

Le risque de cancer de la prostate et l'alimentation, l'activité physique de loisir et le tabagisme

Gerarda Ann Darlington, Nancy Kreiger, Nancy Lightfoot, James Purdham et Andrea Sass-Kortsak

Résumé

Les liens entre le cancer de la prostate et l'alimentation, l'activité physique et le tabagisme ont été évalués à la lumière de données tirées d'une étude cas/témoins en population. L'étude a été réalisée auprès de résidents du nord-est de l'Ontario. Les cas ont été repérés à l'aide du Registre des cas de cancer de l'Ontario chez des sujets ayant reçu un diagnostic entre 1995 et 1998 à l'âge de 50 à 84 ans ($N = 752$). Les témoins de sexe masculin ont été choisis à partir d'inscriptions téléphoniques et ont été appariés pour la fréquence à des cas en fonction de l'âge ($N = 1\ 613$). Les antécédents liés à l'alimentation, à l'activité physique et au tabagisme ont fait l'objet d'analyses de régression logistique à titre de facteurs de risque possibles. Une association positive significative a été observée entre la consommation de tomates et le risque de cancer de la prostate chez les sujets classés dans les quartiles les plus élevés par rapport aux quartiles les plus faibles ($RC = 1,6$; IC à 95 % : 1,2-2,0). Des associations ont été constatées dans le cas du jus de tomates ou de légumes et du ketchup ($RC = 1,5$; IC à 95 % : 1,2-1,9; $RC = 1,2$; IC à 95 % : 1,0-1,5, respectivement). Le risque de cancer de la prostate n'a été associé à aucune autre variable liée à l'alimentation ni au tabagisme. L'activité physique intense chez les hommes du début de la cinquantaine a été rattachée à une réduction du risque ($RC = 0,8$; IC à 95 % : 0,6-0,9). Si l'association avec l'activité physique de loisir rejoignait les résultats d'études antérieures, tel n'était pas le cas de l'association avec les produits à base de tomates.

Mots clés : étude cas/témoins, alimentation, activité physique, cancer de la prostate, tabagisme

Introduction

Le cancer de la prostate est la forme de cancer la plus répandue dans la population masculine nord-américaine. On prévoit que 20 700 hommes recevront un diagnostic de cancer de la prostate au Canada en 2006^{1,2}. Les possibles facteurs de risque de cette forme de cancer ont fait l'objet de nombreuses études, mais les seuls qui sont établis actuellement sont l'âge, les antécédents familiaux de cancer de la prostate et la race³. Les conclusions des études publiées concernant le rôle

joué par l'alimentation, l'activité physique et le tabagisme ne se rejoignent pas⁴⁻¹⁵. La présente étude vise à apporter un complément d'information sur l'incidence possible de l'alimentation, du tabagisme et de l'activité physique sur le risque de cancer de la prostate. Les résultats exposés ici proviennent d'une vaste étude cas/témoins réalisée auprès d'une population masculine du nord-est de l'Ontario qui visait au départ à faire la lumière sur le lien entre les facteurs de risque professionnels et le risque de cancer de la prostate. Des éléments d'information sur l'alimentation,

l'activité physique et le tabagisme ont aussi été recueillis, et les résultats relatifs à ces variables sont présentés ici.

En ce qui a trait à l'alimentation, certaines études ont laissé entendre que les gras alimentaires et la consommation de viandes pouvaient être des facteurs de risque⁴. Des études écologiques font apparaître une association positive entre la consommation de viandes et de gras, d'une part, et l'incidence du cancer de la prostate et la mortalité attribuable à cette maladie, d'autre part, mais les données probantes qui ressortent de plusieurs études cas/témoins et études de cohortes sont équivoques⁴. L'idée suggérée d'un lien entre la consommation d'alcool et le cancer de la prostate ne ressort pas non plus de manière constante dans les diverses études¹¹. On pense qu'il existe une association inverse entre la consommation de thé et le risque de cancer de la prostate, mais peu d'études épidémiologiques ont été menées sur le sujet; certaines d'entre elles mettent en évidence un tel lien, d'autres ne font ressortir aucune association¹⁰. La possible relation inverse établie avec la consommation de poisson n'est généralement pas significative⁶. On pense aussi qu'il existe une relation inverse avec la consommation de fruits et de légumes. Certaines études épidémiologiques mettent en relief un tel lien; d'autres ne font apparaître aucun lien⁹. L'accent est mis sur les tomates et les produits à base de tomates depuis que les études associent de manière plus constante une diminution du risque à une forte consommation de

Coordonnées des auteurs

Gerarda Ann Darlington, Department of Mathematics and Statistics, Université de Guelph, Guelph (Ontario) Canada

Nancy Kreiger, Division of Preventive Oncology, Cancer Care Ontario; Department of Nutritional Sciences, Department of Public Health Sciences, Université de Toronto, Toronto, Canada

James Purdham, Andrea Sass-Kortsak, Department of Public Health Sciences, Université de Toronto, Toronto, Canada

Nancy Lightfoot, Programme régional de cancérologie, Hôpital régional de Sudbury; École de médecine du Nord de l'Ontario, Sudbury (Ontario) Canada

Correspondance : Gerarda Darlington, Department of Mathematics and Statistics, Université de Guelph, Guelph (Ontario) Canada N1G 2W1; télécopieur : (519) 837-0221; courriel : gdarling@uoguelph.ca

tomates, surtout de produits transformés à base de tomates⁹. Comme les résultats des études épidémiologiques visant à évaluer l'association entre l'alimentation et le cancer de la prostate varient d'une étude à l'autre, les résultats de la vaste étude cas/témoins en population présentés ici sont importants dans la mesure où ils permettent de recueillir des données probantes en faveur ou à l'encontre de l'existence de certains facteurs de risque nutritionnels.

Le tabagisme représente un important facteur de risque de nombreuses formes de cancer, mais le lien entre le tabagisme et le risque de cancer de la prostate n'a pas été mis en évidence de manière systématique¹⁵. L'absence de distinction entre les fumeurs et les ex-fumeurs pourrait expliquer l'absence de lien constatée dans certaines études¹⁵. Les données de notre étude visent à mieux faire la lumière sur le rôle du tabagisme.

