

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Sidi Bel Abbès

Faculté de médecine « Taleb Mourad »

Laboratoire de Recherche en Environnement et Santé

Service Médecine du Travail



Mémoire de Fin d'Etudes de Médecine du Travail

**Le cancer de la prostate et exposition aux facteurs de risque
environnementaux et professionnels à Sidi Bel Abbès**

Présenté par : Dr Atika. ALLEM.

Encadré par : Pr B. BEGHADLI.

DEDICACE

A Dieu le Clément et Miséricordieux

Paix et salut sur notre prophète Mohamed

Je dédie ce travail à mes parents

A mon frère et mes sœurs

A ma chère amie Dr. SAIDI

A tous ceux qui me sont chers.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout d'abord notre chef de service **Pr. GHOMARIO** Pour son encadrement, sa rigueur scientifique, son aide et l'orientation qu'il m'a apportée durant les quatre années de mon cursus au niveau du service de médecine du travail, ainsi que pour ses conseils utiles qui me serviront dans ma future carrière.

Je souhaite aussi exprimer toute ma reconnaissance envers l'encadreur de ce mémoire **Pr. BEGHADLI.B**, je le remercie pour l'aide qu'il a fournie, les connaissances qu'il a su me transmettre. Et également pour sa patience, sa disponibilité et ses judicieux conseils.

Je remercie mes Professeurs: **KANDOUCI.B.A, BELHADJ.Z, KANDOUCI .C.** Pour tout l'encadrement reçu d'eux.

Ma gratitude va à l'endroit de Docteur : **MOULESSEHOUL.F.M.R, BARAKA.F, MERAD.S**, pour leurs remarques et encouragements.

A tous mes collègues les résidents et le personnel paramédical Je tiens, enfin, à remercier **Dr CHELLAF**. Qui m'a largement ouvert les portes du Service d'urologie, et le personnel de service de la radiothérapie pour leur étroite collaboration.

1.	LISTE DES TABLEAUX	7
2.	LISTE DES FIGURES	7
3.	RESUME	8
4.	ABSTRACT	9
5.	INTRODUCTION	10
6.	DEFINITION	10
7.	EPIDEMIOLOGIE	10
8.	FACTEURS DE RISQUE	13
8.1	Âge.....	13
8.2	Génétique	13
8.3	Ethnie :.....	14
8.4	Professionnels.....	14
8.5	Facteurs environnementaux et autres facteurs	16
9.	DETECTION PRECOCE	16
9.1	<i>La différence entre dépistage et détection précoce</i>	19
10.	DIAGNOSTIC	20
10.1	<i>Toucher rectal</i>	22
10.2	<i>Prostatic specific antigen (PSA)</i>	22
10.3	<i>Dérivés du « prostatic specific antigen »</i>	22
10.4	<i>Marqueurs moléculaires</i>	23
10.5	<i>Imagerie</i>	25
10.5.1	Échographie	25
10.5.2	Tomodensitométrie	26
10.5.3	Imagerie par résonance magnétique	26
10.6	<i>Biopsies prostatiques</i>	29
10.6.1	Bilan pré-biopsies et antibioprophylaxie	29
10.6.2	Voie d'abord	30
10.6.2.1	Voie transrectale	30
10.6.2.2	Voie périnéale.....	31
10.6.3	Biopsies systématiques	31
10.6.4	Biopsies ciblées	32
10.6.5	Biopsies de saturation, biopsies des vésicules séminales, résection transurétrale de prostate	33
10.6.6	Complications	34
11.	ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU CANCER DE PROSTATE	34
11.1	<i>Évaluer l'histopronostic sur biopsies</i>	35
11.1.1	Évaluation du volume tumoral et du stade.....	37
11.2	<i>Prise en charge et analyse des prostatectomies</i>	37

11.2.1	Prise en charge.....	37
11.2.2	Analyse.....	38
11.2.2.1	Multifocalité: notion de tumeur index	38
11.2.2.2	Quantification tumorale	38
11.3	Groupes ISUP.....	38
11.4	Stade pathologique: pTNM 2017 (Tableau 1).....	39
11.4.1.1	Évaluation du statut des limites d'exérèse chirurgicale (marges).....	40
11.5	Prise en charge et analyse des produits de curage.....	41
12.	TRAITEMENTS.....	41
12.1	Surveillance active du cancer de la prostate.....	41
12.1.1	Abstention-surveillance (watchful waiting)	41
12.1.2	Surveillance active	41
12.2	Traitements radicaux.....	42
12.2.1	Traitement radical non conservateur: prostatectomie totale	42
12.3	Traitement radical conservateur	43
12.3.1	Curiethérapie	44
12.3.2	Radiothérapie externe	44
12.4	Autres traitements et traitements focaux	46
12.4.1	HIFU (ultrasons focalisés de haute intensité)	46
12.4.2	Cryothérapie	46
12.4.3	Radiofréquence, électroporation, laser	47
12.5	Hormonothérapie du cancer de la prostate	47
13.	PROBLEMATIQUE :.....	49
13.1	Introduction :	49
13.2	Epidémiologie :	50
13.3	Facteurs de risque professionnels :.....	52
13.4	Facteurs environnementaux et autres facteurs	53
14.	Objectifs	54
14.1	Sujets et méthodes	54
14.1.1	Type de l'étude :	54
14.1.2	Population :.....	54
14.1.3	Critères d'inclusion :	54
14.1.4	Critères d'exclusion :.....	54
14.1.5	Recueil des données :	54
14.2	Règles éthiques :.....	54
14.2.1	Les données sociodémographiques et professionnelles	55
14.2.2	Les données médicales:	55
14.2.3	Les données de l'exposition	55
14.3	Etude statistique.....	55
15.	RESULTATS :.....	56
16.	DISCUSSION.....	61

17.	CONCLUSION	90
18.	REFERENCES.....	90

1. LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1Principaux marqueurs moléculaires diagnostiques.....	24
Tableau 2Classification pTNM 2017 du cancer de la prostate.....	39
Tableau 3Les pesticides les plus courants.....	49
Tableau 4Lieu de résidences de la population d'étude.....	56
Tableau 5Habitudes de vie chez les cas et les témoins (Odds ratio brut).....	56
Tableau 6Distance de l'habitat par rapport à une ferme.....	57
Tableau 7 Niveau d'études de la population.....	57
Tableau 8Niveau économique.....	57
Tableau 9La moyenne de la durée d'exposition professionnelle, extra professionnelle et la moyenne d'âge de diagnostic.....	58
Tableau 10Affiliation à la caisse de sécurité sociale	58
Tableau 11 Profession de la population d'étude	59
Tableau 12Type d'activité agricole chez la population d'étude.....	60
Tableau 13la présence ou non d'une localisation secondaire	60
Tableau 14Répartition des cas et des témoins par service.....	60
Tableau 15Caractéristiques professionnelles chez les cas et les témoins (Odds ratio brut)	61

2. LISTE DES FIGURES

Figure 1Image en séquence morphologique T2 d'une lésion-cible suspecte antérieure. Anatomopathologie: adénocarcinome prostatique de score ISUP 3.....	28
Figure 2Age de la population	58

3. RESUME

Le cancer de la prostate et exposition aux facteurs de risque environnementaux et professionnels à Sidi Bel Abbes.

