

Nutrition et cancer de la prostate : quelle prévention et quels risques ?

Caroline Teyras

▶ **To cite this version:**

Caroline Teyras. Nutrition et cancer de la prostate : quelle prévention et quels risques ?. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01305980

HAL Id: dumas-01305980

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01305980

Submitted on 22 Apr 2016

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.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2016

NUTRITION ET CANCER DE LA PROSTATE: QUELLE PREVENTION ET QUELS RISQUES ?

THÈSE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Caroline TEYRAS

Née le : 25/07/1990 à Mont-Saint-Martin (54)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 07/04/2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur Walid Rachidi

Membres :

Madame Isabelle Hininger-Favier (directrice de thèse)

Madame Béatrice Bellet

Monsieur Damien Robert

UFR de Pharmacie

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen : SEVE Michel
Vice-doyenne : DEMEILLIERS Christine

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
MOINARD	Christophe	LABFA (U Inserm 1055)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS: TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (LAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES

CALOP	Jean
GRILLOT	Renée
ROUSSEL	Anne-Marie

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

UFR de Pharmacie

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cecile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (LAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (L.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
		(Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (L.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cecile	Chimie (D.P.M)

UFR de Pharmacie

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

BEDOUCH	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I)

PROFESSEURS CERTIFIES

FITE	Andrée
GOUBIER	Lawrence

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES (PAST/MAST)

BELLET	Beatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEURS AGREGES (PRAG)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Remerciements

A Madame Isabelle Hininger-Favier, je vous remercie d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, de votre disponibilité ainsi que de votre temps consacré à m'aider et me corriger. Merci pour tout.

A Monsieur Walid Rachidi, merci beaucoup pour votre participation à ce jury de thèse en tant que président. Les cours que vous nous dispensez à la faculté sont de très bonne qualité et c'est avec grand plaisir que j'y ai assisté.

A Madame Beatrice Bellet, je suis heureuse que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse. Vous êtes une très bonne enseignante de la faculté de pharmacie, les étudiants vous apprécient beaucoup.

A Monsieur Damien Robert, je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de travailler chez vous, de votre gentillesse ainsi que celle de votre équipe à la pharmacie des Boulevards à Valence.

Mr Didier Legeais, chirurgien urologue, je vous remercie d'avoir pu répondre à mes questions concernant le cancer de la prostate, d'avoir pris du temps pour lire les deux premières parties de ce manuscrit afin de me faire part de vos corrections.

Dédicaces

A mes parents,

Muriel et Philippe, merci de m'avoir poussée à faire des études et de votre soutien tout au long de celles-ci. Vous êtes des parents formidables, merci pour tout votre amour. Je vous aime très fort.

Ma sœur Alexandra,

Merci de m'avoir aidée et soutenue dans tous mes projets, de me réconforter quand je baissais les bras. Tu m'as permis d'avancer dans la vie en me montrant parfois la voie à suivre. Tu es mon pilier et je suis très fière d'être ta sœur. Merci pour tout, je t'aime plus que tout.

A mes grands-parents,

Monique, Marie-Thérèse, Jean-Pierre, je vous remercie pour tous les bons moments que nous avons passés en famille ainsi que votre soutien dans mes études. Je regrette que vous ne puissiez pas être encore parmi nous afin de voir ce que j'ai pu accomplir mais je sais que vous en êtes fiers. Michel, merci pour tous ces beaux moments passés avec toi au bord de la mer ainsi que ton soutient et ta fierté de me voir pharmacienne.

A Nicolas,

Mon amour, tu as fait preuve de patience tout au long de mes années d'études et tu m'as soutenue et motivée dans mes moments de doutes. A nos merveilleux moments passés ensemble ainsi que ceux à venir. Je t'aime.

Véro,

Moi aussi je me rappellerai toujours de notre première rencontre dans l'amphi Boucherle en ce premier jour de P1, merci pour toutes ces belles années d'amitié passées avec toi, ces fous rires et les soirées. Mon binôme de cours, de ronéo, heureusement que j'ai pu compter sur toi et ta sincérité. J'espère que l'on aura l'occasion de se revoir. Tu vas me manquer.

Caroline M, Clémentine,

Merci les filles pour votre bonne humeur et votre gentillesse. Que de bons moments passés avec vous. Vous allez me manquer.

Julie A, Julie P, Charlotte, Fanny B, Maria, je suis ravie de vous avoir connues et d'avoir partagés de bons moments.

A la Team La Grave,

Julie, Tiphanie , Kevin ,Marc, Victor, Jean-Charles, Emeline, Tonio ,Gaspard, Alexis, Guillaume, **Anthony,** de supers moments ensemble que ce soit les journées et nuits à l'arboretum, les soirées de folies au pub ,en boîte ou chez Marc, merci d'avoir contribuer à tous ces supers souvenirs que j'ai avec vous et à ceux à venir pour la plupart. C'était vraiment une belle époque. Julie et Tiphanie : je vous aime les poulettes.

Mes chères copines d'enfance

Sara, Camille D, Mylène, Delphine, même si on ne se voit plus beaucoup à présent, je suis vraiment heureuse que l'on aient passées de nombreuses années d'écoles primaires, de collège et lycée ensemble. Vraiment de très bons moments, je ne vous oublierai pas**.**

A tous les autres membres de ma famille, et tous ceux que j'ai pu oublier de citer.

Table des matières

Remerciements 5

Dédicaces 5

Liste des abréviations 10

Liste des figures 11

Liste des tableaux 13

Introduction 14

1. Anatomie et physiologie de la prostate 15

1.1. Anatomie descriptive 15

1.2. Anatomie zonale 16

1.3. Organogénèse de la prostate 18

1.4. Vascularisation et innervation 19

1.4.1. Vascularisation 19

1.4.2. Innervation 19

1.5. Fonction 19

2. Pathologies prostatiques 20

2.1. L'hypertrophie bénigne de la prostate 20

2.1.1. Définition 20

2.1.2. Symptomatologie 20

2.1.3. Diagnostic 21

2.1.4. Les traitements médicamenteux 22

2.1.4.1. La phytothérapie 22

2.1.4.2. Les alpha-bloquants 22

2.1.4.3. Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase 23

2.1.4.4. Les anticholinergiques 23

2.1.5. Traitement chirurgical 24

2.1.5.1. Test endoscopique (par voie urétrale) 24

2.1.5.2. Test chirurgical 25
2.2. Le cancer de la prostate 25
2.2.1. Epidémiologie 25
2.2.2. Définition 25
2.2.3. Dépistage 26
2.2.4. Les stades d'évolution 27
2.2.5. Les traitements du cancer de la prostate 29
2.2.5.1. La surveillance active 30
2.2.5.2. La chirurgie 30
2.2.5.3. La radiothérapie externe 30
2.2.5.4. La curiethérapie 31
2.2.5.5. L'hormonothérapie 32
2.2.5.6. La chimiothérapie 33
3. Impact des facteurs environnementaux et comportementaux sur le risque de cancer de la prostate : facteurs de risques et protecteurs 33
3.1. Les facteurs de risque « non modifiables » de cancer de la prostate 34
3.1.1. L'âge 34
3.1.2. L'origine ethnique et géographique 35
3.1.3. Les facteurs héréditaires 37
3.1.4. Taille à l'âge adulte 37
3.2. Les facteurs comportementaux 38
3.2.1. Tabac 38
3.2.2. Alcool 39
3.2.3. Activité physique 39
3.2.4. Obésité 40
3.2.5. Diabète 43
3.2.6. Maladies sexuellement transmissibles 44

3.3. Les aliments à risque de cancer de la prostate 46
3.3.1. Les produits laitiers 46
3.3.2. Charcuteries et viandes rouges 55
3.3.3. Les matières grasses 56
3.4. Les aliments protecteurs du cancer de la prostate 57
3.4.1. Le poisson 57
3.4.2. Les fruits et légumes 58
3.4.2.1. Focus sur les crucifères 59
3.4.3. Soja 60
3.4.4. Thé et café 63
3.4.4.1. Thé 63
3.4.4.2. Café 64
3.4.5. Vitamine D 65
3.4.6. Vitamine C 68
3.4.7. Zinc 69
3.4.8. Le lycopène 69
3.4.9. Bêta-carotène 77
3.4.10. Vitamine E 78
3.4.11. Sélénium 80
4. Discussion générale et cas de comptoirs 91
5. Conclusion 105
Références bibliographiques 107
Annexes 117
Annexe n°1 : Tableau 10 : résumé de la méthodologie concernant le nombre et le type d'études utilisés dans les rapports WCRF /AICR, CUP et d'autres études présentées dans ce manuscrit pour le cancer de prostate selon les facteurs comportementaux, le type d'aliment, nutriment, et vitamines. 117
Annexe n°2 : Score IPSS source : ANAES 124
Annexe 3 : Tableau récapitulatif WCRF/ AICR (2007) 125

Annexe 4 : Tableau récapitulatif du WCRF/AICR (2014) (20) 126

Liste des abréviations

AICR: American Institute for Cancer Research

ANAMAcaP: Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate

ATBC: Alpha-Tocophérol, Bêta-Carotène Cancer Prevention

CARET: Bêta-Carotène and Rétinol Efficacity Trial

CI: Intervalle de Confiance

CIRC: Centre International de Recherche sur le Cancer

CUP: Continuous Update Project

ECBU: Examen Cytobactériologique des Urines

EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

HAS: Haute autorité de santé

HBP: Hypertrophie bénigne de la prostate

HPFS: Health Professionals Follow-Up Study

ICL: Impérial Collège de Londres

IMC: Indice de Masse Corporelle

INca: Institut National du cancer

IPSS: International Prostate Symptoms Score

IRM: Imagerie par résonance magnétique

LH-RH: Luteinizing Hormone Releasing Hormone

NPC: Nutritional Prevention of Cancer

PHS: Professional Health Study

PSA: Prostate-Specific Antigen

PNNS: Programme National Nutrition Santé

RR: Risque Relatif

RTUP: Résection Trans-Urétrale de la Prostate

SELECT: Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial

SLR: Revue Systématique de la Littérature

TUBA: Troubles Urinaires du Bas Appareil

WCRF: World Cancer Research Fund International

Liste des figures

Figure 1: la prostate dans l'appareil urogénital ; source : Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate (ANAMAcaP)..... 15

Figure 2: Anatomie zonale de la prostate selon McNeal en coupe transverse (A), coronale (B), axiale oblique (médiane) (C) et sagittale (D)..... 16

Figure 3: Anatomie zonale de la prostate selon McNeal en coupe sagittale 17

Figure 4: Incidence et mortalité du cancer de la prostate selon l'âge en France métropolitaine en 2010, d'après l'Institut National du Cancer 35

Figure 5: Incidence du cancer de la prostate dans le monde en 2012 d'après le GLOBOCAN (2012) 36

Figure 6: Mortalité due au cancer de la prostate dans le monde en 2012 d'après le GLOBOCAN (2012) 36

Figure 7: Schéma récapitulatif de l'association entre obésité et cancer agressif de la prostate selon Allot et al 43

Figure 8: Consommation de produits laitiers élevée versus faible et cancer de la prostate selon le CUP (2014) 46

Figure 9: Résultats de la méta-analyse dose réponse sur la totalité des produits laitiers 400g /jour selon le CUP 47

Figure 10: Résultats de la méta-analyse dose-réponse par type de cancer de la prostate pour une prise de 400g/jour de produits laitiers selon le CUP..... 48

Figure 11: Résultats des études comparant la plus faible consommation de lait à la plus élevée dans le cancer de la prostate selon le CUP 49

Figure 12: Relation non linéaire de type dose-effet entre l'apport en calcium total et le cancer de la prostate selon le CUP 51

Figure 13: Relation non linéaire de type dose-effet entre l'apport en calcium d'origine alimentaire et le cancer de la prostate selon le CUP 52

Figure 14: Risques relatifs selon des études de cohorte et cas-témoins entre la consommation de crucifères et le risque de cancer de la prostate d'après Liu et al 59

Figure 15: Association entre consommation alimentaire à base de soja et le risque de cancer de la prostate chez les hommes selon Lin Yan et Edward L Spitznagel..... 61

Figure 16: Consommation de produits à base de soja non fermentés (A) et fermentés (B) et le risque de cancer de la prostate chez l'homme selon Lin Yan et Edward L Spitznagel 62

Figure 17 : Relation non linéaire entre la consommation de lycopène et le risque de cancer de la prostate selon le CUP (2014) 75

Figure 18 : Relation entre sélénium (concentrations faibles versus élevées) et cancer de la prostate selon le CUP (2014)..... 81

Figure 19: Relation entre taux en sélénium et le risque de cancer total de la prostate (figure A gauche), de cancer avancé de la prostate (B gauche) et relation entre les concentrations mesurées dans les ongles de pieds en sélénium et cancer de la prostate (A et B partie droite) selon Hurst et al 82

Figure 20: Relation non linéaire entre la concentration mesurée sur sérum en sélénium et le risque de cancer au stade avancé selon le CUP (2014)..... 83

Liste des tableaux

Tableau 1: Les formes localisées du cancer de la prostate : classification d'Amico selon l'INCa 29

Tableau 2: Synthèse de la relation entre les facteurs comportementaux et le cancer de la prostate..... 45

Tableau 3: Récapitulatif sur les produits laitiers et risque de cancer de la prostate 53

Tableau 4 : Résultats des études épidémiologiques et d'intervention entre le lycopène et le cancer de la prostate 70

Tableau 5: Dose-réponse entre prise de lycopène alimentaire et risque associé dans le cancer de la prostate selon le CUP (2014)..... 76

Tableau 6 : Résumé des études sur le sélénium et cancer de la prostate 81

Tableau 7: Valeurs et risque relatifs associés à la relation entre sélénium et le cancer de la prostate au stade avancé selon le CUP 2014..... 84

Tableau 8: Récapitulatif des études NPC, SELECT, ATBC, PHS2 et SU.VI.MAX et le cancer de la prostate 87

Tableau 9 : Synthèse des effets probables des aliments, nutriments et oligoéléments dans le cancer de la prostate 92

Tableau 10 : résumé de la méthodologie concernant le nombre et le type d'études utilisés dans les rapports WCRF /AICR, CUP et d'autres études présentées dans ce manuscrit pour le cancer de prostate selon les facteurs comportementaux, le type d'aliment, nutriment, et vitamines. 117

Introduction

Le cancer de la prostate avec 8900 décès par an est le plus fréquent chez l'homme, et avec plus de 56 800 nouveaux cas estimés en 2012, il est un objectif majeur de santé publique. L'utilisation quasi-systématique dans les pays développés des méthodes de dépistage tel que le toucher rectal, la mesure du taux de Prostate-Specific Antigen (PSA) ou encore la pratique de biopsies ont considérablement augmenté son incidence. Bien que la plupart des cas de cancer de la prostate soient diagnostiqués à des stades précoces de la maladie, les traitements proposés qu'ils soient médicamenteux ou chirurgicaux sont d'une part onéreux mais surtout ils altèrent la qualité de vie des patients avec de nombreux effets indésirables tel que les problèmes sexuels, l'incontinence urinaire etc. En Europe, l'incidence et la mortalité dues au cancer de la prostate varient selon les différents pays. Elevée dans les pays du Nord et de l'Ouest de l'Europe, son incidence est plus faible dans les pays de l'Est et du Sud, ce qui suggère un rôle important des facteurs comportementaux, notamment au travers d'habitudes alimentaires différentes. De nombreux patients soucieux de leur état de santé sont amenés à prendre des compléments alimentaires ou à modifier leurs habitudes alimentaires sans savoir si cela a un bénéfice réel sur leur état de santé. La prévention primaire de ce cancer est une voie attrayante car il est de latence importante. Il parait donc important de redéfinir le rôle de l'alimentation dans le cancer de la prostate de manière globale mais aussi aux différents stades de la maladie avec les aliments et nutriments protecteurs et ceux à risques sur la base de données scientifiques des études publiées. Nous nous proposons dans ce manuscrit de faire une analyse bibliographique du rôle de l'alimentation et des compléments alimentaires dans la prévention du cancer de la prostate après en avoir présenté les caractéristiques cliniques, ainsi que la présentation de cas de comptoirs factices et d'une fiche récapitulative dédiée au pharmacien d'officine.

La synthèse que nous présentons sur les relations entre facteurs comportementaux, alimentation, nutrition et cancer de la prostate dans ce manuscrit se base principalement sur des rapports rédigés par des experts internationaux:

- ✓ les comptes rendus publiés par le World Cancer Research Fundation International (WCRF) et l'American Institute for Cancer Research (AICR) sous la forme du rapport WCRF/AICR (2007) en collaboration avec l'Impérial collège de Londres (ICL)
- ✓ le récent rapport Continuous Update Project (2014)
- ✓ ainsi qu'une revue systématique de la littérature depuis 2005 du WCRF

1. Anatomie et physiologie de la prostate

1.1. Anatomie descriptive

La prostate est une glande exocrine, ovoïde, faisant partie du système reproducteur masculin qui pèse entre 15 à 25 grammes à l'âge adulte lorsqu'elle est saine. Elle mesure 30 mm de haut, 40 mm de large et 30 mm d'épaisseur à sa base. Elle se situe au croisement des voies génitales et urinaires plus précisément dans le petit bassin, sous la vessie, en arrière de la symphyse pubienne, en avant du rectum et elle entoure le début de l'urètre. La prostate est étroitement intriquée avec le sphincter lisse situé au niveau du col vésical et le sphincter strié situé en aval sur l'urètre. Ces sphincters assurent une bonne continence urinaire (1).

D'autres éléments anatomiques sont en relation avec la prostate que l'on peut décrire brièvement (2) :

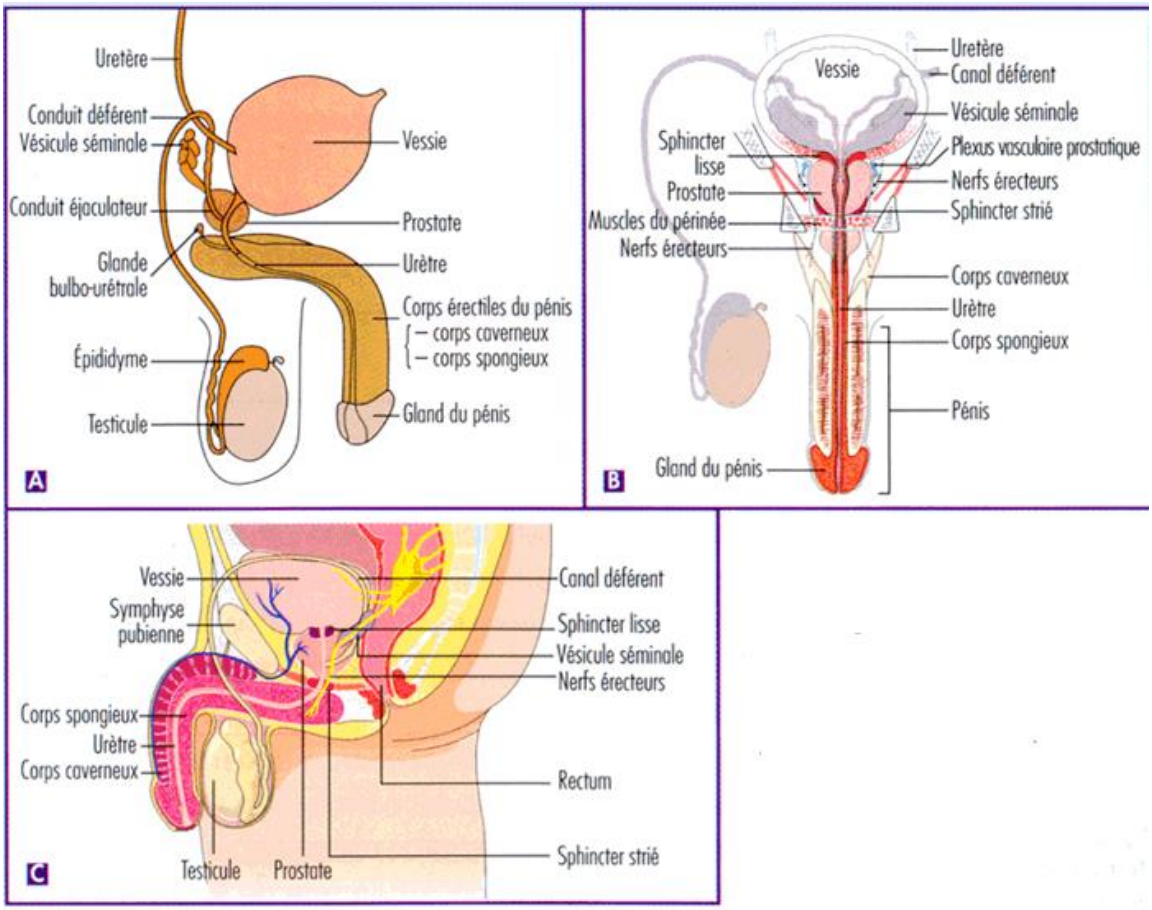
- Les canaux déférents mesurant environ 40 cm de long, 2 mm de diamètre pouvant aller jusqu'à 6 à 8 mm de diamètre sur les 5 derniers centimètres à l'approche des vésicules séminales pour former les ampoules défférentielles. Ces canaux déférents naissent de la queue de l'épididyme et se terminent à l'abouchement des vésicules séminales pour donner naissance aux canaux éjaculateurs. Les spermatozoïdes produits par les testicules empruntent ces canaux déférents.

- Les vésicules séminales au nombre de deux, sont des organes à surface bosselée et irrégulière mesurant de 4 à 6 cm de long et situées en arrière de la prostate, en dehors des canaux déférents.

- Les canaux éjaculateurs qui mesurent 2 cm de long, compris dans la prostate et proviennent de l'union des vésicules séminales et des canaux déférents. C'est au milieu de la prostate que ces canaux éjaculateurs vont s'aboucher dans l'urètre, on peut donc parler d'un véritable carrefour uro-génital.

Figure 1: la prostate dans l'appareil urogénital ; source : Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate (ANAMAcaP) (2)

A : vue d'ensemble ; B : vue antérieure en coupe ; C : vue latérale



1.2.Anatomie zonale

Le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par McNeal et al. en 1968 (3) dans lequel la glande prostatique est organisée selon quatre zones principales en prenant comme repères anatomiques l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs.

Figure 2: Anatomie zonale de la prostate selon McNeal en coupe transverse (A), coronale (B), axiale oblique (médiane) (C) et sagittale (D) (3)

U : urètre ; Up : urètre proximal ; Ud : urètre distal ; V : veru montanum ; CE : canal éjaculateur ; RPU : région périurétrale ; PVP : plexus veineux prostatique ; ZP : Zone périphérique ; ZT : zone de transition ; ZC : zone centrale ; SFMA : stroma fibromusculaire antérieur

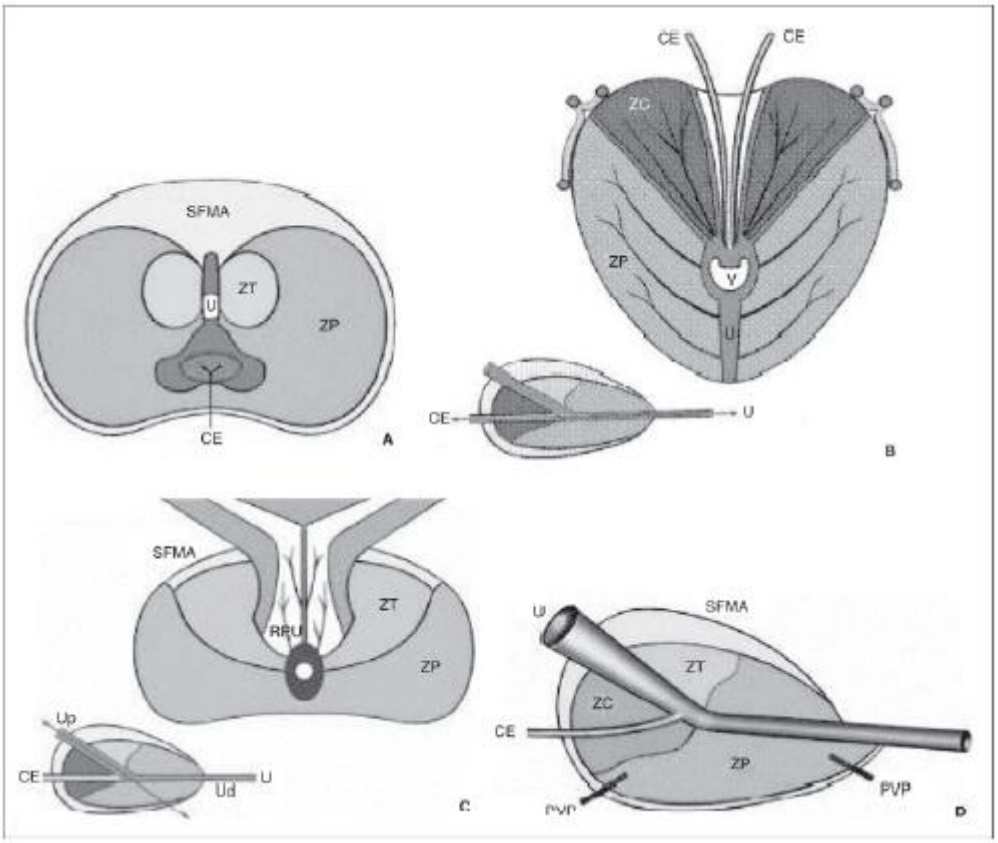
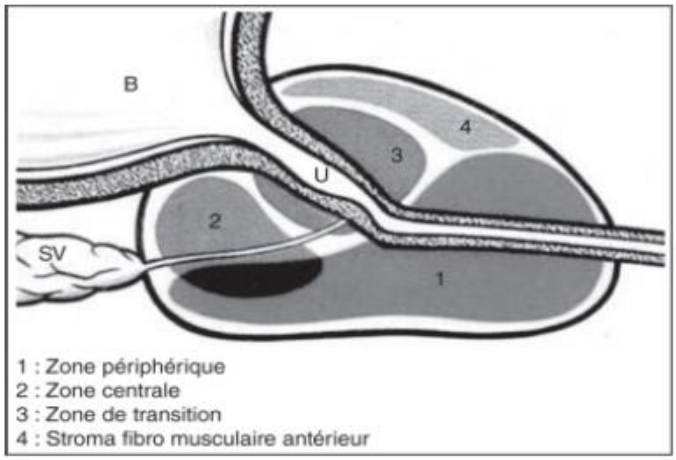


Figure 3: Anatomie zonale de la prostate selon McNeal en coupe sagittale (3)



La prostate est majoritairement constituée de tissu glandulaire tubulo-alvéolaire et de fibres musculaires lisses répartis en quatre zones (3).

La zone périphérique : partie postérieure de la prostate, accessible au toucher rectal, elle forme la plus grande partie de la prostate. C'est dans cette zone que la majorité des tumeurs survient (environ 70 %).

La zone de transition : constituée de deux lobes regroupant 5 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent à la partie terminale de l'urètre prostatique proximal en amont de l'angle urétral .C'est une partie glandulaire de la prostate, située au milieu de celle-ci entre la zone périphérique et centrale, elle entoure la partie de l'urètre proximal qui traverse la prostate. Jusqu'à l'âge de 40 ans cette zone constitue environ 20 % de la prostate puis elle va augmenter avec l'âge pour devenir ensuite la plus grosse partie de la prostate ce qui a pour conséquence de repousser la zone périphérique vers le rectum. On parlera ainsi d'hyperplasie bénigne de la prostate.

La zone centrale : elle se situe en arrière de la zone de transition, entoure les canaux éjaculateurs et forme la majeure partie de la base prostatique. Elle constitue 25 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent dans l'urètre prostatique distal à proximité du ***veru montanum***. Cette zone est non accessible au toucher rectal.

La zone du stroma fibromusculaire antérieur : située en avant de l'urètre prostatique elle se développe à partir du col vésical en proximal et du sphincter strié en distal, elle est constituée de fibres musculaires lisses et striées mais elle est dépourvue de tissu glandulaire.

La capsule de la prostate recouvrant cette dernière est constituée d'une couche interne musculaire lisse qui contrôle le jet d'urine et l'éjaculation et d'une couche externe de collagène.

1.3. Organogénèse de la prostate

La prostate se forme dès la 8ème semaine du développement embryonnaire. Elle naît d'une part de la rencontre de bourgeons de la circonférence du sinus uro-génital en particulier au niveau de sa paroi dorsale et, d'autre part, des structures mullériennes et wolffiennes abouchées dans le sinus uro-génital. Ces bourgeons vont s'enfoncer dans le mésenchyme avoisinant. Il se forme ainsi la prostate caudale (périphérique) d'origine endodermique et la prostate crâniale (centrale)

d'origine mésodermique. La prostate est bien différenciée au 4ème mois de la vie embryonnaire et englobe l'urètre et les canaux éjaculateurs (4).
La croissance et le développement prostatique sont sous la dépendance des androgènes dont la plus importante est la testostérone. Sa forme active étant la dihydrotestostérone elle nécessite la présence de la 5-alpha réductase, hormone sécrétée par la prostate pour sa transformation.

1.4. Vascularisation et innervation

1.4.1. Vascularisation

L'artère iliaque interne par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure va principalement vascularisé la prostate. Les branches urétrales vascularisent le col vésical et la prostate péri-urétrale alors que les branches capsulaires antérieures et postérieures vascularisent la prostate périphérique (3). Les veines iliaques internes assurent le drainage veineux de la prostate par l'intermédiaire du plexus de Santorini (5).

1.4.2. Innervation

L'innervation par les fibres sympathiques est responsable de la contraction du col vésical, de la capsule prostatique antérieure et du tonus du sphincter lisse. Le système parasympathique est à l'origine de la contraction de la capsule antérieure de la prostate et de la sécrétion des glandes prostatiques. Au niveau de l'urètre elle est responsable d'une contraction minime facilitant le passage de l'urine (6).

1.5. Fonction

La fonction principale de la prostate est de produire le liquide séminal qui rentre dans la composition du sperme et qui joue un rôle dans la survie, la maturation et la mobilité des spermatozoïdes produits par les testicules. La prostate joue aussi un rôle dans le contrôle du jet d'urine. En effet, les fibres musculaires de la glande contrôlées par le système autonome peuvent

ralentir ou arrêter le jet d'urine en se contractant et elles participent à l'éjaculation en se contractant lors d'un orgasme sexuel (7).

2. Pathologies prostatiques

2.1.L'hypertrophie bénigne de la prostate

2.1.1. Définition

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) connue aussi sous le nom d'adénome prostatique doit être différenciée du cancer de la prostate. C'est une tumeur bénigne qui ne dégénère pas en cancer, cependant cancer de la prostate et adénome prostatique peuvent coexister chez un même patient. Cette pathologie est très fréquente chez l'homme de plus de cinquante ans, en effet près de deux millions d'hommes sont concernés par l'HBP en France. Elle engage rarement le pronostic vital cependant, elle impacte fortement sur la qualité de vie des patients.
Anatomiquement, elle se caractérise par une augmentation de la taille de la prostate non due à un cancer, et par l'apparition de changements histologiques au niveau de la glande prostatique avec une hyperplasie de la zone transitionnelle de la prostate (8).

2.1.2. Symptomatologie

Lorsqu'elle est symptomatique elle se caractérise par deux types de symptômes : des symptômes dits irritatifs (pollakiurie, impériosité mictionnelle) plus ou moins importants et/ou obstructifs (dysurie, diminution du jet, gouttes retardataires, rétention aigue ou chronique d'urine). Ces symptômes sont communément appelés « troubles urinaires du bas appareil » ou « TUBA » et il n'y a pas de parallélisme entre la sévérité des troubles urinaires et le volume de l'HBP.
D'autres dysfonctionnements tels que les difficultés d'érection ou les troubles d'éjaculation liés à l'âge sont augmentés en cas d'hypertrophie bégnine de la prostate sans en connaitre de façon

explicite le mécanisme. La compression neurologique ou vasculaire secondaire à l'hypertrophie bénigne de la prostate ainsi que des facteurs psychologiques restent des hypothèses (1).
Les principales complications dues à l'HBP sont les infections urinaires à répétition, les calculs vésicaux, la rétention urinaire chronique avec insuffisance rénale et plus fréquemment la rétention aiguë d'urine spontanée ou favorisée par une anesthésie pour une autre intervention (9).

2.1.3. Diagnostic

Le diagnostic de l'hypertrophie bégnine de la prostate s'effectue à partir d'examens cliniques et paracliniques.

- ✓ Examens cliniques :

Ils consistent à évaluer les troubles mictionnels du patient au travers d'un questionnaire standardisé dont le plus connu et le plus utilisé est le score IPSS (International Prostate Symptoms Score) (cf. annexe n°2) (8) . Cet outil de référence d'aide au diagnostic et au suivi des troubles mictionnels va permettre d'évaluer la sévérité des symptômes et leurs impact sur la qualité de vie des patients (8). La décision thérapeutique qui en découle ne doit pas prendre en compte uniquement le score IPSS obtenu.
Le toucher rectal doit être systématiquement réalisé afin de détecter une augmentation du volume de la glande, d'évaluer sa consistance et le tonus du sphincter anal. Il sert aussi à dépister un éventuel cancer associé (1).