Une recension publiée de la littérature fait ressortir une possible relation inverse entre l'activité physique et le risque de cancer de la prostate, mais les études pèchent généralement par l'absence de prise en compte de l'effet de facteurs de confusion importants¹⁴. L'effet de ces facteurs est cependant pris en considération dans les résultats présentés ici.

Matériel et méthodologie

L'approbation éthique nécessaire à la réalisation de cette étude a été obtenue du Laurentian Hospital Research Ethics Board de Sudbury, en Ontario, au Canada.

Les cas étaient des hommes âgés de 50 à 84 ans ayant reçu un diagnostic de tumeur maligne primitive de la prostate (CIM9-185)¹⁶ confirmé par un examen histologique entre janvier 1995 et décembre 1998. Ils ont été repérés à l'aide du Registre des cas de cancer de l'Ontario (RCO) comme résidents du nord-est de l'Ontario. Le RCO rend compte de plus de 95 % des cas¹⁷. Le consentement du médecin mentionné dans le rapport d'anatomopathologie a été obtenu avant

que les cas ne soient invités à prendre part à l'étude. Les médecins consentants ont aussi fourni les coordonnées des patients. Les cas ont reçu une lettre décrivant l'étude et ont été contactés par téléphone environ dix jours après l'envoi de la lettre. Les cas ont été recrutés s'ils possédaient un téléphone résidentiel et étaient en vie au moment où l'intervieweur les a contactés. Les hommes âgés de 45 à 49 ans (N = 8) qui avaient fait partie de la première collecte de données¹⁸ ont été exclus, l'idée étant de tenir compte des variables liées à l'activité physique tributaires de l'âge et d'exclure les hommes dont le cancer de la prostate d'apparition précoce pourrait avoir une explication essentiellement génétique¹⁹. On ne possédait pas de données sur le stade d'évolution ni sur le grade des tumeurs de la prostate, pas plus que sur le dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique (APS).

Les témoins ont été choisis au hasard dans la population du nord-est de l'Ontario, à partir d'inscriptions téléphoniques résidentielles, et ont été appariés pour la fréquence aux cas dans une proportion de 2 pour 1 selon des groupes d'âge de cinq ans. Nous avons tenté de joindre les témoins par téléphone une fois par semaine, pendant cinq semaines consécutives, suivies d'une période d'attente de six semaines, au terme de laquelle nous avons tenté de nouveau d'établir le contact pendant cinq autres semaines. En cas d'échec, aucune autre démarche téléphonique n'a été tentée.

Un questionnaire adressé par la poste aux cas et aux témoins consentants a servi à recueillir des éléments d'information sur les antécédents en matière d'alimentation, de tabagisme et d'activité physique de loisir. Dans un premier temps, les données ont été recueillies au moyen d'entrevues téléphoniques, mais au bout de onze mois, les sujets ont eu le choix de répondre au questionnaire par téléphone ou par la poste. Cette décision tient à la proportion élevée de participants ayant refusé de répondre au questionnaire téléphonique au début et à la préférence, exprimée par les participants, pour les questionnaires à remplir soi-même et à renvoyer par la

poste. Avant ce changement de méthode de collecte de données, nous avons déterminé, à l'aide d'une petite étude pilote, que l'une ou l'autre des méthodes permettait de recueillir la même somme d'éléments de réponse.

Les questions concernant l'alimentation et l'activité physique de loisir ont été tirées de l'étude sur le Système national de surveillance accrue du cancer au Canada¹⁹. Le questionnaire comprenait aussi des questions sur les caractéristiques socio-démographiques, la condition physique et la santé, les antécédents familiaux de cancer de la prostate et, essentiellement, sur les antécédents professionnels. Les répondants ont fait l'objet d'un suivi téléphonique lorsque nous avons jugé nécessaire de clarifier les réponses. Nous avons tenté de joindre les non-répondants par téléphone environ toutes les deux semaines, jusqu'à concurrence de trois essais.

La partie du questionnaire consacrée à l'alimentation avait, dans un premier temps, été conçue pour l'étude sur le Système national de surveillance accrue du cancer au Canada au moyen de deux instruments validés principaux : une version abrégée du questionnaire Block et le questionnaire utilisé dans le cadre de la *Nurses Health Study*¹⁹. Les variables relatives à l'alimentation, visant à mesurer la consommation hebdomadaire de 71 aliments, deux ans avant que le questionnaire ne soit rempli, étaient fondées sur la fréquence signalée de consommation de portions habituelles déterminées. Les fréquences de consommation de portions habituelles proposées dans le questionnaire étaient les suivantes : jamais ou moins d'une fois par mois; 1 à 3 fois par mois; 1 fois par semaine; 2 à 4 fois par semaine; 5 ou 6 fois par semaine; 1 fois par jour; 2 ou 3 fois par jour; 4 ou 5 fois par jour et 6 fois par jour ou plus. Les portions habituelles étaient indiquées en unités tant impériales que métriques, selon le cas. On a estimé l'apport calorique et l'apport en gras en additionnant respectivement la valeur hebdomadaire en kilojoules (kJ) et en grammes de gras de chaque aliment

mentionné dans le questionnaire. Les quartiles de l'apport ont été définis en fonction de la distribution observée chez les témoins, sauf dans le cas du tofu, où la variable a été définie selon que l'aliment n'avait jamais ou avait déjà été consommé, étant donné que ce type d'aliment était généralement peu consommé par les sujets de l'étude.

Les variables indicatrices de l'activité physique étaient fondées sur la fréquence et l'intensité (modérée par rapport à intense) des activités physiques de loisir pratiquées pendant au moins vingt minutes, à trois périodes de la vie (mi-adolescence, début de la trentaine et début de la cinquantaine). Les fréquences des séances d'au moins vingt minutes d'activité physique intense ou modérée, proposées dans le questionnaire, étaient les suivantes : moins d'une fois par mois; 1 à 3 fois par mois; 1 ou 2 fois par semaine; 3 à 5 fois par semaine et plus de 5 fois par semaine. Le questionnaire offrait aussi plusieurs exemples d'activité physique intense et modérée. Pour chaque période de la vie, on a défini une variable indiquant si un sujet avait pratiqué ou non l'activité en question au moins trois fois par semaine.