Introduction : Le cancer de la prostate (CaP) représente 24 % des cancers masculins. C'est le cancer plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième cause de décès par cancer chez les hommes. Rare avant l'âge de 50 ans, son incidence augmente progressivement avec l'âge. L'introduction du dépistage du PSA a permis de diagnostiquer et de traiter plus d'un million d'hommes atteints du CaP aux États-Unis. L'incidence a augmenté de manière significative, en particulier chez les sujets jeunes. C'est un cancer de bon, voire très bon pronostic, avec un taux de survie à 5 ans élevé. Des facteurs environnementaux et professionnels sont suspectés dans la genèse de ce cancer, l'exposition aux pesticides en particulier, dont certains ont une effet cancérogène avéré.

Objectif : Déterminer les facteurs de risque environnementaux et professionnels en lien avec le cancer de prostate.

Méthode : Il s'agit d'une étude analytique type cas-témoin réalisée au niveau du CHU de Sidi Bel Abbes de janvier à juillet 2023. Les cas sont les sujets qui présentent un CaP confirmé histologiquement. Les cas ont été recrutés au niveau de service d'urologie et de radiothérapie du Centre de Lutte Contre le Cancer, et les témoins indemnes de pathologie prostatique, tirés de façon aléatoire lors des visites périodiques ou spontanées au niveau du service de médecine du travail, les services hospitaliers, et en consultation spécialisée d'urologie. Les cas et les témoins ont été appariés selon l'âge.

Résultats : Cinquante-huit cas ont été recensés de CaP et 66 témoins, ayant un âge moyen de $72,79 \pm 7,97$ ans avec des extrêmes de 50 ans et 90 ans. Les facteurs de risque retrouvés ayant une relation statistiquement significative avec le CaP par ordre décroissant étaient : l'utilisation de pesticides à domicile (OR = 4,819 IC à 95% = [1,769-13,128], p = 0,001), l'exposition professionnelle aux pesticides ou à domicile (OR = 4,433, IC à 95% = [1,969-9,984], p = 0,00), l'exposition professionnelle aux pesticides (dans la ferme) (OR = 3,733, IC à 95% = [1,574-8,852]), p = 0,002) et avoir participé à la cueillette du raisin (OR = 2,763, IC à 95% = [1,090-7,003], p = 0,029).

Conclusion : Cette étude a montré une relation positive entre le cancer de prostate et l'exposition aux pesticides et la cueillette du raisin. La prévention de l'exposition professionnelle aux pesticides, la suppression ou la substitution des pesticides, le port des équipements de protection individuelle permettent de réduire le risque. D'autres études sont nécessaires afin identifier les substances cancérogènes auxquelles sont exposés les travailleurs et de faire reconnaître le cancer de prostate en maladie professionnelle en Algérie.

4. ABSTRACT

Prostate cancer and exposure to environmental and occupational risk factors in Sidi Bel Abbès.

Introduction: Prostate cancer (CaP) accounts for 24% of all male cancers. It is the most frequently diagnosed cancer and the second most common cause of cancer-related death in men. Rare before the age of 50, its incidence increases progressively with age. The introduction of PSA screening has led to the diagnosis and treatment of over a million men with CaP in the United States. Incidence has risen significantly, particularly in younger men. It is a cancer with a good or even very good prognosis, and a high 5-year survival rate. Environmental and occupational factors are suspected in the genesis of this cancer, in particular exposure to pesticides, some of which have a proven carcinogenic effect.

Objective: To determine the environmental and occupational risk factors associated with prostate cancer.

Method: Case-control study conducted at the Sidi Bel Abbès University Hospital from January to July 2023. Cases are subjects with histologically confirmed Prostate cancer. Cases were recruited from the urology and radiotherapy departments of the Cancer Treatment Center (Centre de Lutte Contre le Cancer), and controls free of prostatic pathology were randomly selected during periodic or spontaneous visits to the occupational medicine department, hospital wards and specialized urology consultations. Cases and controls were age-matched.

Results: Fifty-eight cases of Prostate cancer and 66 controls were identified, with a mean age of 72.79 ± 7.97 years, ranging from 50 to 90 years. The risk factors found to have a statistically significant relationship with Prostate cancer in descending order were : use of pesticides at home (OR = 4.819 95% CI = [1.769-13.128], p = 0.001), occupational exposure to pesticides or at home (OR = 4.433, 95% CI = [1.969-9.984], p = 0.00), occupational exposure to pesticides (on the farm) (OR = 3.733, 95% CI = [1.574-8.852]), p = 0.002) and having participated in grape-picking (OR = 2.763, 95% CI = [1.090-7.003], p = 0.029).

Conclusion: This study showed a positive relationship between prostate cancer and exposure to pesticides and grape harvesting. Preventing occupational exposure to pesticides, eliminating or substituting pesticides, and wearing personal protective equipment can reduce the risk. Further studies are needed to identify the carcinogenic substances to which workers are exposed, and to have prostate cancer recognized as an occupational disease in Algeria.

PARTIE THEORIQUE

5. INTRODUCTION

Le cancer de la prostate (CaP) reste le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes, et les connaissances sur les facteurs de risque évitables sont limitées. Un certain nombre d'expositions professionnelles dans les industries basées sur les ressources naturelles sont soupçonnées d'être liées au risque de CaP [1]. Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de décès par cancer chez les hommes aux États-Unis[2]. Les études sur l'association entre le CaP et l'exposition environnementale et/ou professionnelle aux pesticides ont mis en évidence un rôle possible de ces substances chimiques dans l'étiologie des tumeurs, lié à leur action en tant que perturbateurs endocriniens [3]. Le CaP est l'un des cancers les plus fréquents chez les hommes dans le monde. Son étiologie est largement inconnue, mais un risque accru a été observé à plusieurs reprises chez les agriculteurs [4].

6. DEFINITION

Le CaP débute lorsque les cellules de la prostate commencent à se développer de manière incontrôlée [5], est une tumeur maligne qui se développe à partir des tissus de la prostate, organe du tractus urinaire et reproducteur masculin. Le plus souvent, la tumeur en cause est un adénocarcinome, mais on rencontre également des sarcomes et des carcinomes de la prostate.

Si l'adénocarcinome est le cancer le plus fréquemment retrouvé, c'est aussi celui qui offre le meilleur pronostic. Pour cause, il touche habituellement les hommes âgés et tend à évoluer lentement (deux critères souvent corrélés).

7. EPIDEMIOLOGIE

Le principal cancer associé à la prostate est l'adénocarcinome, qui est responsable de 9 % de tous les décès par cancer chez les hommes, 1 homme sur 39 mourra d'un CaP. Le taux de survie pour un cancer à un stade avancé est d'environ 28 %, ce qui est faible par rapport à d'autres types de cancer. La probabilité de développer la maladie est d'environ 1 homme sur 7, tandis que 97 % des cas surviennent chez des hommes de plus de 50 ans. Le CaP est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes, avec plus de 217 000 nouveaux cas chaque année aux États-Unis, et constitue la troisième cause de décès par cancer chez les hommes, tous types confondus. On pense que les principales causes de ce cancer sont dues à la stimulation hormonale masculine. Les symptômes d'un cancer avancé peuvent inclure des

mictions douloureuses, la présence de sang dans les urines et le sperme, des douleurs osseuses, des œdèmes, une perte de poids et des changements dans les habitudes alimentaires, alors que la maladie à un stade précoce peut être asymptomatique. Les cellules cancéreuses ou précancéreuses de la prostate sont des néoplasies intraépithéliales prostatiques (PIN) qui correspondent à une prolifération anormale dans les canaux prostatiques, les ductules et les grands acini de foyers précancéreux de dysplasie cellulaire et de carcinome in situ sans invasion stromale. Il est important de connaître le stade du CaP, car cela peut aider à prendre des décisions sur les traitements appropriés. La stadification est généralement basée sur les niveaux de PSA, le score de Gleason et la propagation de la maladie [6].