- ✓ Examens paracliniques :

Il est aussi recommandé en première intention d'effectuer des examens complémentaires tels qu'un examen cytobactériologique des urines (ECBU), la débitmétrie, la mesure du résidu post-mictionnel et une échographie des reins et de la vessie (10). Le dosage du taux de Prostate Specific Antigene (PSA), marqueur de pathologie prostatique peut être effectué en complément.
Diagnostic différentiel : d'autres causes de troubles mictionnels doivent être recherchées lors de l'interrogatoire et à l'examen clinique : un cancer de la prostate, des polypes de vessie ou un cancer de la vessie, des calculs de l'appareil urinaire, une infection, une sténose de l'urètre, des anomalies neurologiques telle que la sclérose en plaque et une malposition ou une sténose du méat (8).

2.1.4. Les traitements médicamenteux

En l'absence de complications ou de troubles urinaires liés à l'HBP ou lorsque la gêne est légère, il n'est pas nécessaire de mettre en place un traitement mais une surveillance régulière doit être faite. Cependant lorsque l'HBP est accompagnée de symptômes d'intensité modérée à sévère, un traitement médicamenteux doit être proposé en première intention.
Les trois principales classes de médicaments utilisées pour traiter les troubles mictionnels de l'HBP sont: la phytothérapie, les alpha-bloquants et les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase.

2.1.4.1. La phytothérapie

Parmi les traitements de phytothérapie on retrouve le *Serenoas Repens* (Permixon®) et le *Pygeum Africanum* (Tadenan®) principalement utilisés en France.
Bien que leur mode d'action reste largement méconnu, ils pourraient avoir une activité anti androgénique, anti-ostrogénique et anti-inflammatoire. Leur efficacité versus placebo reste discutable mais ils semblent améliorer les troubles mictionnels et ont une très bonne tolérance ce qui les rendent facilement utilisables. Ils peuvent être utilisés en première intention lorsque les troubles mictionnels sont d'intensité légère à modérée (11).

2.1.4.2. Les alpha-bloquants

Ce sont les alpha-1-adrénergiques qui réduisent le tonus musculaire et diminuent l'obstruction prostatique en bloquant la libération de noradrénaline au niveau des cellules musculaires lisses de la prostate.
Les principes actifs actuellement commercialisés sont: l'alfuzosine, tamsulosine, doxazosine, térazosine, silodosine et prazosine. Il n'y a pas d'études fournissant un niveau de preuve suffisant pour recommander un alpha-bloquant plutôt qu'un autre. Ces traitements améliorent de façon significative les symptômes et le débit urinaire, leur effet thérapeutique est rapide, significatif et stable sur plusieurs années. Cependant ils ne diminuent pas le volume prostatique, ni le taux de PSA (10).

2.1.4.3. Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

La 5-alpha-réductase est une enzyme qui transforme la testostérone en dihydrotéstostérone celle-ci ayant une action sur la croissance du tissu prostatique. Deux molécules sont commercialisées : le finastéride (Chibro-proscar®) et le dutastéride (Avodart®). Ils améliorent significativement les symptômes urinaires, le débit urinaire et diminuent le risque de rétention aiguë d'urine. Ils sont à l'origine d'une réduction du volume de la prostate, d'un arrêt de croissance du tissu prostatique, d'une diminution du risque de rétention aigue d'urine et d'une baisse iatrogène du PSA pouvant atteindre 50 %. Ils sont significativement plus efficaces que le placebo lorsque le volume prostatique est supérieur à 40 mL. La réduction du volume prostatique et l'amélioration des symptômes urinaires sont obtenus au bout de 6 mois de traitement environ et le traitement doit être poursuivi sur plusieurs années afin de diminuer de façon significative le risque de complications (10).

En ce qui concerne l'association d'un alpha-bloquant et d'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase dans le traitement de l'HBP, elle s'avère plus efficace pour traiter les symptômes urinaires au long terme que les médicaments pris en monothérapie, cependant leurs effets indésirables peuvent se cumuler. Il a été démontré que cette association doit être maintenue plus d'un an pour réduire de façon significative le risque de complications et la différence entre une bithérapie et une monothérapie par inhibiteur de la 5-alpha-réductase n'est plus significative après plusieurs années de traitements (10).

2.1.4.4. Les anticholinergiques

Bien que cela puisse paraitre contradictoire de par le risque de rétention urinaire qu'ils peuvent engendrer, les anticholinergiques peuvent être utilisés pour améliorer les symptômes du bas appareil urinaire notamment sur la phase de remplissage de la vessie. Cependant ils ne sont pas indiqués en monothérapie dans l'HBP mais peuvent être retrouvés en association chez des patients déjà traités par alpha-bloquants ayant des symptômes du bas appareil urinaire de la phase de remplissage persistants.
Les anticholinergiques communément retrouvés sont : Oxybutynine (Ditropan®, Driptane®), Trospium (Ceris®), Toltérodine (Detrusitol®), Solifénacine (Vesicare®).

Cette classe de médicament sera bien sûr déconseillée chez des patients ayant une dysurie franche (débit maximum inférieur à 10 mL/s) ou un résidu post mictionnel significatif (supérieur à 200 mL) (10).

2.1.5. Traitement chirurgical

Dans le cas où un traitement médical bien conduit s'avère insuffisant ou lorsqu'il est mal toléré ou encore en présence de complications, un traitement chirurgical peut être envisagé. Les traitements chirurgicaux les plus couramment utilisés sont effectués soit par voie interne ou par voie externe chirurgicale plus invasive.

2.1.5.1. Test endoscopique (par voie urétrale)

- La résection trans-urétrale de la prostate (RTUP) qui est la technique chirurgicale de référence, permet de réduire la sévérité des troubles urinaires et d'augmenter le débit urinaire maximal. La séquelle la plus fréquente avec cette technique est l'éjaculation rétrograde (environ 75 % des cas). Le risque d'incontinence urinaire est de 1 %.
- L'incision cervico-prostatique peut être utilisée pour réduire la sévérité les troubles urinaires lorsque le volume prostatique est inférieur à 30 voire 40 ml. Le risque d'éjaculation rétrograde post-chirurgicale est moins important avec cette méthode, il est de 25 % environ, cependant le taux de réintervention est de 25 % à 3 ans contre 2 % par année avec la RTUP (8).
- La photovaporisation par laser. Cette technique de chirurgie par laser permet de vaporiser le tissu prostatique à travers le canal de l'urètre ce qui lui permet de retrouver un calibre de taille normale favorisant l'écoulement de l'urine. Cette technique a plusieurs avantages: une durée de sondage diminuée, une réduction des saignements post-opératoire, le liquide d'irrigation (glycocolle) n'est pas réabsorbé, et les patients sous anticoagulants ou présentant un risque opératoire élevé sont éligibles à la photovaporisation par laser.

  L'inconvénient de cette technique est l'impossibilité d'effectuer un examen anatomopathologique du tissu réséqué (12).

2.1.5.2. Test chirurgical

- L'adénomectomie par laparotomie est réservée aux prostates de plus gros volume, supérieur à 60 ml comme alternative à la RTUP. Le risque d'éjaculation rétrograde avec cette technique est de 75 %, d'incontinence urinaire de 1 % et de réintervention de 2% par an (8).

2.2.Le cancer de la prostate

2.2.1. Epidémiologie

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme avec 56 800 nouveaux cas estimés en 2012, devant celui du cancer du poumon ou du cancer colorectal. C'est la troisième cause de décès par cancer chez l'homme avec 8900 décès par an. Le taux de mortalité standardisé au niveau mondial en 2012 est de 10,2 pour 100 000 hommes. C'est aux alentours de 70 ans que les diagnostics de cancer sont posés et la majeure partie des décès se font après l'âge de 80 ans. Le taux de survie à 5 ans est de 80%, c'est donc un cancer de bon pronostic (13)(14).

2.2.2. Définition

Il se définit par une multiplication anarchique des cellules épithéliales de la prostate pour former une tumeur maligne. On parle de tumeur localisée ou intracapsulaire lorsque celle-ci s'étend localement. Lorsque les cellules cancéreuses migrent en dehors de la prostate, majoritairement vers les ganglions lymphatiques et les os à l'origine de métastases on parle alors de cancer non localisé ou extra-capsulaire. Les cancers de la prostate sont dans 90 % des cas des adénocarcinomes c'est-à-dire qui se développent à partir de cellules du revêtement de la prostate. La plupart des hommes atteint du cancer de la prostate ne ressentent aucun symptôme, ces derniers étant majoritairement dus à la présence d'un adénome concomitant, cependant à un stade évolué il peut être à l'origine de symptômes urinaires, génitaux et de douleurs osseuses notamment lombaires.

2.2.3. Dépistage

La Haute Autorité de santé (HAS) ne recommande pas de dépistage organisé du cancer de la prostate chez les hommes de 50 à 75 ans y compris pour les personnes à risque (antécédents familiaux, origine ethnique et expositions à des substances cancérogènes). Le dépistage est donc effectué à titre individuel et consiste à détecter le plus tôt possible des lésions cancéreuses ou pouvant évoluer vers un cancer avant même l'apparition de symptômes.

Deux types d'examens complémentaires sont utilisés pour le dépistage: il s'agit du toucher rectal qui permet de détecter une grosseur suspecte en périphérie de la prostate à travers la paroi du rectum et le dosage d'un marqueur biologique qui est le PSA sérique totale; une protéine spécifique du tissu prostatique synthétisée par la prostate et présente dans le sang de façon normale. Un taux de PSA supérieur à 4 nanogrammes par millilitres ou microgrammes par litre est généralement considéré comme anormal, cependant la valeur seuil normale du PSA sérique total dépend de la technique de dosage utilisée qui peut être différente selon les laboratoires et les résultats peuvent varier de 15 à 20 %, ils ne sont donc pas comparables entre eux. De plus, la valeur du PSA doit tenir compte dans son interprétation du contexte clinique, de l'âge du sujet et de la taille de la prostate.

Dans le rapport de la HAS (2013) (1), la valeur prédictive positive lors du dépistage individuel est de 30% ce qui signifie que parmi les personnes ayant un taux de PSA supérieur à 4 ng/mL seulement 3 sur 10 auraient un cancer de la prostate. La valeur prédictive négative est de 90% ce qui signifie que 9 personnes sur 10 n'auraient pas de cancer de la prostate lorsque le taux de PSA est inférieur à 4 ng/mL. Le taux de PSA est anormalement élevé en cas de cancer, cependant cette élévation n'est pas toujours associée à un cancer de la prostate. En effet il peut s'avérer augmenté en cas d'inflammation, d'infection urinaire, un long trajet en voiture, des rapports sexuels récents et une activité physique intense. La détermination du taux de PSA ne suffit pas à lui seul pour poser le diagnostic de cancer. La cinétique d'évolution du marqueur à des intervalles de temps différents permet d'évaluer l'anomalie qui la provoque.

La biopsie de la prostate est l'examen complémentaire de référence qui permet de mettre en évidence des cellules cancéreuses. Elle consiste à prélever une douzaine de fragments du tissu prostatique à différents endroits de la glande avec une fine aiguille via le rectum à l'aide d'une sonde d'échographie endorectale. Elle devra être réalisée lorsque le toucher rectal s'avère anormal et cela indépendamment de la valeur du taux de PSA. La biopsie est aussi préconisée si la cinétique du marqueur effectué par au moins deux dosages successifs s'avère augmentée. Si

les biopsies sont négatives cela n'exclut pas totalement le diagnostic du cancer de la prostate ni le risque qu'il survienne dans le temps. En cas de diagnostic positif du cancer de la prostate, un bilan d'extension local et général doivent être réalisés nécessitant d'autres examens complémentaires tels qu'un scanner ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) voir même une scintigraphie du corps entier selon les cas.

2.2.4. Les stades d'évolution

De façon générale, on distingue 4 stades d'évolution du cancer de la prostate (15):

1) Localisé à la prostate
2) Localement avancé, qui s'étend au-delà de la capsule prostatique ou aux organes adjacents
3) Le cancer avec atteinte ganglionnaire pelvienne
4) Le stade métastatique, avec atteintes d'autres organes

La classification internationale TNM est utilisée pour évaluer le stade du cancer de la prostate.
Les initiales TNM prennent en compte trois critères respectifs: la taille de la tumeur (T), l'atteinte ganglionnaire par les cellules cancéreuses ou non (N) et la présence ou non de métastase (M).

T : Tumeur primitive

T0 : Absence de tumeur
T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie

- T1a < 5 % du tissu retiré
- T1b > 5 % du tissu retiré
- T1c : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies positives

T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

- T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
- T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
- T2c : Atteinte des deux lobes

T3 : Extension au-delà de la capsule

- T3a : Extension extra-capsulaire

- T3b : Extension aux vésicules séminales

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

N : Ganglions régionaux

N0 : Absence de métastase ganglionnaire

N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)

M : Métastases à distance

M0 : Absence de métastases à distance

M1 : Métastases à distance

- M1a : Ganglions non régionaux

- M1b : Os

- M1c : Autres sites

La classification de Gleason cotée du grade 1 à 5 est utilisée afin d'établir un indice pronostique de l'agressivité des cellules cancéreuses qui ont étaient mises en évidence au microscope lors des biopsies ou par l'ablation de la prostate. Le score de Gleason est établi en identifiant les deux types de modèles de croissance glandulaire les plus courants dans la tumeur analysée. Un nombre est attribué à chacun de ces deux modèles que l'on additionne pour obtenir le score de Gleason qui varie de 2 à 10. Plus le score est élevé, plus la tumeur est agressive (15).

La classification d'Amico tient compte des trois critères suivant :

- ✓ Le score de Gleason
- ✓ La classification TNM
- ✓ La valeur du PSA

Cette classification va permettre de classer les formes localisées du cancer de la prostate en trois sous-groupes selon leur risque évolutif en fonction des caractéristiques cliniques et biologiques.

Tableau 1: Les formes localisées du cancer de la prostate : classification d'Amico selon l'INCa (15) :

Cancer localisé à faible risque	Cancer à risque intermédiaire	Cancer localisé à risque élevé
- TNM : ≤ T2a (et) - Score de Gleason : ≤ 6 (et) - Valeur du PSA (ng/ml) : ≤ 10	TNM : T2b (ou) - Score de Gleason : 7 (ou) - Valeur du PSA (ng/ml) : 10-20	- TNM : ≥ T2c (ou) - Score de Gleason : ≥ 8 (ou) - Valeur du PSA (ng/ml) : > 20

2.2.5. Les traitements du cancer de la prostate

Avant la mise en place d'un traitement, plusieurs caractéristiques qu'elles soient liées directement au patient ou au cancer en lui-même doivent être étudiées et prises en compte. Pour ce qui est du cancer en lui-même: il faut tenir compte de sa localisation, du type histologique des cellules cancéreuses, de son degré d'extension ou son stade, ainsi que son grade qui exprime le degré d'agressivité. De manière plus générale, il faut tenir compte du volume prostatique, de l'âge du patient, ses antécédents médicaux et chirurgicaux, de l'état de santé global du patient, des différents symptômes pouvant altérer la qualité de vie du patient et aussi les effets indésirables que peuvent occasionner la mise en place d'un traitement.

Les traitements qui peuvent être mis en œuvre pour prendre en charge le cancer de la prostate sont les suivants (16) :

- La surveillance active afin de différer la mise en place d'un traitement
- La chirurgie
- La radiothérapie externe

- La curiethérapie
- L'hormonothérapie
- La chimiothérapie

Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres.

2.2.5.1. La surveillance active

Afin d'éviter le sur-traitement qui éradique des cancers finalement non évolutifs et entrainent des séquelles altérant la qualité de vie des patients, il est préconisé depuis quelques années de surveiller activement la prostate avant d'envisager un traitement lorsque les patients sont atteints d'un cancer localisé à faible risque d'évolution. Elle consiste à proposer aux patients tous les 6 mois un toucher rectal avec le dosage du PSA total ainsi qu'un bilan par biopsies un an après le diagnostic puis tous les 2 à 3 ans. Selon la progression du cancer un traitement pourra être mis en route (17).

2.2.5.2. La chirurgie

La prostatectomie consiste à enlever la prostate entièrement ainsi que les vésicules séminales. Un curage ganglionnaire peut aussi être effectué en complément. C'est un traitement de référence des cancers de la prostate localisés à risque faible et à risque intermédiaire, elle peut également être proposée dans les cancers localisés à haut risque, localement avancés et avec atteinte des ganglions. Ce qui a été retiré sera ensuite analysé par un anatomopathologiste afin de déterminer jusqu'où les cellules cancéreuses se sont propagées. Ainsi le stade de la tumeur peut être déterminé et des traitements complémentaires tels qu'une radiothérapie et/ou une hormonothérapie pourront être mis en place après la chirurgie si nécessaire.
L'incontinence urinaire et les troubles de l'érection sont fréquemment rencontrés chez les patients subissant une chirurgie de la prostate (16).

2.2.5.3. La radiothérapie externe

Traitement de référence des cancers de la prostate localisés à haut risque et des cancers de la prostate localement avancés. Cette technique consiste à utiliser des rayons afin de détruire les cellules cancéreuses, empêcher leur multiplication tout en préservant le mieux possible les organes et tissus sains environnants. Après avoir repéré la zone à traiter au scanner une certaine dose de rayons est envoyée. L'utilisation en 3 dimensions à l'aide d'un scanner permet de faire une simulation de la forme des faisceaux d'irradiation et de la distribution des doses à utiliser afin de s'adapter au mieux au volume de la tumeur. Les effets secondaires immédiats les plus fréquemment rencontrés avec cette technique sont : une rougeur de la peau au niveau du passage des rayons qui survient environ au bout de la 4ème semaine de traitement. Une fatigue physique et/ou morale, une inflammation de la vessie et de l'urètre qui peut avoir des répercussions urinaires (envie d'uriner, brûlures en urinant). La présence de sang dans les urines est plus rare et une inflammation du rectum avec des « faux besoins », des brûlures anales et des diarrhées.
Des effets secondaires tardifs peuvent apparaitre au bout de plusieurs mois voire des années après le traitement par radiothérapie. On peut citer parmi eux : une douleur persistante au niveau de la zone irradiée, des troubles urinaires, plus rarement une incontinence urinaire, une rectorragie et des troubles de l'érection (16).

2.2.5.4. La curiethérapie

Elle consiste à placer à l'intérieur de la prostate des éléments radioactifs qui détruisent les cellules cancéreuses. Cette technique permet de limiter les effets secondaires sur les tissus sains avoisinants car plus on s'éloigne de la zone d'implantation, plus la dose de rayonnement décroit rapidement. Ayant une action très localisée au niveau de la prostate elle est utilisée dans des cancers de la prostate localisés à faible risque voir à risque intermédiaire (16).

Deux techniques d'implantation existent :

- celle des implants permanents de grain d'iode 125 qui est la plus utilisée en France. Elle peut être réalisée seule, précédée parfois d'une hormonothérapie mais rarement associée à une radiothérapie externe.

- celle des implants temporaires de sources d'iridium 192. Plus rarement utilisée, elle est le plus souvent associée à une radiothérapie externe et parfois une hormonothérapie.

2.2.5.5. L'hormonothérapie

Le développement du cancer de la prostate est sous influence des androgènes notamment de la testostérone. Le traitement par hormonothérapie consiste à empêcher l'action stimulante de la testostérone sur les cellules cancéreuses afin de stopper leur développement. C'est le traitement de référence des cancers de la prostate localisés à haut risque et des cancers de la prostate localement avancés. Elle peut être utilisée avec d'autres techniques : radiothérapie, chirurgie, curiethérapie etc. Les traitements médicamenteux utilisés sont des analogues ou des antagonistes de la Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LH-RH) qui bloquent la production de testostérone par les testicules.

- ✓ **Analogues de la LH-RH:**

Les analogues de la LH-RH vont stimuler la sécrétion de LH par l'hypophyse, celui-ci ne va plus répondre à l'excès de stimulation et la production de testostérone par les testicules va être stoppée. Les médicaments les plus utilisés sont : leuprolide, goséréline, buséréline, triptoréline.
Ils doivent être injectés en sous-cutané tous les mois voir tous les 3, 4 ou 6 mois selon les molécules. Les effets secondaires qu'ils engendrent sont nombreux, on peut citer parmi les plus fréquents : bouffées de chaleur, gonflement douloureux de la poitrine, nausées, vomissements et les problèmes sexuels.

- ✓ **Antagonistes de la LH-RH:**

Ils vont bloquer la sécrétion de la lutéinostimuline (LH) par l'hypophyse, ainsi la production de testostérone est arrêtée. Le dégarélix (Firmagon) est utilisé.
Une hausse temporaire de testostérone peut apparaitre durant la première semaine de traitement qui peut aggraver temporairement la maladie et ses symptômes, pour cela des anti-androgènes peuvent être prescrits afin de bloquer le fonctionnement de la testostérone et empêcher son action. Les molécules utilisées sont : le flutamide, le bicalutamide, le nilutamide, l'acétate de cyprotérone. Ils peuvent être pris par voie orale ou sous forme d'injection intramusculaire.

- ✓ **Ablation des testicules**

C'est une intervention chirurgicale réalisée plutôt chez l'homme âgé qui consiste en une ablation des testicules à l'origine de la production de la testostérone On parle de pulpectomie lorsque la

paroi externe des testicules est conservée et d'orchidectomie ou d'orchiectomie lorsque tout le testicule est enlevé ce qui est plus rarement effectué.

Il est possible d'avoir recours aux œstrogènes lorsque les autres traitements hormonaux ne répondent plus.

2.2.5.6. La chimiothérapie

C'est un traitement systémique utilisé dans le but de détruire les cellules cancéreuses.
Plutôt utilisée pour des cancers métastatiques de la prostate hormono-résistants ou symptomatiques afin de soulager la douleur. Les patients bénéficiant d'un traitement par chimiothérapie s'effectue sous forme de cures dont le rythme d'administration, les doses ainsi que les médicaments utilisés vont être déterminés au cas par cas selon le patient, la tolérance aux médicaments et les caractéristiques du cancer.

3. Impact des facteurs environnementaux et comportementaux sur le risque de cancer de la prostate : facteurs de risques et protecteurs

L'impact des facteurs environnementaux et comportementaux (alimentation, activité physique, poids, tabac, alcool etc.) sur le risque et la survie du cancer débouchant sur des recommandations est établi par des experts internationaux publiant dans des rapports de référence. Leurs analyses se basent à partir des différentes études publiées qu'ils sélectionnent pour leur rigueur scientifique (puissance; randomisation et double aveugle pour les essais d'interventions) afin établir des méta-analyses incluant des essais d'intervention, des études d'observation prospectives et des études cas-témoins. Les conclusions émises dans leur rapport débouchent sur des recommandations dans la prévention du cancer.

- ✓ Le rapport du World Cancer Research Fundation International (WCRF) et l'American Institute for Cancer Research (AICR) sous la forme du rapport WCRF/AICR (2007) (18)est la source la plus fiable sur la nutrition et la prévention du cancer depuis sa première publication en 1997. Le nombre d'études inclut dans le rapport varie en fonction du type de cancer (17 sites étudiés) et du type d'aliment ou de comportement. Le

rapport inclut tous types d'études ainsi que des méta-analyses sélectionnées sur leur méthodologie rigoureuse.

- ✓ Le rapport Continuous Update Project (CUP) (2014)(19), revue systématique de la littérature réalisée par l'ICL, est un rapport actualisé du WCRF/AICR (2007) à partir des résultats des méta-analyses dose-réponse d'études prospectives ou d'essais d'interventions s'il y a lieu. Il fournit aussi plus d'informations entre l'alimentation et le cancer de la prostate à ses différents stades avec ses 217 nouveaux articles identifiés.
- ✓ Une publication du WCRF/AICR (2014)(20) sur le cancer de la prostate uniquement avec **les niveaux de preuves actualisés** d'après les résultats des études incluses dans le rapport du CUP (2014). Les niveaux de preuves énoncés dans le rapport sont classés ainsi : « convaincant », « probable », « suggéré », « non concluant » et « improbable ». Un niveau qualifié de « non concluant » ne signifie pas pour autant qu'il n'y a pas de preuve d'une relation entre le facteur étudié et le risque de cancer de la prostate comme on pourrait le croire mais que les données disponibles sont encore insuffisantes et doivent être complétées par d'autres études.

Le tableau 10 **(cf. annexe 1)** présente un résumé de la méthodologie concernant le nombre et le type d'études utilisés dans les rapports WCRF /AICR, CUP et d'autres études présentées dans ce manuscrit pour établir la relation entre les facteurs comportementaux, les différents d'aliments, nutriments et vitamines étudiés et le cancer de la prostate.

3.1. Les facteurs de risque « non modifiables » de cancer de la prostate

Il y a trois facteurs de risque qui sont bien établis et dit « non modifiables » : l'âge, l'origine ethnique et géographique, et les antécédents familiaux de cancer de la prostate. Cité de façon moins fréquente dans les rapports scientifiques, la taille atteinte à l'âge adulte semble être lui aussi un facteur de risque non modifiable de cancer de la prostate mais qualifié de probable contrairement aux trois précédents.

3.1.1. L'âge

L'âge constitue le principal facteur de risque de cancer de la prostate, en effet il est exceptionnel avant l'âge de 45 ans, puis sa fréquence augmente régulièrement avec l'âge. Un diagnostic de cancer de la prostate sur cinq est posé entre 70 et 74 ans. C'est un cancer qui se développe

lentement et peut-être précédé par des lésions dysplasiques pendant des années ou des dizaines années (13).

Figure 4: Incidence et mortalité du cancer de la prostate selon l'âge en France métropolitaine en 2010, d'après l'Institut National du Cancer **(21)**

34 - INCIDENCE ET MORTALITÉ ESTIMÉES DU CANCER DE LA PROSTATE SELON L'ÂGE EN FRANCE MÉTROPOLITAINE EN 2012 - EFFECTIFS ET TAUX SPÉCIFIQUES

Incidence et mortalité estimées du cancer de la prostate selon l'âge en France métropolitaine en 2012 - Effectifs et taux spécifiques

Classe d'âge	00 -14	15 -19	20 -24	25 -29	30 -34	35 -39	40 -44	45 -49	50 -54	55 -59	60 -64	65 -69	70 -74	75 -79	80 -84	85 -89	90 -94	95 -++
Nb nouveaux cas - Homme	2	4	4	2	1	3	21	287	2124	5652	9856	9610	10540	7784	4617	2338	475	145
Nb décès - Homme	0	0	0	0	0	1	2	10	50	156	354	510	875	1496	2131	2205	767	393
Tx incidence* spécifique - Homme	0	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	1	13.4	104.2	282.2	530.6	784.6	959.8	813.2	680.1	596	573	464.6
Tx mortalité* spécifique - Homme	0	0	0	0	0	0	0.1	0.5	2.5	7.8	19.1	41.6	79.7	156.3	313.9	562.1	925.3	1259.1

En France, l'incidence du cancer de la prostate augmente avec l'âge, puis diminue ensuite après la tranche d'âge 70-74 ans.

3.1.2. L'origine ethnique et géographique

Il a été établi que les hommes d'origine afro-antillaise ont un risque plus important de développer un cancer de la prostate (22).

Les taux d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate sont différents selon les pays. D'après le Globocan 2012 (23), l'Australie/Nouvelle Zélande et l'Amérique du Nord ont les taux d'incidence les plus élevés avec des taux standardisés selon l'âge pour 100 000 respectivement de 111.6 et 97.2. Ils sont aussi élevés dans les pays du Nord, de l'Ouest et du Centre de l'Europe. Cela peut s'expliquer notamment par les méthodes de dépistage du cancer de la prostate telles que la pratique du dépistage du taux de PSA et les biopsies largement répandues et utilisées dans les pays les plus développés.

Toutefois, certaines zones géographiques moins développées tel que les Caraïbes, le sud et l'extrémité Sud de l'Afrique ont des taux d'incidence relativement élevés (23).

Figure 5: Incidence du cancer de la prostate dans le monde en 2012 d'après le GLOBOCAN (2012) (23)

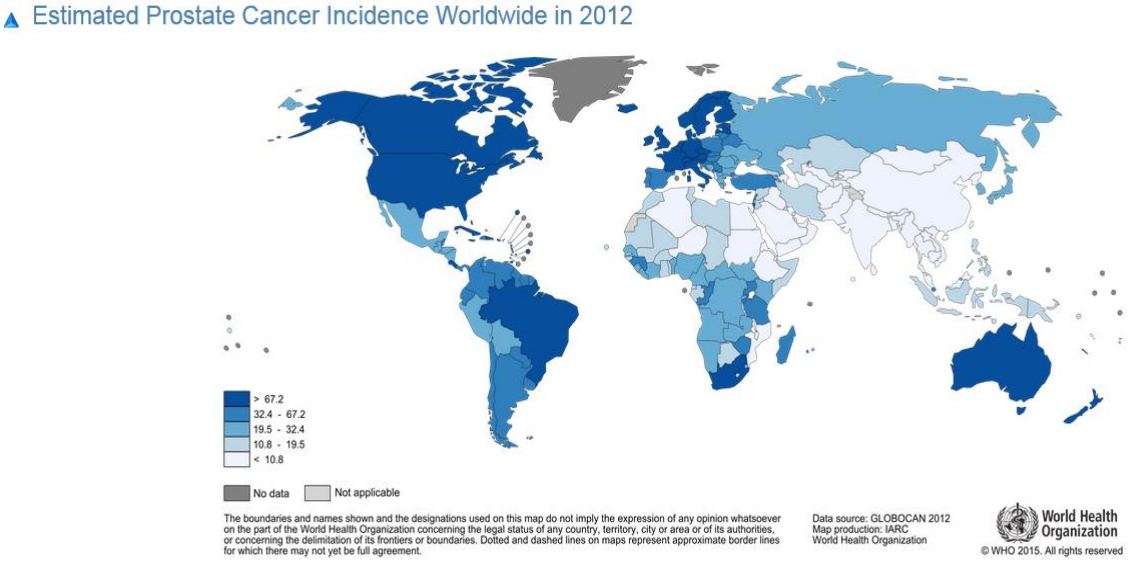
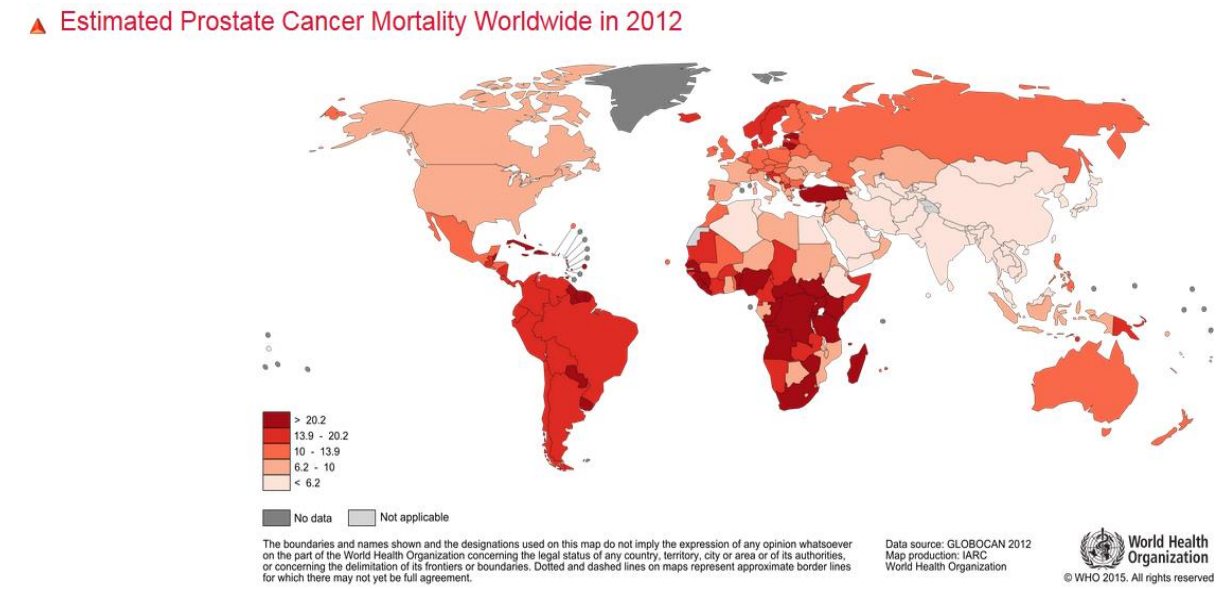


Figure 6: Mortalité due au cancer de la prostate dans le monde en 2012 d'après le GLOBOCAN (2012) (23)



La mortalité est plus forte dans les régions du Sud notamment dans les Caraïbes et l'Afrique sub saharienne. Elle est faible en Asie et intermédiaire en Amérique et en Océanie.