Le questionnaire renfermait des questions sur les antécédents de tabagisme, qui s'adressaient aux sujets ayant fumé au moins une fois par jour pendant six mois ou plus. Il demandait des précisions sur le nombre moyen de cigarettes consommées par jour, le nombre d'années de tabagisme et les efforts pour cesser de fumer. À partir de ces éléments d'information, le tabagisme a été défini selon les termes suivants : n'a jamais fumé; ex-fumeur; ou fumeur. En outre, les quartiles de paquets-années de tabagisme ont été calculés en fonction de la distribution des paquets-années observée chez les témoins.

D'autres variables qui pouvaient représenter des facteurs de confusion ont aussi été prises en considération, plus particulièrement : l'âge (continue), un indicateur d'antécédents familiaux de cancer de la prostate (chez les personnes apparentées au premier degré), les

TABLEAU 1
Fréquences, rapports de cotes estimatifs corrigés (RCC*) pour tenir compte de l'âge, intervalles de confiance (IC) approximatifs à 95 % et valeurs *p* globales pour certains facteurs de confusion possibles chez les témoins (N = 1 613) et les cas (N = 752) choisis dans une population d'hommes du nord-est de l'Ontario âgés de 50 à 84 ans

Variable	Témoins	Cas	RCC	IC à 95 %	valeur <i>p</i>
Groupe d'âge					
50-54	69	25			
55-59	138	50			
60-64	271	134			
65-69	446	222			
70-74	389	181			
75-79	204	109			
80-84	96	31			
Antécédents familiaux de cancer de la prostate					
Non	1 522	643	1,0		< 0,0001
Oui	91	109	2,8	2,1-3,8	
Indice de masse corporelle (kg/m²) d'il y a 5 ans					
0,1136					
Q1 (≤ 24)	398	180	1,0		
Q2 (24 à 27)	389	155	0,9	0,7-1,1	
Q3 (27 à 29)	390	211	1,2	0,9-1,5	
Q4 (> 29)	397	184	1,0	0,8-1,3	
Inconnu	39	22			
Niveau d'instruction					
0,0846					
Primaire	538	261	1,0		
Secondaire	737	364	1,0	0,8-1,2	
Post-secondaire	325	122	0,8	0,6-1,0	
Inconnu	13	5			
Type d'activité professionnelle					
0,1163					
Travail de bureau	704	302	1,0		
Travail manuel	909	450	1,2	1,0-1,4	

* Tous les RC estimés présentés ont été corrigés pour tenir compte de l'âge et ont été calculés à partir des réponses valides (à l'exclusion des données manquantes).

quartiles d'indice de masse corporelle (IMC) récent (d'il y a cinq ans) et des variables substitutives du niveau socio-économique, soit le niveau d'instruction (études primaires, secondaires ou post-secondaires) et le type d'activité professionnelle exercée le plus longtemps (travail manuel par rapport à travail de bureau, selon le code de classification normalisée des professions). Bien que l'appartenance raciale soit un facteur de risque établi du cancer de la prostate, elle ne figurait pas parmi les principaux facteurs de confusion possible puisque 97 % des sujets de l'étude étaient de race blanche.

Les premières analyses descriptives portaient sur les fréquences et les données croisées relatives aux variables étudiées. Nous avons procédé à des analyses de régression logistique à variables multiples afin d'obtenir les rapports de cotes (RC) estimatifs corrigés pour tenir compte de l'âge et d'autres facteurs de confusion possibles. Ces variables comprenaient les principaux facteurs de confusion possibles décrits ci-dessus ainsi que des facteurs dégagés des analyses de l'alimentation, de l'activité physique et du tabagisme. Ceux des autres facteurs de confusion qui n'ont pas entraîné une variation de plus de 15 % du rapport de cotes estimatif associé

TABLEAU 2
Fréquences, rapports de cotes estimatifs corrigés (RCC*), intervalles de confiance (IC) approximatifs à 95 % et valeurs *p* globales pour des variables liées à l'alimentation et fondées sur des aliments consommés, deux ans avant que le questionnaire ne soit rempli, par les témoins et les cas d'un échantillon d'hommes du nord-est de l'Ontario âgés de 50 à 84 ans, les quartiles étant fondés sur la distribution observée chez les témoins (Suite à la prochaine page)

Variable	Témoins	Cas	RCC	IC à 95 %	valeur <i>p</i>
Apport total en gras (g/semaine)					0,9248
0 - 274	395	171	1,0		
274,1 - 364,1	392	183	1,0	0,8-1,3	
364,2 - 475	394	184	1,0	0,7-1,3	
> 475	393	199	0,9	0,6-1,3	
Inconnu	39	15			
Apport énergétique total (kJ par semaine)**					0,1267
0 - 44 707,1	392	161	1,0		
44 707,2 - 54 785,2	392	176	1,1	0,9-1,5	
54 785,3 - 66 331,3	396	187	1,1	0,9-1,5	
> 66 331,3	390	213	1,4	1,1-1,8	
Inconnu	43	15			
Jus de tomates ou de légumes					0,0066
0	576	239	1,0		
0,1 - 0,5	469	197	1,0	0,8-1,3	
0,6 - 1,0	230	107	1,1	0,8-1,5	
> 1,0	302	194	1,5	1,2-1,9	
Inconnu	36	15			
Tomates					0,7476
< 1,0	352	150	1,0		
1,0 - 2,9	382	168	1,1	0,8-1,4	
3,0	607	283	1,1	0,8-1,4	
> 3,0	248	142	1,2	0,9-1,6	
Inconnu	24	9			
Ketchup					0,0124
0	452	206	1,0		
0,1 - 0,5	341	135	0,9	0,7-1,2	
0,6 - 2,9	309	113	0,8	0,6-1,1	
≥ 3,0	458	269	1,2	1,0-1,5	
Inconnu	53	29			
Tous les produits à base de tomates					0,0007
0 - 2,0	374	145	1,0		
2,1 - 4,0	413	156	1,0	0,7-1,3	
4,1 - 7,5	404	177	1,1	0,8-1,4	
> 7,5	355	240	1,6	1,2-2,0	
Inconnu	67	34			
Légumes jaunes					0,8823
< 1,0	234	108	1,0		
1,0	313	137	0,9	0,7-1,3	
1,1 - 3,0	504	245	1,0	0,7-1,3	
> 4,0	507	243	0,9	0,7-1,2	
Inconnu	55	19			

