significative est rapportée uniquement pour une exposition élevée au TCE avec un RR de 2,1 (IC 95 % [1,2-3,9]).

Agents infectieux

Plusieurs études suggèrent que l'infection pourrait être un facteur de risque pour le cancer de la prostate. Carozzi et coll. (2004) ont trouvé la présence de papillomavirus dans des biopsies de cancer de la prostate suggérant un rôle de ce virus dans l'étiologie du cancer de la prostate. Une méta-analyse a étudié cette hypothèse en analysant l'association entre risque de survenue d'un cancer de la prostate et certaines maladies sexuellement transmissibles (MST) (Taylor et coll., 2005). Cette revue a identifié 29 études cas-témoins et inclut au total 6 022 cas de cancers de la prostate et 7 320 témoins. Un risque significatif de cancer de la prostate plus élevé est montré pour toute MST (1,48 ; IC 95 % [1,26-1,73]), pour la gonorrhée (1,35 ; IC 95 % [1,05-1,83]), et les infections à papillomavirus (1,39 ; IC 95 % [1,12-2,06]). Plusieurs études ont étudié le lien entre cancer de la prostate et différents types de HPV (*Human Papilloma Virus*). Elles ne trouvent pas d'association avec HPV16 et 18 (Adami et coll., 2003 ; Rosenblatt et coll., 2003 ; Korodi et coll., 2005 ; Sutcliffe et coll., 2007) ni HPV33 (Korodi et coll., 2005 ; Sutcliffe et coll., 2007) mais un excès de risque significatif est rapporté pour HPV33 par Adami et coll. (2003). Des recherches supplémentaires sont nécessaires, en particulier des études de cohorte, pour étayer l'hypothèse d'un rôle de l'infection dans le cancer de la prostate.

En conclusion, l'augmentation d'incidence du cancer de la prostate est multifactorielle, en lien essentiellement avec l'âge, l'ethnie et l'alimentation. Le lien avec des facteurs infectieux a été exploré mais en l'état actuel des connaissances, aucune conclusion claire ne peut être apportée. Le lien avec les expositions professionnelles est difficile à mettre en évidence car il est nécessaire de tenir compte du (des) produit(s), mais également de la dose utilisée et du temps d'exposition. Les données de recueil sont souvent incomplètes et imprécises malgré des efforts importants pour réduire ces incertitudes. Néanmoins, il apparaît que l'exposition à certains pesticides, en particulier chez les applicateurs et les employés des usines de production de pesticides, serait responsable d'un risque accru de cancer de la prostate, mais actuellement, ce facteur n'est pas statistiquement indépendant des autres facteurs de risque. Ces résultats suggèrent cependant que l'interaction gènes-environnement devrait être explorée.

BIBLIOGRAPHIE

ACQUAVELLA J, OLSEN G, COLE P, IRELAND B, KANEENE J, et coll. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998, 8 : 64-74

ADAMI HO, KUPER H, ANDERSSON SO, BERGSTROM R, DILLNER J. Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, 12 : 872-875

ALAVANJA MC, SANDLER DP, MCMASTER SB, ZAHM SH, MCDONNELL CJ, et coll. The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 1996, 104 : 362-369

ALAVANJA MC, SAMANIC C, DOSEMEDI M, LUBIN J, TARONE R, et coll. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol* 2003, 157 : 800-814

ALAVANJA MC, SANDLER DP, LYNCH CF, KNOTT C, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand J Work Environ Health* 2005, 31 (suppl 1) : 39-45

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

BLAIR A, ZAHM SH, PEARCE NE, HEINEMAN EF, FRAUMENI JF JR. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992, 18 : 209-215

BOERS D, ZEEGERS MP, SWAEN GM, KANT I, VAN DEN BRANDT PA. The influence of occupational exposure to pesticides, polycyclic aromatic hydrocarbons, diesel exhaust, metal dust, metal fumes, and mineral oil on prostate cancer: a prospective cohort study. *Occup Environ Med* 2005, 62 : 531-537

CAROZZI F, LOMBARDI FC, ZENDRON P, CONFORTINI M, SANI C, et coll. Association of human papillomavirus with prostate cancer: analysis of a consecutive series of prostate biopsies. *Int J Biol Markers* 2004, **19** : 257-261

CARTER BS, BEATY TH, STEINBERG GD, CHILDS B, WALSH PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89** : 3367-3371