Dans les Antilles, l'incidence et la mortalité du cancer de la prostate sont plus élevées que dans les autres régions françaises. Cela peut s'expliquer en partie par des différences dans les

modalités de recueil des données et d'estimation ainsi que des facteurs génétiques, socioéconomiques et environnementaux qui rentrent en compte.

3.1.3. Les facteurs héréditaires

Dans la plus grande majorité des cas, le cancer de la prostate n'est pas héréditaire, il est de forme sporadique tandis que les formes familiales de cancer de la prostate sont observées dans 20 pourcent des cas, c'est-à-dire que l'on peut retrouver chez des apparentés du premier degré (père, frère) ou du second degré (grand père, oncle) au moins deux personnes atteintes du cancer de la prostate. La transmission héréditaire quant à elle est retrouvée dans 5 % des cas avec des cancers diagnostiqués avant l'âge de 55 ans de 2 membres de la famille ou au moins 3 cas de cancers de la prostate chez des apparentés du premier degré (père, frère) ou du second degré (grand père, oncle) (22).

La contribution des facteurs génétiques serait d'autant plus importante dans le cancer de la prostate lorsqu'il survient à un âge jeune. En effet, ils seraient impliqués dans 34 % des cancers diagnostiqués à l'âge de 70 ans et dans 43 % à l'âge de 55 ans.

3.1.4. Taille à l'âge adulte

La taille finale atteinte à l'âge adulte est le résultat de facteurs génétiques et environnementaux. Elle reflète l'interaction entre les différentes expériences de la petite enfance et les expositions (fœtal, alimentaire, les circonstances sociale et psychologiques). L'état de santé et l'état nutritionnel durant la période néo-natal et d'adolescence peuvent avoir un impact sur l'âge de la maturité sexuelle durant laquelle des changements hormonaux s'effectuent pouvant avoir des effets à court et long terme sur les taux circulants de facteurs de croissance, l'insuline et d'autres médiateurs endocriniens et tissulaires à risque de développement du cancer (20).

La taille à l'âge adulte, résultante de facteurs de développement conduisant à une croissance accélérée, a était identifiée dans le rapport 2014 sur le cancer de la prostate par le WCRF/AICR (20) comme étant un facteur de risque de cancer de la prostate avec **un niveau de preuve qualifié de probable** (cf. annexe 4). Les conclusions de rapport sont basées sur plusieurs méta-analyses :

- la méta-analyse effectuée par le Continuous Update Project (CUP) (19) montre une augmentation significative du risque de 4% par augmentation de taille de 5 cm (RR=1.04, 95% CI 1.03-1.05). Cette augmentation est significative quel que soit le stade du cancer. Elle est de 3% dans le cancer localisé (RR=1.03 (1.01-1.05)), 4 % dans le cancer au stade avancé (RR=1.04 (1.02-1.06)) et mortel (RR=1.04 (1.01-1.06)).
- l'étude de Zucculo et al (2008) (24) retrouve une augmentation du risque de cancer de la prostate de 9% (RR=1.09, 95% CI 1.06-1.12) par augmentation de 10 cm et cette association est plus forte dans le cancer agressif de la prostate avec une augmentation du risque de 12% (RR=1.12 (1.05-1.19)).
- la méta-analyse de Batty et al (2010) (25) basée sur des études de cohortes de l'Asie du Pacifique comptabilisant 506 648 participants au total, une augmentation du risque de cancer de la prostate de 6% bien que non significative est observée par augmentation de taille de 6 cm.

3.2. Les facteurs comportementaux

Les autres facteurs dit « modifiables » sur lesquels l'homme peut intervenir ont un rôle à jouer dans la carcinogénèse de la prostate sont des facteurs comportementaux. Ils peuvent en partie expliquer l'hétérogénéité du risque du cancer de la prostate entre les populations.

3.2.1. Tabac

On estime que le tabagisme serait à l'origine d'environ 30 % des causes de cancers dans le monde mais **il n'est généralement pas considéré comme un facteur de risque de cancer de la prostate**(26). Pourtant, la méta-analyse de Huncharek et al (2010) (27) montre une augmentation statistiquement significative du risque de cancer de la prostate de 22% chez les fumeurs ayant la consommation de cigarettes journalière la plus élevée comparativement à ceux ayant la plus faible (RR= 1.22; 95% CI: 1.01-1.46) et le risque décéder d'un cancer de la prostate comparé aux non-fumeurs était plus élevé de 24 à 30%. Les anciens fumeurs présentaient un risque augmenté significatif de cancer de la prostate de 9 % (RR=1.09; 95% CI: 1.02-1.16) comparé aux non-fumeurs.
Le fait de fumer pourrait engendrer un développement plus agressif des cancers hormono-dépendants à travers différents mécanismes incluant les effets sur le taux d'hormones

stéroïdiennes, les mutations sur les gènes suppresseurs de tumeur (exemple p53) et l'exposition aux substances carcinogènes telles que les hydrocarbures aromatiques polycycliques présentes dans la fumée de tabac (26). Le mode de vie différent des fumeurs comme l'activité physique et le mode d'alimentation pourraient être des facteurs confondants.

3.2.2. Alcool

La consommation d'alcool est considérée comme un facteur de risque d'apparition de nombreux cancers. C'est un agent classé comme cancérigène pour l'Homme par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC), sa transformation dans l'organisme notamment en acétaldéhyde favorise le développement de cancers. Dans le rapport de 2007 publié par le World Cancer Research Fund International (WCRF) et l'American Institute for Cancer Research (AICR) (18), l'association entre la consommation de boissons alcoolisées et le risque de cancer de prostate n'est pas significative. De même dans les rapports SLR (2005) (28) et CUP (2014) (19) , la méta-analyse de type dose-réponse (1 verre/jour tout type d'alcool confondu) ne montre pas d'association entre la consommation d'alcool globale et le cancer de la prostate.

En revanche, pour des doses plus élevées le risque augmente. D'après l'étude de Watters (2010) (29) la consommation d'alcool de plus de 6 verres par jour serait associée à une **augmentation significative du risque de cancer localisé de la prostate de 25%** (RR=1.25 ;95% CI :1.13-1.37). D'après l'étude de la Health Professionals Follow-up Study (HPFS) la consommation d'alcool augmenterait le risque de cancer de la prostate chez les hommes consommant de façon excessive de l'alcool, cette pratique est appelée « le binge-drinking » (30).

3.2.3. Activité physique

L'activité physique jouerait un rôle favorable dans la prévention du cancer de la prostate par divers processus biologiques comme la modification des taux de facteurs de croissance et des hormones comme l'insuline, l'IGF-1 et de la vitamine D. En effet l'activité physique augmente la sensibilité à l'insuline et diminue le taux disponible d'IGF-1. Elle permet aussi d'augmenter les taux de vitamine D lorsqu'elle est pratiquée en extérieur, d'augmenter les mécanismes de

défenses antioxydants et immunitaires et prévient l'inflammation de bas de grade. Elle peut aussi contribuer à diminuer l'obésité (26).

De nombreuses études épidémiologiques ont étudié la relation entre l'activité physique et le cancer de la prostate et ont fourni des associations à la fois positives mais aussi négatives.
Une méta-analyse rédigée par Liu Y et al (2011) (31) montre une légère relation inverse entre l'activité physique totale et le cancer de la prostate avec une diminution significative du risque de -10 % (RR= 0.90; 95% CI, 0.84-0.95). Les résultats de la méta-analyse des études de cohorte montrent une diminution significative du risque de cancer de la prostate de -9 % (RR=0.81 ; 95% CI, 0.73-0.91) avec l'activité physique professionnelle et une diminution de - 5 % avec l'activité physique dite de « loisirs » à la limite de la significativité.

Le rapport CUP (2014) (19) conclut à une **diminution significative du risque de cancer de la prostate de -13 % avec l'activité professionnelle** pour les niveaux d'activité les plus élevés comparés aux plus faibles (RR=0.87 ; 95% CI 0.80-0.95). L'étude European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) (32) rapporte une association inverse significative de l'activité professionnelle dans le cancer avancé de la prostate (T3/T4, N1, 2,3 ou M1), mais pas dans le cancer localisé. A contrario, l'étude d'Orsini et al, 2009 (33) montre une association inverse dans le cancer localisé de la prostate (RR= 0.55; 95% CI 0.38-0.82; $p < 0.001$) et une association inverse mais non significative dans le cancer avancé avec l'activité professionnelle (19). Selon plusieurs études (34,35) qui ont étudié la relation entre activité physique et mortalité due au cancer de la prostate, l'activité physique **diminuerait la mortalité liée au cancer de la prostate pour un niveau d'activité élevé.**

En conclusion, bien que la pratique d'une activité physique soit associée à une diminution du risque de cancer de la prostate, les rapports du WCRF /AICR 2007 et 2014 qualifient **le niveau de preuve de « non concluant »** concernant la relation entre l'activité physique et le risque de cancer de la prostate.

3.2.4. Obésité

Plusieurs études épidémiologiques ont suggéré que l'obésité défini pour un IMC=30 (poids/taille kg/m²supérieur à 30 kg/m²) était associée à un risque et à une mortalité plus élevés de nombreux types de cancer avec toutefois pour l'incidence du cancer de la prostate, une faible association

positive. Trois méta-analyses (36)(37)(38) montrent une association positive entre l'obésité et l'incidence du cancer de la prostate malgré des résultats peu consistants l'augmentation de risques allant de 1 à 5%. D'autres ne trouvent pas d'association entre obésité et cancer de la prostate voir même certaines études rapportent que l'obésité aurait un rôle protecteur (39–41). Ces études étant de tailles très différentes, elles contribuent à des niveaux variables aux observations rendues dans les méta-analyses (42).

Les résultats diffèrent également selon la zone géographique. Alors que les études Nord-américaines ne trouvent pas d'association entre obésité et cancer de la prostate, dans les études Européennes et Australiennes l'association est faiblement significative pour une augmentation de l'IMC de 5kg/m² (RR= 1.04, 95% CI, 1.01–1.07). Ces différences géographiques pourraient être dues au dépistage du taux de PSA, pratique plus répandue aux Etats-Unis qu'en Europe où le dépistage à des stades plus précoces est de meilleur pronostic alors qu'en Europe les cancers de la prostate sont dépistés à des stades plus avancés.

Les mécanismes évoqués sont une réduction du taux de PSA en cas d'obésité qui pourrait être due à une hémodilution de celui-ci chez ces personnes ce qui pourrait conduire à un biais dans le dépistage (faux négatif) basé sur le taux de PSA. En effet les taux de PSA étaient inférieurs de 7 %,14% et 18% pour des IMC compris entre 25 et 30 kg/m², 30 et 35 kg/m² et supérieur à 35 kg/m² chez les hommes atteints du cancer de la prostate par rapport aux hommes de corpulence normale (43). Ainsi, dans les pays où les programmes de dépistage du taux de PSA sont répandus et les biopsies de la prostate très souvent menées en fonction de ce taux, les personnes obèses auraient moins de chance de se voir pratiquer une biopsie que les hommes de poids normal étant donné que leur taux de PSA serait moins élevé, ce qui conduirait à dépister le cancer de la prostate plus tardivement. L'obésité associée à un taux de PSA moins élevé pourrait minimiser voir inverser la relation entre obésité et cancer de la prostate ce qui a pu être démontré lors des études prospective de cohorte aux Etats-Unis. Une recommandation pourrait donc être de proposer des seuils de PSA plus faibles qui restent à définir en cas d'obésité.

Une méta-analyse (44) regroupant des études prospectives a montré que l'obésité n'avait pas d'effet voir un léger effet protecteur sur le cancer localisé de la prostate alors qu'il y avait une **association entre obésité et cancer avancé de la prostate**. Les effets divergents de l'obésité sur le cancer de la prostate sont multifactoriels : d'une part par la détection de biais (taux de PSA plus bas chez les hommes obèses donc moins de biopsies effectuées, la prostate serait plus large

ce qui réduirait les chances de détecter un cancer de la prostate par biopsie, et le toucher rectal plus difficile à effectuer). Ces biais retarderaient le diagnostic et le dépistage des cancers plus avancés de la prostate au moment du diagnostic.

Le rapport WCRF/AICR (2014) (20) sur l'incidence du cancer de la prostate a qualifié **le niveau de preuve de « probable »** (cf. annexe 4) pour l'association entre surcharge pondérale (IMC, tour de taille, rapport tour de taille /tour de hanche) et cancer de la prostate **au stade avancé** avec une augmentation significative du risque de **8 %** d'après la méta-analyse du CUP (5kg/m²), (RR= 1.08 (95% CI, 1.04-1.12)), **cependant aucune conclusion ne peut être établie au stade localisé du cancer de la prostate.**

Pour ce qui est de la relation entre **l'obésité et la mortalité par cancer** de la prostate, le rapport CUP (19) conclut à une augmentation significative de **11 % des décès** dus au cancer de la prostate par augmentation de 5kg/m² (RR=1.11 (95% CI,1.06-1.17)).
De larges études multiples de cohorte ont démontré une relation positive entre l'augmentation de l'IMC et la mortalité par cancer de la prostate (45)(46)(47). Pour exemple, une méta-analyse d'études prospectives de cohorte Cao Y (2011) (48) comprenant près de 7000 morts du cancer de la prostate a rapporté une augmentation significative de 15 % de la mortalité due au cancer de la prostate par augmentation de l'IMC de 5kg/m²(RR=1.15 (95% CI, 1.06–1.25)). En revanche les études cas-témoins comprenant près de 1000 morts du cancer de la prostate malgré une augmentation de 20 % de la mortalité par cancer de la prostate pour une augmentation de l'IMC de 5kg/m², cette augmentation n'était pas significative (48).

Mécanismes pouvant expliquer la relation entre obésité et cancer de la prostate:

Les hormones sexuelles stéroïdiennes notamment les œstrogènes, les androgènes et la progestérone ont probablement un rôle à jouer. En effet, les hommes obèses ont un niveau de testostérone plus bas que chez les hommes non atteint d'obésité ce qui pourrait être associé à une augmentation des effets néfastes dans le cancer avancé de la prostate car la testostérone joue un rôle important sur l'état de différentiation de l'épithélium de la prostate. Des taux de testostérone moins élevés chez des hommes obèses atteints de cancer de la prostate peuvent faciliter le développement d'un phénotype moins différencié et plus agressif de cancer de la prostate. Une sécrétion de facteurs inflammatoires va être produite par les cellules adipocytaires tels que le TNF-alpha, l'interleukine 6 (IL-6) et la protéine C réactive en plus grande quantité chez les

personnes obèses, ainsi l'inflammation chronique peut favoriser la promotion des cellules cancéreuses (20). L'obésité et l'hyperinsulinisme sont associées à une augmentation des quantités circulantes d'IGF-1, facteur de croissance reconnu comme pathogène dans plusieurs cancers. Des taux d'IG1 augmentés sont associés à une augmentation du risque de cancer de la prostate (49)

Figure 7: Schéma récapitulatif de l'association entre obésité et cancer agressif de la prostate selon Allot et al (50)

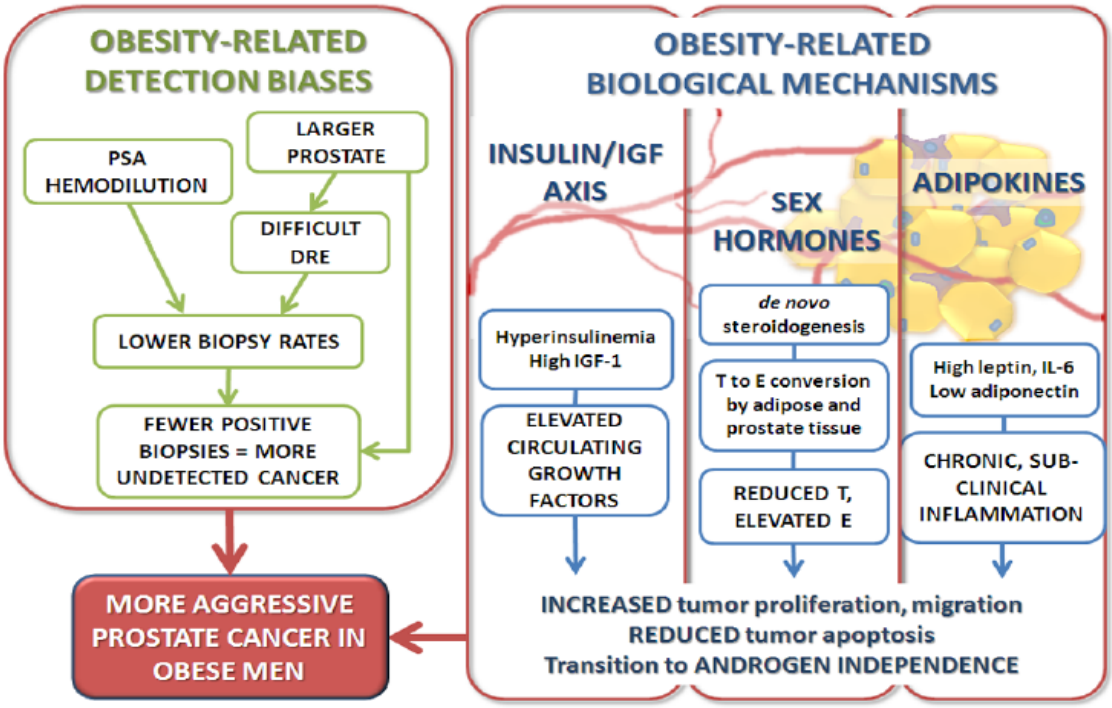


Fig. 3.
Obesity-related detection biases and biologic mechanisms contributing to the epidemiologic association between obesity and aggressive prostate cancer. DRE = digital rectal examination; E = estrogen; IGF = insulinlike growth factor; IL = interleukin; PSA = prostate-specific antigen; T = testosterone.

3.2.5. Diabète

Chez les personnes souffrant de diabète de type 2, l'hyperinsulinisme due à une sécrétion plus importante d'insuline par les cellules insulino-sécrétrices du pancréas, en réponse à la baisse de sensibilité des cellules à l'insuline pourrait augmenter le risque de cancer de la prostate par activation de la phase de promotion des cellules tumorales. Bien que les mécanismes biologiques sous-jacents à la relation entre le diabète et cancer de la prostate ne sont pas clairement élucidés

et restent spéculatifs il est proposé que l'hyperinsulinisme serait associée à une réduction des taux d'IGFBP (Insulin-like Growth Factor-Binding Protein) et de SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin) et à une élévation des taux circulants d'IGF-1 et de testostérone (51). L'IGF-1 stimulerait la croissance des cellules tumorales de la prostate en lien avec l'augmentation du risque de cancer de la prostate (52). Lors de la progression du diabète la sécrétion d'insuline faisant défaut, les taux d'IGFBP et de SHBG augmentent, ainsi les taux disponibles d'IGF1 et de testostérone diminuent probablement ce qui pourrait être un facteur protecteur dans la survenue du cancer de la prostate.

Ainsi plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque de cancer de la prostate diminue chez les personnes diabétiques (26). Une méta-analyse Kasper JS,2006 (53) regroupant 19 études montre une relation inverse entre cancer de la prostate et diabète avec une diminution significative du risque de -16% (RR=0.84, 95% CI :0.76-0.93). Il est aussi possible que l'hyperglycémie ait un impact négatif sur la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig, ce qui aurait potentiellement un effet protecteur du diabète dans la survenue du cancer de la prostate bien que d'autres éléments et explications doivent compléter cette hypothèse (26).

3.2.6. Maladies sexuellement transmissibles

Plusieurs études cas-témoins ont rapporté des **associations positives** entre des antécédents de maladies sexuellement transmissibles plus particulièrement la **syphilis** et la **gonorrhée** et le risque de cancer de la prostate (54). Cependant la plupart de ces études étaient rétrospectives et comportaient de nombreux biais. A contrario, des études prospectives ont montré que des antécédents de gonorrhée ou de syphilis ne sont pas associés au cancer de la prostate (55)(56)(57). Dans l'étude de Cheng et al (2010)(57) l'interprétation des résultats selon la race ethnique montre une augmentation significative du risque de cancer de la prostate de 43% (RR = 1.43; 95% CI: 1.07-1.91) parmi les hispaniques vivant aux États-Unis d'Amérique aux antécédents de gonorrhée comparé à ceux sans antécédents de maladies sexuellement transmissibles. Ce risque était d'autant plus important chez ceux nés à l'étranger et vivant aux Etats-Unis avec des infections sexuellement transmissibles (RR = 1.87; 95% CI: 1.16-3.02) que ceux nés aux Etats-Unis (RR = 1.15; 95% CI: 0.76-3.02).

Les infections par différents types d'herpes virus (l'herpès virus humain de type 8, l'herpès simplex virus de type 1 et 2, le cytomégalovirus et l'Epstein-Barr virus) n'apparaissent pas comme des facteurs de risque d'augmentation du cancer de la prostate (58). Concernant l'infection à ***Trichomonas Vaginalis*** elle a été associée au risque de cancer de la prostate dans deux des trois études de cohorte disponibles, en particulier dans les cancers de la prostate avancés et mortels (55)(59). L'infection à *T.Vaginalis* est très souvent asymptomatique chez l'homme et si l'infection persiste cela peut être à l'origine d'une inflammation chronique de la prostate.

Tableau 2: Synthèse de la relation entre les facteurs comportementaux et le cancer de la prostate

Facteurs comportementaux	**Effet sur le cancer de la prostate**
Tabac	Niveau de preuve **non concluant** Développement plus agressif probable Augmentation probable de la mortalité liée au cancer de la prostate
Alcool	Niveau de preuve **non concluant** Risque augmenté de cancer localisé pour une consommation élevée (>6 verres/jour)
Activité physique	Niveau de preuve **non concluant concernant l'activité physique totale** Diminution probable du risque lié à l'activité professionnelle Diminution probable de la mortalité associée au cancer de la prostate pour une activité physique élevée
Obésité	Augmentation **probable au stade avancé** Niveau de preuve non concluant au stade localisé
Maladies sexuellement transmissibles	**Pas de preuves concluantes**

3.3. Les aliments à risque de cancer de la prostate

Les études d'observations cliniques et expérimentales ont permis d'identifier à la fois des aliments protecteurs et d'autres à risque de cancer de la prostate. Des études d'intervention sont désormais disponibles et ont permis de confirmer ou d'infirmer le rôle de certains nutriments présents dans notre alimentation.

3.3.1. Les produits laitiers

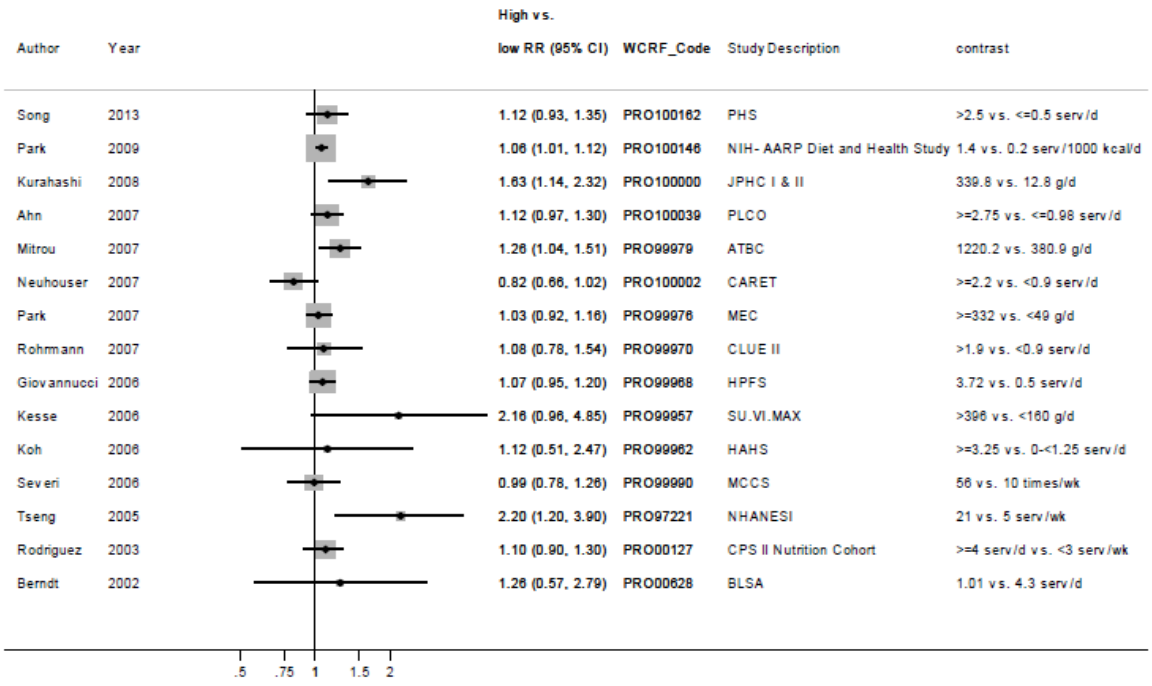
Bien que reconnu comme ayant un rôle bénéfique dans la prévention de l'ostéoporose ainsi que leur rôle supposé protecteur dans la prévention du cancer du côlon, les produits laitiers pourraient jouer un rôle délétère dans le cancer de la prostate.

Le terme produits laitiers regroupe le lait, les boissons à base de lait, les yaourts et les fromages mais ils couvrent aussi une catégorie plus large d'aliments que l'on retrouve répertoriés lors des études épidémiologiques, plus riche en graisse comme le beurre, la crème ou en sucres comme les crèmes desserts lactées ou glacées (60). Les produits laitiers sont une source abondante en protéines, calcium, et de nombreuses vitamines notamment du groupe B mais ils sont aussi riches en graisses saturées.

La teneur en matières grasses des produits laitiers a été mise en cause initialement dans les effets délétères probables des produits laitiers sur le risque de cancer (61). Selon le rapport WCRF/AICR (2007) (18) la teneur en calcium du lait pourrait aussi être un facteur probable d'apparition d'un cancer de la prostate, toutefois les preuves fournies par les études de cohorte et cas-témoins sont considérées insuffisantes.

Le lait provoquerait une élévation des taux d'IGF associée à un risque de cancer de prostate. Pour le calcium ce sont des apports élevés (>1500mg/jour) qui pourraient diminuer les taux circulants de 1,25-dihydroxyvitamin D, un inhibiteur du processus carcinogène.

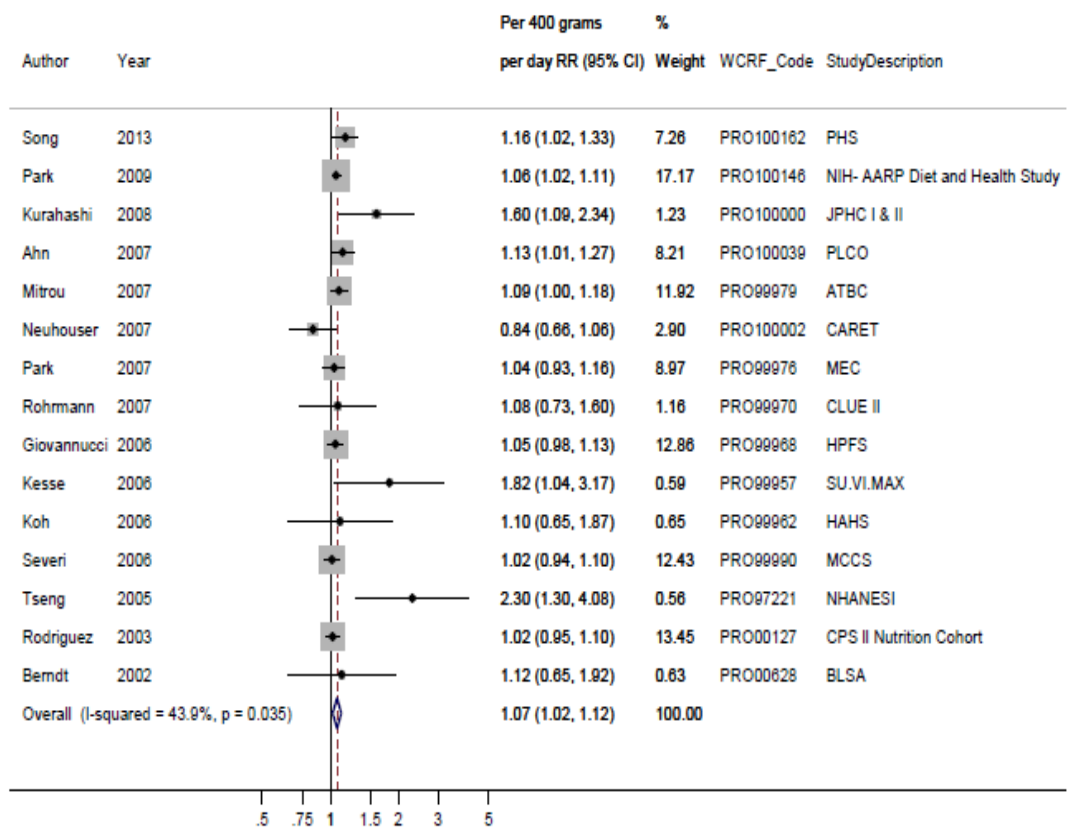
Figure 8: Consommation de produits laitiers élevée versus faible et cancer de la prostate selon le CUP (2014) **(19)**



Dans le rapport CUP (2014) (19), sur les 15 études comparant la plus grande portion de produits laitiers totaux versus la plus petite portion consommée et l'incidence sur le cancer global de la prostate, **13 rapportent une association positive** dont **quatre d'entre elles étaient significatives** et deux ont rapporté une association inverse non significative. (Cf. figure 8).

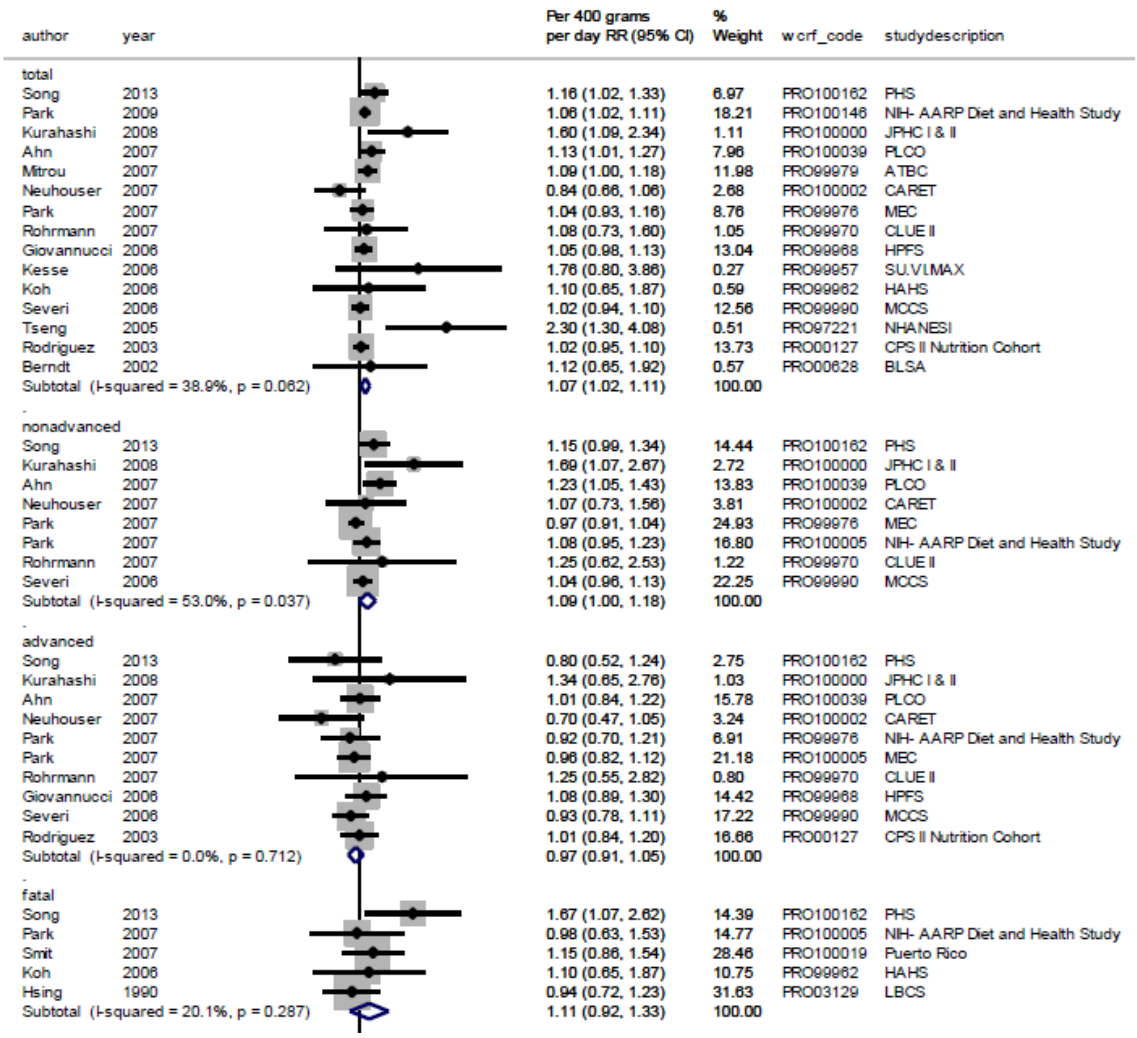
La méta-analyse de type dose-réponse présentée dans ce même rapport entre la prise de 400 g/jour de produits laitiers totaux soit environ 4 produits laitiers par jour et le risque de cancer de la prostate montre une **augmentation significative du risque de 7%** (RR =1.07 (95% CI 1.02-1.12). (Cf. figure n°9). Ces résultats viennent confirmer ceux de la méta-analyse Systematic Literature Review (SLR) de 2005 (28) qui montrait une augmentation significative du risque de 6 % pour une portion journalière de produits laitiers de 122 g de lait, 11 g de fromage, 8 g de glace et 30 g de yaourts (RR 1.06, 95% CI 1.01-1.11).