aux facteurs de risque ont été éliminés du modèle. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide de la version 8.2 du logiciel SAS²⁰. Des intervalles de confiance (approximatifs) à 95 % ont été calculés pour donner un aperçu de la variabilité des résultats de la modélisation. Nous avons fait appel aux valeurs *p* globales pour déterminer la signification des variables nominales. Lorsque les valeurs applicables à toute variable incluse dans un modèle donné étaient manquantes, les sujets ont été exclus du calcul des paramètres étudiés dans le modèle.

Résultats

Les taux de réponse dans la première étude étaient de 73,6 % (760 des 1 033 sujets admissibles), en ce qui concerne les cas, et de 47,5 % (1 632 des 3 433 sujets admissibles), en ce qui concerne les témoins¹⁸. Parmi les cas et les témoins admissibles n'ayant pas répondu au questionnaire, les taux de refus s'élevaient à 85,4 et à 92,4 %, respectivement. Le délai moyen écoulé entre le moment du diagnostic reçu par le cas et le moment où ce dernier a rempli le questionnaire était de treize mois, et 75 % des questionnaires ont été remplis dans les dix-sept mois suivant le diagnostic.

Le tableau 1 fait état des fréquences et des rapports de cotes estimatifs corrigés pour tenir compte de l'âge à l'égard des caractéristiques des participants considérées comme les principaux facteurs de confusion possibles. Une association positive significative a été observée entre le risque de cancer de la prostate et les antécédents familiaux de cancer de la prostate ($p < 0,0001$), résultat qui n'a rien d'étonnant, puisque les antécédents familiaux constituent un facteur de risque établi. On n'a pas noté d'association significative entre les autres variables et le risque de cancer de la prostate, même si le niveau d'instruction était à la limite du seuil de signification, qui est de 5 % ($p = 0,07$), et que la valeur *p* de l'IMC et du type d'activité professionnelle était inférieure à 0,15 (0,12 et 0,11, respectivement).

Le tableau 2 montre les fréquences brutes et les rapports de cotes estimatifs

TABLEAU 2 (suite)
Fréquences, rapports de cotes estimatifs corrigés (RCC*), intervalles de confiance (IC) approximatifs à 95 % et valeurs p globales pour des variables liées à l'alimentation et fondées sur des aliments consommés, deux ans avant que le questionnaire ne soit rempli, par les témoins et les cas d'un échantillon d'hommes du nord-est de l'Ontario âgés de 50 à 84 ans, les quartiles étant fondés sur la distribution observée chez les témoins

Variable	Témoins	Cas	RCC	IC à 95 %	valeur p
Légumes crucifères					0,2692
< 1,0	340	176	1,0		
1,0	367	155	0,8	0,6-1,1	
1,1 - 3,0	441	218	1,0	0,7-1,2	
> 3,0	425	191	0,8	0,6-1,1	
Inconnu	40	12			
Légumes-feuilles verts					0,7841
0	517	248	1,0		
0,1 - 0,5	426	178	0,9	0,7-1,1	
0,6 - 1,0	290	141	1,0	0,8-1,3	
> 1,0	343	168	1,0	0,8-1,3	
Inconnu	37	17			
Fruits et jus de fruits					0,9560
0 - 11	397	185	1,0		
11,1 - 19,5	396	173	1,0	0,7-1,2	
19,6 - 29,0	366	171	1,0	0,7-1,2	
> 29,0	384	199	1,0	0,8-1,3	
Inconnu	70	24			
Riz et nouilles					0,7698
0 - 1,0	533	230	1,0		
1,1 - 1,5	268	135	1,1	0,9-1,5	
1,6 - 3,5	390	188	1,1	0,9-1,4	
> 3,5	382	187	1,1	0,8-1,4	
Inconnu	40	12			
Grains et céréales					0,5983
0 - 13,5	399	163	1,0		
13,6 - 22,5	379	185	1,1	0,8-1,4	
22,6 - 33	386	198	1,1	0,9-1,5	
> 33	382	179	1,0	0,7-1,3	
Inconnu	67	27			
Tofu					0,5475
Jamais consommé	1,472	685	1,0		
Déjà consommé	93	50	1,1	0,8-1,6	
Inconnu	48	17			
Haricots et lentilles					0,7030
0	539	232	1,0		
0,1 - 0,5	722	342	1,1	0,9-1,3	
0,6 - 1,0	220	104	1,1	0,8-1,4	
> 1,0	96	61	1,3	0,9-1,8	
Inconnu	36	13			

corrigés pour les expositions alimentaires autodéclarées. Les résultats présentés sont fondés sur des modèles à variables multiples pour chaque variable relative à l'alimentation, modèles qui tenaient compte de l'apport énergétique total ainsi que des principaux facteurs de confusion possibles. Aucune des variables relatives à l'activité physique et au tabagisme n'a agi comme facteur de confusion. Dans l'ensemble, le rapport de cotes estimatif pour le quartile le plus élevé par rapport au quartile le plus faible de la consommation hebdomadaire totale de produits à base de tomates, soit 1,6 (IC à 95 % : 1,2-2,0), a fait ressortir une association positive significative. Un examen d'éléments précis de cette variable combinée a mis en évidence des associations analogues avec les jus de tomates ou de légumes et avec le ketchup (RC = 1,5; IC à 95 % : 1,2-1,9 et RC = 1,2; IC à 95 % : 1,0-1,5, respectivement). En revanche, on n'a constaté aucune association significative entre le risque de cancer de la prostate et la variable correspondant à la consommation de tomates crues, ni aucune association avec toutes les autres variables liées à l'alimentation. De plus, une comparaison faite entre le quartile le plus faible et le quartile le plus élevé (RC = 1,4; IC à 95 % : 1,1-1,8) a mis en évidence une association positive entre l'apport énergétique total et le risque de cancer de la prostate.