L'épidémiologie du cancer de la prostate au Maghreb nécessite plus de recherches et de données pour une compréhension approfondie. Des études spécifiques à chaque pays pourraient éclairer l'incidence, les risques et la gestion de la maladie dans la région.

Le CaP est le type de cancer le plus commun chez les hommes, causant environ 9000 décès chaque année. Il occupe la troisième place parmi les principales causes de décès liés au cancer chez les hommes. L'incidence du CaP a fortement augmenté depuis les années 1980, principalement en raison du vieillissement de la population, de l'amélioration des méthodes de diagnostic grâce au test sanguin du PSA (antigène spécifique de la prostate) et de sa large utilisation. En France, le CaP demeure le cancer le plus fréquent, représentant 16 % de tous les nouveaux cas de cancer et 28 % des cas chez les hommes. Le nombre de nouveaux cas observés en 2011 s'élevait à 53 917. Après une forte augmentation de l'incidence entre 1980 (20 000 cas; 24,8/100 000 hommes-années) et 2005 (64 457 cas; 124,5/100 000), une baisse très nette de celle-ci a été observée en 2011 (53 917 cas; 97,7/100 000), L'incidence du CaP a probablement baissé en partie en raison de la controverse entourant le dépistage par le test PSA. Cette diminution d'incidence a d'abord touché les groupes d'âge plus avancés. Les prévisions d'incidence sont donc incertaines en raison des fluctuations actuelles et des évolutions dans les pratiques médicales (moins de biopsies, moins de tests PSA, détection précoce plus personnalisée).

L'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate a coïncidé avec une diminution continue de la mortalité. Les données chronologiques par groupe d'âge ont révélé une baisse des taux de mortalité pour toutes les tranches d'âge, en particulier entre 60 et 84 ans. (Baisses allant de -24 à -27 % selon les classes d'âge). La diminution de la mortalité liée au cancer de la prostate est devenue apparente environ cinq ans après l'introduction du test sanguin du PSA. Cela suggère que le dépistage, qui n'était pas organisé auparavant, a probablement joué un rôle crucial dans cette réduction. Des études récentes sur des populations n'ont pas montré

d'amélioration de la survie chez les patients présentant initialement des métastases par rapport à la période antérieure au PSA. Cela suggère que les bénéfices en termes de mortalité dépendent de l'amélioration de la prise en charge précoce et de qualité des cancers diagnostiqués à un stade localisé. À l'heure actuelle, le cancer de la prostate occupe la cinquième place parmi les causes de décès par cancer, quel que soit le sexe. Il représente 7,5 % de l'ensemble des décès par cancer. Le taux de mortalité augmente avec l'âge. Plus de trois quarts des décès surviennent après 75 ans, avec un âge médian de 83 ans. L'évolution de la mortalité est donc très différente de celle de l'incidence puisqu'on observe sa baisse régulière depuis la fin des années 1990 (de 18/100 000 en 1990 à 10,5/100 000 en 2011).

Devant l'évolutivité lente du CaP et la possibilité de détection précoce grâce au test PSA, de nombreuses études ont évalué le bénéfice d'une chimioprévention, à partir d'avantages potentiels de médicaments ou de vitamines, soulignés dans des études de population.

Plusieurs essais randomisés ont donc été publiés, évaluant notamment le sélénium, la vitamine E ou l'aspirine. Aucune de ces molécules n'a démontré d'effet protecteur significatif sur le risque à long terme de développer un CaP. Certains essais se sont même révélés négatifs, avec notamment une incidence du CaP plus élevée en cas de prise de vitamine E. Ainsi, à l'heure actuelle, la chimioprévention du CaP n'est pas recommandée [7].

Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (finastéride, dutastéride) ont une action sur la transformation de la testostérone en di-hydro-testostérone, forme active pour les cellules prostatiques. Leur action de chimioprévention a été étudiée, notamment dans le cadre de l'essai REDUCE. Une diminution significative d'incidence du CaP a été notée. Elle ne porte cependant que sur les cancers détectés par biopsies réalisées systématiquement et non selon les recommandations actuelles qui guident le diagnostic précoce. Il n'y a donc aucun argument scientifique en faveur d'une prévention de

Devant l'évolutivité lente du CaP et la possibilité de détection précoce grâce au test PSA, de nombreuses études ont évalué le bénéfice d'une chimioprévention, à partir d'avantages potentiels de médicaments ou de vitamines, soulignés dans des études de population. Plusieurs essais randomisés ont donc été publiés, évaluant notamment le sélénium, la vitamine E ou l'aspirine. Aucune de ces molécules n'a démontré d'effet protecteur significatif sur le risque à long terme de développer un CaP. Certains essais se sont même révélés négatifs, avec notamment une incidence du CaP plus élevée en cas de prise de vitamine E. Ainsi, à l'heure actuelle, la chimioprévention du CaP n'est pas recommandée cliniquement significatifs avec l'utilisation des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase. De plus, et peut-être au contraire, un plus grand pourcentage de CaP agressifs a été rapporté, dans le groupe de patients sous inhibiteurs de la 5-alpha-réductase.

Cela a même conduit l'autorité américaine (Food and Drug Administration) à générer une alerte. Enfin, ils ne disposent pas de données suffisantes sur les effets à long terme de ces molécules utilisées à des fins de prévention (les études ont été conduites sur quelques années seulement); leurs indications restent donc uniquement restreintes au traitement d'adénome symptomatique, et non à la chimioprévention [8, 9].

8. FACTEURS DE RISQUE

L'âge, les antécédents familiaux et l'ascendance sont des facteurs de risque reconnus pour le CaP, mais on soupçonne que les facteurs environnementaux et professionnels jouent un rôle. En raison du manque de connaissances sur les facteurs étiologiques du CaP, des études génératrices d'hypothèses et de confirmation sont encore nécessaires [10].

8.1 Âge

Les données épidémiologiques confirment que l'incidence du CaP augmente avec l'âge, avec un âge médian au diagnostic légèrement inférieur à 70 ans en France. L'accumulation des mutations somatiques au sein des cellules prostatiques augmente avec le vieillissement de l'organisme, au fil des divisions cellulaires.

8.2 Génétique

L'histoire familiale évocatrice est toujours à rechercher devant un patient candidat à une démarche de détection précoce du CaP et constitue le facteur de risque le plus puissant de CaP.

Au sein des formes familiales, qui englobent toutes les agrégations de cas dans une famille, il faut identifier les formes héréditaires. Les critères reconnus de formes héréditaires de CaP sont la présence de:

- trois cas de CaP chez des apparentés du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel);
- ou deux cas de CaP diagnostiqués avant l'âge de 55 ans, chez des apparentés du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième (neveux, oncles du côté maternel ou paternel).