Figure 9: Résultats de la méta-analyse dose réponse sur la totalité des produits laitiers 400g /jour selon le CUP (19)



Pour les experts du CUP, les preuves d'une augmentation du risque de cancer de la prostate avec une consommation de produits laitiers sont « suggérées » (cf. annexe 4). Le niveau de preuve de la relation entre la prise de 400 g/jour de produits laitiers et le risque de cancer de la prostate lorsque l'on stratifie les résultats par type de cancer de la prostate n'est pas concluant malgré une augmentation significative du risque tous stades confondus du cancer de la prostate (cf. figure 10). Le type de produits laitiers pourrait être en cause dans la diversité des résultats pour les produits laitiers totaux.

Figure 10: Résultats de la méta-analyse dose-réponse par type de cancer de la prostate pour une prise de 400g/jour de produits laitiers selon le CUP (19)

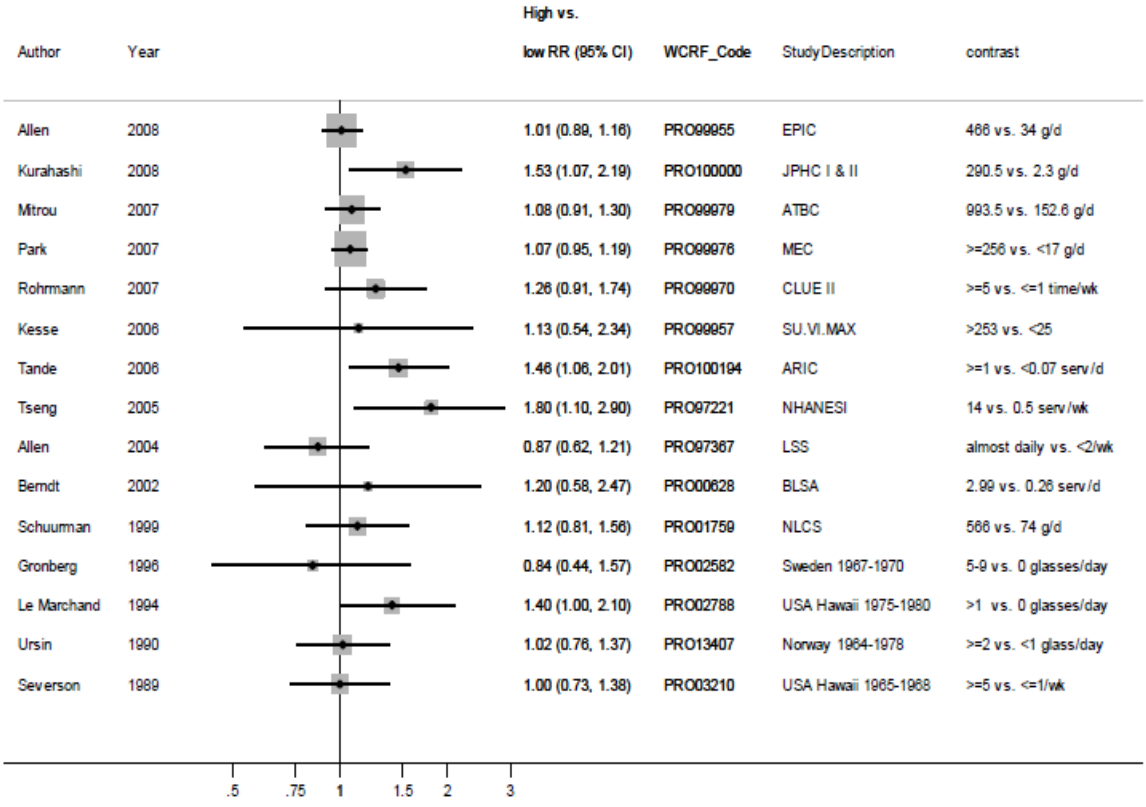


Une analyse par produit est présentée ci-dessous.

- **Le lait**

Sur les 15 études citées dans le CUP (19), l'analyse comparative de la plus faible consommation de lait versus la plus importante par jour ou par semaine, 12 rapportaient une association positive dont 3 d'entre elles étaient statistiquement significatives, 2 rapportaient une association inverse non significative et une ne rapportait pas d'effet (cf. figure n°11).

Figure 11: Résultats des études comparant la plus faible consommation de lait à la plus élevée dans le cancer de la prostate selon le CUP **(19)**



Aucune association significative n'a été retrouvée entre la consommation de 200g/jour de lait et l'incidence du cancer de la prostate, ni d'association significative entre la prise de 200 g/jour de lait aux différents stades de cancer de la prostate (localisé, avancé et mortel). Ces résultats confirment ceux de la SLR (2005) (28) qui ne trouvaient pas d'association entre la consommation d'une portion /jour de lait (environ 244 g) et le risque de cancer de la prostate de façon globale. Pas de précision établie aux différents stades du cancer.

De façon surprenante, **la consommation de lait selon sa nature est associée à des risques différents de cancer de la prostate**, ainsi la méta-analyse du CUP conclut à **une augmentation significative du risque de 6 % pour le lait à faible teneur en matières grasses (200 g/jour)** (RR= 1.06, 95% CI 1.01-1.11; p = 0.01) **et le fromage de 9% (50 g/j)** (RR=1.09 (95% CI 1.02-1.18) contrairement au lait entier (200 g/jour) et aux yaourts (100 g/jour) pour lesquels le risque de cancer de la prostate est diminué de façon non significative de 2% avec le lait entier et il est augmenté de façon non significative de 8 % pour les yaourts (19)**.**

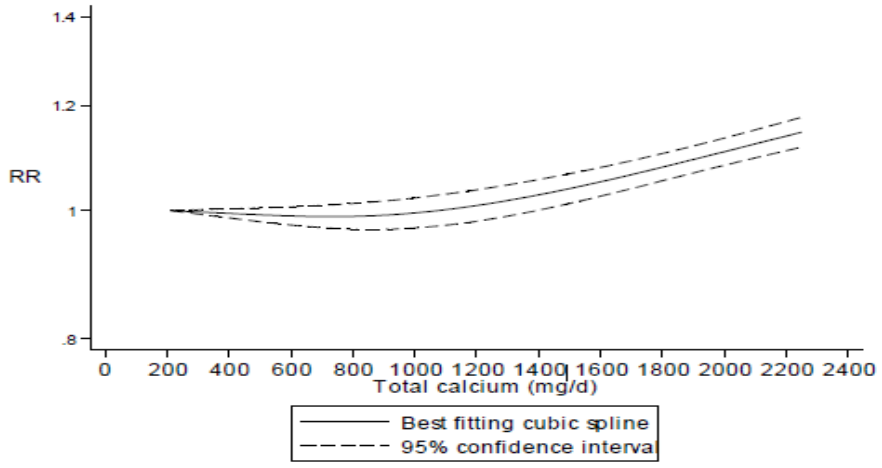
- **Le calcium**

✓ **Apport en calcium total : origine alimentaire et par supplémentation**

D'après la méta-analyse dose-réponse du CUP (19), un apport en calcium total (alimentaire et de supplémentation) de 400 mg/jour ne montre pas d'association avec le risque de cancer de la prostate au stade localisé, ni au stade avancé, cependant il y a **une augmentation du risque significatif de 11% de cancer mortel de la prostate** (RR=1.11 (95% CI 1.02-1.21).

La relation dose-effet entre l'apport en calcium total et le cancer de la prostate montre une élévation du risque pour des apports supérieurs à 1200 mg de calcium totaux par jour (cf. figure 12). **L'augmentation du risque de cancer de la prostate apparait significatif pour un apport de l'ordre de 1500 mg par jour de calcium total (RR=1.04 (1.01-1.07)) puis il augmente ensuite avec sa prise. On remarquera que ce taux est supérieur aux recommandations nutritionnelles qui sont de 900 mg/j pour un adulte et 1200 mg/j pour un sujet âgé. Des taux rarement atteints en France.**

Figure 12: Relation non linéaire de type dose-effet entre l'apport en calcium total et le cancer de la prostate selon le CUP **(19)**



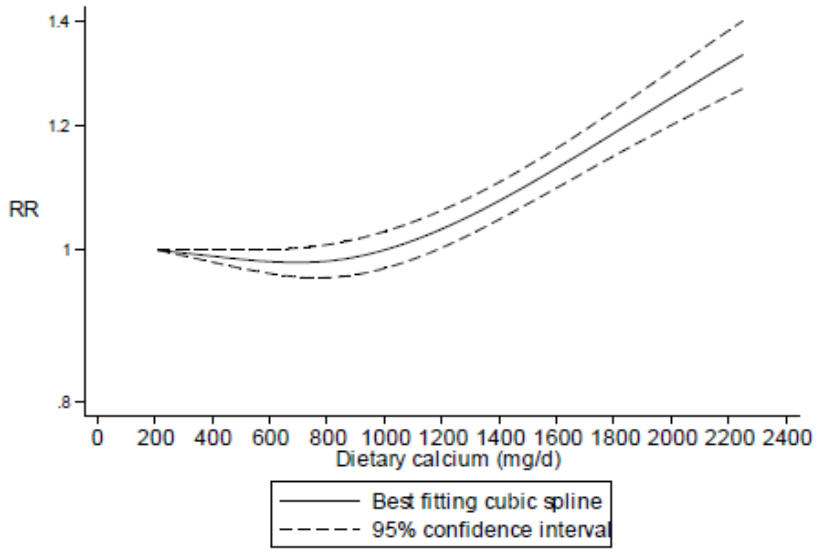
✓ **Apport en calcium d'origine alimentaire**

La méta-analyse dose-réponse du CUP conclut à une augmentation significative du risque de cancer de la prostate de 5 % pour un apport alimentaire en calcium de 400 mg/jour (RR= 1.05 (95% CI 1.02-1.09; p= 0.02). **Cette augmentation du risque est liée à la consommation de**

calcium (400mg/jour) provenant de produits laitiers (augmentation du risque de 6% significativement (RR=1.06 (1.02-1.09)) alors qu'il ne l'est pas avec le calcium provenant des autres sources (eau, fruits, légumes, viandes, poissons) (19).

L'analyse des résultats en fonction du stade du cancer de la prostate montre une augmentation significative du risque de cancer localisé de la prostate de 7% (RR=1.07 (95% CI 1.03-1.12)) et une augmentation non significative de 2% dans le cancer avancé pour un apport de 400 mg/jour en calcium.

Figure 13: Relation non linéaire de type dose-effet entre l'apport en calcium d'origine alimentaire et le cancer de la prostate selon le CUP (19)



L'augmentation du risque de cancer de la prostate est significatif à partir d'un apport en calcium alimentaire **supérieur à 1238 mg/jour** (RR=1.04 (1.01-1.07)) puis il augmente avec une consommation supérieure à celle-ci.

- ✓ **Apport en calcium par une supplémentation**

La méta-analyse dose-réponse conduite par le CUP concernant une supplémentation en calcium de 400 mg/jour ne montre pas d'association avec le risque de cancer de la prostate de manière globale. Il n'y a pas non plus d'association entre la supplémentation en calcium et le risque de cancer au stade localisé et avancé. En revanche le CUP conclut **à une augmentation significative du risque de mortalité par cancer de la prostate de 29%** pour une

supplémentation calcique de 400mg/jour (RR=1.29 (95% CI 1.08-1.54) seulement à partir d'une méta-analyse de deux études: Giovannucci et al, 2006 (3544 cas) et Park et al, 2007 (10180 cas) (NIH-AARP Diet and Health Study) (19).

En résumé, selon le rapport CUP 2014 il existe une relation dose-effet entre la prise de calcium totale principalement d'origine alimentaire provenant des produits laitiers et le cancer de la prostate mais aucune conclusion affirmative ne peut être prise concernant la supplémentation en calcium. Le niveau de preuve rendu par le WCRF/AICR (2014) (20) est **« suggéré »** concernant l'augmentation du risque de cancer de la prostate associée à la consommation de produits laitiers et l'alimentation riche en calcium. D'autres recherches complémentaires sont nécessaires afin de clarifier les effets du calcium et des produits laitiers sur le risque de cancer de la prostate.

Tableau 3: Récapitulatif sur les produits laitiers et risque de cancer de la prostate selon le CUP

Produits laitiers totaux	400g/jour →Augmentation significative du risque de 7%
Lait : 200g/jour ❖ Lait entier ❖ **Lait à faible teneur en matières grasse**	→ Pas d'augmentation significative du risque → Pas d'augmentation significative du risque 200g/jour →Augmentation significative du risque ➢ Tous stades confondus: + 6% ➢ Stade localisé: + 9%
Fromages 50g/jour	→Augmentation significative du risque de 9%
Yaourts 100g/jour	→ Augmentation non significative du risque de 8%
Calcium total (toutes sources confondues)	>1500 mg/jour → Relation dose-effet : augmentation significative du risque de cancer global 4%
Calcium alimentaire	>1200 mg → relation dose-effet : augmentation significative du risque de cancer global de 4 %

Calcium provenant des produits laitiers (400mg/jour)	→Augmentation significative du risque de cancer de la prostate de 6%
Calcium provenant d'autres sources (400mg/jour)	→Pas d'augmentation du risque tous stades confondus, ni aux différents stades du cancer
Supplémentation en calcium (400 mg/jour)	→Pas d'augmentation significative du risque dans le cancer de la prostate, ni au stade localisé et avancé → Augmentation significative du risque de cancer mortel de la prostate de 29%

L'étude prospective de supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants (SU.VI.MAX) (62), incluse dans la méta-analyse du CUP (2014) a étudié l'association entre la consommation alimentaire de produits laitiers (yaourts, fromage, fromage frais, lait), du calcium et le risque de cancer de la prostate chez 2,776 hommes âgés de 45 à 60 ans dont 69 ont développé un cancer de la prostate sur une période de suivi moyenne de 7,7 années. Une augmentation du risque de cancer de la prostate de 143 % a été observé pour l'apport en calcium total (alimentaire toutes sources confondues) le plus élevé (> 1081 mg/jour) comparativement au plus faible (< 725 mg/jour) RR=2,43 (95% CI: 1.05, 5.62). Cette augmentation était de 194 % lorsque l'apport calcique provenait des produits laitiers (apport Ca > 696 mg/jour vs < 354 mg/jour) (RR =2,94; 95% CI 1.16, 7.51). **L'effet est significatif uniquement pour le calcium provenant des produits laitiers et ne l'est pas pour les autres sources**.

L'augmentation de la consommation de produits laitiers (200g/jour) est associée à un risque augmenté de 35% du cancer de la prostate RR=1,35 (95% CI; 1,02, 1,78) mais elle n'est plus significative après ajustement du calcium, ce qui confirme le rôle du calcium dans les effets néfastes des produits laitiers. De même dans cette étude la consommation de yaourts (125g) est significativement associée à une augmentation du risque (RR=1,61 ; 1,07-2,43).
En revanche, aucune association significative n'est retrouvée avec une consommation de lait (100g/jour) ni avec 30g de fromage, alors qu'elle est significative pour une consommation de fromage frais (>50g) (RR=2,13 ; 1,09-4,15).

3.3.2. Charcuteries et viandes rouges

La consommation animale est source de nombreux micronutriments comme le fer et les protéines mais elle est aussi riche en graisses saturées et en cholestérol. Les quantités et la nature des lipides dépendent du type de viande, du mode d'élevage, de préparation et de transformation de la viande (salage, fumage, séchage et addition de conservateurs chimiques).
L'appellation viandes rouges se réfère au bœuf, au porc, à l'agneau et aux caprins. Ces dernières années la consommation de viande a augmenté en Chine et dans les pays en développement, et c'est en Amérique du Sud que la viande bovine est la plus consommée (63).
Dans le rapport CUP (2014) (19), les résultats de la méta-analyse de type dose réponse ne montrent pas d'association significative entre la consommation de viandes issues de transformations (50g/jour) ni de viandes rouges (100g/jour) et le risque de cancer de la prostate.
Le niveau de preuve de l'augmentation du risque de cancer de la prostate associée à la consommation de **charcuteries** a été dégradé de **« suggéré »** dans le rapport WCRF/AICR de 2007 (18) (cf. annexe 3) à « **non concluant »** dans celui de 2014 (20) (cf. annexe 4).

Seulement deux études incluses dans la méta-analyse rapportent une association statistiquement significative entre la consommation de viandes rouges et le risque de cancer de la prostate :

- Dans l'étude d'Agalliu et al (2011) comparant la prise alimentaire de viandes rouges de 89 g/jour contre 20 g/jour, l'augmentation du risque est de 44 % (RR=1.44 CI : 1.06-1.95).

- Dans l'étude de Sinha et al (2009) une augmentation du risque de 12% (RR=1.12 CI: 1.04-1.21) est observée lorsque la consommation est de 66.1 g/1000 kcal/j contre 11.6 g/1000 kcal/j de viandes rouges.

La viande en elle-même ne serait pas à l'origine de l'augmentation du risque de cancer de la prostate mais **son mode de préparation (grillée, cuite au barbecue ou encore par friture) entraine la formation d'hydrocarbures aromatiques polycycliques et des amines aromatiques hétérocycliques qui provoquent des dommages à l'ADN.**
A ce jour, selon les experts du WCRF/AICR (20) il n'y a pas d'association concluante entre la consommation de viandes rouges, charcuteries et cancer de la prostate.

3.3.3. Les matières grasses

Les études épidémiologiques suggèrent une corrélation entre une alimentation riche en graisses en particulier d'origine animale et l'incidence du cancer de la prostate.

Toutefois, d'après la méta-analyse dose-réponse du CUP (2014)(19), aucune association significative n'est observée entre l'ingestion totale de matières grasses (10g/jour) et le cancer de la prostate, ni au stade avancé du cancer. Deux études incluses dans cette méta-analyse sont développées ci-après pour leurs résultats intéressants.

- L'étude « The Prostate Cancer Prevention Trial » Kristal et al (2010) (64) rapporte une **augmentation significative du risque de 23** % pour un apport en graisses totales supérieur à **102 g/jour** (ou >919 kcal/jour) comparé à un apport inférieur à 55 g/jour (ou < 454 kcal/jour) chez les hommes au stade avancé de la maladie avec un score de Gleason entre 8 et 10.

- L'étude Health Professionals Follow-up (1986-2010) (65) a étudiée de façon prospective la prise de matières grasses (saturées, mono-insaturées, polyinsaturées, végétales et animales) et le risque de mortalité par cancer de la prostate parmi 4,577 hommes atteints de cancer de la prostate à un stade non métastatique ainsi que le risque de mortalité toutes causes confondues. Cette étude montre que remplacer 10% des calories provenant des glucides (carbohydrates) par des graisses d'origine végétale serait associé à une diminution significative de **-29% de risque de létalité par cancer de la prostate** (HR=0.71, CI 95% 0.51-0.98 p=0.04). De même, le remplacement des graisses animales par des graisses végétales diminuait le risque de mortalité par cancer de la prostate de -24% mais de façon non significative.

La principale source de graisses végétales dans l'étude était les huiles et les oléagineux qui sont un mélange de graisse mono et poly insaturées, non associées dans cette étude à un risque augmenté de cancer mortel de la prostate.

- ✓ **Graisses saturées**

De même, selon les conclusions du CUP (2014)(19) aucune association significative entre un apport de 10g/jour en graisses saturées et le cancer total de la prostate n'est observée, ni aux différents stades de la maladie.

Les résultats de quatre études identifiées par le CUP ne montrent pas non plus d'association significative pour une augmentation de 5% en terme d'apport énergétique provenant des acides gras saturés et le risque de cancer de la prostate, ni aux différents stades du cancer avec toutefois une importante hétérogénéité des études pour le stade avancé**.**

Seule l'étude Pelser et al (2013) (66) montre une augmentation significative du risque de cancer avancé de 20% (p=0.03) et de la mortalité par cancer de la prostate de 47% (p=0.04) pour un apport énergétique de 13.3 % contre 5.8% en acides gras saturés, soit un apport deux fois plus important.

- ✓ **Graisses insaturées**

Aucune association significative n'a était observée d'après la méta-analyse dose-réponse du CUP (2014) (19) entre la consommation d'acides gras mono-saturés (10g/jour) et le risque de cancer global de la prostate. Le risque augmente de 12 % dans le cancer avancé ou de haut grade de façon non significative. De manière similaire, aucune association significative n'est rapportée avec la consommation d'acides gras poly-insaturés et le risque de cancer de la prostate de façon globale et tous stades confondus.

En comparaison, la méta-analyse SLR cancer de la prostate (2005)(28), rapportait une augmentation significative du risque de 37 % dans le cancer global de la prostate (RR =1.37 (1.10-1.70)) et de 20% dans le cancer de haut grade mais non significative pour une consommation de 10g/jour en acides gras mono insaturés. Pas d'association retrouvée avec la consommation de graisses poly-insaturées (10g/jour).

3.4. Les aliments protecteurs du cancer de la prostate

3.4.1. Le poisson

Les données épidémiologiques rapportant un effet protecteur sur l'incidence du cancer de la prostate sont limitées. Une méta-analyse récente de Szymanski KM et al (2010) (67) montre une faible diminution du risque de cancer de la prostate de -15% non significative pour les études cas-témoins et une absence de réduction du risque pour les études de cohorte.

Toutefois parmi les études de cohortes de cette méta-analyse, **4 rapportent une importante réduction de la mortalité associée au cancer de la prostate de -63% avec la consommation fréquente de poisson supérieure à 3 fois par semaine** comparé à ceux qui en consomment moins de 2 fois par mois (RR=0.37; 95% CI: 0.18, 0.74).

Les résultats de cette méta-analyse sont en accord avec ceux de la SLR (2005) et du CUP (2014). La SLR (2005) ne rapportait pas d'association entre la consommation d'une portion de

poisson/semaine et le cancer total de la prostate, ni au stade avancé de la maladie. La méta-analyse du CUP ne rapporte pas non plus d'association entre la consommation de 25g/jour de poisson et l'incidence du risque de cancer de la prostate, ni au stade avancé cependant elle montre **une diminution significative de la mortalité liée au cancer de la prostate de -17%** (RR= 0.83 (0.71-0.96)) lorsque l'analyse est effectuée sur deux études seulement (Iso, 2007; Hsing, 1990).

En conclusion, le niveau de preuves est insuffisant pour conclure à un effet protecteur de la consommation de poisson sur la survenue du cancer de la prostate mais elle est liée à une réduction de la mortalité spécifiquement liée à la maladie, probablement en raison d'une diminution de la maladie au stade métastatique.

3.4.2. Les fruits et légumes

Les fruits et légumes constituent généralement un apport faible en terme de densité énergétique mais ils sont riches en fibres et contiennent des vitamines, minéraux et d'autres composés phytochimiques. Leur consommation a montré des bénéfices probables dans la prévention de plusieurs types de cancers ORL (bouche, estomac, pharynx, larynx…) alors que les niveaux de preuves s'avèrent moins concluants quant à la diminution du risque du cancer de la prostate. Toutefois plusieurs études montrent des résultats intéressants quant **au rôle bénéfique que peuvent avoir la tomate et les crucifères** dans la prévention du cancer de la prostate.

Les méta-analyses de type dose-réponse issues des rapports SLR 2005 (28) et CUP 2014 (19) ne rapportent pas d'association significative entre une consommation supplémentaire en fruits respectivement de 1 portion/jour soit environ 80g et 100g/jour et le risque de cancer de la prostate quel que soit son stade.
De la même façon, aucune association significative n'a été rapportée pour une consommation de 80g/jour et 100g/jour supplémentaire de légumes et le cancer de la prostate dans ces rapports.

D'après le rapport CUP (2014) (19) , il existe une relation non linéaire dose-effet entre la prise de légumes et le risque de cancer de la prostate. Une diminution statistiquement significative du risque de cancer de la prostate de 4% peut être attendue pour **des apports en légumes supérieurs à 400 g/jour soit environ 4 portions de légumes par jour (RR=0.96 (0.95-0.98)).**

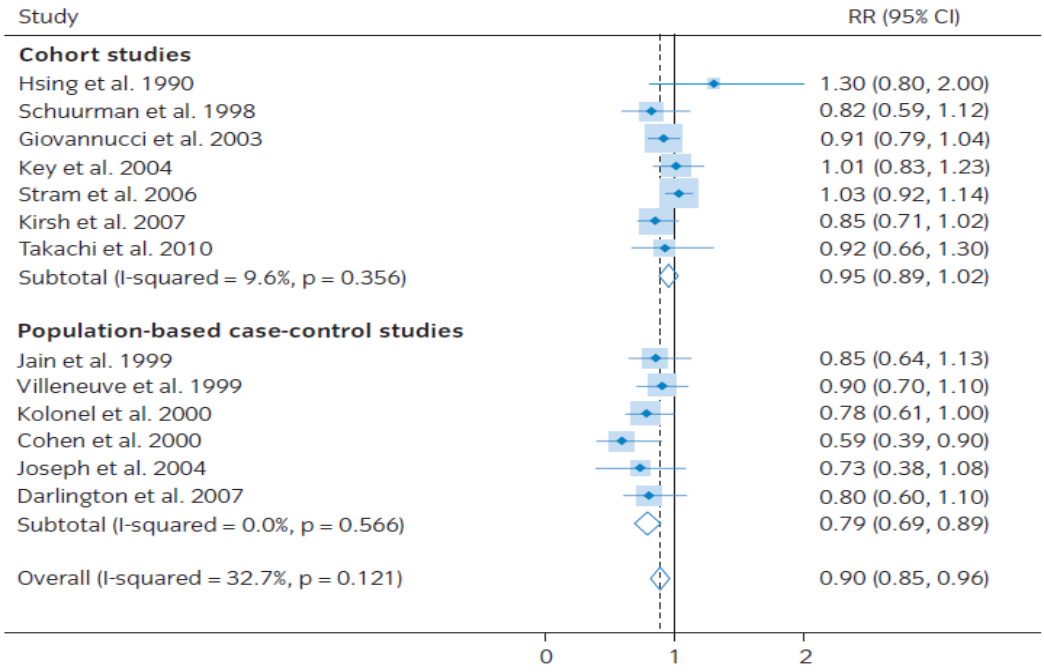
Dans le rapport de 2007 (WRCF/AICR), suivi de la publication du rapport CUP (2014), le niveau de preuve a était jugé de non concluant concernant l'association entre la consommation de fruits et légumes (non féculents) et le risque de cancer de la prostate. Les conclusions restent donc similaires d'un rapport à l'autre malgré l'inclusion de nouvelles études dans le CUP (2014).

3.4.2.1. Focus sur les crucifères

Les légumes crucifères sont des plantes à fleurs parmi lesquelles on retrouve: le chou, le chou-fleur, le brocoli, les choux de Bruxelles, le navet et bien d'autres variétés encore. Ils sont une très bonne source de nutriments et de composés phytochimiques qui pourraient avoir des propriétés anticancéreuses. La plupart des études épidémiologiques ont rapporté une tendance à une réduction du risque bien que non significative du cancer de la prostate avec la consommation de crucifères. Le rôle protecteur probable des crucifères dans le cancer serait dû aux isothiocyanates contenus dans les crucifères via l'induction des enzymes de la phase I et II; enzymes du métabolisme comme le cytochrome P450 et les glutathions S-transférases impliquées dans l'élimination des xénobiotiques (68).

Une méta-analyse de Liu et al (2012) (68) sur la consommation de crucifères et le cancer de la prostate rapporte une diminution significative du risque de **-10 %** associée avec les plus fortes consommations de légumes crucifères comparativement aux plus faibles, cependant cette diminution est significative pour les études cas-témoins seules.(cf. figure 14). Cette association semble plus forte dans le cancer avancé de la prostate **avec une diminution significative de -30 % dans les cancers de la prostate de haut grade** (RR=0.69 (95% CI 0.53–0.86)). L'étude présentait cependant un biais de recueil car la plupart des études ont collecté les données au travers de questionnaires auto-administrés, de plus les niveaux de consommation en crucifères (élevés versus faibles) variaient entre les études.

Figure 14: Risques relatifs selon des études de cohorte et cas-témoins entre la consommation de crucifères et le risque de cancer de la prostate d'après Liu et al (68)



En raison du faible nombre d'études dédiées à la consommation de légumes crucifères et le risque de cancer de la prostate, le niveau de preuve actuel est jugé **non concluant** entre l'association de la consommation de légumes crucifères et le risque de cancer de la prostate. D'autres études prospectives sont nécessaires afin d'étudier l'effet protecteur des crucifères sur le cancer de la prostate.

3.4.3. Soja

Les études concluent que l'effet protecteur des produits à base de soja dépend **du type et de la quantité de soja consommés.**

- Plusieurs études ont montré que l'incidence du cancer de la prostate dans les pays asiatiques est très faible où par ailleurs l'alimentation en soja est importante (69). Les aliments à base de soja (farine de soja, tofu, miso, lait de soja…) contiennent des molécules phytochimiques principalement dues aux isoflavones pouvant avoir des bénéfices sur la santé en diminuant le risque de cancer et de maladies cardiovasculaires (70).

Les isoflavones sont des phyto-oestrogènes dont les trois plus courants sont la génistéine, la daidzéine et de la glycitéine. La génistéine est la plus abondante et elle serait la plus active biologiquement concernant un lien entre isoflavones et cancer en raison de sa capacité à inhiber

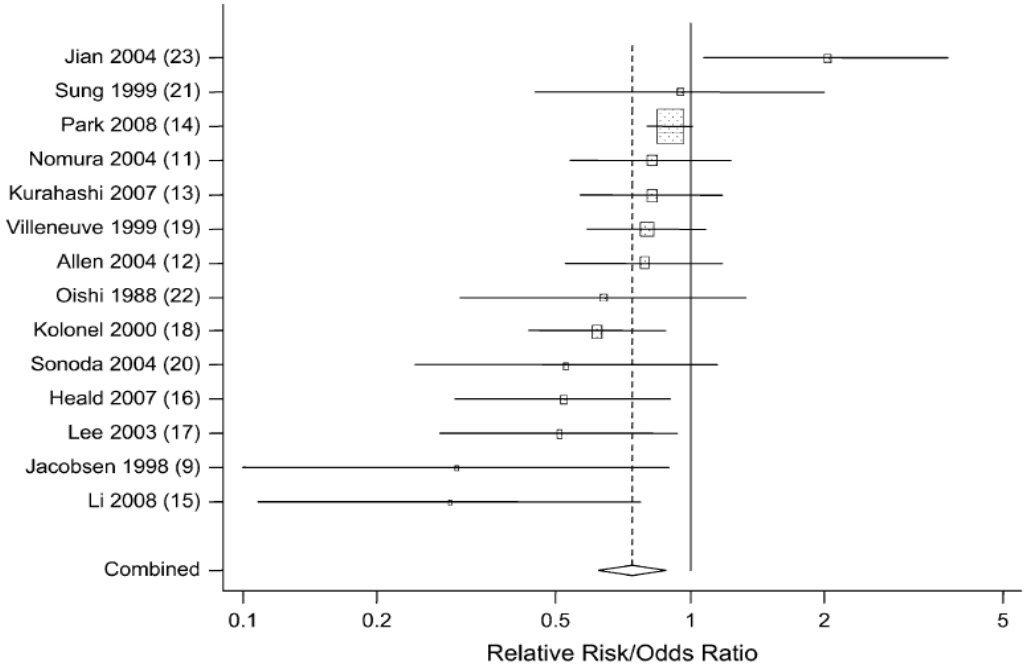
une protéine tyrosine kinase souvent surexprimée dans les cellules cancéreuses (71). Cependant les mécanismes d'action précis du soja ne sont pas encore bien connus et restent des hypothèses.

Sur sept publications concernant les produits alimentaires à base de soja identifiées par la SLR 2005 (28), seule l'étude de Jacobsen, 1998 (72) rapportait une association inverse significative avec le lait de soja (plus d'une fois par jour).

Dans le rapport CUP (2014)(19), quatre études prospectives dont deux réalisées sur des populations asiatiques ont étudié la relation entre la nourriture à base de soja, tofu, graines de soja, miso et le cancer de la prostate. **Aucune des études n'a montré d'associations significatives.**

La méta-analyse de Lin Yan et Edward L Spitznagel (2009) (73) montre une diminution significative du risque de -25% de cancer de la prostate avec la consommation de soja (RR= 0,74 (95% CI: 0.63, 0.89; p= 0.01) (cf. figure 15).