Le tableau 3 indique les fréquences brutes et les rapports de cotes estimatifs corrigés à l'égard de l'activité physique de loisir autodéclarée. Les résultats présentés dans ce tableau sont fondés sur des modèles distincts à variables multiples pour chaque variable indicatrice de l'activité physique, modèles qui tenaient compte de l'effet des principaux facteurs de confusion possibles. Aucune des variables relatives à l'alimentation ni au tabagisme n'a agi comme facteur de confusion. Nous avons fait appel à des modèles distincts, craignant de fortes associations entre les variables indicatrices de l'activité physique, même si un modèle global à variables multiples a été ajusté, en tenant compte de toutes les variables, sans qu'aucune des

TABLEAU 2 (suite)
Fréquences, rapports de cotes estimatifs corrigés (RCC*), intervalles de confiance (IC) approximatifs à 95 % et valeurs p globales pour des variables liées à l'alimentation et fondées sur des aliments consommés, deux ans avant que le questionnaire ne soit rempli, par les témoins et les cas d'un échantillon d'hommes du nord-est de l'Ontario âgés de 50 à 84 ans, les quartiles étant fondés sur la distribution observée chez les témoins

Variable	Témoins	Cas	RCC	IC à 95 %	valeur p
Poisson					0,7185
0	199	85	1,0		
0,1 - 0,5	497	222	1,0	0,7-1,4	
0,6 - 1,0	516	243	1,0	0,8-1,4	
> 1	356	187	1,2	0,8-1,6	
Inconnu	45	15			
Viande					0,2374
0 - 3,0	390	184	1,0		
3,1 - 5,0	400	194	1,0	0,7-1,3	
5,1 - 7,5	380	151	0,8	0,6-1,0	
> 7,5	398	204	1,0	0,7-1,3	
Inconnu	45	19			
Viande transformée					0,1198
0 - 0,5	426	207	1,0		
0,6 - 1,5	422	169	0,8	0,6-1,0	
1,6 - 3,5	331	143	0,9	0,7-1,1	
> 3,5	393	218	1,1	0,8-1,4	
Inconnu	41	15			
Thé					0,2677
0	438	198	1,0		
0,1 - 7,5	580	307	1,2	0,9-1,5	
7,6 - 18,75	434	180	0,9	0,7-1,2	
> 18,75	131	59	1,0	0,7-1,5	
Inconnu	30	8			
Café					0,9276
0	105	51	1,0		
0,1 - 7,5	449	218	1,0	0,7-1,4	
7,6 - 18,75	730	336	0,9	0,6-1,3	
> 18,75	316	142	0,9	0,6-1,4	
Inconnu	13	5			
Alcool (bière, vin, alcool)					0,8821
0	415	198	1,0		
0,1 - 3,5	398	197	1,0	0,8-1,3	
3,6 - 11,0	367	163	0,9	0,7-1,2	
> 11,0	387	177	1,0	0,7-1,2	
Inconnu	46	17			

* Sauf indication contraire, les estimations ont été corrigées pour tenir compte de l'apport énergétique total, de l'âge, des antécédents familiaux de cancer de la prostate, de l'IMC d'il y a 5 ans, du niveau d'instruction et du type d'activité professionnelle.

** Données corrigées pour tenir compte de l'âge, des antécédents familiaux de cancer de la prostate, de l'IMC d'il y a 5 ans, du niveau d'instruction et du type d'activité professionnelle.

conclusions n'ait été modifiée (données non présentées). Il importe de souligner que l'activité intense au début de la cinquantaine était associée à une baisse significative du risque, le rapport de cotes estimé étant de 0,8 (IC à 95 % : 0,6-0,9); la réduction du risque associée à l'activité intense au début de la trentaine était quant à elle à la limite du seuil de signification (RC = 0,9; IC à 95 % : 0,7-1,0). Seuls les résultats concernant les variables indicatrices dichotomiques de l'activité physique intense sont signalés, puisque les analyses de variables catégoriques à trois niveaux correspondant à l'activité intense par rapport à l'activité modérée et à l'activité légère ont abouti à la conclusion que l'activité modérée, par rapport à l'activité légère, n'était pas associée au risque de cancer de la prostate, selon nos données.

Le tableau 4 présente les fréquences brutes et les rapports de cotes estimatifs corrigés à l'égard de l'exposition autodéclarée au tabagisme. Aucune des variables relatives à l'alimentation ni à l'activité physique n'a agi comme facteur de confusion dans les analyses. Même si on a observé des rapports de cotes estimatifs élevés, aucune association significative n'a été constatée à l'égard de l'une ou l'autre des variables liées au tabagisme, pas plus qu'à l'égard de l'exposition à la fumée de cigarettes avec et sans bout filtre, selon d'autres analyses distinctes (données non présentées).

Le tableau 5 montre les rapports de cotes estimatifs obtenus à l'aide d'un modèle de régression logistique final, ne rendant compte que des principaux facteurs de confusion possibles et des variables significatives spécifiquement liées à l'alimentation et à l'activité physique de loisir. Comme le font ressortir les précédents tableaux, les antécédents familiaux et les produits à base de tomates étaient associés à un risque accru de cancer de la prostate alors que l'activité physique de loisir intense était liée à une diminution du risque.