Ces formes répondent à deux types d'hérédité: l'hérédité polygénique, prédominante (95 % des cas) et l'hérédité monogénique, rare (5 % des cas).

L'hérédité polygénique est difficile à analyser. En effet, plus d'une centaine de variants génétiques ont été associés à une augmentation du risque de CaP dans des populations

d'origines ethniques diverses. Il convient d'identifier cette prédisposition familiale par la constitution d'un arbre généalogique rapide et adapter la démarche de détection précoce en fonction.

L'hérédité monogénique, beaucoup plus rare, est dominante et nécessite de dénombrer les cas de CaP, mais aussi du sein et des ovaires dans la famille, leur répartition dans une branche familiale et leur âge de survenue. Les gènes en cause sont le plus souvent BRCA2 (et BRCA1) et HOXB13 (variant G84E), bien que d'autres gènes aient pu être incriminés de façon isolée (ATM, BRIP1, MUTYH, PALB2, FLII, MSH2, MSH6 et PMS2). La caractéristique des cancers liés à BRCA2 mutés et HOXB13 mutés est une grande agressivité. Devant une histoire familiale de cancer du sein héréditaire (et/ou de l'ovaire héréditaire), il est recommandé d'adresser le patient en consultation d'oncogénétique pour rechercher une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2. Devant un CaP agressif (de score de Gleason élevé, ou de stade localement avancé ou métastatique d'emblée) chez un patient de moins de 50 ans, il est recommandé d'adresser le patient en consultation d'oncogénétique pour rechercher une mutation des gènes BRCA2 et HOXB13 [11].

8.3 Ethnie :

L'origine afro-antillaise est significativement associée à un risque augmenté de CaP. Les données de population nord-américaine, notamment, soulignent ce risque augmenté, même après adaptation de la population afro-antillaise aux facteurs alimentaires et environnementaux. Ce lien entre ethnie et CaP semble persister même après prise en compte d'éventuels facteurs confondants, notamment la précarité sociale. Aux Antilles françaises, l'incidence du CaP et sa mortalité sont plus élevées qu'en France métropolitaine (50 % des cas incidents masculins, 140/100 000), à l'inverse de toutes les autres localisations des cancers (tant chez l'homme que chez la femme). Ceci est en lien avec l'origine ethnique africaine de la majorité de cette population insulaire et probablement la pollution environnementale au chlordécone [12].

8.4 Professionnels

De nombreux facteurs professionnels ont été suggérés comme étant à l'origine du CaP. Les facteurs de risque suivants ont été sélectionnés : agriculteurs/travailleurs agricoles, pesticides - ensemble du groupe, et séparément pesticides organophosphorés et organochlorés, carbamates et triazines, cadmium, chrome, fluides de coupe, acrylonitrile, fabrication de caoutchouc, vibrations corporelles, travail posté, personnel navigant, radiations ionisantes et activité physique professionnelle [13].

Les principales professions décrites comme étant à risque de CaP sont les agriculteurs et les salariés travaillant les métaux [14, 15].

Certaines études ont mis en évidence un risque accru de CaP dans l'industrie du caoutchouc (preuves limitées pour le CIRC pour ce site de cancer) [16].

L'activité professionnelle de pompier, groupe 2B du CIRC, est associée à un niveau de preuve limité pour la prostate [17].

Une méta-analyse rapporte de possibles associations entre le CaP et les pesticides organochlorés, le chrome, le travail posté et le travail de pilote; les travaux non sédentaires pourraient avoir un effet protecteur [13].

Dans la mise à jour de la monographie sur le travail de nuit et travail posté en 2019, des indications limitées ont été retenues pour le CaP [18].

En 2009, les effets cancérigènes du cadmium ont fait l'objet d'une nouvelle évaluation par le CIRC. Les preuves d'un effet cancérigène pour la prostate ont été considérées comme limitées. Cette évaluation a également concerné l'arsenic qui fait l'objet d'une classification similaire pour le CaP (preuves limitées) [19].

Plusieurs études ont mis en évidence un risque accru de CaP parmi les sujets exposés aux pesticides [20].

Le malathion (Insecticide organophosphoré) est classé cancérigène groupe 2A par le CIRC avec un niveau de preuve limité pour la prostate [21].

Le chlordécone, un insecticide organochloré utilisé jusqu'au début des années 1990 dans les Antilles françaises pour traiter les cultures de bananes est également suspecté d'être associé à une augmentation du risque de développer un CaP [22, 23].

Exposition aux radionucléides ; Le risque de CaP était significativement plus élevé chez les hommes qui avaient été contaminés de l'intérieur ou qui avaient travaillé dans des environnements potentiellement contaminés par le tritium, le chrome-51, le fer-59, le cobalt-60 ou le zinc-65 [24].

L'association positive entre le CaP et l'agriculture est l'exposition à des produits chimiques agricoles à activité hormonale [25].

Whorton, M.D., J. Amsel, and J. Mandel. Ils ont mené une étude sur les décès dans une usine chimique produisant de l'acide acétique et de l'anhydride acétique, des produits utilisés pour fabriquer la fibre de triacétate de cellulose. Ils ont déjà constaté un nombre plus élevé de décès causés par les cancers des voies biliaires et de la prostate parmi les travailleurs de ces usines de fabrication de la fibre de triacétate de cellulose [26].

Les agriculteurs, quel que soit leur âge, présentaient une surmortalité pour les CaP (PMR = 1,26, IC = 1,19-1,33) [27].

L'analyse des doses-années a révélé une association statistiquement significative entre l'exposition professionnelle au carburant diesel ou aux fumées et le CaP (odds ratio 3,7, intervalle de confiance à 95 % 1,4-9,8, pour les sujets exposés à plus de 25 doses-années dans une comparaison avec les sujets jamais exposés) [28].

Il existe une association positive entre le fait d'avoir travaillé dans le secteur des transports/communications et le fait d'avoir CaP [29].

L'exposition à l'amiante, qu'elle soit environnementale ou professionnelle, est liée à un risque accru de CaP [30].

8.5 Facteurs environnementaux et autres facteurs

D'autres facteurs pourraient aussi contribuer au CaP. Notamment l'inactivité physique, les facteurs alimentaires, par exemple la consommation de viande et de produits laitiers. En outre, des tendances géographiques dans les taux d'incidence du CaP ont été observées ; les Scandinaves ont une incidence plus élevée de la maladie que les habitants du sud de l'Europe et une différence similaire dans les taux de la maladie entre les hommes résidant dans les zones géographiques du nord et du sud des États-Unis a également été signalée [31].

Le CaP dépendrait également de facteurs hormonaux, puisqu'il est décrit uniquement chez des hommes pubères et n'est pas observé chez les hommes castrés. Il n'y a pas de preuve formelle du rôle des facteurs hormonaux (taux de testostéronémie, hypoandrogénie relative) dans la carcinogenèse prostatique. La pollution à la chlordécone est reconnue comme un facteur de risque possible de CaP, du fait du grand nombre de cas aux Antilles françaises et de la pollution des sols à cette substance. Quant à l'alimentation, bien que de nombreuses publications aient incriminé tel régime ou tel aliment, aucune donnée scientifique solide ne permet d'émettre de recommandation.