Figure 15: Association entre consommation alimentaire à base de soja et le risque de cancer de la prostate chez les hommes selon Lin Yan et Edward L Spitznagel (73)



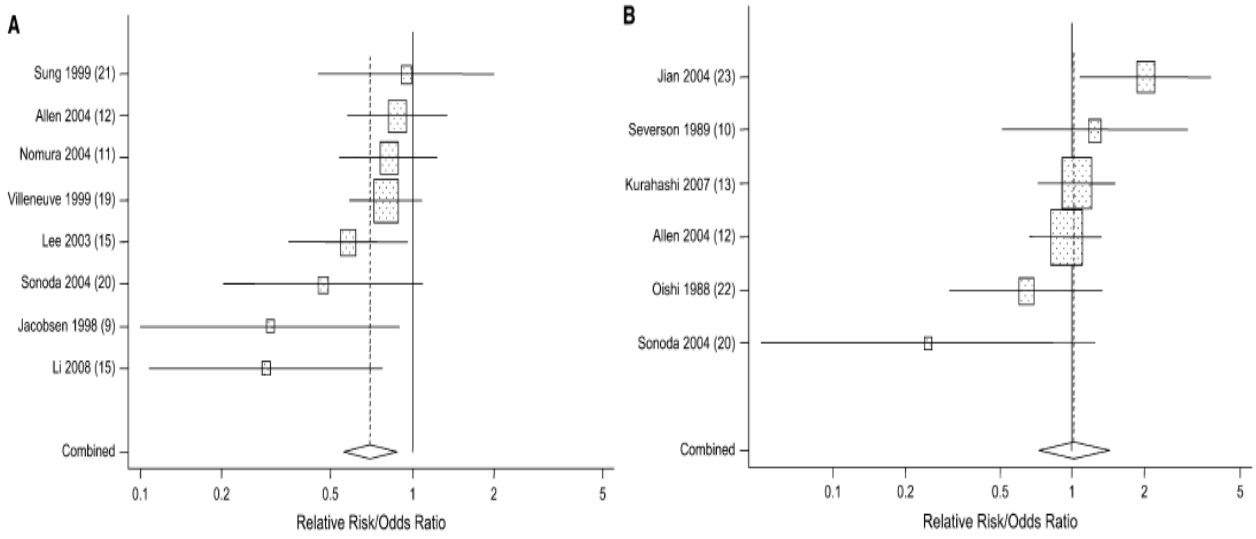
L'analyse des résultats des études différenciant les produits à base de soja non fermentés (tofu, soja cru, lait de soja) des produits fermentés (miso, sauce soja) **montre une diminution significative de -30% du cancer de la prostate** (RR=0,70 (95% CI: 0.56, 0.88; p = 0.01)) pour

les premiers alors **qu'aucune association n'a été retrouvé pour les produits fermentés** ce qui montre l'impact de la transformation d'un aliment sur le bénéfice /risque santé (cf. figure 16).

Exemples :

- La consommation de lait de soja >1 fois par jour versus une absence de consommation montre une diminution significative du risque -70 % (RR=0.3, 95% CI: 0.1, 0.9), Jacobsen et al (74).
- La consommation de tofu et lait de soja < 2 fois par semaine versus une consommation > 1 fois par jour diminue le risque de cancer de la prostate de -70 % (RR=0.29, 95% CI : 0.11, 0.79), Li et al (75).

Figure 16: Consommation de produits à base de soja non fermentés (A) et fermentés (B) et le risque de cancer de la prostate chez l'homme selon Lin Yan et Edward L Spitznagel (73)



Les différentes doses et de préparations à base d'isoflavones de soja administrées aux hommes ayant un cancer de la prostate ont donné des résultats plus ou moins probants mais n'ont généralement **pas montré d'effets significatifs sur les taux de PSA** (70). Seulement quelques essais cliniques ont fourni des preuves préliminaires sur la capacité de ces produits à diminuer les taux de PSA chez les hommes atteints de cancer de la prostate. Le bénéfice pourrait être dû à une exposition précoce depuis l'enfance qui limite le taux de testostérone circulant contrairement à l'effet d'une consommation tardive chez des patients.

Une méta-analyse de Van Die et al (2014) (76) dont l'objectif était d'évaluer les preuves de l'efficacité du soja /isoflavones et la sécurité de cette supplémentation chez les hommes ayant un cancer de la prostate (6 études) ou à risque cliniquement identifié de cancer de la prostate c'est-à-dire présentant des lésions précancéreuses (2 études) ne rapporte pas de différence significative entre les groupes témoins et ceux supplémentés en soja sur les taux de PSA et d'hormones sexuelles (SHBG, testostérone, œstradiol, dihydrotestostérone). En revanche, les deux études incluant des hommes avec **un risque identifié de cancer de prostate montre une réduction significative de -50% du développement du cancer de prostate après une supplémentation en soja/isoflavones de soja (RR= 0.49, 95% CI 0.26, 0.95))**. La supplémentation en soja présente un bon profil d'innocuité dans cette méta-analyse.

La consommation de produits à base de soja non fermenté pourrait être bénéfique dans la prévention du cancer de la prostate d'après les études présentées ci-dessus, bien que d'autres études sont nécessaires pour confirmer cet effet en terme de durée d'exposition. En l'état actuel le niveau de preuve rendu par le WCRF/AICR 2014 est considéré « non concluant » fautes de données suffisantes pour la consommation de produits à base de soja alors qu'il était suggéré en 2007. L'intérêt des compléments alimentaires à base de phytœstrogènes doit être étudié dans de plus larges études pour conclure à son intérêt ou pas.

3.4.4. Thé et café

Le thé et le café sont des boissons qui contiennent des composants biologiquement actifs comme les polyphénols dont les propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires peuvent contribuer à des effets anti-cancérigènes.

3.4.4.1. Thé

Dans la revue Vance et al (2013)(77) qui récence plusieurs études sur le cancer de la prostate et la prise alimentaire d'antioxydants et de supplémentation, trois études (une étude d'intervention, une étude prospective et une étude cas-témoins) concernent la relation entre la consommation de thé vert et le cancer de la prostate.

- L'étude d'intervention Bettuzzi et al (2006) (78) montre qu'après **un an de supplémentation en thé vert riche en catéchines** (600 mg/jour) le cancer de la prostate **était moins fréquent** (**3,3 % versus 30%:** p <0.01 %) chez des hommes présentant des lésions pré-cancéreuses.
- L'étude prospective Kurahashi et al (2007) (79) a évalué la consommation de thé vert et le risque de cancer de la prostate parmi des consommateurs réguliers japonais au travers de questionnaires. Une **diminution significative du risque de cancer de la prostate au stade avancé** de la maladie est observée pour une **consommation de plus de 5 tasses/jour** (RR= 0.52, 95 % CI: 0.28, 0.96) comparativement à ceux buvant moins d'une tasse/jour. Cette association n'est pas significative au stade localisé du cancer.
- L'étude cas-témoins Jian (2004) (80) montre que **la consommation en thé vert de plus de 3 tasses par jour (1L)** a été associée à **une diminution du risque de cancer de la prostate de -70 %** (RR=0.27,95% CI, 015, 0.48) dans la population asiatique.

Dans une étude multicentrique de Jain and al (1998) (81), la consommation de thé (tout type confondu) de **plus de 2 tasses par jour** a été associée à une **diminution significative de -30% du risque de cancer de la prostate** (OR= 0.70 ,95% CI 0.50-0.99). En revanche aucune association n'a été observée entre la consommation de café et le risque de cancer de la prostate chez des hommes d'origine canadienne.
La méta-analyse CUP (2014) (19) ne trouve d'association significative entre la consommation d'une 1 tasse/jour de thé vert et le cancer de la prostate.

Actuellement, les preuves concernant le cancer de la prostate et les polyphénols sont limitées avec seulement quelques études qui montrent un potentiel bénéfique de façon majoritaire sur les populations asiatiques.

3.4.4.2. Café

L'étude cas-témoins de Geybels (2013) conclut que la consommation de café de plus de 4 tasses/jour est associée à une réduction significative du risque de récidive ou de progression du cancer de la prostate de -60% (RR=0.41 (95% CI: 0.20, 0.81; p= 0.01)) comparé à une consommation de café inférieure à une tasse par semaine chez des hommes atteints de cancer de la prostate (82).

L'étude Health Professionals Follow-up Study (83) montre que la consommation de café a une relation inverse dans le cancer de la prostate au stade avancé/haut grade alors qu'il n'y a en a pas dans le cancer localisé ou de bas grade. Les hommes qui buvaient **6 tasses de café** ou plus par jour avaient **un risque plus faible de cancer général de prostate** comparait à ceux qui n'en consommaient pas (RR= 0.82, 95% CI = 0.68 - 0.98, p= 0.10). Cette association est plus forte dans le cancer mortel de la prostate (RR = 0.40, 95% CI = 0.22 - 0.75, p=0 .03).
Il est probable que l'association entre insuline, antioxydants et les androgènes soit plus forte avec l'incidence du cancer de la prostate au stade avancé de la maladie (84).
Les méta-analyses dose-réponse des rapports SLR (2005) et CUP (2014) ne rapportent pas d'association significative entre la consommation de 1 tasse/jour de café et le cancer de la prostate.

La plupart des études montrent des résultats inconsistants car beaucoup d'entre-elles n'avaient pas d'échantillon de taille adéquate pour déterminer les effets de la consommation du thé et du café sur le cancer avancé de la prostate.

3.4.5. Vitamine D

La vitamine D connue aussi sous le nom de calciférol, existe sous deux formes chez l'homme : ergocalciférol (D2) produite par les végétaux ou cholécalciférol (D3) d'origine animale. Cette vitamine liposoluble est apportée aussi par l'alimentation (huile de foie de morue, poissons gras, jaunes d'œuf…etc.); synthétisée par l'organisme humain à partir d'un dérivé du cholestérol et activée sous l'action des rayonnements UVB. Elle a un rôle important dans l'absorption du calcium et du phosphore dans l'organisme, améliore la force musculaire, la fonction immunitaire et elle est indispensable à la croissance osseuse ainsi que dans la prévention de l'ostéoporose chez l'adulte (70,85).
Le rôle de la vitamine D dans la prévention du cancer de la prostate est controversé. L'ensemble des preuves basées sur les études in vitro, les expérimentations animales et écologiques suggèrent que des taux inadéquats en vitamine D pourraient augmenter le risque de cancer de la prostate (86) cependant les résultats des études longitudinales basées sur les taux de vitamine D (25-hydroxy vitamine D) en pré-diagnostic sont mitigés. **L'ensemble des données suggère que des concentrations trop faibles ou trop importantes en vitamine D seraient associées à une**

augmentation du risque de cancer de la prostate, et que cette association s'avérait d'autant plus importante dans les stades les plus avancés de la maladie.

L'étude SELECT (87) conclut à une diminution significative du risque de cancer de la prostate parmi les hommes ayant des taux plasmatiques en 25-hydroxy vitamine D **(approximativement de 45-70 nmol/L)** comparé aux hommes ayant des taux plus bas ou plus haut. Cette association était d'autant plus prononcée dans les cancers de la prostate avec un score de Gleason entre 7 et 10. Il en est de même pour les américains d'origine africaine participants à l'étude (n= 250 cas), une diminution significative du risque est observée dans le cancer avec un score de Gleason 7-10 pour des concentrations plasmatiques en vitamine D environ égales à **50 nmol/L** alors qu'aucune association n'a était retrouvée entre la concentration plasmatique en vitamine D avec un score de Gleason 2-6. L'article rapporte qu'il est possible que les caractéristiques génétiques, la prise de calcium et les concentrations en métabolite comme la protéine de liaison à la vitamine D modifient l'association qu'il peut y avoir entre vitamine D et le risque de cancer, ce qui peut contribuer aux résultats contradictoires entre les différentes études.

Les résultats de l'étude SELECT sont similaires à ceux d'une étude effectuée dans les pays du Nord de l'Europe par Tuohimaa (88) avec un risque plus faible de cancer de la prostate parmi les hommes ayant des taux en vitamine D compris **entre 40 et 60 nmmol/L**, alors qu'il était augmenté chez les hommes ayant des taux plus faibles ou plus élevés à ces valeurs.

De plus, selon l'étude Health Professionals Follow-up Study (89) basée sur 684 cas, les hommes **déficients en vitamine D avec des taux sanguins inférieurs à 37 nmol/l** avaient un risque significativement diminué de **-68%** de cancer de la prostate de haut grade comparés à ceux non déficients.

Enfin,dans la méta-analyse Xu et al (2014)(90) **les résultats des études relèvent globalement une augmentation significative de 17% du risque de cancer de la prostate pour des taux élevés en 25 hydroxy-vitamine D** (OR =1.17, 95 % CI=1.05-1.30, P= 0.004). Un des biais proposé pour expliquer ces résultats est que les hommes appartenant à un groupe socio-économique élevé ont des taux plus importants en vitamine D, plus susceptibles d'avoir un examen du PSA ayant abouti à rapporter des taux d'incidence plus élevés.

L'hypothèse proposée est que des concentrations élevées en vitamine D pourraient affecter le métabolisme de la vitamine D dans le tissu cible ce qui conduit à une réduction de la concentration biologiquement active de la 1 α-25 $(OH)_2$-vitamine D_3 dans la prostate par

conséquence la vitamine D n'est plus capable de contrôler l'activité antiproliférative de façon suffisante.

A contrario, une méta-analyse de Huncharek et al (2008) (91) portant sur 45 études observationnelles n'a pas trouvé d'association entre la vitamine D et cancer de la prostate. Il en est de même pour la méta-analyse de Gilbert et al (2011) examinant l'association entre l'apport alimentaire en vitamine D ou les concentrations circulantes en vitamine D et le risque de cancer de la prostate (70).

D'après la méta-analyse SLR (2005)(28), les études sur vitamine D et cancer de la prostate étaient toutes non significatives. Les dix nouvelles études identifiées par le CUP montraient des augmentations mais non significatives du risque de cancer de la prostate pour les taux les plus élevés en 25-hydroxy vitamine D. La méta-analyse conduite pour une augmentation de 30 nmol/L rapportait une élévation du risque de 4 % à la limite de la significativité du risque de cancer de la prostate (RR= 1.04 (95% CI 1.00-1.07)).

Une étude de supplémentation en vitamine D (4000 UI/jour) (92) pendant 1 an, soit dix fois supérieure à la dose recommandée a était menée chez 44 hommes atteints du cancer de la prostate à faible risque (Gleason <6, PSA<10, stade T1c ou T2a) dans le but d'observer son évolution à l'aide de différents paramètres (score de gleason, PSA, biopsies). L'étude ne rapporte pas d'effets indésirables due à la supplémentation en vitamine D, ni de changement significatif sur les taux de PSA. Cependant une amélioration du cancer de la prostate est observée chez 24 patients (55%) avec une diminution du score de Gleason. Pas de changement observé chez 5 patients et 15 sujets ont vu leur score de Gleason augmenter. L'étude ne rapporte pas de groupe contrôle ayant reçu un placebo. Les hommes ayant le mieux répondu à la supplémentation sont ceux avec des réserves en vitamine D les plus élevées en début d'étude.

En conclusion, les preuves concernant la consommation de vitamine D et le cancer de la prostate ne sont pas encore établies. Le résultat des études restent trop souvent contradictoire, cependant un taux optimal en vitamine D recommandé « préventif » pourrait être établi. D'après les études citées ci-dessus les taux associés à une réduction du risque de cancer de la prostate se situent entre 40 et 60 nmol/L soit environ 16 ng/ml et 24 ng/ml, hors la carence en vitamine D est définie par un taux de 25-hydroxyvitamine D inférieur à 75 nmol/l (30 ng/ml). Le taux normal se situe entre 30 ng/ml et 100 ng/ml (75 nmol/L-250 nmol/L) soit bien au-dessus des taux identifiés comme protecteurs dans les

études. Il n'y aurait donc pas d'intérêt à supplémenter les hommes en vitamine D dans la prévention du cancer de la prostate.

Une question se pose donc sur l'intérêt de supplémenter ou pas les patients sous traitement hormonal (cf. partie 2 de ce manuscrit) des cancers de la prostate du fait de leur risque d'ostéoporose comme cela se fait actuellement avec des suppléments en calcium et vitamine D. Si le calcium issu d'une supplémentation n'augmenterait pas ce risque (hormis au stade « fatal ») il n'en serait peut-être pas de même pour la vitamine D, malheureusement nous n'avons pas de réponse et des études d'intervention de supplémentation en Calcium/Vitamine D contre placebo dans la prévention secondaire seraient nécessaires.

3.4.6. Vitamine C

La vitamine C est un antioxydant présent de façon abondante dans les fruits et légumes. Elle prévient les dommages oxydatifs cellulaires par capture des radicaux libres, recycle la vitamine E (alpha tocophérol), et inhibe la croissance et la viabilité des cellules cancéreuses (93). Les recherches épidémiologiques ont montré que la vitamine C a un effet protecteur contre certains types de cancer (94). En ce qui concerne l'alimentation et la supplémentation en vitamine C dans le cancer de la prostate, une étude d'intervention Gaziano et al (2009) (95), deux études prospectives (96,97), et trois études cas-témoins ont été rapportées (98–100). Parmi celles-ci, la prise de vitamine C a été associée à une réduction du risque de cancer de la prostate dans seulement deux des études cas-témoins, alors que les autres études ne montrent aucune association.
D'après l'étude d'intervention Physicians' Health Study II, Gaziano et al (2009) (95) le risque de cancer de la prostate ne différait pas entre les groupes recevant de la vitamine C (500mg/jour) (508 cas) et les groupes recevant un placebo (515 cas) après 8 années de suivi.

Sur les cinq études inclues dans la méta-analyse de la SLR 2005(28), seulement une rapportait une association significative entre la prise de vitamine C et le risque de cancer de la prostate. La méta-analyse dose-réponse du CUP ne rapporte pas d'association entre la prise de 40mg/jour de vitamine C d'origine alimentaire et le cancer de la prostate, suggérant que cette dose est insuffisante or cette dose est très inférieure aux recommandations qui sont de l'ordre de 100mg/j.

Il n'y a donc pas de preuves concluantes quant à un effet protecteur significatif de la vitamine C du cancer de la prostate.

3.4.7. Zinc

Le zinc, oligoélément essentiel, il est après le fer, le plus répandu dans l'organisme. Le corps humain en contient 2 à 4 grammes avec des concentrations majoritairement retrouvées dans la prostate et certaines parties de l'œil. Les principales sources alimentaires en contenant sont les huitres, les crustacés, la viande rouge, la volaille, le fromage mais aussi les légumineuses. Son apport journalier recommandé est de 10mg/jour (101).

Important constituant du fluide prostatique, il joue un rôle dans le fonctionnement et le développement normal de la prostate. Chez les individus en bonne santé, le tissu prostatique accumule de façon normale des taux élevés en zinc, alors que ce mécanisme va être défectueux voir absent en présence de cellules cancéreuses de la prostate. Les études montrent que les taux en zinc dans un tissu prostatique malin sont 62 à 75 pourcents plus bas que dans les tissus prostatiques non pathogènes (102). Les mécanismes à l'origine de ce phénomène sont peu connus. Cette perte du pouvoir d'accumulation du zinc par les cellules tumorales est un facteur de développement et de progression du cancer de la prostate. L'hypothèse qui en découle serait que la restauration d'un haut niveau de zinc dans les cellules prostatiques pourrait permettre une prévention ou un traitement de ce cancer.

Les résultats divergents des études épidémiologiques ne permettent pas de conclure à un intérêt à supplémenter en zinc les hommes atteints de cancer de la prostate.

3.4.8. Le lycopène

Une association entre consommation de tomates et diminution du cancer de la prostate est rapportée dans plusieurs études épidémiologiques.

Le lycopène, pigment de couleur rouge appartenant à la famille des caroténoïdes que l'on trouve dans de nombreux fruits et légumes comme les tomates, abricots, la pastèque, le pamplemousse rose…etc. C'est un caroténoïde acyclique, liposoluble non synthétisé par l'homme, et dépourvu

d'activité provitamine A, c'est aussi un antioxydant puissant vis-à-vis de l'oxygène singulet deux fois plus efficace que le bêta-carotène et dix fois plus puissant que l'alpha-tocophérol (103). Il a un effet antiprolifératif, il réduit le LDL cholestérol plasmatique et améliore la fonction immunitaire et diminue l'inflammation (104). Le lycopène est présent dans le plasma sous la forme d'un mélange de deux formes : 50% cis et 50% trans. Sa forme cis présente une bien meilleure biodisponibilité, plus facilement solubilisée par les sels biliaires et transportée par les chylomicrons. L'ingestion concomitante d'huile avec des aliments riche en lycopène augmente son absorption alors que celle-ci diminue avec la prise simultanée de fibres alimentaires (105).

En 2007, le réseau mondial du World Cancer Research Fund (WCRF) (18) conclut qu'il existe un faisceau de preuves suffisant en faveur des effets protecteurs des aliments contenant du lycopène, en particulier la tomate et ses produits dérivés dans le cancer de la prostate au travers des études de cohortes et cas témoins (cf annexe 3). **L'effet augmenterait avec la dose ingérée et l'absorption du lycopène serait meilleure lorsque les aliments sont cuits ou broyés (concentré et purée de tomates)**. Certaines études ont cependant des résultats contradictoires. Le tableau 4 présente un résumé des études sur l'association entre consommation de lycopène et cancer de la prostate.

Tableau 4 : Résultats des études épidémiologiques et d'intervention entre le lycopène et le cancer de la prostate

Etudes	Description de l'étude	Résultats
Mahyar Etminan (2004) (106)	Méta-analyse :11 études cas-témoins et 10 études de cohortes Objectif : Etude de la consommation de tomates crues, produits à bases de tomates et du lycopène	**Diminution du risque de -11%** (RR= 0.89 (95% CI 0.80–1.00) pour une consommation élevée de tomates **Diminution significative du risque de -20%** (RR= 0.81 (95% CI : 0.71–0.92) pour une consommation élevée de produits à base de tomates **200g/jour de tomates crues :** Etudes cas-témoins: diminution non significative du risque de -3 % du

		cancer de la prostate Etudes de cohorte: diminution significative de -22% du risque de cancer de la prostate (RR=0.78 (95% CI 0.66–0.92) Concentrations élevées en **lycopène** mesurées dans le plasma et le sérum →**diminution du risque de -25%** (RR 0.74 (0.59– 0.92)) Intérêt en prévention de la consommation de tomates pour des quantités importantes
Zu Ke et al (2014) (107)	Lieu: Etats-Unis Population : 49,498 professionnels de santé (hommes) entre 40 et 75 ans 5728 cas de cancer de la prostate 658 morts du cancer de la prostate Etude prospective: recueil de données alimentaire et du mode de vie au travers de questionnaires de 1986 à 2010. Objectif: Etude de l'association entre la prise de lycopène d'origine alimentaire et le cancer de la prostate, évaluation tissulaire des biomarqueurs du cancer de la prostate en relation avec la prise de lycopène	Prise importante de lycopène alimentaire (934.5 mol/L) →diminution du risque de -9 % à la limite de la significativité (RR= 0.91; 95% CI : 0.84–1.00) Le lycopène alimentaire est associé à une réduction du risque significatif de cancer létal d'environ -30 % avec un degré moindre d'angiogenèse dans la tumeur. (HR=0.72; 95% CI 0.56–0.94) La consommation de 2 portions par semaine versus une portion par mois entre 1992 à 1998 est associée à une diminution du risque de -20% : (RR cumulé = 0.79; 95% CI: 0.64-0.97; p <0.001)

Chen et al(2013) (108)	Méta-analyse prospective: 11 études de cohortes et 6 études cas-témoins nichées datant de 1989 à 2011	➢ Consommateurs importants de tomates crues →incidence sur le cancer de la prostate (OR =0.81 (95% CI : 0.59–1.10)) ➢ Consommateurs importants de tomates cuisinées →incidence sur cancer de la prostate (OR=0.85 (95% CI 0.69–1.06)) ➢ Consommation en lycopène élevée versus faible→ (OR =0.93 (95% CI 0.86–1.01)) ➢ Comparaison des taux élevés en lycopène dans le sérum versus faibles→ (OR=0.97 (95% CI 0.88–1.08)) La tomate apparait comme un facteur protecteur mais ne diminue pas le risque de cancer de façon significative. L'étude conclut que la tomate pourrait jouer un rôle modeste dans la prévention du cancer de la prostate
Kirsh et al. Cancer 2006 (109)	Etude prospective: 29,361 hommes, n=1338 cas de cancer de la prostate Suivi: 4 ans Age : 55 à 74 ans Sans antécédents de cancer Objectif: Evaluer l'association entre la	Consommation de pizza : plus d'une portion de pizza par semaine contre une demi-portion par mois : risque diminué de **-17%** du cancer de la prostate, **non significatif** cancer avancé : risque diminué de **-21%, non significatif**

	prise alimentaire de lycopène et les produits à base de tomates et le risque de cancer de la prostate mais aussi du poumon, colorectal et ovarien Outil utilisé : questionnaire sur la fréquence de consommation des aliments	Consommation de sauce tomates : Plus de deux portions par semaine contre une par mois : diminution du risque de cancer avancé de la prostate de **-19%, non significative** Pas d'association entre les apports en lycopène, tomates et produits cuisinés a base tomates et le risque de cancer de la prostate sauf chez les hommes aux antécédents familiaux de cancer de prostate (risque diminué avec l'augmentation de la consommation en lycopène p=0.04)
Etudes d'intervention		
SLR (2005)(28)	**Tomates : 1 portion/jour (80g)** 4 études, 1866 cas **Prise de 5 mg/jour en lycopène (alimentaire)** 3 études, 3204 cas	La consommation 1 portion/j est insuffisante pour prévenir le risque de façon significative (sauf l'étude de Giovannucci 1995) Pas d'effet significatif de la prise de 5mg/jour en lycopène
CUP (2014) (19)	**Tomates : 1 portion /jour (80g environ)** 7 études, 7350 cas **Lycopène alimentaire: 5 mg/jour,** 7 études ,14279 cas	Pas de diminution significative du risque associée à une consommation d'une portion par jour de tomates **→Pas d'effet significatif de la prise de 5 mg/jour en lycopène sur le cancer de la prostate de façon globale et quel**

		que soit son stade
Talvas J et al ;2010 (110)	Etude : 30 hommes en bonne santé (sans pathologie chronique, pas de médicament, âgés de 50 à 70 ans) profil : hommes non-fumeurs semaine 1: groupe 1 :200 g de concentré de tomates jaunes (0 g de lycopène) vs 200g de concentré de tomates rouge soit 16 mg de lycopène (groupe2) semaines 2 et 3 : sans supplémentation semaine 4 : groupe 1: 200 g de concentré de tomate rouges, groupe2 : 200g concentré de tomates jaunes semaine 5 et 6 : sans supplémentation semaine 7 : Prise d'une capsule de lycopène (16mg /jour) versus placebo	**Augmentation des taux circulants en lycopène associée à la prise de tomates rouges et du lycopène, pas de baisse du taux de PSA, ni des statuts en anti-oxydants et du taux d'IGF-1**.
Kim HS et al (2003) (111)	Cas : 32 patients atteints du cancer de la prostate versus 34 témoins Apport en sauce tomate (équivalent à 30mg/lycopène par jour) pendant 3 semaines avant une prostatectomie	**Augmentation de l'apoptose cellulaire dans l'HBP et dans le carcinome, diminue significativement le taux de PSA**
Mariani; 2014(112)	Nombre de patients : 32, âge médian : 66.2 ans Objectif : évaluer la concentration plasmatique et prostatique en lycopène après une alimentation enrichie en	**La concentration prostatique en lycopène en dessous de 1ng/mg était associée de façon significative au cancer de la prostate** à la fin de la période de suivi des 6 mois, après biopsie (p <0.003)

	lycopène chez des patients présentant des lésions précancéreuses (néoplasie intraépithéliale de haut grade) et son intérêt dans l'évolution du cancer de la prostate Supplémentation en lycopène alimentaire : 20-25 mg/jour pendant six mois (à partir de 30g/jour de concentré de tomates) +1/3 d'une cuillère d'huile olive vierge Biopsie à 6 mois : 3 groupes établis : prostatite (7), NIHG (16), cancer de la prostate (9)	**Pas de bénéfice global de la supplémentation sur le taux de progression des lésions précancéreuses en cancer** **Pas de changement significatif sur les taux de PSA après supplémentation** **→La concentration prostatique en lycopène est un biomarqueur prometteur du cancer de la prostate**

La variation des résultats entre les études épidémiologiques peut être due à des erreurs de classification d'exposition au lycopène, une relation dose-réponse non établie, des facteurs de confusion lié au mode de vie tel que l'obésité, la consommation d'alcool, de tabac ou des différences dans les habitudes alimentaires, des quantités et des compositions variables en lycopène, des facteurs géographiques mais aussi des facteurs de risque génétiques différents. Tous ces éléments sont à prendre en compte lors des résultats des études épidémiologiques qui doivent être interprétés avec précaution (70).

- **Intérêt du lycopène en tant qu'agent préventif ?**

Il existe une relation non linéaire entre la consommation de lycopène et le risque total de cancer de la prostate. **L'ingestion de 15 mg/par jour de lycopène (soit l'équivalent environ de trois tomates, 200 g de concentré de tomates ou 125 ml de sauce tomate) apparait comme un facteur protecteur significatif dans le cancer, avec une diminution du risque de 10% environ (RR= 0.91 (0.86-0.95)), en dessous de cette dose la diminution du risque n'est pas significative (cf. figure 17 et tableau 5).**

Figure 17 : Relation non linéaire entre la consommation de lycopène et le risque de cancer de la prostate selon le CUP (2014)(19)

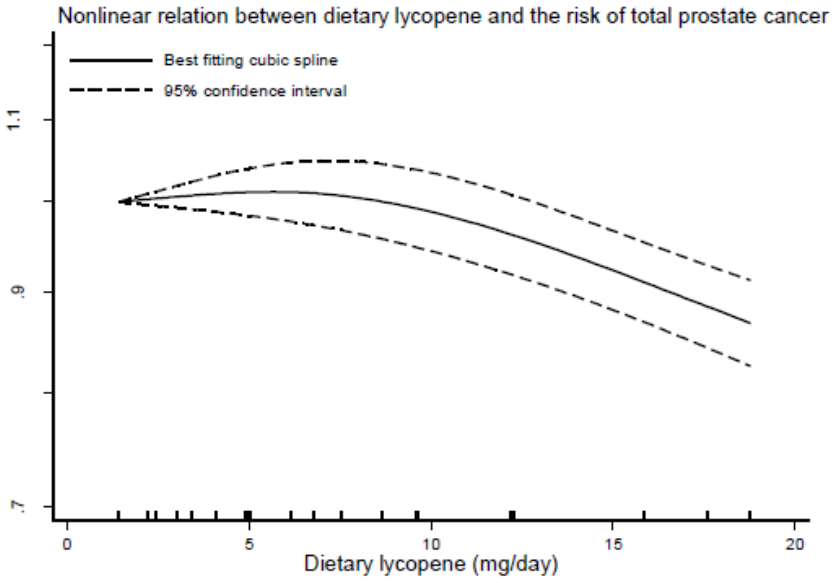


Tableau 5: Dose-réponse entre prise de lycopène alimentaire et risque associé dans le cancer de la prostate selon le CUP (2014)(19)

Lycopène (mg /jour)	RR (95% CI)
0	1
5	1.01 (0.98-1.03)
10	0.99 (0.95-1.03)
15	**0.91 (0.86-0.95)**

- **Intérêt du lycopène en tant qu'agent curatif?**

La synthèse de Haseen et al (2009)(113) conclut **qu'il n'est pas possible de se prononcer sur l'utilisation du lycopène comme traitement curatif d'appoint en l'état actuel des données**, cependant la prise de lycopène **atténuerait les symptômes en lien avec le cancer de la prostate (douleur et troubles urinaires du bas appareil urinaire)**. Quatre des six études non randomisées montrent une diminution du taux de PSA avec la supplémentation en lycopène mais ces données ne peuvent pas être interprétées comme preuves d'un effet bénéfique du lycopène sur la progression de la maladie.

Le lycopène apparait comme un biomarqueur intéressant de la maladie, en effet de faibles taux prostatiques en lycopène sont associés à une augmentation du risque du cancer de la prostate. La consommation fréquente de tomates ou du lycopène est associée à une réduction du risque de cancer de la prostate cependant le rôle du lycopène dans la prévention du cancer de la prostate reste controversé avec un niveau de preuve qualifié de « non concluant » par le WCRF/AICR en 2014 alors qu'il était « probable » dans le rapport de 2007. Le rôle du lycopène est indéterminé dans la progression du cancer.
La rétrogradation du niveau de preuve entre l'association lycopène et cancer de la prostate peut être due aux résultats des études de taille plus importante ou de méta-analyses publiées après 2007 et qui n'ont pas montré d'effet significatif du lycopène dans la prévention du risque de cancer de la prostate.