TABLEAU 3
Fréquences, rapports de cotes estimatifs corrigés (RCC*), intervalles de confiance (IC) approximatifs à 95 % et valeurs *p* globales pour les variables liées à l'activité physique intense chez les cas et les témoins choisis dans une population d'hommes du nord-est de l'Ontario âgés de 50 à 84 ans

Variable	Témoins	Cas	RCC	IC à 95 %	valeur <i>p</i>
Activité physique intense à la mi-adolescence					0,9455
Non	461	217	1,0		
Oui	1 111	523	1,0	0,8-1,2	
Inconnu	41	12			
Activité physique intense au début de la trentaine					0,1022
Non	695	348	1,0		
Oui	875	393	0,9	0,7-1,0	
Inconnu	43	11			
Activité physique intense au début de la cinquantaine					0,0045
Non	862	447	1,0		
Oui	709	294	0,8	0,6-0,9	
Inconnu	42	11			

* Données corrigées pour tenir compte de l'âge, des antécédents familiaux de cancer de la prostate, de l'IMC d'il y a 5 ans, du niveau d'instruction et du type d'activité professionnelle.

TABLEAU 4
Fréquences, rapports de cotes estimatifs corrigés (RCC*), intervalles de confiance (IC) approximatifs à 95 % et valeurs *p* globales pour les variables liées au tabagisme chez les cas et les témoins choisis dans une population d'hommes du nord-est de l'Ontario âgés de 50 à 84 ans

Variable	Témoins	Cas	RCC	IC à 95 %	valeur <i>p</i>
Tabagisme					0,3192
N'a jamais fumé	373	158	1,0		
Ex-fumeur	952	454	1,1	0,9-1,4	
Fumeur	270	133	1,2	0,9-1,7	
Inconnu	18	7			
Paquets-années de consommation de cigarettes					0,5265
0	373	158	1,0		
> 0 et ≤ 20	385	189	1,2	0,9-1,5	
> 20 et ≤ 43	391	191	1,2	0,9-1,5	
> 43	387	174	1,1	0,8-1,4	
Inconnu	77	40			

* Données corrigées pour tenir compte de l'âge, des antécédents familiaux de cancer de la prostate, de l'IMC d'il y a 5 ans, du niveau d'instruction et du type d'activité professionnelle.

Analyse

De récents articles de synthèse présentent des résumés de travaux de recherche réalisés antérieurement sur les facteurs de risque généraux du cancer de la prostate^{3,21,22} et sur les facteurs spécifiquement liés à l'alimentation^{4-11,23-26}, à l'activité physique^{13,14} et au tabagisme¹⁵. Les gras alimentaires totaux n'apparaissent

pas systématiquement comme un facteur de risque du cancer de la prostate^{4,5}. Selon une explication avancée, les études antérieures désignent les gras alimentaires comme un facteur de risque significatif parce qu'elles ne tiennent généralement pas compte de l'apport énergétique total⁵. La présente étude n'a permis de déceler aucune association significative entre les gras alimentaires et le cancer de la

prostate, une fois pris en compte l'apport énergétique total.

Les seuls facteurs d'exposition alimentaire significatifs mis en évidence dans cette étude concernent la consommation de produits à base de tomates, surtout de jus de tomates ou de légumes et de ketchup. À cet égard, la présente étude se distingue de certaines études qui ont fait ressortir une association négative entre la consommation de tomates et le risque de cancer de la prostate^{9,23,24,26}. Les associations avec la tomate, observées ici, ont fait l'objet d'une analyse visant à déterminer la possibilité de confusion ou d'interaction avec d'autres variables, comme les pâtes alimentaires, ce qui n'a modifié en rien la conclusion. Il est important de signaler que les trois questions de notre questionnaire qui portaient sur la consommation de produits à base de tomates renvoyaient aux portions de jus, de ketchup et aux tomates proprement dites. La question concernant les tomates n'établissait aucune distinction entre les tomates transformées et non transformées.

Certains chercheurs ont émis l'hypothèse que le lycopène était le composé contenu dans les produits transformés à base de tomates, comme la pâte de tomates et la sauce de tomates, qui pouvait être négativement associé au risque de cancer de la prostate. De l'avis de certains, toutefois, il n'existe pas de forte corrélation entre la consommation de lycopène et les concentrations sanguines de lycopène²³. De plus, bien que plusieurs études aient fait ressortir des associations négatives significatives et non significatives avec les produits à base de tomates, certaines études récentes n'ont pas attribué cet effet à la consommation de produits à base de tomates ni de lycopène^{27,28}. Les résultats de notre étude montrent qu'il y a lieu de pousser plus loin l'analyse de la nature et de l'ampleur de toute association possible entre la consommation de produits à base de tomates, l'accent étant mis sur les tomates transformées par opposition aux tomates non transformées, et le risque de cancer de la prostate. Ainsi, on pourrait faire la lumière sur le rôle exact joué par

TABLEAU 5
Rapports de cotes estimatifs corrigés (RCC*), intervalles de confiance (IC)
approximatifs à 95 % et valeurs p globales pour les variables liées à l'alimentation
et à l'activité physique de loisir dans le modèle final et compte tenu des
principaux facteurs de confusion possibles chez les cas et les témoins dans une
population d'hommes du nord-est de l'Ontario âgés de 50 à 84 ans

Variables	RCC	IC à 95 %	valeur p
Antécédents familiaux de cancer de la prostate			< 0,0001
Non	1,0		
Oui	2,9	2,2-4,0	
Indice de masse corporelle (kg/m ²) d'il y a 5 ans			0,2397
≤ 24	1,0		
24-27	0,9	0,7-1,2	
27-29	1,2	0,9-1,6	
> 29	1,0	0,8-1,3	
Inconnu			
Niveau d'instruction			0,0673
Primaire	1,0		
Secondaire	1,0	0,8-1,2	
Post-secondaire	0,7	0,6-1,0	
Inconnu			
Type d'activité professionnelle			0,0299
Travail de bureau	1,0		
Travail manuel	1,2	1,0-1,5	
Jus de tomates ou de légumes			0,0043
0	1,0		
0,1 - 0,5	1,0	0,8-1,3	
0,6 - 1,0	1,1	0,9-1,5	
> 1,0	1,5	1,2-2,0	
Ketchup			0,0071
0	1,0		
0,1 - 0,5	0,9	0,7-1,1	
0,6 - 2,9	0,8	0,6-1,0	
≥ 3,0	1,2	1,0-1,5	
Activité physique intense au début de la cinquantaine			0,0047
Non	1,0		
Oui	0,8	0,6-0,9	

* Données corrigées pour tenir compte de l'âge et d'autres variables du tableau.

les tomates en interrogeant les sujets de futures études sur les types précis de produits à base de tomates consommés.