9. DETECTION PRECOCE

Le dépistage du CaP par dosage du PSA sérique reste sujet à débat. Certains pensent que le dépistage peut réduire les décès à long terme, mais d'autres disent qu'il n'a pas vraiment d'avantages pour la santé générale. Le gros problème est qu'il peut y avoir un diagnostic excessif de cancers peu agressifs, ce qui pourrait mener à de surtraitement. Les risques

associés à la détection précoce sont, directement, d'exposer le patient aux complications de la procédure diagnostique, c'est-à-dire des biopsies. Les risques sont aussi indirects, liés aux complications de la prise en charge retenue, et aux conséquences psychologiques et sociales du diagnostic de cancer. Le dépistage du CaP reste controversé. Cette polémique a été renforcée par les résultats des mortalités spécifiques apparemment contradictoires des deux plus grosses études randomisées: PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO)) et ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) [32, 33]

Plusieurs essais prospectifs randomisés ont évalué l'impact du dépistage du CaP. Certaines ont conclu à l'absence de bénéfice du dépistage sur la mortalité par CaP. D'autres ont rapporté une réduction significative de cette mortalité spécifique chez les hommes participant au dépistage. Les deux études qui ont initialement focalisé la controverse sont donc les études européenne ERSPC et américaine PLCO [32, 33]. L'étude ERSPC européenne a randomisé plus de 160 000 hommes, soit quatre fois plus que l'étude américaine. La puissance de cette étude est plus importante que celle rapportée dans l'étude PLCO avec 761 décès liés au cancer contre 174. La réduction relative du risque de décès par cancer était significative et supérieure à 20 %. La réduction relative du risque métastatique a été évaluée à 41 %. Les données de l'étude ERSPC indiquent que le bénéfice du dépistage apparaît après un suivi d'au moins sept ans. L'espérance de vie est donc un facteur majeur à prendre en compte car le bénéfice du dépistage en termes de mortalité augmente avec le suivi. La réduction relative du risque de mortalité par CaP est ainsi de 38 % chez les hommes suivis plus de dix ans. Mais des critiques sur le caractère hétérogène des pratiques entre les pays ayant participé à l'étude ont été émises.

Une méta-analyse publiée en 2011 a retenu l'absence de bénéfice significatif en termes de mortalités globale et spécifique en faveur du dépistage [34]. À partir de cette méta-analyse, certaines sociétés savantes, dont l'US Preventive Services Task Force, se sont positionnées dès 2012 non seulement contre le dépistage organisé, mais aussi contre l'information des patients sur la possibilité de recevoir une prescription de PSA en vue de détection précoce. L'impact épidémiologique a été rapide avec une diminution des cas au diagnostic et une augmentation de cas métastatiques au diagnostic à partir de 2012. Cependant, les données mises à jour, à long terme, de l'étude européenne ERSPC à laquelle la France a participé, après un suivi médian de 11 ans, et de l'étude PLCO n'avaient pas été intégrées dans cette analyse. Une analyse qualitative des essais a également été effectuée, soulignant que l'étude ERSPC positive était exposée à un risque de biais dans la conduite de l'essai. L'analyse de l'étude négative américaine PLCO a souligné la difficulté de prise en compte du bras contrôle

(« sans dépistage »), étant donné le fort taux de pollution de ce bras, par des tests PSA non souhaités. En effet, plus de 80 % des patients de ce bras, qui n'auraient pas dû avoir de test PSA de dépistage, y avaient été soumis. L'étude PLCO est donc considérée par beaucoup comme totalement invalide étant donné ce taux de contamination majeur du bras témoin [35]. Cet essai biaisé a donc des résultats inexploitable pour établir des recommandations de pratique. Une analyse récente de PLCO par un calcul complexe visant à caler la méthodologie sur l'étude ERSPC a rapporté un bénéfice en survie spécifique semblable à celui rapporté dans l'étude européenne [36]. Ainsi, parmi les essais randomisés de dépistage, seules restent valides les données de l'ERSPC qui objectivent un gain de survie spécifique de 21 % à 13 ans et de l'étude de Goteborg dont le gain en survie spécifique était de 42 % [37].

Le dépistage du CaP a donc prouvé sa capacité à diminuer la mortalité spécifique de la maladie. Avec l'augmentation du suivi de l'étude ERSPC, on observe non seulement une diminution persistante de la mortalité, mais aussi une diminution du nombre de patients à dépister (781 à 13 ans) et à traiter (27 à 13 ans) pour obtenir ce résultat.

Le dépistage organisé par réalisation d'un seul test PSA pourrait en revanche ne pas être suffisant. L'étude anglaise CAP a randomisé 408 825 hommes de 50 à 69 ans entre une surveillance standard par le médecin généraliste et un dosage unique de PSA [38]. Les résultats à long terme n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes, pour ce qui est de la mortalité par CaP. Le taux de mortalité spécifique était faible, proche de 1 %. Les cancers de haut grade et de stade non localisé étaient identifiés en même proportion dans les deux groupes. La majorité des recommandations nationales et internationales, dont les avis renouvelés de l'INCa (Institut National du Cancer), de la CNAMTS (Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés) et de la HAS (Haute Autorité de Santé), propose, comme le fait l'AFU (Association Française d'Urologie), d'informer de façon éclairée les hommes avant de leur prescrire un dosage du PSA. Cette information doit porter sur les bénéfices, les incertitudes et les effets secondaires de la détection précoce, et doit permettre une décision partagée. Ce n'est donc pas un dépistage appliqué à une classe d'âge de la population masculine sans discernement (comme pour les campagnes de dépistage des cancers du côlon ou du sein), mais d'une détection précoce, éclairée, après dialogue entre un patient et un médecin. L'US Preventive Services Task Force (USPSTF), qui s'était opposé à la prescription de dosage du PSA dans un objectif de diagnostic précoce, vient de modifier ses recommandations. Elle recommande de ne pas dépister un patient qui n'exprime pas son souhait de l'être (après avoir reçu une information à

ce sujet), mais elle ne s'oppose plus à la prescription de PSA pour un diagnostic précoce de CaP avant l'âge de 70 ans.

9.1 La différence entre dépistage et détection précoce

Le dépistage organisé du CaP a pour but de détecter la maladie de façon systématique dans une population asymptomatique. Son évaluation se fonde sur l'analyse de l'état de santé de l'ensemble de cette population avec pour objectif la réduction de la mortalité spécifique, et le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie de la population dépistée, éventuellement ajustée aux coûts de la démarche. Il s'agit d'une mesure de santé publique réalisant la synthèse de données scientifiques et de priorités de politique de santé publique dans un territoire donné.

La détection précoce du CaP s'envisage à l'échelon individuel, et non à l'échelle de la population. Elle concerne le médecin et son patient, et ne s'intègre pas dans une démarche de santé publique organisée. Elle consiste à rechercher la maladie chez un patient asymptomatique considéré individuellement. Son évaluation se fonde sur l'analyse de l'état de santé de cet individu avec un objectif spécifique individuel. Il s'agit d'une pratique médicale réalisant la synthèse de données scientifiques et des objectifs de santé propres à ce patient, issue d'un colloque singulier entre un médecin et ce patient.