3.4.9. Bêta-carotène

Depuis la connaissance de l'augmentation du risque de cancer de poumon et de décès chez les personnes supplémentées en bêta-carotène à forte dose (20mg/jour) sur plusieurs années chez les gros fumeurs et les anciens travailleurs de l'amiante, les experts ont étudié l'éventuel effet bénéfique ou délétère que pouvait avoir la supplémentation en bêta-carotène dans le cancer de la prostate (114).
Reconnu pour ses propriétés anti-oxydantes, le bêta-carotène est un pigment végétal précurseur de vitamine A appartenant à la famille des caroténoïdes. Sa transformation en vitamine A nécessite des apports suffisants en vitamine C et en zinc (115). Les aliments les plus riches en bêta-carotène sont la carotte, l'abricot, le potimarron, la pastèque, le melon mais aussi le persil, le cerfeuil, la mâche, l'épinard, et le chou vert. Son absorption dans l'organisme est meilleure lorsqu'il est pris avec une source de lipides comme par exemple une huile ou lors d'un repas riche. Les apports nutritionnels conseillés en bêta-carotène sont de 2.1 mg par jour et la dose maximale autorisée en bêta-carotène d'après l'arrêté du 6 mai 2006 présente dans les compléments alimentaires est de 4.8 mg par jour soit 800ug d'équivalent rétinol par jour (60) (115).
Il n'y a pas d'association significative rapportant une augmentation du risque avec une supplémentation de 700ug/jour en bêta-carotène d'après la méta-analyse dose-réponse de la SLR 2005 et celle de 2014 qui vient renforcer les résultats des précédentes études.

En conclusion, il n'y aurait aucune preuve d'effets délétères ou protecteurs liée à la prise de compléments alimentaires à base de bêta-carotène à de fortes doses soit 20, 30 et 50 mg /jour vis-à-vis du cancer de la prostate d'après les études de cohorte et essais d'intervention (CARET, PHS et ATBC), ni même de la nourriture en contenant (20).

3.4.10. Vitamine E

La vitamine E est une substance organique liposoluble que l'on retrouve dans divers aliments plus particulièrement dans les fruits à coques tel que les noix, noisettes, amandes et les huiles végétales (colza, tournesol, olive…etc.) Elle peut être décomposée en 8 formes organiques : 4 tocophérols et 4 tocotriénols. Les deux formes retrouvées dans l'alimentation sont la gamma-tocophérol et l'alpha-tocophérol qui est la forme la plus active. Elle joue le rôle d'antioxydant dans les membranes cellulaires, rompt les chaines de radicaux libres et inhibe la peroxydation lipidique à l'origine de dommage de l'ADN potentiellement carcinogène.
Dans les études effectuées sur les animaux, la supplémentation en vitamine E des régimes a montré un ralentissement de la croissance prostatique par inhibition de la voie androgénique (116). Les doses habituellement recommandées en vitamine E sont de 22.4 UI/jour (15 mg) à 28.4 UI/jour (19 mg) et les taux plasmatiques en vitamine E considérés comme normaux se situent entre 7 et 15 mg/L.

La méta-analyse du CUP ne rapporte pas d'association significative entre le cancer de la prostate et l'apport en vitamine E d'origine alimentaire de 10 mg/jour, ni pour la supplémentation en vitamine E de 100 UI/jour (67 mg) ainsi qu'aux différents stades de la maladie.

La SLR 2005 rapporte une diminution du risque de cancer de la prostate de - 2% à la limite de la significativité pour une augmentation sérologique en alpha-tocophérol de 1 mg/l. Les résultats sont similaires à ceux du CUP avec une diminution du risque de -1 % à la limite de la significativité dans le cancer de la prostate et de -2 % au stade avancé de la maladie.
Deux études ont montré une relation inverse significative entre la concentration sérologique en alpha-tocophérol et le risque de cancer de la prostate. Il s'agit de l'étude Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer (PLCO) et Alpha-Tocophérol-Bêtacarotène (ATBC).
- **L'étude prospective PLCO (117) conclut à une diminution significative du risque de cancer de la prostate de -37% pour des concentrations en alpha-tocophérol > 24.5mg/l**

comparées aux plus faibles < 12.3 mg/l (RR= 0.63, 95% CI: 0.44 - 0.92) mais semble restreinte aux fumeurs et anciens fumeurs ayant arrêtés depuis moins de 10 ans. Cette association est plus forte dans le cancer au stade agressif de la maladie avec une diminution du risque de -33% (RR=0.67 (95% CI 0.46–0.98, p = 0.04). En comparaison la concentration sérologique du gamma-tocophérol est associée à une augmentation non significative du risque de cancer de la prostate lorsque les taux les plus élevés sont comparés aux plus faibles.

D'autres études d'interventions ont été effectuées entre la vitamine E et le cancer de la prostate dont certaines sont détaillées par la suite (Cf. tableau 10). Pour ne citer que les principaux résultats, l'étude ATBC conclut à une diminution du risque de cancer de la prostate, l'étude Selenium and Vitamine E Cancer Prevention Trial (SELECT) rapporte un effet délétère de la supplémentation en vitamine E seule sur plusieurs années alors que l'étude Physicians' Health Study II (PHS II) ne rapporte pas d'effet sur l'incidence du cancer de la prostate.

Etude ATBC : (Alpha-Tocophérol-Bêtacarotène)

L'étude ATBC (118) avait pour objectif d'évaluer l'effet de la supplémentation en bêta-carotène et de la vitamine E sur le risque de cancer du poumon puis dans les autres cancers. Une réduction du risque de cancer de la prostate de **-35 %** était observée chez les hommes supplémentés en vitamine E (50mg/jour) sur une moyenne de 6,1 ans environ. Les concentrations sérologiques élevées en alpha-tocophérol étaient associées à une réduction significative du risque de cancer de la prostate de -20 % (14,17 mg/l vs 9,33 mg/l) (RR= 0.80; 95% CI, 0.66-0.96, p=0.03). Cette diminution du risque est plus importante dans le développement du cancer avancé de la prostate (RR= 0.56; 95% CI, 0.36-0.85;p=0.002).Weinstein et al (2007) (119).

Cependant dans cette étude le cancer de la prostate n'était pas le principal critère donc peu de suivi relatif à celui-ci et les cancers de prostate étaient donc diagnostiqués à des stades plus avancés que l'étude SELECT commentée ci-après. Enfin, les participants à l'étude ATBC étaient fumeurs depuis 36 ans en moyenne alors que dans l'étude SELECT, 43 % n'avaient jamais fumé et seulement 8 % étaient des fumeurs.

En conclusion, malgré des études aux résultats divergents, l'effet bénéfique de la vitamine E serait lié à sa forme la plus active : l'alpha-tocophérol et des statuts élevés en alpha-tocophérol pourraient probablement avoir un intérêt dans la prévention du cancer de la prostate chez les fumeurs, anciens fumeurs (<10ans) ainsi qu'au stade avancé de la pathologie. **De ce fait des**

concentrations plasmatiques faibles en alpha-tocophérol (<7mg/L) pourraient être associées à un risque augmenté de cancer de la prostate avec un niveau de preuve « suggéré » par le WCRF/AICR (20) en 2014.

3.4.11. Sélénium

Le sélénium est un oligo-élément essentiel présent à l'état de traces dans l'organisme. Il entre dans la chaine alimentaire par sa présence dans le sol sous forme inorganique : sélénite ($SeO3^{-2}$) et de sélénate ($SeO4^{2}$), puis il est convertit dans les plantes sous forme organique : la L-sélénométhionine en majeure partie et la sélénocystéine dans une moindre mesure, formes les mieux absorbées par l'organisme. La quantité de sélénium retrouvée dans l'alimentation va dépendre de la teneur du sol en sélénium. On le retrouve de façon abondante dans les noix du Brésil, la viande, le poisson, les œufs et les céréales. Les légumes crucifères, l'ail et les champignons en contiennent aussi mais en quantité moins importante. Il a un effet antioxydant en tant que site catalytique de la glutathion peroxydase et protège, conjointement à la vitamine E, les membranes cellulaires de l'oxydation dus aux radicaux libres. Il a aussi un rôle essentiel dans le système immunitaire et la glande thyroïde (120).

Plusieurs études précliniques et épidémiologiques ont montré l'intérêt du sélénium en tant qu'agent inhibiteur de tumeur notamment l'étude de Combs et Gray qui ont étudié l'effet du sélénium comme agent de chimio-prévention sur les animaux et ont observé une réduction de l'incidence des tumeurs (121). Les premières preuves de l'activité préventive du sélénium dans le cancer proviennent d'analyses écologiques qui ont suggérées une association entre un risque et une mortalité élevés de certains cancers dans les régions déficientes en sélénium comparé aux régions riche en sélénium (122,123). Plusieurs études cas-témoins ont montré que des taux élevés en sélénium avaient tendance à diminuer l'incidence du cancer et sa mortalité (121,124,125). L'apport nutritionnel recommandé en sélénium pour un adulte chez l'homme et la femme est de 55 µg/jour (126), celui-ci étant basé sur la prise journalière nécessaire à l'activité maximale de la GPx-3, cependant avec une prise de 55 µg/jour en sélénium le niveau d'activité de toutes les sélénoproteines ne serait pas maximal, il a donc était suggéré que des apports journaliers en sélénium à hauteur de 80 µg/jour chez l'homme seraient plus appropriés (127). La valeur de référence du sélénium plasmatique chez un adulte exposé est comprise entre **60 et 120 ng/ml.**

Une alimentation carencée en sélénium peut entrainer un défaut d'expression de sélénoproteines alors qu'un bon nombre d'entre elles ont d'importantes propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes, de plus elles sont impliquées dans la production de testostérone, régulateur de la croissance prostatique (18).

Dans le rapport CUP 2014, sur les 10 études comparant les taux plasmatiques et sérologiques en sélénium les plus hauts contre les plus faibles et l'impact sur le cancer global de la prostate, 7 rapportent une association inverse dont deux d'entre elles sont statistiquement significatives et 3 des études rapportent une relation positive non significative (cf. figure 18).

Figure 18 : Relation entre sélénium (concentrations faibles versus élevées) et cancer de la prostate selon le CUP (2014)(19)

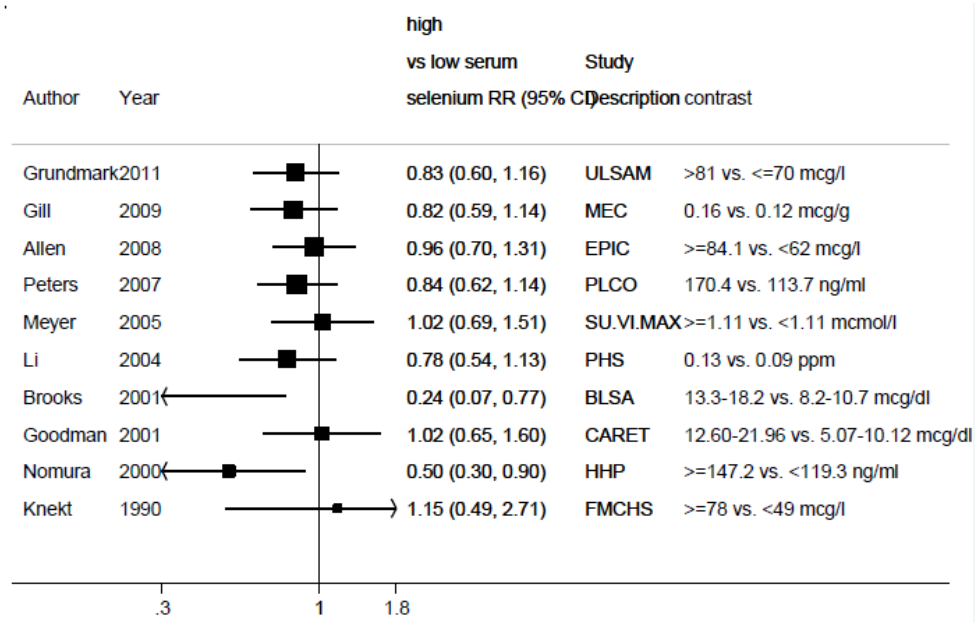
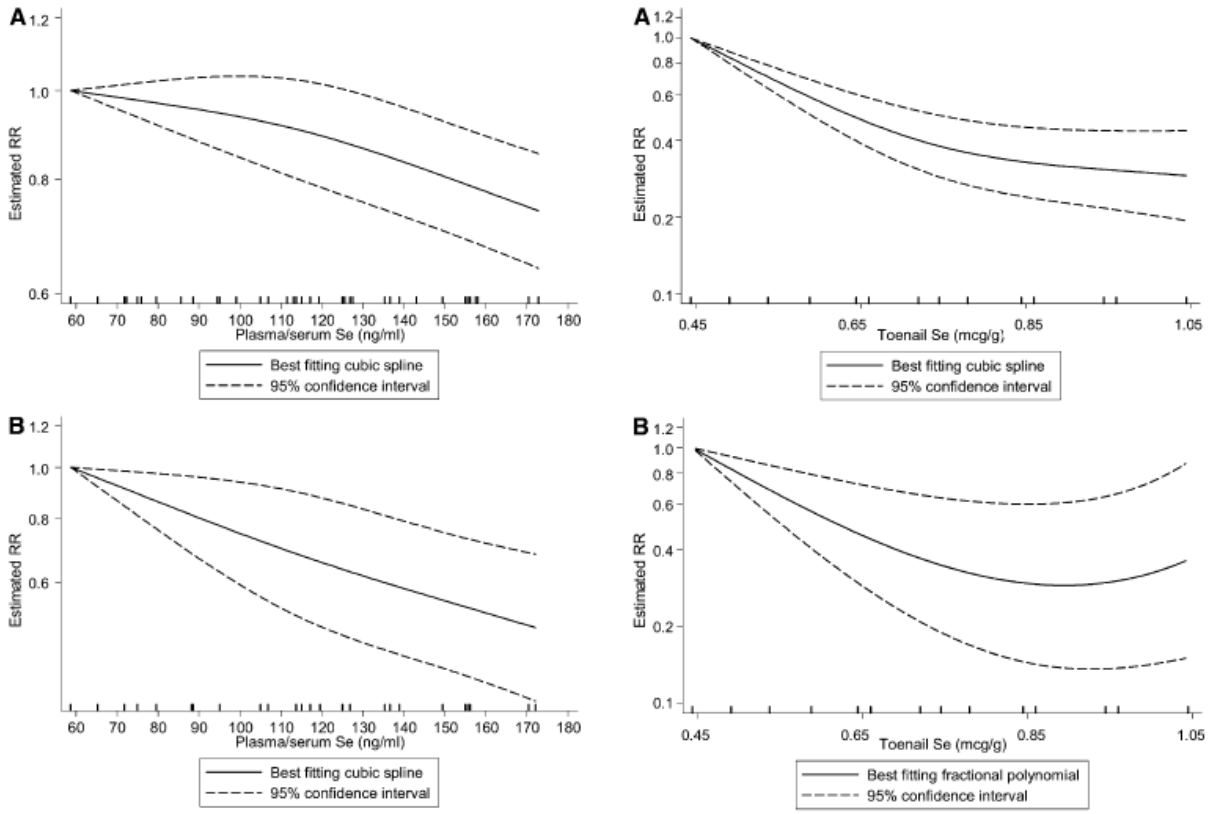


Tableau 6 : Résumé des études sur le sélénium et cancer de la prostate

Etude	Taux en Sélénium	Résultats
Hurst et al.(128)	Taux plasmatiques compris entre 60 et 170 ng/mL	Diminution graduelle du risque de cancer global de la prostate 135ng/mL: diminution significative du risque de **-15 %** (RR=0.85 (95% CI: 0.74, 0.97))

	Taux plasmatiques compris entre 135ng/mL et 170ng/mL Concentration dans les ongles de pieds entre 0.85 et 0.94 ug/g (équivaut environ à 110 à 140 ng/mL de sélénium plasmatique)	170ng/mL : diminution significative du risque de **-25%** (RR=0.75 (95% CI: 0.65, 0.86) Cancer avancé : Diminution du risque de **-40%** pour une concentration en sélénium de 135 ng/mL RR= 0.60 (95% CI: 0.45, 0.81) et de **-50 %** pour une concentration de 170 ng/mL RR= 0.50 (95% CI: 0.36, 0.68)→**diminution graduelle du risque** **Réduction du risque de cancer de la prostate de -70% (RR=0.29;95% CI: 0.14, 0.61)**
WCRF /AICR (2007) (18)	Concentration dans les ongles de pieds par augmentation de 0.1 ug/g	Diminution du risque non significatif de cancer total de la prostate de - 9% et **de -20% de façon significative dans le cancer avancé et agressif** (RR: 0.80; 95% CI: 0.69, 0.91)

Figure 19: Relation entre taux en sélénium et le risque de cancer total de la prostate (figure A gauche), de cancer avancé de la prostate (B gauche) et relation entre les concentrations mesurées dans les ongles de pieds en sélénium et cancer de la prostate (A et B partie droite) selon Hurst et al (128)



Une relation inverse est observée entre l'augmentation des taux plasmatiques et sérologiques en sélénium et le cancer de la prostate, ainsi que pour la concentration mesurée dans les ongles de pieds en sélénium dans le cancer de la prostate. Dans cette étude au stade avancé de cancer une concentration en sélénium environ égale à 0.90 mcg/g dans les ongles de pieds semble associée à un risque augmenté (cf. figure 19) mais ce résultat n'est pas confirmé dans les méta-analyses CUP et WCRF/AICR.

Le rapport CUP (2014)(19) conclut à une relation non linéaire inverse entre la concentration sérologique en sélénium et le risque de cancer de la prostate au stade avancé. (cf. figure 20). Une diminution significative du risque de cancer de la prostate au stade avancé de -28% est rapportée pour une concentration sérique en sélénium de 95 ug/L (cf. tableau 7).

Figure 20: Relation non linéaire entre la concentration mesurée sur sérum en sélénium et le risque de cancer au stade avancé selon le CUP (2014) (19)

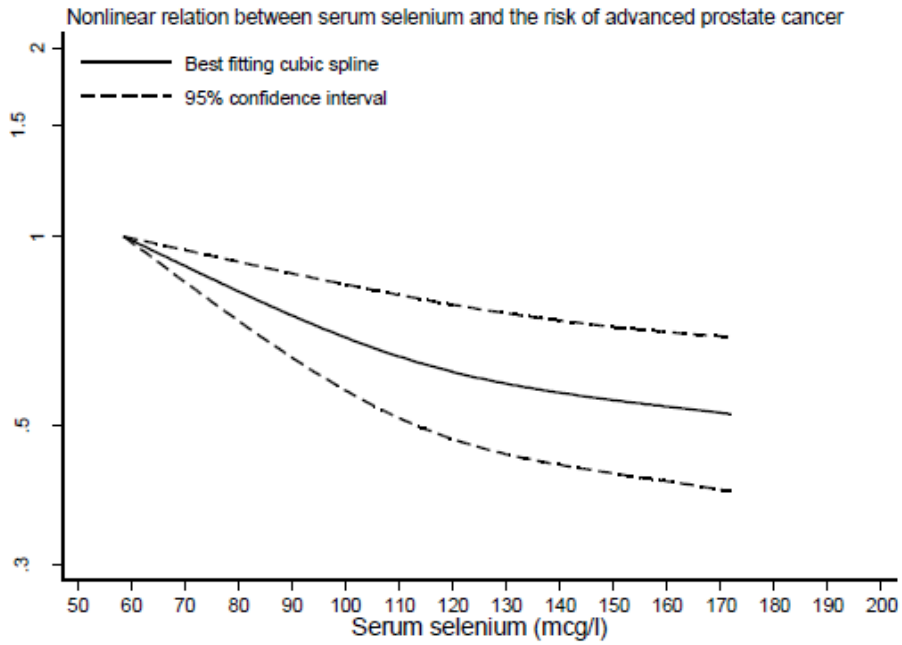


Tableau 7: Valeurs et risque relatifs associés à la relation entre sélénium et le cancer de la prostate au stade avancé selon le CUP 2014 **(19)**

Concentration sur sérum en sélénium (mcg/l)	RR (95% CI)
58.65	1
95	0.72 (0.60-0.86)
120	0.61 (0.47-0.78)

En ce qui concerne **la supplémentation en sélénium**, les quatre études identifiées par le CUP (National Institutes of Health/American Association of Retired Persons Appears (NIH-AARP), Lawson 2007, VITAL Gonzalez 2009, The Prostate Cancer Prevention Trial Kristal (2010) et Canadian Study of Diet, Lifestyle, and Health cohort Agalliu 2010) ne rapportent pas d'effet significatifs de la supplémentation en sélénium avec le risque de cancer de la prostate. L'étude SELECT ne rapportait pas non plus d'association significative. Seule l'étude NPC rapportait une diminution significative du risque avec une supplémentation en sélénium mais selon certaines conditions (statuts en sélénium de base <123.2 ng/mL et PSA <4 ng/mL) (cf. tableau 9).

Dans la méta-analyse Hurst et al (128), des revues scientifiques incluant l'étude NPC suggèrent que le statut optimal en sélénium permettant un effet protecteur du cancer de la prostate pourrait être de 120 ng/mL voir plus (129–131), mais aucune méta-analyse à ce jour n'a était faite sur un

taux optimal basé sur des données humaines. Des taux trop élevés en sélénium résultant d'une supplémentation de l'ordre **de 230 à 250 ng/mL ne seraient pas en faveur d'un effet protecteur** (132–134) **et pourraient entrainer des effets délétères** tels que l'augmentation du risque de diabète pour des concentrations en sélénium supérieures à 160-200 ng/mL comme suggéré dans plusieurs études (135,136).

Le rapport CUP (2014) conclut a un **effet protecteur probable** du sélénium **contre le cancer de la prostate en raison d'une relation de type dose-réponse établie,** à partir de l'analyse de 17 études de cohorte, 3 études écologiques, 14 études cas-témoins et un essai clinique**. Les preuves suggérant une augmentation du risque de cancer de la prostate pour des taux plasmatiques faibles en sélénium sont « suggérées ». En conclusion, la supplémentation en sélénium ne peut pas de manière générale prétendre prévenir le cancer de la prostate, étant donné que les effets de la supplémentation en sélénium dépendent de la forme de sélénium utilisée dans le complément, de la prise habituelle en sélénium, du taux de base et de l'état de santé des individus** (128,137).

La conception des études SELECT, PHS2, NPC, ATBC étant différentes (critères d'inclusion, type de cancer étudié, statut sélénique, type de supplémentation etc.), il convient de les détailler brièvement (l'étude ATBC a été présentée avec la vitamine E) afin de mieux comprendre les résultats obtenus par celles-ci. (cf. tableau 8).

Etude SELECT :

Les résultats du premier rapport publiés en 2008 n'avaient pas trouvé de réduction du risque de cancer de la prostate lors d'une supplémentation en sélénium et vitamine E, ainsi que des résultats non significatifs de l'augmentation du risque de cancer de la prostate avec une supplémentation en vitamine E seule. Cette étude d'intervention, randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo, avait pour objectif de déterminer les effets au long terme de la vitamine E et du sélénium pris séparément et combinés sur l'incidence du cancer de la prostate chez des hommes à risque mais ne présentant pas de cancer de prostate. L'étude a été réalisée sur un total de 35 533 hommes, provenant de 427 centres cliniques à travers les Etats Unis, du Canada et de Puerto Rico sur une période de recrutement d'Aout 2001 à Juin 2004, auxquels avaient été administré un des quatre traitements suivant de façon aléatoire : vitamine E versus placebo, sélénium versus placebo, sélénium + vitamine E et deux placebos. Les formes et doses de

sélénium (L-sélenomethionine) et de vitamine E (alpha-tocophérol acétate) administrées étaient respectivement de 200 ug/jour et de 400 UI/jour (267 mg/jour).
En ce qui concerne les critères d'éligibilité à l'étude un toucher rectal écartant le risque de cancer ainsi que des taux de PSA devant être < 4ng/mL étaient effectués. Les hommes participants à l'étude étaient âgés de plus de 50 ans pour les hommes de race noire et de plus de 55 ans pour les autres. Le suivi était programmé pour une période minimale de 7 ans et maximale de 12 ans avec l'analyse des données finales en 2011.

Conclusions de l'étude SELECT: **le risque de cancer de la prostate était augmenté de façon significative de 17 % (RR=1.17; 99%CI, 1.004-1.36 ; p=0.008) chez les hommes supplémentés en vitamine E uniquement**. L'interaction entre la vitamine E et le sélénium étaient statistiquement significative (p value =0.02) indiquant qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque de cancer de la prostate lorsqu'ils étaient pris ensemble. La supplémentation en sélénium n'a pas d'effet significatif sur l'incidence du cancer de la prostate.
D'après cette étude, la supplémentation en vitamine E et en sélénium n'est pas recommandée dans le cadre de la prévention du cancer de la prostate.
Toutefois, plusieurs hypothèses ont étaient avancées concernant l'absence d'effet bénéfique de la supplémentation en sélénium rapportée sur l'incidence du cancer de la prostate dans l'étude SELECT: la L- sélénométhionine pourrait ne pas être la forme la plus active en sélénium dans la formulation du complément alimentaire, les taux en sélénium de base étaient trop élevés pour montrer un bénéfice de la supplémentation et les différents génotypes en sélénoproteines auraient pu être pris en compte étant donné que le polymorphisme des gènes qui codent pour les sélénoproteines ou les protéines impliquées dans le métabolisme du sélénium peuvent affecter le statut de base en sélénium ou la réponse à une supplémentation (138).

Etude PHS2 :

L'étude PHS2 (Physicians Health Study)(139) a évalué l'effet de la supplémentation en vitamine E et C dans le cancer de la prostate et de façon générale chez les hommes. Conduite simultanément avec l'étude SELECT, elle montrait que la prise de 400 UI de vitamine E sur une moyenne de 8 ans n'avait pas d'effet sur l'incidence du cancer de la prostate. Les études ATBC et PHS II ont rapporté les effets de la vitamine E au travers d'un second facteur, celui du bêtacarotène pour l'étude ATBC et celui de la vitamine C pour l'étude PHSII contrairement à l'étude SELECT qui étudiait l'effet de la vitamine E et sa potentielle interaction avec le

sélénium. L'effet du sélénium et de la vitamine E ont aussi étaient évalués secondairement sur d'autres types de cancer comme celui du colon, du poumon, et également sur les maladies telles que le diabète et les évènements cardio-vasculaires. Pas de différences significatives ont étaient rapportées parmi les personnes supplémentées.

Etude NPC :

L'étude NPC (133,140) s'adressait à une population de patients ayant eu un mélanome dans le but de prévenir le risque de récidive avec une supplémentation en sélénium. L'étude a montré un effet protecteur significatif de la supplémentation en sélénium sur le risque de cancer de la prostate avec une diminution de **-50% à la fin de l'étude. Cet effet semble restreint aux hommes ayant un statut en sélénium avant la supplémentation <123 ng/mL et/ou avec un taux de PSA < 4 ng/mL**, au-delà de ces valeurs l'effet est non significatif.

Les statuts de base en sélénium chez les hommes étaient plus importants dans l'étude SELECT (135 ng/ml) que dans l'étude NPC (114ng/mL). Cela laisse supposer que la supplémentation apporte un bénéfice chez les personnes ayant des statuts faibles en sélénium contrairement aux personnes ayant un apport suffisant de base chez qui la supplémentation n'apparait pas être une protection supplémentaire vis-à-vis du cancer de la prostate et peut même être à l'origine d'effets délétères.

Tableau 8: Récapitulatif des études NPC, SELECT, ATBC, PHS2 et SU.VI.MAX et le cancer de la prostate

Etude	Taille de l'échantillon	Age (années)	Antioxydants	Résultats	Commentaires
NPC (133,140) Essai multicentrique contrôlé par placebo Randomisé Double aveugle	1,312 ATCD de cancer de la peau (carcinome baso-cellulaire et squameux)	18 à 80 ans Age moyen : 63 ans	**200 µg/jour de sélénium** (levure)	**1983-1993 : Diminution du risque de cancer de la prostate de – 65% RR= 0.37 (0.18–0.71)** **1983-1996 : Diminution de – 49% RR= 0.51 (0.29–0.88)** **Effet protecteur significatif de la**	Période de suivi : 1983-1996 Evaluation de la supplémentation en sélénium sur l'incidence du cancer de la peau puis sur la mortalité globale, cancers de la prostate,

				supplémentation en sélénium sur l'incidence du cancer de la prostate si : **- statuts en sélénium <123.2ng/mL** **- PSA <4 ng/mL** **(RR=0.35 95%CI (0.13–0.87))**	poumon et colorectal… **Taux médian de base en sélénium: 113 ng/ml**
SELECT (141) Klein et al (2011)	35,533	>50 ans (Américains origine africaine) >55ans (Caucasiens)	Sélénium (200µg/jour de L-sélenomethionine) +/ou Vitamine E (400 UI/jour α-tocophérol acétate) Période de suivi : 7 à 12 ans	**Supplémentation en vitamine E seule : augmentation du risque de cancer de 17%** (HR = 1.17, 99% CI: 1.004–1.36, p = 0.008) **Pas d'effet significatif sur l'incidence du cancer de la prostate pour le sélénium seul** (HR= 1.09; 99% CI, 0.93-1.27; P=.18) **Pas d'augmentation du risque avec l'association vitamine E+ sélénium (**HR, 1.05; 99% CI, 0.89-1.22, P=0.46) Pas de différence sur les autres cancers	Critères inclusion : Pas de cancer de prostate, ni d'anticoagulant, PSA< 4ng/ml, toucher rectal non suspicieux, tension artérielle normale Peu de fumeurs Observance : 83 % à un an, 65% à 5 ans Taux médian de base en sélénium : 135 ng/mL Augmentation non significative du risque de diabète de type 2 (HR= 1.04; 99% CI: 0.93–1.17)
ATBC (118) Virtamo et al (2014) Essai randomisé	29,133	50 à 69 ans	50 mg/jour alpha-tocophérol +/ou 20 mg de	Réduction du risque de **-34% du cancer de la prostate →effet atténué après plusieurs années post**	Profil : **Fumeurs** (>5 cigarettes /jour) Objectif : Réduction de

Double aveugle Contrôlé par placebo			bêtacarotène par jour Ou placebo Durée de la supplémentation 5 à 8 ans Durée du suivi : 19 ans	**suivi** (HR, 0.66; 95% CI, 0.52– 0.86) **Effet plus prononcé au stade avancé de la maladie** **Réduction de 41% de la mortalité liée au cancer de la prostate**	l'incidence du cancer du poumon et des autres cancers Cancer de la prostate : point secondaire, pas de screening, détection au stade avancé Critères d'exclusion : Traitement anticoagulant, antécédent de cancer, supplémentation vitamine A, E et bêtacarotène
The Physicians' Health Study II (PHS II) (139) Gaziano et al (2009) Essai randomisé contrôlé par placebo	14.641 (7,641 de PHS I et 7,000 nouveaux physiciens) 1.008 cas de cancer de prostate	> 50ans	400 IU vitamine E en alternance avec un placebo les autres jours + 500mg de vitamine C tous les jours Prise d'un complexe multivitaminé (Centrum Silver) ou un placebo dans la prévention du cancer et des maladies cardio-vasculaires + 50mg de bêtacarotène en	**Pas d'effet significatif de la vitamine E sur l'incidence du cancer de la prostate** (HR= 0.97 ; 95% CI 0.85-1.09 ; P=0.58) **Pas d'effet significatif de la vitamine C sur l'incidence du cancer de la prostate** (HR=1.02; 95% CI, 0.90–1.15; P=0.80). Aucun effet significatif retrouvé dans le cancer en général	Inclusion : Antécédents de cancer, d'infarctus, AVC Inclusion de 1,307 hommes avec des antécédents de précédent cancer Critères d'exclusion : Pathologies du foie, prise d'anticoagulants, pathologie grave Observance à la fin de l'étude : 70%

			alternance avec un placebo Période de suivi moyenne : 8 ans		
SU.VI.MAX Meyer, 2005 (142) Essai randomisé, double-aveugle Contrôlé par placebo	**13,017** Femmes : 7,876 Hommes : 5,141 Cas de cancer de la prostate : 103 (54 groupe placebo, 49 groupe d'interventio n)	Femmes : 35-60 ans Hommes : 45-60 ans	**1 capsule :** 120 mg vitamine C + 30 mg alpha-tocophérol + 6 mg bêtacarotène + 100 µg sélénium + 20 mg zinc **Pendant 8 ans** Suivi moyen : 8.8 ans (groupe placebo) 9 ans (groupe supplémenté)	Diminution modérée non significative du risque de cancer de la prostate (RR = 0.88; 95% CI = 0.60–1.29) **PSA < à 3ug/l :** **Diminution significative du risque de cancer de la prostate de -48% (RR=0.52; 95% CI = 0.29–0.92)** **PSA >3 ug/l :** Augmentation du risque non significative de 54% (RR=1.54; 95% CI = 0.87–2.72)	Objectif : Supplémentation journalière en antioxydants, vitamines et minéraux et effet sur l'incidence du cancer et des cardiopathies ischémiques chez des hommes et femmes Aucune modification des taux de PSA et d'IGF n'a était démontrée

**Stade agressif : Classification TNM stade T4 et/ou N1 + et/ou M1, ou stade 4 de la maladie, ou décédé du cancer de la prostate ou de cause inconnue.*

4. Discussion générale et cas de comptoirs

Le pharmacien d'officine en tant que professionnel de santé expert du médicament et des interactions médicamenteuses mais aussi de sa connaissance élargie au champ de la nutrition et des compléments alimentaires est un acteur de référence pour conseiller sa patientèle. En guise de discussion et conclusion générale dans le but de faciliter la pratique officinale nous présentons ici :

- Des hypothèses sur la rétrogradation des niveaux de preuves entre les facteurs nutritionnels et comportementaux étudiés et le risque de cancer de la prostate
- une synthèse sous forme d'un tableau des effets considérés comme probables des aliments, nutriments et oligo-éléments dans le cancer de la prostate.
- plusieurs cas de comptoirs factices qui peuvent être rencontrés à l'officine en relation avec les pathologies prostatiques permettant de replacer les informations détaillées dans le manuscrit au centre de la pratique officinale.
- une fiche récapitulative aux pharmaciens d'officine.