Certains ont postulé l'existence d'une association inverse entre le risque de cancer de la prostate et la consommation d'aliments végétaux²⁹. Le mécanisme avancé s'appuie sur l'effet protecteur des antioxydants contre l'exposition aux agents cancérigènes. Certains articles publiés

laissent croire à la possibilité d'une faible association inverse entre le cancer de la prostate et la consommation de légumes⁹; or, les données de notre étude n'indiquent aucune association avec la consommation de tous les légumes réunis ni des légumes jaunes, des crucifères et des légumes-feuilles verts pris séparément. Nous n'avons pas non plus relevé d'association entre le risque de cancer de la prostate et la consommation de grains et de céréales,

de haricots et de lentilles et de tofu, pas plus qu'avec le riz et les nouilles. Certains auteurs ont aussi laissé entendre qu'il est peu probable que la consommation de fruits soit liée au risque de cancer de la prostate⁹, hypothèse qui est corroborée par les résultats de la présente étude.

Plusieurs études ont mis en relief une association positive entre le risque de cancer de la prostate et la consommation de viande⁴, alors que deux études n'ont signalé aucun lien avec la consommation de viande transformée^{30,31}. On pense que ces associations significatives pourraient s'expliquer par l'apport en gras qui accompagne la consommation de viande ou encore par les produits chimiques associés à la préparation de la viande. La présente étude n'a permis d'établir aucun lien entre la viande, y compris la viande transformée, et le risque de cancer de la prostate. Comme nous l'avons déjà indiqué, la consommation de gras n'a pas non plus été désignée comme un facteur de risque significatif. Certains auteurs évoquent la possibilité d'une association inverse entre ce risque et la consommation de poisson, en raison d'une possible réduction du taux de testostérone entraînée par les acides gras polyinsaturés n-3 contenus dans le poisson. Les résultats signalés dans les diverses études sont toutefois variables⁶. Ici, aucune association de ce genre n'a été observée.

Si une possible association négative entre le thé et le risque de cancer de la prostate a déjà été mise en évidence par certains chercheurs¹⁰, elle n'a pas été constatée ici. Une recension de la littérature fait apparaître la possibilité d'une faible association positive entre une consommation élevée d'alcool et le cancer de la prostate¹¹, mais nos résultats n'indiquent aucune association.

La présente étude a associé l'activité physique de loisir intense à une baisse significative du risque chez les sujets du début de la cinquantaine et un effet au seuil de la signification chez les sujets du début de la trentaine. Comme elle n'a pas fait ressortir de lien entre l'activité physique modérée et le risque de cancer de la prostate

(données non présentées), aucune relation dose-effet n'a été établie entre le degré d'activité physique et le risque de cancer de la prostate. Des études antérieures ont mis en évidence une association négative générale entre l'activité physique et le risque de cancer de la prostate^{13,14}; une recension de la littérature fait état d'un risque relatif médian de 0,8¹³. Cette valeur concorde avec le rapport de cotes estimatif observé ici. L'association négative entre l'activité physique intense et le risque de cancer de la prostate a aussi été soulignée dans une étude prospective menée auprès d'hommes d'âge moyen ainsi que dans une récente étude cas/témoins^{32,33}. On pense que le cancer de la prostate est une affection liée aux hormones¹⁴, de sorte qu'une modification du taux d'hormones, surtout une baisse du taux de testostérone entraînée par l'activité physique intense, pourrait se traduire par une baisse du risque de cancer de la prostate.

Une association inverse a été observée entre le cancer du rein et l'activité physique récente, mais pas avec l'activité physique pratiquée antérieurement³⁴. On pense qu'un rappel plus exact de l'activité physique récente pourrait expliquer pourquoi seule l'activité physique récente apparaît comme un facteur de risque significatif. Il est aussi possible que l'activité physique intense pratiquée antérieurement joue un rôle important, mais que ce facteur ne soit pas considéré comme significatif dans la présente étude en raison de possibles problèmes de rappel.

Bien que le tabagisme soit un facteur de risque établi de nombreuses formes de cancer, il n'est pas associé ici au risque de cancer de la prostate. De même, un examen des études déjà réalisées sur les cas nouveaux de cancer de la prostate n'a, de manière générale, mis en lumière aucune association avec le tabagisme¹⁵. Nous avons étudié ici l'idée suggérée de l'existence d'un lien entre le tabagisme (paquets-années) et le cancer de la prostate chez les hommes obèses³⁵ en tentant de mettre en lumière une possible interaction entre un indicateur de l'obésité (quartile le plus élevé par rapport aux autres quartiles de l'IMC) et les quartiles de paquets-années de tabagisme, et n'avons constaté

aucun lien (valeur $p = 0,12$; données non présentées).

Comme plusieurs comparaisons statistiques ont été faites ici, les intervalles de confiance et les valeurs p qui y sont présentés sont libéraux. Tout résultat significatif doit être interprété comme une confirmation ou un appel d'hypothèses. Il est possible que les résultats concernant spécifiquement la consommation de produits à base de tomates soient factices et dus à la réalisation de tests multiples, ce qui pourrait expliquer la direction de l'association observée. En ce qui a trait à l'activité physique intense, l'association observée dans d'autres études vient ajouter du poids au constat fait ici.

Il est possible qu'un biais de rappel vienne entacher la présente étude, comme c'est le cas pour toutes les études cas/témoins qui reposent sur des données autodéclarées. Il est peu probable qu'il existe une différence systématique entre les cas et les témoins en ce qui concerne le rappel, puisque le projet était présenté comme une étude sur la santé masculine et que les entrevues téléphoniques et le codage des données ont été réalisés sans que l'état de santé du sujet soit dévoilé. Le faible taux de réponse chez les témoins, autre problème couramment associé aux études cas/témoins, pourrait avoir introduit un biais dans l'étude, selon la représentativité des témoins participants. Un bref questionnaire sur le tabagisme, administré aux personnes ayant refusé de participer à l'étude, a montré que si les cas participants étaient comparables aux cas non participants en ce qui concerne la proportion de fumeurs, la proportion de fumeurs était significativement plus faible chez les témoins participants que chez les témoins non participants. Ainsi, tout biais que pourraient présenter les résultats de notre analyse du tabagisme divergerait de zéro.