Actuellement, dans le cadre des recommandations du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (AFU), une stratégie de détection précoce est proposée [11]. Elle se base sur l'information des hommes à tous les temps de leur prise en charge, et sur la définition d'une stratégie individualisée en fonction des facteurs de risque et de la valeur du PSA. L'échange d'informations doit être non ambigu, et le toucher rectal et la prescription du PSA doivent suivre cette information préalable. Cette information doit porter sur les facteurs de risque, les bénéfices et les incertitudes de la détection précoce, la pertinence de réaliser une biopsie, le risque de surdiagnostic, les options de prise en charge des cancers révélés au premier rang desquelles se place la surveillance active. La place de la réunion de concertation pluridisciplinaire est évoquée pour la décision de prise en charge. La période de détection précoce commence à 50 ans, et s'étend jusqu'à 70–75 ans, selon l'espérance de vie du patient. La détection précoce du CaP ne s'adresse qu'aux patients ayant un bon état fonctionnel et une probabilité de survie prolongée (10–15 ans), et est basée sur l'identification des facteurs de risque, le toucher rectal et le dosage du PSA. Certaines études soulignaient la réalisation d'un

premier dosage du PSA à 40 ou 45 ans qui permettrait de déterminer le risque futur de développer un CaP agressif. Cette pratique n'a pas encore été validée. En cas de facteur de risque, le dialogue doit s'instaurer dès 45 ans, voire cinq ans avant l'âge de découverte d'un cas index jeune en cas d'hérédité. Il n'y a pas d'intervalle strictement défini entre deux procédures de détection précoce et la réalisation annuelle ne doit pas être systématique. L'intervalle entre les procédures était variable selon les études (4 ans dans ERSCP, 2 ans dans l'étude de Göteborg). Le rythme doit être adapté en fonction du risque individuel de chaque patient.

10. DIAGNOSTIC

Le CaP reste le type de cancer le plus fréquent chez les individus biologiquement masculins aux États-Unis. Au cours de la dernière décennie, la voie diagnostique du CaP a radicalement changé, passant d'un échantillonnage systématique de la prostate guidé par l'échographie transrectale (TRUS) à une biopsie ciblée par IRM des lésions suspectes de cancer. Plusieurs études à grande échelle et plusieurs essais cliniques de niveau de preuve ont démontré les avantages de la biopsie ciblée par IRM par rapport à l'échantillonnage systématique guidé par TRUS dans le diagnostic du CaP. Les résultats prometteurs de ces études, réalisées principalement dans de grands centres universitaires, ont conduit à la diffusion du diagnostic du CaP ciblé par IRM dans la pratique communautaire. Cependant, les avantages documentés dans la littérature ne sont pas systématiquement observés dans des contextes universitaires plus larges ou dans les pratiques communautaires. Cette différence de performance peut refléter les défis créés par les multiples changements de pratique nécessaires pour introduire l'IRM de la prostate dans une pratique établie à haute efficacité [39].

L'antigène prostatique spécifique (PSA) est la méthode la plus largement utilisée pour prédire le CaP; il augmente le nombre de tumeurs diagnostiquées à un stade précoce. Cependant, il augmente également le taux de surdiagnostic et de surtraitement chez un nombre considérable de patients. Outre le PSA, les outils prébiopsie actuellement disponibles, notamment le toucher rectal et l'échographie transrectale de la prostate, ne sont pas suffisamment précis pour guider la biopsie. Pour améliorer la précision de la discrimination du CaP, d'autres méthodes significatives sont nécessaires. Au cours des dernières décennies, plusieurs biomarqueurs d'indices hématologiques représentatifs des réponses immunitaires-inflammatoires systémiques ont été vérifiés en tant que facteurs de risque associés à plusieurs types de tumeurs solides. Plus récemment, les facteurs d'inflammation, notamment le rapport neutrophiles-lymphocytes (NLR), le rapport plaquettes-lymphocytes (PLR) et le rapport

neutrophiles (NR), ont été proposés comme prédictors du cancer du sein. Le NLR est un facteur indépendant de la survie globale après RP, et un NLR plus élevé a été associé à l'agressivité de la tumeur et à un score de Gleason (GS) plus élevé dans le cas du CaP métastatique. En outre, un autre nouveau marqueur d'inflammation, l'indice d'immuno-inflammation systémique (SII), s'est avéré avoir une valeur diagnostique et pronostique plus puissante dans divers types de tumeurs. En ce qui concerne le CaP, le SII a été rapporté pour la première fois en 2016 et considéré comme un facteur pronostique du CaP métastatique, et il s'agissait d'un facteur indépendant associé à l'efficacité thérapeutique du docétaxel dans le CaP métastatique résistant à la castration (mCRPC). Néanmoins, à notre connaissance, aucune étude n'a rapporté la valeur diagnostique du SII dans le CaP localisé. Le NLR et le SII sont tous deux des paramètres facilement mesurables et peu coûteux qui peuvent être calculés aisément à partir de la numération sanguine complète (NFS) [40].

Le diagnostic formel du CaP reste basé sur l'analyse anatomopathologique du tissu prostatique (biopsies ou pièces opératoires). Avant décision de biopsies prostatiques, l'évaluation individuelle est basée sur l'identification des facteurs de risque, le toucher rectal et le dosage du PSA. À côté de ces trois éléments incontournables, des marqueurs moléculaires sont en cours de développement, visant à améliorer les performances diagnostiques et pronostiques du PSA. L'imagerie prend également une place de plus en plus importante dans la démarche diagnostique.

Les recommandations précisent la génétique, l'épidémiologie et les moyens diagnostiques du CaP. L'IRM, examen d'imagerie de référence du cancer localisé, est recommandée avant la réalisation de biopsies prostatiques. Le score de Gleason est redéfini par l'ISUP en 5 groupes pronostiques. Les moyens thérapeutiques sont détaillés, puis recommandés en fonction des situations cliniques. La surveillance active est une option thérapeutique de référence pour les tumeurs de faible risque évolutif. La chirurgie reste une solution thérapeutique majeure du CaP localisé. Elle doit être envisagée dans un cadre multimodal pour les formes à haut risque. La radiothérapie doit utiliser une technique conformationnelle tridimensionnelle si possible en modulation d'intensité à une dose ≥ 76 Gy. L'hypofractionnement modéré apporte un contrôle biochimique équivalent sans augmentation majeure de la toxicité. L'hormonothérapie courte peut être associée à l'irradiation pour les tumeurs de risque intermédiaire « fort ». Pour les formes à haut risque, l'association à une hormonothérapie longue reste la référence. L'hormonothérapie est le traitement de fond au stade métastatique. La prévention des effets secondaires de l'hormonothérapie est fondamentale. L'hormono-chimiothérapie de première ligne pour le traitement des CaP métastatiques hormono- et chimio-naïfs est un traitement

standard en cas de cancer d'emblée métastatique chez les patients dont l'état de santé est compatible avec l'usage de docétaxel. Dans cette situation, l'association de l'hormonothérapie à l'abiratéronne devient également un nouveau standard thérapeutique. Chez les patients présentant un CaP résistant à la castration (CPRC), l'apport des nouvelles thérapies qui ont émergé ces dernières années, aide à mieux contrôler la progression tumorale et à améliorer la survie [41].