La rétrogradation des niveaux de preuve (de convaincant à probable puis suggéré et enfin non concluant) ne signifie pas pour autant qu'il n'y a pas de preuve d'une relation entre le facteur étudié et le risque de cancer de la prostate mais probablement que les études disponibles fournissent des preuves limitées avec des incohérences de l'effet étudié ou de mauvaise qualité (défaut d'ajustement aux facteurs de confusion, peu de sujets inclus, pas de comparaison versus placebo, biais de sélection, de recueil des données…). De plus dans le rapport CUP 2014, la stratification des résultats des différentes études en fonction du stade du cancer de la prostate (localisé, avancé, mortel) pourraient diminuer la puissance des études et ainsi le niveau de preuve.

Tableau 9 : Synthèse des effets probables des aliments, nutriments et oligoéléments sur le risque de cancer de la prostate

	Diminution du risque	**Augmentation du risque**
Produits laitiers	NON	**OUI** Augmentation du risque de cancer pour les produits laitiers totaux (400g/jour) Idem pour le **fromage** (50g/jour), **le lait à faible teneur en matières grasses** (200g/jour), **le calcium total >1500 mg /jour et alimentaire ++ >400mg/jour provenant des produits laitiers**
Charcuteries/Viandes rouges	NON	**OUI** Augmentation probable du risque pour la charcuterie mais niveau de preuves insuffisant entre l'association charcuteries, viandes rouges et cancer de la prostate **Mode de préparation de la viande à risque ! (friture, barbecue, grillée)**
Matières grasses	Effet bénéfique probable de l'apport en matières grasses d'origine végétale (oléagineux)	**OUI** Augmente la mortalité associée au cancer de la prostate, délétère dans le cancer au stade **avancé** pour un apport en matières grasses élevé (100g/jour)
Poisson	Pas de diminution significative du risque	NON

	Diminue la mortalité associée au cancer de la prostate de façon significative pour une **consommation > 3 fois/semaine**	
Fruits et légumes ***Cas des crucifères**	**OUI** Diminution probable du risque associée à une consommation de légumes **supérieure à 400 g/jour** *Diminution de -10% du risque chez les consommateurs importants, diminution plus forte (-30%) chez les patients au stade avancé de la maladie	NON
Thé/café	**OUI** Thé vert : consommation de plus de 3 tasses/jour →diminution du risque notamment au stade avancé Café : consommation de plus de 4 tasses/jour	NON
Soja	**OUI** Pour une consommation élevée de produits à base de soja **non fermenté (tofu, lait de soja, soja cru), population asiatique ++**	NON
Bêtacarotène	NON	NON
Lycopène	**OUI** Facteur protecteur probable des aliments en contenant en particulier la tomate et ses dérivés L'effet augmente avec la dose ingérée	NON

	Un apport de 15mg/jour en lycopène est un facteur protecteur significatif du cancer de la prostate Pas de conclusion quant à son effet curatif	
Sélénium	**OUI** Effet protecteur probable→relation dose-réponse établie, intérêt chez les hommes à statut faible en sélénium, PSA<4ng/mL	**OUI** Effet délétère probable si la supplémentation est trop élevée (>230 ng/mL) ou chez les hommes aux statuts séléniques trop faibles (<60 ng/mL)
Vitamine E	**OUI** Supplémentation : diminution du risque **chez les fumeurs** (ATBC, PLCO), effet plus prononcé au stade **avancé** de la maladie	**OUI** Effet délétère de la supplémentation (SELECT) au long cours, augmentation du risque pour la vitamine E seule (400 UI/jour soit 237mg) **Pas d'augmentation du risque si elle est associée à une supplémentation en sélénium** **Des concentrations plasmatiques faibles <7 mg/L sont associées à une augmentation du risque**
Vitamine D	**OUI** Pour des taux plasmatiques compris entre **45-70 nmol/L**, association plus forte dans le cancer de haut grade	**OUI** Pour des taux plasmatiques élevés, association plus forte dans le stade avancé
Vitamine C	Peu d'études concluantes	NON
Zinc	-	-

Cas de comptoirs

Cas de comptoir n° 1 : compléments alimentaires et anticoagulants oraux

Monsieur B, 65 ans atteint d'un cancer de la prostate localisé de faible risque, bénéficiant d'une surveillance simple est traité par anticoagulant (Préviscan®) associé à un anti-arythmique (Flécaine®) 100 mg pour la prise en charge d'une fibrillation auriculaire (FA). Il se présente à sa pharmacie habituelle car il prend en automédication depuis une semaine de l'Isoxan® sport endurance un complément alimentaire riche en vitamines et minéraux, notamment en vitamine E (24mg) car il s'est remis au vélo, se sent un peu fatigué et aimerait savoir s'il peut continuer à le prendre sans aucun risque.

Isoxan® sport endurance formulation :

Composants	**Par jour (soit 1 comprimé)**	**% Apports de référence**
Bêta-carotène	4800 µg	100
Vit E	24 mg	200
Vit C	150 mg	187
Vit B1	3,3 mg	300
Vit B2	3,6 mg	257
Vit B3	15 mg	94
Vit B5	6 mg	100
Vit B6	2 mg	143
Vit B8	100 µg	200
Vit B9	200 µg	100
Vit B12	3 µg	120
Magnésium	130 mg	35
Fer	10 mg	71
Zinc	14 mg	140
Cuivre	2 mg	200
Manganèse	3,5 mg	175
Sélénium	50 µg	91

Un apport en sélénium et en vitamine E peuvent à première vue être intéressants si les statuts de base en sélénium et en vitamine E du patient sont faibles, dans ce cas la supplémentation ne serait pas associée à un risque plus élevé de cancer de la prostate.

Les questions primordiales à poser au patient :

- Quand avez-vous effectué votre dernier INR? Quelle était sa valeur ? A quel intervalle de temps l'effectuez-vous?
- Présentez-vous des signes hémorragiques (saignements des gencives, bleus spontanés, sang dans les urines ?
- Quelle alimentation avez-vous ?
- Fumez-vous ?

Réponse du patient :

« J'ai effectué mon dernier INR il y a une semaine, j'avais un INR égal à 2.6. Il est équilibré la plupart du temps et je le fais une fois par mois. Je ne présente pas de signes hémorragiques. Concernant mon alimentation, je mange surtout de la viande et des féculents, mais je mange peu de fruits et légumes. Je suis non-fumeur ».

Le patient a donc un INR dans la norme (entre 2 et 3), intervalle recommandé en cas de fibrillation auriculaire et il ne présente pas de risque hémorragique. Cependant son alimentation n'est pas très variée. Le fait qu'il ne fume pas est une bonne chose car ce complément contient du bêta-carotène, à déconseiller dans ce cas.

Les compléments alimentaires à base de vitamines et minéraux fluidifient le sang (vitamine E) et augmentent le risque hémorragique sous Préviscan®. L'apport en vitamine E est élevé dans ce complément (24mg) sachant que les besoins journaliers chez l'homme adulte sont de 12 à 15 mg/jour.

Le conseil du pharmacien :

On déconseille à ce patient de poursuivre la prise de ce complément en raison du risque hémorragique accru associé à la prise du Préviscan®. On lui conseille d'avoir une alimentation plus équilibrée avec des fruits et légumes riches en vitamines et minéraux sans faire d'excès sur les légumes « verts » qui peuvent diminuer l'effet anticoagulant du Préviscan® par leur apport en vitamine K.

-Limiter la consommation de viandes à 3 fois par semaine ainsi que l'apport en graisses saturées.

-Favoriser l'apport en poisson deux à trois fois par semaine.

-La pratique d'une activité physique est une bonne chose, toutefois il ne faut pas qu'elle soit trop violente lié au risque hémorragique en cas de choc/chute sous anticoagulants.
Pour une meilleure récupération physique, limiter la survenue de crampes et la fatigue musculaire: on lui conseille la prise de magnésium associée à la vitamine B6 ainsi que de la Sporténine®, un complément homéopathique à base d'Arnica montana 9 CH, Sarcolacticum acidum 3 CH, Zincum oxydatum 3 CH.
-Surveiller l'apparition de signes hémorragiques (saignement de gencives, bleus, sang dans les urines.)
- Effectuer un INR au moins une fois par mois, voire plus en cas de déséquilibre de l'INR, ou la prise de médicaments pouvant majorer l'effet du Préviscan® (exemple: les antibiotiques).

Cas de comptoir n° 2 : les produits laitiers

Monsieur M, 70 ans atteint d'un cancer de la prostate de faible grade a entendu dire que la consommation de produits laitiers aggraverait son cancer et demande à son pharmacien s'il doit arrêter les produits laitiers.

Réponse pharmacien :

Un apport en calcium est important afin d'éviter la déperdition osseuse et le risque de fracture (personne âgée ++).

Nous lui conseillons de ne pas arrêter les produits laitiers mais d'avoir des **apports raisonnables**, c'est-à-dire 2 à 3 produits laitiers par jour en privilégiant le lait entier et les yaourts et en évitant de consommer du fromage. On lui recommande des apports en calcium par d'autres aliments (amandes, noix) ou des eaux riches en calcium (Contrex®, Courmayeur®).

Cas de comptoir n°3 : **Troubles urinaires du bas appareil**

Monsieur C, 52 ans présente depuis quelques jours des troubles urinaires, mais il n'a pas d'autres pathologies associées. Il a entendu parler du ProstaSécurA®, un traitement naturel à base de plantes qu'il souhaiterait prendre pour diminuer les mictions nocturnes qu'il trouve les plus gênantes.

Questions à poser au patient :

- Quels troubles urinaires présentez-vous exactement ? Ya-t-il du sang dans vos urines ?
- Avez-vous d'autres symptômes tels que des douleurs lombaires, des brûlures mictionnelles ou de la fièvre ?
- Avez-vous déjà consulté le médecin ou un spécialiste pour des troubles urinaires ?
- Un toucher rectal a-t-il déjà était pratiqué, ainsi que le dosage de votre taux de PSA ?
- Avez-vous des antécédents familiaux de cancer de la prostate ?

Réponse du patient :

« Je ressens le besoin d'uriner de façon fréquente notamment la nuit il m'arrive de me lever plusieurs fois, mais au final j'urine très peu. Mes urines ne contiennent pas de sang et je ne présente pas d'autres symptômes. Non je n'ai jamais consulté le médecin pour des problèmes urinaires, je le consulte rarement car je n'ai pas d'autres pathologies. Je n'ai donc pas encore effectué de bilan pour ma prostate. Personne de ma famille ne présente de cancer de la prostate ».

Les troubles urinaires évoqués par Monsieur C font penser à ceux retrouvés lors d'une hypertrophie bénigne de la prostate, d'autant plus fréquente chez l'homme de plus de 50 ans.

Le conseil du pharmacien :

Nous conseillons à Monsieur C de consulter rapidement un médecin et/ou un urologue afin de pratiquer un toucher rectal fortement recommandé à son âge, d'effectuer un questionnaire standardisé afin d'évaluer ses troubles urinaires et une évaluation de son taux de PSA selon l'avis du médecin afin d'écarter un cancer de la prostate et de poser un diagnostic sur les symptômes de monsieur C.

En attendant la consultation médicale, le patient peut prendre le ProstaSécurA®, en effet ce complément alimentaire permet de diminuer le gonflement de la prostate et les troubles urinaires grâce à ses trois complexes d'actifs végétaux, minéraux et vitaminiques. Le complexe Prosta-réductase va agir sur la **composante hormonale** grâce à son action sur la 5 alpha-réductase, en limitant la sensibilité des récepteurs androgéniques aux hormones mâles. Le Prostasécura® agit aussi sur la composante **inflammatoire** en diminuant le stress oxydatif et en renforçant les défenses immunitaires grâce à ses complexes prosta-immun et prosta-antioxydants. Enfin il agit sur la composante **musculaire** en diminuant l'excès de réactivité des muscles à l'origine de la contraction de la prostate et de l'urètre. C'est notamment une des propriétés du Serenoa repens®

(aussi appelé Palmier de Floride) que l'on retrouve dans la formulation de ce complément alimentaire (143).

On lui conseille de prendre les gélules au cours du repas : 2 gélules le matin et 1 gélule le soir pendant 1 mois, ensuite 2 gélules par jour en une seule prise. On informe le patient que l'amélioration des troubles urinaires n'est pas immédiate avec la prise de ce complément mais apparait plutôt après un mois de traitement. Le ProstaSécurA® peut être utilisé tout au long de l'année.

Composition du Prostasécura :

Complexe Prosta-Reductase :

Pépins de courge (acides gras polyinsaturés oméga-6 [acide linoléique], phytostérols, phytoestrogènes) 303 mg ; extrait standardisé à 25 % de fraction lipidique de Serenoa repens (acides gras polyinsaturés oméga-6 [acide linoléique], phytostérols) 162 mg ; écorce de Pygeum africanum (phytostérols) 153 mg ; racine d'ortie (phytostérols) 114 mg.

Complexe Prosta-Immun :

Acide L-glutamique 183 mg ; partie aérienne d'Echinacea purpurea (polyphénols) 39 mg ; zinc 15 mg (150 % des AJR*) ; sélénium 50 µg (91 % des AJR*) ; vitamine B6 2 mg (143 % des AJR*).

Complexe Prosta-Antiox :

Feuilles de Ginkgo biloba (flavone glycosides) 33 mg ; extrait standardisé d'ail (alliine 1 %) 33 mg ; vitamine C 40 mg (50 % des AJR*) ; vitamine E 30 mg (250 % des AJR*) ; glycine 183 mg ; L-alanine 18 mg.

Cas de comptoir n° 4: bénéfice de la tomate

Monsieur Y, 50 ans, en bon état général, sans pathologie connue ni de traitement médicamenteux mais aux antécédents familiaux de cancer de la prostate (son père et son frère), a entendu dire que la consommation de tomates serait bénéfique pour prévenir l'apparition du cancer de la prostate et aimerait l'avis de son pharmacien.

Réponse du pharmacien :

En effet la consommation de tomates apparait comme un facteur protecteur. Ses bienfaits seraient principalement liés au lycopène contenu dans celles-ci. Un apport journalier de l'ordre

de 15 mg/jour en lycopène aurait un effet protecteur dans la prévention du cancer de la prostate ce qui équivaut à la consommation journalière de 3 tomates, 200 g de concentré de tomates ou 125 ml de sauce tomate.
On conseille à Monsieur Y de consommer des tomates et produits à base de tomates (concentré, sauce tomate) au moins deux fois par semaine, cuites de préférence avec une petite quantité d'huile (colza, olive) afin d'augmenter l'absorption du lycopène. En aucun cas on ne peut assurer à Monsieur Y que la consommation de tomates préviendra l'apparition d'un cancer de la prostate surtout de composante familiale, car il est plus à risque de le développer. Nous recommandons à ce monsieur de faire des examens réguliers de la prostate (toucher rectal tous les ans), de pratiquer une activité physique régulière et d'avoir une alimentation équilibrée en privilégiant les fruits et légumes et en limitant les graisses d'origine animale.

Cas de comptoir n°5: viandes rouges et charcuteries

Monsieur X 68 ans, atteint d'un cancer de la prostate localement avancé de la maladie traité par hormonothérapie présente les pathologies supplémentaires suivantes :
- une hypertension artérielle traitée par bisoprolol 2.5 mg une fois par jour associé à de l'amlodipine 5 mg une fois par jour.
- un diabète (type II) traité par metformine 1000 mg 3 fois par jour.
Monsieur X consomme de la viande rouge et de la charcuterie de façon quotidienne lors de son déjeuner (environ 150 grammes/jour) et aimerait savoir si cela ne risque pas d'aggraver son cancer de la prostate.

<u>Questions à poser au patient :</u>

- Quelles sont ses dernières valeurs de tension et d'hémoglobine glyquée ?
- Quelle alimentation avez-vous de façon plus générale ?
- Quel est votre poids et votre taille?
- Qu'en est t-il de votre consommation d'alcool ?de tabac ?

<u>Réponse du patient :</u>

« Ma dernière valeur de tension prise chez le médecin était de 14/9 mmHg et une hémoglobine glyquée= 8 %. Je mange un peu de tout (légumes, féculents, fruits), je « grignote » mais j'essaye

de limiter les aliments sucrés à cause de mon diabète. Je pèse 95 kg pour 1m75. Je ne fume pas, mais je bois deux à trois verres de vin par jour ».

Monsieur X est obèse avec un IMC = 31 kg/m², son diabète n'est pas tout à fait équilibré par la metformine et sa tension est à la limite de la valeur dite « normale ».

Conseils du pharmacien :

Considérant ses autres pathologies, on lui déconseillera la consommation de charcuteries, aliments salés chez ce patient diabétique et hypertendu, de diminuer son apport en charcuteries et en viandes rouges à 2 ou 3 fois par semaine et de privilégier les viandes maigres à la place (dinde, volaille).

Cependant l'obésité est un facteur de risque d'aggravation de son cancer de la prostate, associé à une mortalité plus importante de ce dernier. La perte de poids pourrait être bénéfique pour l'ensemble de ses pathologies, on lui recommande de se faire aider par une diététicienne mais aussi de faire le point sur son diabète avec son diabétologue, de limiter l'apport en sucres, matières grasses et d'augmenter ses apports en légumes notamment en crucifères et en tomates cuites. La pratique d'une activité physique régulière lui est vivement recommandée (30 min par jour).

Cas de comptoir n°6 : fruits et légumes

Monsieur C, 63 ans atteint du cancer de la prostate au stade localisé a une alimentation équilibrée avec une consommation en fruits et légumes journalière de l'ordre de 400 grammes par jour environ (soit l'équivalent de 5 fruits et légumes par jour) et aimerait savoir s'il doit augmenter ses apports et quels fruits et légumes doit-il à privilégier ?

Réponse du pharmacien :

Monsieur C n'a pas forcément besoin d'augmenter ses apports en fruits et légumes car un apport de 400 grammes par jour suffit à contribuer à un effet bénéfique dans le cancer de la prostate. On lui conseille de privilégier les légumes crucifères (3 portions par semaine au moins) et la tomate ou ses produits dérivés (sauce, purée) environ 2 à 3 portions par semaine minimum qui peuvent avoir un bénéfice probable dans le cancer de la prostate si leurs consommations sont élevées bien que d'autres études doivent confirmer cette hypothèse.

Cas de comptoir n°7: thé et café

Monsieur P, 49 ans ne présente pas de pathologies chroniques et il aimerait savoir si la consommation de thé ou de café peut être bénéfique dans la prévention du cancer de la prostate ?

Réponse du pharmacien :

Les polyphénols contenus dans le thé et le café ont des propriétés anti-cancérigènes. Leur consommation peut être bénéfique si la quantité ingérée est importante (au moins 4 tasses de café et plus de 2 tasses de thé (de préférence le thé vert) par jour d'après les études). Il est conseillé d'en consommer de façon régulière pour leurs propriétés anti-oxydantes, néanmoins ce sont des excitants il faut donc éviter de les prendre en fin de journée car ils peuvent être à l'origine de troubles du sommeil.

A déconseiller chez des patients ayant des troubles de rythme cardiaque ou des troubles du transit.

Cas de comptoir n°8: bêtacarotène, tabac et cancer de la prostate

Monsieur D, 60 ans, fumeur depuis 30 ans environ à hauteur d'un paquet par jour de cigarettes, (soit 30 paquets/année) est atteint du cancer de la prostate de faible grade et souhaiterait prendre le Phytobronz® un complément alimentaire à base de caroténoïdes naturels dont le béta-carotène, vitamines, huiles précieuses (argan, bourrache, sésame) afin de préparer sa peau à l'exposition solaire et éviter les coups de soleil.

Réponse du pharmacien :

Bien qu'il n'y ait pas d'effet délétère de la supplémentation en bêtacarotène dans le cancer de la prostate même à de fortes doses, ce patient est à un risque majoré de cancer du poumon en combinant tabac + bêtacarotène.
Nous lui déconseillons la prise de ce complément et nous lui rappelons d'éviter de s'exposer au soleil quand il est au plus fort c'est-à-dire entre 12h et 16h.
- Appliquer un écran total aux heures d'exposition d'indice 50+ en renouvelant l'application toutes les deux heures, après une baignade et même s'il est protégé par un parasol.
- Le port d'un chapeau de lunettes de soleil et un tee-shirt est recommandé.

De plus, nous lui rappelons que la prise d'un complément alimentaire tel que le Phytobronz® ne dispense pas d'une protection solaire (crème, chapeau, lunettes, tee-shirt) mais doit être complémentaire.

Cas de comptoir n°9 : soja

Monsieur H, 55 ans, à un taux de PSA=5 ng/L mais n'a pas de cancer de la prostate. Il a cependant quelques symptômes urinaires traité par Permixon®. Sa femme cuisine beaucoup avec de la sauce soja et aimerait savoir si cela peut aider à diminuer son taux de PSA.

Réponse pharmacien :

D'après les études effectuées sur la consommation de soja, celles-ci ne permettraient pas de réduire significativement le taux de PSA. Cependant on peut conseiller à monsieur H les produits à base de soja non fermentés tel que le tofu, le soja cru et lait de soja qui ont montré un bénéfice dans certaines études en terme de réduction du risque de cancer de la prostate, notamment dans les populations asiatiques où leur consommation est importante. On l'informe que seuls les produits à base de soja non fermentés peuvent être bénéfiques, car les produits à base de soja fermentés (sauce soja, miso) ne permettent pas de conclure à une réduction du risque de cancer de la prostate.

Fiche récapitulative pour le pharmacien d'officine

Règles hygiéno-diététiques :

Pratiquez une activité physique régulière (30 minutes par jour) où être actif physiquement

Avoir une alimentation équilibrée

Maintenir un poids normal < 25kg/m2

Tour de taille < 94 cm

Arrêt du tabac recommandé

Limiter la consommation d'alcool à moins de 3 verres/jour de vin chez l'homme

Aliments à limiter :

Les produits laitiers: limiter l'apport à 2-3 portions par jour, notamment le fromage et le lait à faible teneur en matières grasses

Limiter la consommation de viandes rouges à moins de 3 fois par semaine, éviter la cuisson au barbecue ou grillée et la consommation de charcuteries

Limiter les apports en matières grasses d'origine animale

Aliments et boissons à conseiller :

Les fruits et légumes (>5 par jour) en privilégiant les crucifères (brocolis, choux, chou-fleur…) et les tomates au moins deux fois par semaine (sauce, cuites, crues) idéalement cuites avec un faible apport en lipides (huile d'olive ou de colza) pour augmenter son absorption

Le thé vert (3 à 4 tasses par jour) et le café (>4 tasses/jour): éviter la prise après 16h, à ne pas conseiller chez les personnes sensibles aux existants et/ou présentant des troubles du rythme cardiaque, du sommeil ou du transit

Les aliments riches en sélénium : noix du brésil, poisson, crustacés, champignons

Les aliments riches en vitamine E : huiles (noix, olive, colza), oléagineux

Le poisson au moins deux à trois fois par semaine maximun

Les produits à base de soja non fermenté (tofu, lait de soja, soja cru)

5. Conclusion

THESE SOUTENUE PAR : Caroline TEYRAS

TITRE: NUTRITION ET CANCER DE LA PROSTATE : QUELLE PREVENTION ET QUELS RISQUES ?

CONCLUSION :

De nombreux patients soucieux de leur état de santé sont amenés à prendre des compléments alimentaires ou à modifier leurs habitudes alimentaires sans savoir si cela a un bénéfice réel sur leur état de santé. Le pharmacien d'officine a un rôle clé à jouer dans la prévention du cancer de la prostate par la sensibilisation du patient au dépistage en l'orientant chez des professionnels de santé avisés (généralistes, urologues), par sa connaissance du médicament, les risques d'interactions médicamenteuses, le rappel au patient des règles hygiéno-diététiques et son conseil sur les aliments et nutriments bénéfiques ou néfastes pour ce cancer.

A ce jour, les facteurs de risque établis et non modifiables de cancer de la prostate sont l'âge, l'origine ethnique (africaine ou antillaise), géographique (Amérique, Australie, Nouvelle Zélande et Europe) et les antécédents familiaux de cancer de la prostate. La taille apparait également comme un facteur de risque probable d'augmentation du cancer de la prostate dans le rapport WCRF/AICR (2014).

Concernant les facteurs comportementaux, le niveau de preuve est qualifié de « non concluant » pour l'association entre cancer de la prostate et tabac, alcool, activité physique alors que l'obésité et l'adiposité abdominale apparaissent comme des facteurs probables d'augmentation du risque de cancer avancé de la prostate.

La consommation de légumes crucifères, de poisson, de produits à base de soja non fermenté, le thé et le café pourraient diminuer le risque de cancer de la prostate mais le niveau de significativité n'est pas suffisant pour reconnaître à ces aliments un niveau de preuve suffisant dans la prévention de ce cancer. Bien que l'obésité soit un facteur de risque de cancer de la prostate, la consommation élevée en matières grasses saturées n'augmente pas le risque de cancer de la prostate en revanche au stade avancé de la maladie, la consommation de viandes rouges et charcuteries pourraient être des facteurs délétères bien que les niveaux de preuves sont considérés comme « **non concluants** ». A contrario, l'augmentation du risque de cancer de la prostate associée à la consommation de produits laitiers totaux et du calcium provenant de ces derniers augmenterait la survenue de cancer de la prostate de façon significative à partir de 1500mg/jour de calcium soit 4 produits laitiers, de plus la mortalité par cancer de la prostate est augmentée à partir de seulement 400 mg de calcium par jour.

Plusieurs études rapportent un **effet protecteur du lycopène** lié à une consommation importante de tomates. Cependant son intérêt dans la réduction du risque de cancer de la prostate qualifié de probable dans le rapport WCRF/AICR (2007) a été réévalué en 2014 comme « **non concluant** ». Concernant le sélénium, de faibles concentrations plasmatiques en sélénium sont associées à une augmentation du risque de cancer de la prostate avec un niveau de preuve « **suggéré** ». **En revanche** la supplémentation en sélénium aurait un intérêt seulement chez les hommes déficients ou chez ceux avec un taux de PSA <4 ng/l, cependant le niveau de preuve est qualifié de « **non concluant** ». Des taux plasmatiques élevés en vitamine E sont bénéfiques chez les fumeurs, anciens fumeurs et au stade avancé de la maladie, ainsi le niveau de preuve de l'augmentation du risque de cancer de la prostate associée à une faible concentration d'alpha-tocophérol (vitamine E) dans le plasma reste « **suggéré** ». Toutefois le bénéfice des supplémentations pour élever le statut en vitamine E n'est pas prouvé.

Enfin, la majorité des études suggère une diminution du risque de cancer de la prostate pour une concentration plasmatique en vitamine D faible entre 45 à 70 nmol/l (18 ng/ml à 35 ng/ml) de ce fait le bénéfice de la supplémentation en vitamine D chez les hommes peut être discutée.

A ce jour seules des recommandations visant à prévenir **le surpoids, l'obésité et l'adiposité abdominale doivent être préconisées,** celle-ci passent par la promotion d'une **alimentation équilibrée et diversifiée** et de la pratique d'une **activité physique régulière**. Les supplémentations en vitamines et minéraux ne sont pas recommandées dans la prévention du cancer de la prostate.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 18/03/2016

LE DOYEN

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de la Pharmacie
Pr. Michel SEVE

Pr. Michel SEVE

LE PRESIDENT DE LA THESE

Monsieur Walid Rachidi

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Détection précoce du cancer de la prostate. 2013.

2. ANAMACaP. Qu'est-ce que la prostate? [Internet]. Disponible sur: http://www.anamacap.fr/index.php?id=69

3. Seisen T, Rouprêt M, Faix A, Droupy S. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. Prog En Urol. juin 2012;22, Supplement 1:S2‑6.

4. Moscovici J. Organogénèse des voies génitales mâles. Prog En Urol. 2001;11:708‑11.

5. De Vergie S. Vascularisation artérielle de la prostate [Internet]. 2013. Disponible sur: http://iconographie.sante.univ-nantes.fr/gestilab1/components/com_booklibrary/ebooks/DEVERGIES.pdf

6. Hermabessière J, Taillandier J. Physiologie de la prostate. EM-Consulte [Internet]. 1993. Disponible sur: http://www.em-consulte.com/article/22746/physiologie-de-la-prostate

7. Société canadienne du cancer. Cancer de la prostate, anatomie prostatique fonctionnelle [Internet]. Disponible sur: http://www.anamacap.fr/cancer-prostate-anatomie-prostatique-02.php

8. ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate [Internet]. 2003. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hbp_2003_recommandations.pdf

9. Briant P.E, Ruffion A. Traitements chirurgicaux de l 'hypertrophie bénigne de la prostate. Prog En Urol. 2009;19(4):274‑8.

10. Descazeaud A, Robert G, Delongchamps N., Cornu J. Bilan initial, suivi et traitement des troubles mictionnels en rapport avec hyperplasie bénigne de prostate : recommandations du CTMH de l'AFU. Prog En Urol. 2012;22(16):977‑88.

11. Descazeaud A. Traitement médical de l'hyperplasie bénigne de prostate. Prog En Urol. 2009;19(12):890‑2.

12. Bruyere F. La photovaporisation laser de la prostate. Prog Urol. 2011;21(11):808‑10.

13. Fondation ARC. Les cancers de la prostate [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.fondation-arc.org/Flips/brochure_prostate/LesCancersDeLaProstate.html

14. Institut National du Cancer. Les chiffres du cancer en France-Epidémiologie des cancers [Internet]. 2015. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers

15. Institut National du Cancer. Les cancers de la prostate-Classification [Internet]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Classification

16. Institut National du Cancer. Les traitements du cancer de la prostate, collection Guides patients Cancer info [Internet]. 2010. Disponible sur: http://www3.chu-rouen.fr/NR/rdonlyres/1A49EC94-378D-4F0B-8E64-6906112B1713/4766/Lestraitementsducancerdelaprostate.pdf

17. Institut National du Cancer. Traitements - Cancer de la prostate [Internet]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Traitements

18. American Institute for Cancer Research, World Cancer Research Fund. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective: a project of World Cancer Research Fund International. Washington, D.C: American Institute for Cancer Research; 2007. 517 p.

19. World Cancer Research Fund International, Continuous Update Project. The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Prostate Cancer [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.wcrf.org/sites/default/files/Prostate-Cancer-SLR-2014.pdf

20. World Cancer Research Fund International, Continuous Update Project, American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and prostate cancer [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.wcrf.org/sites/default/files/Prostate-Cancer-2014-Report.pdf

21. Institut National du Cancer. Incidence nationale du cancer de la prostate [Internet].Disponible sur: http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/21-incidence-france-cancer-prostate.html

22. Institut National du Cancer. Facteurs de risque - Cancer de la prostate [Internet]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Facteurs-de-risque

23. Globocan (IARC). Prostate Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, Section of Cancer Surveillance [Internet].Disponible sur: http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp

24. Zuccolo L, Harris R, Gunnell D, Oliver S, Lane JA, Davis M, et al. Height and Prostate Cancer Risk. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2008;17(9):2325‑36.

25. Batty GD, Barzi F, Woodward M, Jamrozik K, Woo J, Kim HC, et al. Adult height and cancer mortality in Asia: the Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2010;21(3):646‑54.

26. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol. 2012;4:1‑11.

27. Huncharek M, Haddock K, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. Am J Public Health. 2010;100(4):693‑701.

28. Systematic Literature Review Report. The associations between food, nutrition, physical activity and the risk of prostate cancer and underlying mechanisms [Internet]. 2005. p. 3097. Disponible sur: http://www.wcrf.org/sites/default/files/SLR_prostate.pdf

29. Watters JL, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Albanes D. Alcoholic beverages and prostate cancer in a prospective US cohort study. Am J Epidemiol. 2010;172(7):773‑80.