Nous ne possédons pas de données sur le stade d'évolution ni sur le grade des tumeurs de la prostate, pas plus que sur le dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS). La présence dans nos données d'un nombre élevé de cas de cancer de la prostate détectés au dépistage pourrait introduire dans nos estimations

de l'effet un biais convergeant vers zéro. Il faut toutefois souligner que dans la population où les cas et les témoins ont été choisis (celle du nord-est de l'Ontario et de l'Ontario en général), le dosage de l'APS chez les hommes asymptomatiques n'est pas assuré, ce qui réduit cette possible source de biais.

Les résultats présentés ici proviennent d'une vaste étude en population suffisamment puissante pour permettre l'analyse des formes d'exposition étudiées. Il se dégage de l'étude que même si le tabagisme n'est pas associé au risque de cancer de la prostate, il existe des données probantes qui évoquent l'existence d'une association négative entre le risque de cancer de la prostate et l'activité physique intense. Il faudrait pousser plus loin les recherches sur le rôle de la consommation de produits à base de tomates.

Remerciements

Cette enquête a été réalisée grâce à des subventions à la recherche accordées par le Programme national de recherche et de développement en matière de santé (n° de projet : 6606-5574-502), la Fondation du Nord pour la recherche en oncologie, le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et la Canadian Union of the Mine, Mill & Smelter Workers, section locale 598. Les rapports d'anatomopathologie ayant servi à repérer les cas pour les besoins de cette étude ont été fournis en toute confidentialité par le Registre des cas de cancer de l'Ontario. Les auteurs sont très reconnaissants envers M^{me} Tara Gomes, qui leur a facilité l'analyse des données, ainsi qu'envers M. Zahid Naseer, qui les a aidés à évaluer la qualité des données et à analyser les données. Enfin, ils tiennent à souligner la collaboration des urologues du nord-est de l'Ontario.

Références

1. National Cancer Institute of Canada. Canadian cancer statistics 2006. Toronto, 2006.
2. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2006. Atlanta, 2006.

3. Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003;361:859-64.
4. Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:72-81.
5. Kushi L, Giovannucci E. Dietary fat and cancer. *Am J Med* 2002;113 Suppl 9B:63S-70S.
6. Terry PD, Rohan TE, Wolk A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 2003;77:532-43.
7. Barnes S. Role of phytochemicals in prevention and treatment of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:102-5.
8. Chan JM, Giovannucci EL. Dairy products, calcium, and Vitamin D and risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:87-92.
9. Chan JM, Giovannucci EL. Vegetables, fruits, associated micronutrients, and risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:82-6.
10. Chhabra SK, Yang CS. Tea and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:106-9.
11. Dennis LK, Hayes RB. Alcohol and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:110-4.
12. Shirai T, Asamoto M, Takahashi S, Imaida K. Diet and prostate cancer. *Toxicology* 2002; 181-182:89-94.
13. Lee I, Sesso HD, Chen J, Paffenbarger RS. Does physical activity play a role in the prevention of prostate cancer? *Epidemiol Rev* 2001;23:132-7.
14. Friedenreich CM, Thune I. A review of physical activity and prostate cancer risk. *Cancer Causes Control* 2001;12:461-75.
15. Hickey K, Do KA, Green A. Smoking and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:115-25.
16. Organisation mondiale de la Santé. International classification of diseases. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death. Volume 1. Genève: OMS, 1977.
17. Robles SC, Marrett LD, Clarke EA, Risch HA. An application of capture-recapture methods to the estimation of completeness of cancer registries. *J Clin Epidemiol* 1988;41:495-501.
18. Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Sass-Kortsak A, Purdham J, Darlington G. Medical history, sexual and maturational factors and prostate cancer risk. *Ann Epidemiol* 2004; 14:655-62.
19. Villeneuve PJ, Johnson KC, Kreiger N, Mao Y, The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Risk factors for prostate cancer: results from the Canadian National Enhanced Cancer Surveillance System. *Cancer Causes Control* 1999; 10:355-67.
20. SAS Institute Inc. SAS/STAT Software: Release 8.2. Cary, NC: SAS Institute Inc., 2001.
21. Hsing AW, Devesa SS. Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? *Epidemiol Rev* 2001;23:3-13.
22. Miller GJ, Torkko KC. Natural history of prostate cancer - epidemiologic considerations. *Epidemiol Rev* 2001;23:14-8.
23. Giovannucci E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227:852-9.
24. Hadley CW, Miller EC, Schwartz SJ, Clinton SK. Tomatoes, lycopene, and prostate cancer: progress and promise. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227:869-80.
25. Weisburger JH. Lycopene and tomato products in health promotion. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002; 227:924-7.
26. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:340-5.
27. Hayes RB, Ziegler RG, Gridley G, Swanson C, Greenberg RS, Swanson GM, et al.. Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:25-34.
28. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:61-8.
29. Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23:8152-8160.
30. Le Marchand L, Kolonel LN, Wilkens LR, Myers BC, Hirohata T. Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii. *Epidemiology* 1994;5:276-82.
31. 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;80:591-7.
32. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and risk of cancer in middle-aged men. *Br J Cancer* 2001;85:1311-6.
33. Friedenreich CM, McGregor SE, Courneya KS, Angyalfi SJ, Elliot FG. Case-control study of lifetime total physical activity and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 2004; 159:740-9.
34. Menezes RJ, Tomlinson G, Kreiger N. Physical activity and risk of renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2003;107:642-646.
35. Sharpe CR, Siemiatycki J. Joint effects of smoking and body mass index on prostate cancer. *Epidemiology* 2001;12:546-51.