10.1 Toucher rectal

Le toucher rectal est recommandé préalablement à la prescription du dosage du PSA total. Il évalue la consistance de la glande et son volume. Un toucher rectal suspect est associé à un risque plus élevé de tumeur indifférenciée et est une indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA. Sa valeur prédictive négative reste cependant faible. Il est effectué dans le cadre du dépistage pour la recherche d'une induration pierreuse. Il peut participer au bilan local et permet de calculer la densité du PSA, qui est un facteur prédictif du risque de biopsie positive.

10.2 Prostatic specific antigen (PSA)

Le PSA est caractéristique de l'épithélium prostatique et non du CaP. Il est donc sécrété par les cellules saines et tumorales. Son augmentation peut traduire la présence d'un CaP, mais également une hypertrophie bénigne de prostate, une adénomite inflammatoire ou une infection. Il augmente avec l'âge et la croissance prostatique. Un dosage de contrôle est souvent recommandé, étant donné sa variabilité intra-individuelle, de l'ordre de 20 à 30 % de sa valeur. En cas de suspicion d'infection, le dosage de contrôle est décalé de plusieurs semaines pour vérifier sa décroissance à distance de l'épisode infectieux. Les manœuvres endorectales (toucher rectal appuyé, biopsies prostatiques) peuvent élever transitoirement le PSA.

Le risque de CaP augmente avec la valeur du PSA total. Le PSA a également une valeur pronostique et reste un facteur prédictif indépendant de l'agressivité du cancer et du risque de récurrence après traitement, dans la plupart des modèles statistiques.

10.3 Dérivés du « prostatic specific antigen »

Le PSA libre n'a que d'exceptionnelles indications et celles-ci sont réservées aux patients n'ayant pas encore de diagnostic de CaP. Son apport est faible; il permet d'affiner l'indication

de biopsies de la prostate dans des cas spécifiques appréciés par l'urologue. Il est cependant de moins en moins utilisé, notamment du fait de sa faible stabilité après recueil sanguin. Il ne doit pas être prescrit de manière systématique avec le PSA total. Son interprétation se fait le plus souvent en rapportant son taux sur le taux de PSA total (rapport PSA libre/PSA total). Le risque de CaP augmente inversement avec la valeur du PSA libre.

Un rapport supérieur à 25 % est plutôt en faveur d'une élévation du PSA liée à une hypertrophie bénigne. Un taux inférieur à 10–15 % oriente plutôt vers une origine maligne.

La densité du PSA peut aider à poser l'indication d'une première série de biopsies de la prostate. On la calcule en divisant le PSA total par le volume prostatique, le plus souvent apprécié par échographie endorectale (exprimée en ng/ml/g). Le risque de CaP augmente avec la densité du PSA. Une densité inférieure à 0,15 ng/ml/g est plutôt en faveur de l'absence de cancer, ou de cancer non significatif. Elle améliore la valeur diagnostique du PSA dans la tranche de 2,5 à 10 ng/ml/g.

La cinétique du PSA (temps de doublement, vélocité) a été proposée comme marqueur diagnostique et facteur de décision quant à la réalisation des biopsies prostatiques. Son rôle diagnostique est maintenant remis en cause mais elle reste utile dans le cadre du suivi des patients après traitement. Le temps de doublement (PSA-DT pour *doubling time*) s'exprime en mois et se calcule à partir de la valeur d'au moins trois valeurs consécutives du PSA, par un calcul exponentiel. La vélocité du PSA s'exprime en ng/ml par an (calcul linéaire). De nombreux sites, dont celui du MSKCC, propose un calcul en ligne.

10.4 Marqueurs moléculaires

De nombreux biomarqueurs sanguins et urinaires ont été développés dans le but d'améliorer la démarche diagnostique, essentiellement basée sur le test PSA (Tableau 1). Le second but de cette recherche du marqueur idoine serait d'adapter la prise en charge des patients et de distinguer, au sein d'une population atteinte de CaP, les formes agressives des formes non agressives, et d'ajouter ainsi une valeur pronostique au rôle diagnostique. De nouveaux marqueurs sont régulièrement proposés, dont le positionnement doit être précisé. Une revue de littérature du groupe de recherche de l'AFU a souligné les avantages et inconvénients des marqueurs les plus avancés [42].

Tableau 1 Principaux marqueurs moléculaires diagnostiques

Tableau 1 : Principaux marqueurs moléculaires diagnostiques en cours d'évaluation dans le domaine de la recherche en cancérologie prostatique: marqueurs acide désoxyribonucléique (ADN), acide ribonucléique (ARN) et protéiques.

Marqueurs ADN	Marqueurs ARN	Marqueurs protéiques
Hyperméthylation: GSTP-1 RASSF ARF	PCA3 ETS gènes de fusion (TMPRSS2: ERG, etc.) AMACR GOLPH2 (GOLM1) Activité télomérase	Annexin-3 Kallikréines (PHI, 4Kscore) Métalloprotéases PSA urinaire Sarcosine Activité télomérase

Le Prostate Health Index (ou Phi) est un test sanguin qui combine en un calcul mathématique différentes isoformes du PSA. Le score Phi est égal à $(-2) \text{ pro-PSA} / \text{PSA libre} \times \sqrt{\text{PSA total}}$. Ce score a eu les marquages CE en 2009 et a été approuvé par les agences européenne et américaine. Il améliore les performances du PSA total et pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une biopsie prostatique. Son coût reste raisonnable. Sa valeur ajoutée a été considérée comme élevée par rapport aux paramètres conventionnels (PSA, cliniques).

Le 4Kscore est également un test sanguin qui combine dans un algorithme les résultats du dosage de quatre kallikréines, associé aux données cliniques (test clinicobiologique). Ce score pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients à risque de CaP. Son pouvoir discriminant est globalement similaire à celui de l'index PHI et supérieur à celui du PSA total. Néanmoins, son intérêt en pratique clinique reste limité, car il n'a pas été comparé aux performances des variables clinicopathologiques conventionnelles. Sa valeur prédictive indépendante, comparativement à une évaluation clinicobiologique habituelle, reste donc à prouver.

Des marqueurs urinaires ont également été étudiés. L'analyse nécessite le plus souvent un massage prostatique appuyé pour augmenter la rentabilité de détection des cellules prostatiques, avec recueil du premier jet d'urines. Le calcul du score PCA3 est basé sur le

nombre de copies d'acide ribonucléique messenger (mARN) du gène *PCA3* récupéré dans l'échantillon urinaire. Aucune protéine n'est traduite par cet ARN, le gène n'a donc pas de fonction connue, mais les analyses tissulaires (qui ont précédé le développement clinique du test *PCA3*) ont montré une expression de cet ARN de façon très importante dans le tissu tumoral, comparativement au tissu sain. Dans les études cliniques, un score *PCA3* élevé (seuil entre 25–35) a été corrélé à un risque plus élevé de biopsies prostatiques positives, en situation de première et deuxième biopsie. Son intérêt serait dans la prise de décision avant seconde biopsie, en cas de risque persistant après première série négative. Le deuxième marqueur urinaire le plus évalué est le gène de fusion *TMPRSS2:ERG* (également appelé T2). Sa présence dans les urines a également été associée au risque de biopsie prostatique positive. Ces deux marqueurs sont couplés dans le test urinaire MiPS qui intègre donc les résultats du score *PCA3* et du score T2, sur un échantillon urinaire prélevé après massage prostatique. Son développement clinique est en cours et il pourrait améliorer la sélection des patients à risque de CaP. Le niveau de preuve reste cependant faible au regard de la littérature actuelle.