30. Platz EA, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E. Alcohol intake, drinking patterns, and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study. Am J Epidemiol. 2004;159(5):444‑53.

31. Liu Y, Hu F, Li D, Wang F, Zhu L, Chen W, et al. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2011;60(5):1029‑44.

32. Johnsen NF, Tjønneland A, Thomsen BLR, Christensen J, Loft S, Friedenreich C, et al. Physical activity and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. Int J Cancer. 2009;125(4):902‑8.

33. Orsini N, Bellocco R, Bottai M, Pagano M, Andersson S-O, Johansson J-E, et al. A prospective study of lifetime physical activity and prostate cancer incidence and mortality. Br J Cancer. 2009;101(11):1932‑8.

34. Giovannucci EL, Liu Y, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. Arch Intern Med. 2005;165(9):1005‑10.

35. Nilsen TIL, Romundstad PR, Vatten LJ. Recreational physical activity and risk of prostate cancer: A prospective population-based study in Norway (the HUNT study). Int J Cancer. 2006;119(12):2943‑7.

36. 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 Lond Engl. 2008;371(9612):569‑78.

37. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. Cancer Causes Control CCC. 2006;17(8):989‑1003.

38. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. Int J Cancer. 2001;91(3):421‑30.

39. Porter MP, Stanford JL. Obesity and the risk of prostate cancer. The Prostate. 2005;62(4):316‑21.

40. Gong Z, Neuhouser ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2006;15(10):1977‑83.

41. Rodriguez C, Freedland SJ, Deka A, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, et al. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2007;16(1):63‑9.

42. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. Eur Urol. 2013;63(5):800‑9.

43. Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. JAMA. 2007;298(19):2275‑80.

44. 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 ESMO. 2012;23(7):1665‑71.

45. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 2003;348(17):1625‑38.

46. Andersson SO, Wolk A, Bergström R, Adami HO, Engholm G, Englund A, et al. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. J Natl Cancer Inst. 1997;89(5):385‑9.

47. Wright ME, Chang S-C, Schatzkin A, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, et al. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. 2007;109(4):675‑84.

48. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. Cancer Prev Res Phila Pa. avr 2011; 4(4):486‑501.

49. Rowlands M-A, Gunnell D, Harris R, Vatten LJ, Holly JM, Martin RM. Circulating insulin-like growth factor (IGF) peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2009;124(10):2416‑29.

50. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and Prostate Cancer: Weighing the Evidence. Eur Urol. 2013;63(5):800‑9.

51. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. 2003; 35(11-12):694‑704.

52. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. Science. 1998; 279(5350):563‑6.

53. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2006;15(11):2056‑62.

54. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. Epidemiol Camb Mass. 2002;13(1):72‑9.

55. Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, Leitzmann MF, Willett WC, Platz EA. Gonorrhea, syphilis, clinical prostatitis, and the risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2006;15(11):2160‑6.

56. Huang W-Y, Hayes R, Pfeiffer R, Viscidi RP, Lee FK, Wang YF, et al. Sexually transmissible infections and prostate cancer risk. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2008;17(9):2374‑81.

57. Cheng I, Witte JS, Jacobsen SJ, Haque R, Quinn VP, Quesenberry CP, et al. Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: the California Men's Health Study. PloS One. 2010;5(1):e8736.

58. Sutcliffe S. Sexually transmitted infections and risk of prostate cancer: review of historical and emerging hypotheses. Future Oncol Lond Engl. 2010;6(8):1289‑311.

59. Stark JR, Judson G, Alderete JF, Mundodi V, Kucknoor AS, Giovannucci EL, et al. Prospective study of Trichomonas vaginalis infection and prostate cancer incidence and mortality: Physicians' Health Study. J Natl Cancer Inst. 2009;101(20):1406‑11.

60. Institut National du Cancer. Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données, collection État des lieux et des connaissances. 2015.

61. Tseng M, Breslow RA, Graubard BI, Ziegler RG. Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. Am J Clin Nutr. 2005;81(5):1147‑54.

62. Kesse E, Bertrais S, Astorg P, Jaouen A, Arnault N, Galan P, et al. Dairy products, calcium and phosphorus intake, and the risk of prostate cancer: results of the French prospective SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants) study. Br J Nutr.2006;95(3):539‑45.

63. Planetoscope - Statistiques : Consommation de viande par habitant dans le monde [Internet]. Disponible sur: http://www.planetoscope.com/agriculture-alimentation/579-consommation-de-viande-par-habitant-dans-le-monde.html

64. Kristal AR, Arnold KB, Neuhouser ML, Goodman P, Platz EA, Albanes D, et al. Diet, Supplement Use, and Prostate Cancer Risk: Results From the Prostate Cancer Prevention Trial. Am J Epidemiol. 2010;172(5):566‑77.

65. Richman EL, Kenfield SA, Chavarro JE, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC, et al. Fat intake after diagnosis and risk of lethal prostate cancer and all-cause mortality. JAMA Intern Med. 2013;173(14):1318‑26.

66. Pelser C, Mondul AM, Hollenbeck AR, Park Y. Dietary fat, fatty acids, and risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2013;22(4):697‑707.

67. Szymanski KM, Wheeler DC, Mucci LA. Fish consumption and prostate cancer risk: a review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2010;92(5):1223‑33.

68. Liu B, Mao Q, Cao M, Xie L. Cruciferous vegetables intake and risk of prostate cancer: a meta-analysis. Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc. 2012;19(2):134‑41.

69. Perabo FGE, Von Löw EC, Ellinger J, von Rücker A, Müller SC, Bastian PJ. Soy isoflavone genistein in prevention and treatment of prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2008;11(1):6‑12.

70. PDQ Cancer Complementary and Alternative Medicine Editorial Board. Prostate Cancer, Nutrition, and Dietary Supplements (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83261/

71. Messina M. Insights gained from 20 years of soy research. J Nutr. 2010;140(12):2289S ‑ 2295S.

72. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). Cancer Causes Control CCC. 1998;9(6):553‑7.

73. Yan L, Spitznagel EL. Soy consumption and prostate cancer risk in men: a revisit of a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2009;89(4):1155‑63.

74. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). Cancer Causes Control CCC. 1998;9(6):553‑7.

75. Li X-M, Li J, Tsuji I, Nakaya N, Nishino Y, Zhao X-J. Mass screening-based case-control study of diet and prostate cancer in Changchun, China. Asian J Androl. 2008;10(4):551‑60.

76. 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. 2014;113(5b):E119‑30.

77. Vance TM, Su J, Fontham ETH, Koo SI, Chun OK. Dietary antioxidants and prostate cancer: a review. Nutr Cancer. 2013;65(6):793‑801.

78. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti A. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. Cancer Res. 2006;66(2):1234‑40.

79. Kurahashi N, Sasazuki S, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S, JPHC Study Group. Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study. Am J Epidemiol. 2008;167(1):71‑7.

80. Jian L, Xie LP, Lee AH, Binns CW. Protective effect of green tea against prostate cancer: a case-control study in southeast China. Int J Cancer. 2004;108(1):130‑5.

81. Jain MG, Hislop GT, Howe GR, Burch JD, Ghadirian P. Alcohol and other beverage use and prostate cancer risk among Canadian men. Int J Cancer . 1998;78(6):707‑11.

82. Geybels MS, Neuhouser ML, Wright JL, Stott-Miller M, Stanford JL. Coffee and tea consumption in relation to prostate cancer prognosis. Cancer Causes Control CCC. 2013;24(11):1947‑54.

83. Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, Kenfield S, van Dam RM, Stampfer MJ, et al. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. J Natl Cancer Inst. 2011;103(11):876‑84.

84. Svartberg J, Midtby M, Bønaa KH, Sundsfjord J, Joakimsen RM, Jorde R. The associations of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromsø Study. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2003;149(2):145‑52.

85. DSM Nutritional Products Europe. NUTRI-FACT,Vitamine D [Internet].Disponible sur: http://www.nutri-facts.org/fra/vitamines/vitamine-d-calciferol/en-bref/

86. Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. Trends Endocrinol Metab TEM. 2003;14(9):423‑30.

87. Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2014;23(8):1494‑504.

88. Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, Lumme S, Jellum E, Hallmans G, et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. Int J Cancer. 2004;108(1):104‐8.

89. Mikhak B, Hunter DJ, Spiegelman D, Platz EA, Hollis BW, Giovannucci E. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and haplotypes, interactions with plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D, and prostate cancer risk. The Prostate. 2007;67(9):911‐23.

90. Xu Y, Shao X, Yao Y, Xu L, Chang L, Jiang Z, et al. Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: new findings from an updated meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140(9):1465‐77.

91. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. Nutr Cancer. 2008;60(4):421‐41.

92. Marshall DT, Savage SJ, Garrett-Mayer E, Keane TE, Hollis BW, Horst RL, et al. Vitamin D3 supplementation at 4000 international units per day for one year results in a decrease of positive cores at repeat biopsy in subjects with low-risk prostate cancer under active surveillance. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(7):2315‐24.

93. Willis MS, Wians FH. The role of nutrition in preventing prostate cancer: a review of the proposed mechanism of action of various dietary substances. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 2003;330(1-2):57‐83.

94. Block G. Vitamin C and cancer prevention: the epidemiologic evidence. Am J Clin Nutr. 1991;53(1 Suppl):270S‐282S.

95. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA. 2009;301(1):52‐62.

96. Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, Chatterjee N, Subar AF, Dixon LB, et al. Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst. 2006;98(4):245‐54.

97. Schuurman AG, Goldbohm RA, Brants HAM, van den Brandt PA. A prospective cohort study on intake of retinol, vitamins C and E, and carotenoids and prostate cancer risk (Netherlands). Cancer Causes Control CCC. 2002;13(6):573‐82.

98. Bidoli E, Talamini R, Zucchetto A, Bosetti C, Negri E, Lenardon O, et al. Dietary vitamins E and C and prostate cancer risk. Acta Oncol Stockh Swed. 2009;48(6):890‐4.

99. Deneo-Pellegrini H, De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M. Foods, nutrients and prostate cancer: a case-control study in Uruguay. Br J Cancer. 1999;80(3-4):591‐7.

100. McCann SE, Ambrosone CB, Moysich KB, Brasure J, Marshall JR, Freudenheim JL, et al. Intakes of selected nutrients, foods, and phytochemicals and prostate cancer risk in western New York. Nutr Cancer. 2005;53(1):33‐41.

101. DMS nutrition products europe. NUTRI-FACTS, zinc [Internet]. Disponible sur: http://www.nutri-facts.org/fra/oligoelements/zinc/en-bref/

102. Christudoss P, Selvakumar R, Fleming JJ, Gopalakrishnan G. Zinc status of patients with benign prostatic hyperplasia and prostate carcinoma. Indian J Urol IJU J Urol Soc India. 2011;27(1):14‑8.

103. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. Arch Biochem Biophys. 1989;274(2):532‑8.

104. Mordente A, Guantario B, Meucci E, Silvestrini A, Lombardi E, Martorana GE, et al. Lycopene and cardiovascular diseases: an update. Curr Med Chem. 2011;18(8):1146‑63.

105. Bernier V, Lavoie D. Consultations en nutrition. Le lycopène: un antioxydant très puissant. Le clinicien. 2001;49‑56.

106. Etminan M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.2004;13(3):340‑5.

107. Zu K, Mucci L, Rosner BA, Clinton SK, Loda M, Stampfer MJ, et al. Dietary Lycopene, Angiogenesis, and Prostate Cancer: A Prospective Study in the Prostate-Specific Antigen Era. JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]. 2014 ;106(2). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3952200/

108. Chen J, Song Y, Zhang L. Lycopene/tomato consumption and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2013;59(3):213‑23.

109. Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, Chatterjee N, Leitzmann MF, Dixon LB, et al. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.2006;15(1):92‑8.

110. Talvas J, Caris-Veyrat C, Guy L, Rambeau M, Lyan B, Minet-Quinard R, et al. Differential effects of lycopene consumed in tomato paste and lycopene in the form of a purified extract on target genes of cancer prostatic cells. Am J Clin Nutr. 2010;91(6):1716‑24.

111. Kim H-S, Bowen P, Chen L, Duncan C, Ghosh L, Sharifi R, et al. Effects of tomato sauce consumption on apoptotic cell death in prostate benign hyperplasia and carcinoma. Nutr Cancer. 2003;47(1):40‑7.

112. Mariani S, Lionetto L, Cavallari M, Tubaro A, Rasio D, De Nunzio C, et al. Low Prostate Concentration of Lycopene Is Associated with Development of Prostate Cancer in Patients with High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. Int J Mol Sci.2014;15(1):1433‑40.

113. Haseen F, Cantwell MM, O'Sullivan JM, Murray LJ. Is there a benefit from lycopene supplementation in men with prostate cancer? A systematic review. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2009;12(4):325‑32.

114. DSM Nutritional Products Europe. NUTRI-FACTS, Bêta-carotène [Internet]. Disponible sur: http://www.nutri-facts.org/fra/carotenoides/beta-carotene/en-bref/

115. Le Bêta-carotène, ami ou ennemi ? [Internet].2012.Disponible sur: http://www.biolineaires.com/articles/complements-alimentaires/934-le-beta-carotene-ami-ou-ennemi.html#.VmRJ-b8gxi0

116. Siler U, Barella L, Spitzer V, Schnorr J, Lein M, Goralczyk R, et al. Lycopene and vitamin E interfere with autocrine/paracrine loops in the Dunning prostate cancer model. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. 2004;18(9):1019‑21.

117. Weinstein SJ, Peters U, Ahn J, Friesen MD, Riboli E, Hayes RB, et al. Serum α-tocopherol and γ-tocopherol concentrations and prostate cancer risk in the PLCO Screening Trial: a nested case-control study. PloS One. 2012;7(7):e40204.

118. Virtamo J, Taylor PR, Kontto J, Männistö S, Utriainen M, Weinstein SJ, et al. Effects of α-Tocopherol and β-Carotene Supplementation on Cancer Incidence and Mortality: 18-Year Post-Intervention Follow-Up of the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Study. Int J Cancer. 2014;135(1):178‑85.

119. Weinstein SJ, Wright ME, Lawson KA, Snyder K, Männistö S, Taylor PR, et al. Serum and dietary vitamin E in relation to prostate cancer risk. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.2007;16(6):1253‑9.

120. Le sélénium: un complément alimentaire idéal [Internet]. Disponible sur: http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=selenium_ps

121. Combs GF, Gray WP. Chemopreventive agents: selenium. Pharmacol Ther. 1998;79(3):179‑92.

122. Shamberger RJ, Frost DV. Possible protective effect of selenium against human cancer. Can Med Assoc J.1969;100(14):682.

123. Shamberger RJ, Willis CE. Selenium distribution and human cancer mortality. CRC Crit Rev Clin Lab Sci.1971;2(2):211‑21.

124. Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update. Br J Nutr. 2004;91(1):11‑28.

125. Schrauzer GN. Anticarcinogenic effects of selenium. Cell Mol Life Sci CMLS. 2000;57(13-14):1864‑73.

126. Institute of Medicine (U.S.). Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids: a report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, D.C: National Academy Press; 2000. 506 p.

127. Levander OA, Morris VC. Dietary selenium levels needed to maintain balance in North American adults consuming self-selected diets. Am J Clin Nutr.1984;39(5):809‑15.

128. Hurst R, Hooper L, Norat T, Lau R, Aune D, Greenwood DC, et al. Selenium and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012;96(1):111‑22.

129. Chiang EC, Shen S, Kengeri SS, Xu H, Combs GF, Morris JS, et al. Defining the Optimal Selenium Dose for Prostate Cancer Risk Reduction: Insights from the U-Shaped Relationship between Selenium Status, DNA Damage, and Apoptosis. Dose-Response Publ Int Hormesis Soc. 2009;8(3):285‑300.

130. Combs GF. Impact of selenium and cancer-prevention findings on the nutrition-health paradigm. Nutr Cancer. 2001;40(1):6‑11.

131. Rayman MP. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. Proc Nutr Soc. 2005;64(4):527‑42.

132. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA J Am Med Assoc. 2009;301(1):39‑51.

133. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. BJU Int. 2003;91(7):608‑12.

134. Reid ME, Stratton MS, Lillico AJ, Fakih M, Natarajan R, Clark LC, et al. A report of high-dose selenium supplementation: response and toxicities. J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS. 2004;18(1):69‑74.

135. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;147(4):217‑23.

136. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. Diabetes Care. 2007;30(4):829‑34.

137. Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Vinceti M, Zeegers MPA, Horneber M. Selenium for preventing cancer. Cochrane Database Syst Rev Online. 2011;(5):CD005195.

138. Nicastro HL, Dunn BK. Selenium and prostate cancer prevention: insights from the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). 2013;5(4):1122‑48.

139. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA. 2009;301(1):52‑62.

140. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA. 1996;276(24):1957‑63.

141. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, et al. Vitamin e and the risk of prostate cancer: The selenium and vitamin e cancer prevention trial (select). JAMA. 2011;306(14):1549‑56.

142. Meyer F, Galan P, Douville P, Bairati I, Kegle P, Bertrais S, et al. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial. Int J Cancer J Int Cancer. 2005;116(2):182‑6.

143. ProstaSécurA, prostate-troubles urinaires [Internet]. Disponible sur: http://prostasecura.com/decouvrez-prostasecura/comment-fonctionne-prostasecura/

Annexes

Annexe n°1 : Tableau 10 : résumé de la méthodologie concernant le nombre et le type d'études utilisés dans les rapports WCRF /AICR, CUP et d'autres études présentées dans ce manuscrit pour le cancer de prostate selon les facteurs comportementaux, le type d'aliment, nutriment, et vitamines.

	SLR 2005	CUP 2014	Autres études
Tabac	-	-	Huncharek et al (2010) N=24 études prospectives n=21579
Alcool	1 verre/jour N=10 n=4471	1 verre/jour N=25 n=36942	Watters (2010) (incluse dans le CUP) n=17227 S= 7 ans Platz (2004) HPFS n= 2479 T=47843 (1986–1998)
Activité physique		Niveaux d'activité professionnelle élevés vs faibles N=13	Liu Y et al (2011) N= 19 (cohortes) + 24 (cas-témoins) n=88294 Johnsen (2009) EPIC T=127923 N=2458 Age: 20-97 ans S moyen: 8,5 ans Orsini (2009) T=45887 n=2735 âge: 45-79 ans
Obésité		5kg/m² Stade avancé : N=23	Cao Y (2011) N= 6 cohortes (6817 morts CP) + 6 cas-témoins

		Stade mortel : N=12	(n=18203, (923 morts CP)) + 16 (n=26479)
Diabète			Kasper JS (2006) N=19 n=20373
Maladies sexuellement transmissibles			Cheng et al (2010) T=68675 n=1658
Produits laitiers totaux	1 portion/jour (170g) N=8 (6 cohortes, 2 cas-témoins) n=7367	400 g/jour N=15 n=38107 stade localisé: N=8 n=16749 stade avancé: N=10 n=4465 Stade mortel : N=5 n=898	SU.VI.MAX Kesse 2006 (incluse dans la méta-analyse CUP) T=2776 hommes n=69 âge : 45 à 60 ans S moyen= 7,7 ans
Lait	1 portion/jour (244g) N=8 n=1469	200g/jour N=14 n=11151 <u>stades :</u> Localisé: N=4 n=4092 Avancé: N=4 n=1072 Mortel: N=2 n=253	
Lait entier	1 portion/jour (244g) N=5 n=1256	200g/jour N=8 n=19664 stades : localisé: N=4 n=14401 avancé: N=4 n=2649 mortel: N=2 n=483	
Lait à faible teneur en matières grasses	Pas de méta-analyse dose-effet	200g/jour N=6 n=19430 stade localisé : N=4	

		n=14401	
Fromage	1 portion/jour (43g) N=5 n=1514	50g/jour N=11 n=22950	
Yaourts	Pas de méta-analyse dose-effet	100g/jour N=6 n=18282	
Calcium total		400mg/jour N=9 n=33196 stade localisé: N=6 n=2860 stade avancé: N=7 n=16343 stade mortel: N=2 n=490	
Calcium alimentaire	1000mg/jour N=8 n=7288	N=15 n=38749 stade localisé: N=8 n= 9048 stade avancé: N=10 n=3999	
Supplémentation en calcium	-	400mg/jour N=4 n=19412 stade localisé: N=4 n=14824 stade avancé: N=5 n=3605 Stade mortel: N=2 n=490	
Calcium provenant des produits laitiers	-	400mg/jour N=6 n= 10493	
Calcium provenant d'autres sources	-	400mg/jour N=4 n=13107	
Charcuteries	60g/semaine N=4 n=1867	50g/jour N=11 n=25963	
Viandes rouges	1 portion/semaine N=7 N=5236	100g/jour N=10 cohortes n=25806	Sinha (2009) n=10313, S=9 ans Agalliu (2011) n=661, S=7,7 ans

Matières grasses		10g/jour N=9 n=6063	Kristal (2010) n=1703, S=9 ans Richman (2013) HPFS T=51529 n=4577 âge : 40 à 75 ans
Acides gras saturés		10g/jour N=9 n=4887 AE:5% N=4 n=30698	Pelser (2013) AE: 13.3%vs 5.8% Stade avancé : n=2930 Stade mortel : n=725 S=9 ans
Acides gras mono-insaturés	10g/jour N=3 n=993	10g/jour N=7 N=4384	
Acides gras poly-insaturés		10g/jour N=7 n=4766	
Poisson	1 portion/semaine N=9 n=4745	25g/jour N=13 n=14028	Szymanski KM (2010) N=24 12 cohortes n=13924 12 cas témoins n=5777
Fruits	1 portion/jour (80g) N=9 n=2343 stade avancé: N=1	100g/jour N=16 n=26671 stade localisé: N=1 stade avancé: N=6	
Légumes	1 portion/jour (80g) N=6 N=2372	100g/jour N=13 n=26433 stade localisé: N=1 stade avancé: N=6	
Crucifères	1 portion/semaine (80g) N=3 n=60 stade avancé N=1	50g/jour N=8 n=11124 stade localisé: N=3 stade avancé: N=5	Liu et al (2012) N=13 (6 cohortes, 7 cas témoins)
Soja	Absence de méta-analyse dose-réponse	Absence de méta-analyse dose-réponse	Lin Yan et Edward L Spitznagel (2009) N=15 (6 cohortes, 9 cas-témoins) Van Die et al (2014)

			N=8 essais contrôlés Jacobsen (1998) étude prospective T=12395 n=225
Thé vert	Absence de méta-analyse dose-réponse	1 tasse/jour N=5 n=1161	Bettuzzi et al (2006) 60 participants, n=10 600mg/catéchines thé vert Age: 45-75 ans Kurahashi et al (2007) 49,920 participants n=404 âge : 40-69 ans Jian et al (2003) T=274 n=130 Jain et al (1998) n=617 1253 participants âge moyen: 69,8 ans
Café	1 tasse/jour N=6 n=1157	1 tasse/jour N=12 n=9841	Geybels (2013) USA n=140 participants (630) 35-74 ans Suivi moyen 6.4 ans HPFS 40-75 ans n=5035 participants (47911)
Vitamine D	10 mcg/l N=8 n=1581	30 nmol/l N=17 n=7802 stade localisé: N=5 Stade avancé: N=6	Kristal (2014) SELECT n=1731 témoins=3203 n=502 (Gleason 7-10) Tuohimaa (2004) n=622 témoins=1451 Xu et al (2014) N=21 publications n= 11,941 cas

			témoins=13870
Vitamine C	40 mg/jour (origine alimentaire) N=5 n=1260	40 mg (origine alimentaire) N=7 n=8484	Gaziano et al (2009) PHSII Etude de supplémentation 500mg >50 ans n=1008 S= 8 ans
Bêtacarotène	700 µg/jour N=6 n=2101	700 µg/jour N=10 n=12219	Etude CARET 18314 participants 30mg S=5 ans Etude PHS 22071 participants 50 mg Etude ATBC 29133 participants 20 mg S= 6-8 ans
Lycopène	5 mg/jour N=3 n=3204	5mg/jour N=7 n=14279	Cf tableau 4
Vitamine E	100 UI/jour (supplémentation) N=3 n=6385 Alpha-tocophérol 1 mg/l de sérum N=7 n=1482	10 mg/jour (alimentaire) N=5 n=11112 100 IU/jour (supplémentation) N=7 n=21862 Stade localisé N=2 Stade avancé N=5 Alpha-tocophérol 1 mg/l de sérum N=9 n=4989 stade avancé: N=4	SELECT, ATBC, PHS II (cf tableau 8) Etude PLCO Weinstein et al (2012) 50IU/jour n=680 (267: stade agressif= stade 3 et 4, présence de métastases, Gleason >7)) T=824 Age (55-74 ans) S ≈8 ans
Sélénium	-	-	Cf. tableau8 Hurst et al (2012) N=12 13254 participants n=5007

			sélénium et CP N=8 Plasma/sérum sélénium total et CP N=9 Stade avancé N=6 Concentration dans les ongles de pieds : N=3 WCRF /AICR 2007 N=3 études de cohortes

AE= apports énergétiques, N =nombre d'études, n= nombre de cas, CP= cancer de la prostate, S= suivi, T= total

Annexe n°2 : Score IPSS source : ANAES(8)

Nom : ..... Prénom : ..... Date : .....

IPSS : International Prostate Score Symptom							
	Jamais	Environ 1 fois sur 5	Environ 1 fois sur 3	Environ 1 fois sur 2	Environ 2 fois sur 3	Presque toujours	
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée après avoir uriné ?	0	1	2	3	4	5	☐
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu besoin d'uriner moins de 2 heures après avoir fini d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	☐
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu une interruption du jet d'urine c'est à dire démarrage de la miction puis arrêt puis redémarrage ?	0	1	2	3	4	5	☐
Au cours du dernier mois, après avoir ressenti le besoin d'uriner, avec quelle fréquence avez vous eu des difficultés à vous retenir d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	☐
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu une diminution de la taille ou de la force du jet d'urine ?	0	1	2	3	4	5	☐
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous dû forcer ou pousser pour commencer à uriner ?	0	1	2	3	4	5	☐
	Jamais	1 fois	2 fois	3 fois	4 fois	5 fois	
Au cours du dernier mois écoulé, combien de fois par nuit, en moyenne, vous êtes-vous levé pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif le matin ?	0	1	2	3	4	5	☐

- 0 – 7 = léger
- 8 – 19 = modéré
- 20 – 35 = sévère

Total = IPSS : ☐

Évaluation de la qualité de vie liée aux symptômes urinaires							
	Très satisfait	Satisfait	Plutôt satisfait	Partagé (ni satisfait, ni ennuyé)	Plutôt ennuyé	Ennuyé	Très ennuyé
Si vous deviez vivre le restant de votre vie avec cette manière d'uriner, diriez-vous que vous en seriez :	0	1	2	3	4	5	6

Annexe 3 : Tableau récapitulatif WCRF/ AICR (2007)(18)

FOOD, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY, AND CANCER OF THE PROSTATE

In the judgement of the Panel, the factors listed below modify the risk of cancer of the prostate. Judgements are graded according to the strength of the evidence.

	DECREASES RISK	INCREASES RISK
Convincing		
Probable	**Foods containing lycopene**[1,2] **Foods containing selenium**[1] **Selenium**[3]	**Diets high in calcium**[4,5]
Limited — suggestive	Pulses (legumes)[6] Foods containing vitamin E[1] Alpha-tocopherol[7]	Processed meat[8] Milk and dairy products[5]
Limited — no conclusion	Cereals (grains) and their products; dietary fibre; potatoes; non-starchy vegetables; fruits; meat; poultry; fish; eggs; total fat; plant oils; sugar (sucrose); sugary foods and drinks; coffee; tea; alcohol; carbohydrate; protein; vitamin A; retinol; thiamin; riboflavin; niacin; vitamin C; vitamin D; gamma-tocopherol; vitamin supplements; multivitamins; iron; phosphorus; zinc; other carotenoids; physical activity; energy expenditure; vegetarian diets; Seventh-day Adventist diets; body fatness; abdominal fatness; birth weight; energy intake	
Substantial effect on risk unlikely	Beta-carotene[1,9]	

1 Includes both foods naturally containing the constituent and foods which have the constituent added (see chapter 3.5.3).
2 Mostly contained in tomatoes and tomato products. Also fruits such as grapefruit, watermelon, guava, and apricot.
3 The evidence is derived from studies using supplements at a dose of 200 µg/day. Selenium is toxic at high doses.
4 Includes diets that naturally contain calcium and that contain foods fortified with calcium. See box 4.10.1.
5 Effect only apparent at high calcium intakes (around 1.5 g/day or more). Evidence for milk and dairy products (but not calcium) was derived only from countries with populations that have high calcium and dairy consumption.
6 Including soya and soya products.
7 The evidence is derived from studies using supplements at a dose of 50 mg/day.
8 The term "processed meat" refers to meats preserved by smoking, curing, or salting, or addition of chemical preservatives.
9 The evidence is derived from studies using supplements at doses of 20, 30, and 50 mg/day.

For an explanation of all the terms used in the matrix, please see chapter 3.5.1, the text of this section, and the glossary.

Annexe 4 : Tableau récapitulatif du WCRF/AICR (2014) (20)

DIET, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND PROSTATE CANCER

		DECREASES RISK	INCREASES RISK
STRONG EVIDENCE	Convincing		
	Probable		Body fatness (advanced prostate cancer)[1,2] Adult attained height[3]
LIMITED EVIDENCE	Limited-suggestive		Dairy products Diets high in calcium Low plasma alpha-tocopherol concentrations Low plasma selenium concentrations
	Limited-no conclusion	Cereals (grains) and their products, dietary fibre, potatoes, non-starchy vegetables, fruits, pulses (legumes), processed meat, red meat, poultry, fish, eggs, total fat, saturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, plant oils, sugar (sucrose), sugary foods and drinks, coffee, tea, alcoholic drinks, carbohydrate, protein, vitamin A, retinol, alpha carotene, lycopene, folate, thiamin, riboflavin, niacin, vitamin C, vitamin D, vitamin E supplements, gamma-tocopherol, multivitamins, selenium supplements, iron, phosphorus, calcium supplements, zinc, physical activity, energy expenditure, vegetarian diets, Seventh-day Adventist diets, individual dietary patterns, body fatness (non-advanced prostate cancer), birth weight, energy intake	
STRONG EVIDENCE	Substantial effect on risk unlikely	Beta-carotene[4,5]	

1. Body fatness is marked by body mass index (BMI), waist circumference and waist-hip ratio. The effect was observed in advanced prostate cancer only.
2. Advanced in this report includes advanced, high grade, and fatal prostate cancers (see section 5.2).
3. Adult attained height is unlikely to directly influence the risk of cancer. It is a marker for genetic, environmental, hormonal, and also nutritional factors affecting growth during the period from preconception to completion of linear growth.
4. Includes both foods naturally containing the constituent and foods which have the constituent added.
5. The evidence includes studies using supplements at doses of 20, 30, and 50 mg/day.

Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes.



Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

TEYRAS CAROLINE

NUTRITION ET CANCER DE LA PROSTATE: QUELLE PREVENTION ET QUELS RISQUES ?

Résumé : Les modifications des habitudes de vie et alimentaires sont un enjeu prioritaire en santé publique dans la prévention du cancer de la prostate car il est de loin le plus fréquent des cancers en France chez l'homme. En 2012, son incidence était de 56 800 nouveaux cas et le nombre de décès par an en France était de 8900. De causes multifactorielles, les facteurs comportementaux et alimentaires sur lesquels il est possible d'agir ont un rôle majeur à jouer dans le développement du cancer de la prostate comme le suggèrent les disparités géographiques de son incidence et de sa mortalité dans le monde. L'analyse bibliographique présentée dans ce manuscrit a été établie à partir des conclusions du rapport WCRF/ AICR (2007), et le rapport actualisé CUP (2014). Elle fait le point sur les aliments, vitamines et oligoéléments protecteurs et ceux à risque de cancer de la prostate. Bien que d'autres études doivent encore confirmer l'état des connaissances et renforcer le niveau de preuve sur les relations entre cancer de la prostate et nutrition, les experts reconnaissent des effets protecteurs au lycopène, à la consommation de produits à base de soja non fermenté ainsi que les suppléments à base d'isoflavones, les légumes crucifères et les boissons comme le thé et le café. En revanche, de faibles concentrations en sélénium et en alpha-tocophérol (vitamine E) dans le plasma sont associées à une augmentation du risque de cancer de la prostate. A l'inverse parmi les facteurs d'augmentation de risques modulables, la surcharge pondérale (IMC et tour de taille), la consommation de produits laitiers et de calcium issus de ces produits sont des facteurs de risque de cancer de la prostate.

LES MOTS CLES : cancer, prostate, nutrition, prévention

ADRESSE : *[Données personnelles retirées de la version diffusée]*

FILIERE : Officine