CHARLES LE, LOOMIS D, SHY CM, NEWMAN B, MILLIKAN R, et coll. Electromagnetic fields, polychlorinated biphenyls, and prostate cancer mortality in electric utility workers. *Am J Epidemiol* 2003, **157** : 683-691

CLARK LC, DALKIN B, KRONGRAD A, COMBS GF JR, TURNBULL BW, et coll. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998, **81** : 730-734

DE ROOS A, BLAIR A, RUSIECKI J, HOPPIN J, SVEC M, et coll. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 49-54

GANN PH, HENNEKENS CH, MA J, LONGCOPE C, STAMPFER MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996, **88** : 1118-1126

GIOVANNUCCI E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91** : 317-331

GRONBERG H, ISAACS SD, SMITH JR, CARPTEN JD, BOVA GS, et coll. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA* 1997, **278** : 1251-1255

HILL P, WYNDER EL, GARBACZEWSKI L, GARNES H, WALKER AR. Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *Cancer Res* 1979, **39** : 5101-5105

HSING AW, REICHARDT JK, STANCZYK FZ. Hormones and prostate cancer: current perspectives and future directions. *Prostate* 2002, **52** : 213-235

KAZANTZIS G, LAM TH, SULLIVAN KR. Mortality of cadmium-exposed workers. A five-year update. *Scand J Work Environ Health* 1988, **14** : 220-223

KELLER-BYRNE JE, KHUDER SA, SCHAUB EA. Meta-analyses of prostate cancer and farming. *Am J Ind Med* 1997, **31** : 580-586

KLEIN EA, THOMPSON IM, LIPPMAN SM, GOODMAN PJ, ALBANES D, et coll. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *J Urol* 2001, **166** : 1311-1315

KOLONEL LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001, **23** : 72-81

KOLONEL LN, YOSHIZAWA CN, HANKIN JH. Diet and prostatic cancer: a case-control study in Hawaii. *Am J Epidemiol* 1988, **127** : 999-1012

KOLONEL LN, NOMURA AM, COONEY RV. Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91** : 414-428

KORODI Z, DILLNER J, JELLUM E, LUMME S, HALLMANS G, et coll. Human papillomavirus 16, 18, and 33 infections and risk of prostate cancer: a Nordic nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 2952-2955

KRISHNADASAN A, KENNEDY N, ZHAO Y, MORGENSTERN H, RITZ B. Nested case-control study of occupational chemical exposures and prostate cancer in aerospace and radiation workers. *Am J Ind Med* 2007, **50** : 383-390

KRISTAL AR, LAMPE JW. Brassica vegetables and prostate cancer risk: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 2002, **42** : 1-9

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* 1999, **8** : 887-892

LEITZMANN MF, STAMPFER MJ, WU K, COLDITZ GA, WILLETT WC, GIOVANNUCCI EL. Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003, **95** : 1004-1007

LEWIS DR, SOUTHWICK JW, OUELLET-HELLSTROM R, RENCH J, CALDERON RL. Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect* 1999, **107** : 359-365

LYNCH SM, RUSIECKI JA, BLAIR A, DOSEMECI M, LUBIN J, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to cyanazine in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1248-1252

MAHAJAN R, BONNER MR, HOPPIN JA, ALAVANJA MC. Phorate exposure and incidence of cancer in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2006a, **114** : 1205-1209

MAHAJAN R, BLAIR A, LYNCH CF, SCHROEDER P, HOPPIN JA, SANDLER DP, ALAVANJA MC. Fonofos exposure and cancer incidence in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2006b, **114** : 1838-1842

MILLS PK, YANG R. Prostate cancer risk in California farm workers. *J Occup Environ Med* 2003, **45** : 249-258

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* 1999, **91** : 2038-2044

NTAIS C, POLYCARPOU A, IOANNIDIS JP. Association of the CYP17 gene polymorphism with the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003a, **12** : 120-126

NTAIS C, POLYCARPOU A, IOANNIDIS JP. Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003b, **12** : 1395-1402

PARKIN DM, WHELAN SJ, FERLAY J, TEPPLO L, THOMAS DB. Cancer incidence in five continents. 2003, VIII

PAVUK M, CERHAN JR, LYNCH CF, SCHECTER A, PETRIK J, et coll. Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. *Chemosphere* 2004, **54** : 1509-1520

PLATZ EA, HELZLSOUER KJ, HOFFMAN SC, MORRIS JS, BASKETT CK, COMSTOCK GW. Prediagnostic toenail cadmium and zinc and subsequent prostate cancer risk. *Prostate* 2002, **52** : 288-296

POTTI A, PANWALKAR AW, LANGNESS E. Prevalence of pesticide exposure in young males (\leq 50 years) with adenocarcinoma of the prostate. *J Carcinog* 2003, **2** : 4

PRINCE MM, RUDER AM, HEIN MJ, WATERS MA, WHELAN EA, et coll. Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1508-1514

PURDUE MP, HOPPIN JA, BLAIR A, DOSEMECI M, ALAVANJA MC. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007, **120** : 642-649

RITCHIE JM, VIAL SL, FUORTES LJ, GUO H, REEDY VE, SMITH EM. Organochlorines and risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med* 2003, **45** : 692-702

RITCHIE JM, VIAL SL, FUORTES LJ, ROBERTSON LW, GUO H, et coll. Comparison of proposed frameworks for grouping polychlorinated biphenyl congener data applied to a case-control pilot study of prostate cancer. *Environ Res* 2005, **98** : 104-113

ROSENBLATT KA, CARTER JJ, IWASAKI LM, GALLOWAY DA, STANFORD JL. Serologic evidence of human papillomavirus 16 and 18 infections and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, **12** : 763-768

ROSS RK, PIKE MC, COETZEE GA, REICHARDT JK, YU MC, et coll. Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility. *Cancer Res* 1998, **58** : 4497-4504

RUSIECKI JA, DE ROOS A, LEE WJ, DOSEMECI M, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 1375-1382

RUSIECKI JA, HOU L, LEE WJ, BLAIR A, DOSEMECI M, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to metolachlor in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2006, **118** : 3118-3123

SAMANIC C, RUSIECKI J, DOSEMECI M, HOU L, HOPPIN JA, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to dicamba in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1521-1526

SCHAID DJ, MCDONNELL SK, BLUTE ML, THIBODEAU SN. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998, **62** : 1425-1438

SEIDLER A, HEISKEL H, BICKEBOLLER R, ELSNER G. Association between diesel exposure at work and prostate cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998, **24** : 486-494

SEVERI G, MORRIS HA, MACINNIS RJ, ENGLISH DR, TILLEY W, et coll. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, **15** : 86-91

SHANEYFELT T, HUSEIN R, BUBLEY G, MANTZOROS CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000, **18** : 847-853

SILVERA SA, ROHAN TE. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 2007, **18** : 7-27

SORAHAN T, WATERHOUSE JA. Mortality study of nickel-cadmium battery workers by the method of regression models in life tables. *Br J Ind Med* 1983, **40** : 293-300

STANFORD JL, OSTRANDER EA. Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001, **23** : 19-23

STEWART RE, DENNIS LK, DAWSON DV, RESNICK MI. A meta-analysis of risk estimates for prostate cancer related to tire and rubber manufacturing operations. *J Occup Environ Med* 1999, **41** : 1079-1084

SUTCLIFFE S, GIOVANNUCCI E, GAYDOS CA, VISCIDI RP, JENKINS FJ, et coll. Plasma antibodies against Chlamydia trachomatis, human papillomavirus, and human herpesvirus type 8 in relation to prostate cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, **16** : 1573-1580

TAYLOR ML, MAINOUS AG 3RD, WELLS BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med* 2005, **37** : 506-512

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* 2003, **77** : 532-543

VALERI A, DRELON E, PAISS T, VOGEL W, DE PETRICONI R, et coll. Genetic analysis of familial prostatic cancer: localization of a gene predisposing to prostatic cancer (PCaP) on chromosome 1q 42.2-43. *Prog Urol* 1999, **9** : 680-688

VAN DEN BRANDT PA, ZEEGERS MP, BODE P, GOLDBOHN RA. Toenail selenium levels and the subsequent risk of prostate cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, **12** : 866-871

VAN MAELE-FABRY G, WILLEMS JL. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2003, **60** : 634-642

VAN MAELE-FABRY G, WILLEMS JL. Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2004, **77** : 559-570

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* 2006, **17** : 353-373

VLAJINAC HD, MARINKOVI JM, ILI MD, KOCEV NI. Diet and prostate cancer: a case-control study. *Eur J Cancer* 1997, **33** : 101-107

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* 1991, 2 : 85-94

ZEEGERS MP, KIEMENEY LA, NIEDER AM, OSTRER H. How strong is the association between CAG and GGN repeat length polymorphisms in the androgen receptor gene and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, 13 : 1765-1771

ZHAO XY, FELDMAN D. The role of vitamin D in prostate cancer. *Steroids* 2001, 66 : 293-300