Actuellement, de nombreux classificateurs génomiques (Prolaris, Decipher, OncotypeDx) sont commercialisés (sans remboursement en France) qui intègrent l'analyse tissulaire (le plus souvent des ARN) de plusieurs gènes. Leur intérêt est actuellement pronostique et nécessite pour la plupart l'analyse du tissu tumoral. Cela sort donc du cadre strictement diagnostique.

10.5 Imagerie

L'imagerie n'a pas été considérée comme un bon moyen pour établir le diagnostic du CaP, en raison des limites techniques et sa faible sensibilité. Depuis dix ans, les avancées de l'IRM prostatique sont venues bouleverser ce dogme et l'imagerie devient un acteur majeur du diagnostic du CaP au xxie siècle.

10.5.1 Échographie

L'échographie classique, sus-pubienne et même endorectale, est peu sensible et peu spécifique pour la détection du CaP. Elle n'a aucune place pour la détection et le bilan d'extension [11]. Elle est utilisée pour l'évaluation du volume prostatique, l'évaluation du résidu post-mictionnel et pour le guidage des biopsies. Les nouvelles techniques d'échographie visent à améliorer la définition de l'image, afin de mieux appréhender et classer l'échostructure de la glande prostatique. L'échographie de contraste avec injection de microbulles et l'élastographie permettraient de sensibiliser les prélèvements et d'augmenter la rentabilité de l'échographie, mais ces techniques sont en cours d'évaluation et ne sont pas

recommandées en routine. La microéchographie utilise des sondes hautes fréquence de 29 MHz et améliore la description structurelle prostatique. Des études cliniques sont en cours, avec notamment la définition d'un score radiologique (PRI-MUS), en parallèle du PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) de l'IRM, afin de standardiser son utilisation et ses bénéfices potentiels. Aucune étude comparant son intérêt par rapport à l'IRM n'a été publiée.

10.5.2 Tomodensitométrie

Le scanner pelvien n'a aucun intérêt dans le cadre du diagnostic local du CaP. En cas de maladie localisée, le scanner est actuellement supplanté par l'IRM dont les performances sont identiques pour l'extension ganglionnaire, mais reste indiqué en cas de contre-indication à l'IRM (pace maker). En cas de maladie localement avancée ou de métastases ganglionnaires ou osseuses, le scanner reste utile pour détecter des métastases viscérales.

10.5.3 Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est actuellement l'examen de référence à la recherche de lésion-cible, suspecte de foyers tumoraux, dans la démarche diagnostique d'un CaP. Les efforts réalisés dans la standardisation des protocoles et de son interprétation ont permis de l'installer dans la pratique clinique, à la fois pour améliorer la précision et le rendement des biopsies prostatiques, mais également dans la décision avant réalisation de biopsies. Au plan technique, l'IRM prostatique peut être effectuée sur des machines à 1,5 ou à 3 Teslas. L'examen peut être effectué avec une antenne endorectale, avec une antenne externe ou en couplant ces deux antennes. Elle doit être multiparamétrique, c'est-à-dire comporter des séquences morphologiques T2 (plan axial et sagittal) et des séquences fonctionnelles de perfusion et de diffusion (à haute valeur de $b \geq 1400$) [11]. Dans le cadre d'une démarche diagnostique (hors bilan d'extension ou recherche de récurrence après traitement local), certains auteurs suggèrent la réalisation d'une IRM biparamétrique, en retirant l'injection de gadolinium et les séquences de perfusion. L'interprétation selon le score PI-RADS est en effet basée essentiellement sur les séquences T2 et de diffusion, et l'omission des séquences de perfusion permettrait de réduire les coûts, les temps d'utilisation des machines, afin d'optimiser l'accès à ces examens d'imagerie sans dégrader leurs performances. Un rehaussement intense peut être vu dans des zones de prostatite. En pratique, la séquence de perfusion ne contribue pas à l'évaluation globale d'une lésion lorsque la probabilité est faible (PI-RADS 1-2) ou haute (PI-RADS 4-5). Néanmoins, les recommandations actuelles maintiennent un examen IRM à trois séquences. La séquence de perfusion reste utile pour

augmenter la probabilité de détecter un cancer significatif, reclasser alors PI-RADS 4 ou 5, en cas de lésion PI-RADS 3 de la zone périphérique sur les séquences T2 et de diffusion. Une préparation rectale est indispensable pour obtenir une vacuité rectale. Une injection d'un antispasmodique est également possible.

Le compte-rendu est standardisé et doit être détaillé avec la mesure du volume prostatique et la description de chacune des zones suspectes (ou cibles). Le score de suspicion de ces zones doit être donné selon la dernière version du score PI-RADS disponible. L'évaluation du score PI-RADS est basée principalement sur la séquence de diffusion pour les lésions de la zone périphérique et sur la séquence morphologique T2 pour les lésions de la zone de transition (Tableau 2). Le score est une échelle à cinq points évaluant la probabilité de cancer cliniquement significatif, allant de « très faible-faible » (PI-RADS 1-2) à « haute-très haute » (PI-RADS 4-5). Le PI-RADS 3 correspond à une probabilité intermédiaire (présence équivoque). Une interprétation subjective selon Likert avec une échelle de suspicion allant de 1 à 5 (1 normal, 2 probablement normal, 3 équivoque ou douteux, 4 suspect et 5 très suspect) peut également être associée [11, 43]. Les zones cibles, parfois multiples, sont décrites sur un schéma standardisé reprenant les cibles avec leur localisation et leur score de suspicion, et idéalement une planche résumée. La taille des zones cibles est idéalement donnée.

L'IRM permet donc d'identifier des zones suspectes et participe à l'évaluation du risque de biopsies positives, avec les autres données clinicobiologiques. Son apport est fondamental dans la détection des cancers antérieurs, qui ne sont pas échantillonnés par les biopsies systématiques (Fig. 1). La performance de l'IRM dépend de l'agressivité tumorale et du volume tumoral, avec une très bonne sensibilité pour les scores ISUP 2 ou plus (score de Gleason ≥ 7). Sa valeur prédictive négative est proche de 90 % pour la détection d'une lésion dite cliniquement significative (score de Gleason ≥ 7 [3+4], longueur tumorale de 6 mm). Autrement dit, le risque de manquer par une IRM un CaP dit cliniquement significatif varie de 5 à 15 % selon les séries. L'étude PROMIS a comparé les performances diagnostiques d'une IRM et d'une série de biopsies systématiques transrectales, avec comme critère de jugement la présence de cancer significatif sur des biopsies de saturation transpérinéales de référence [44]. Dans cet essai apparié, la valeur prédictive négative de l'IRM était significativement supérieure à celle des biopsies standards, avec un risque de 10 % environ de cancer non détecté par l'IRM. Les performances de l'IRM dépendent également de la prévalence du CaP dans la population d'étude et de l'expérience du radiologue. Les cancers de petit volume inférieur à 1 cm³ et bien différenciés (score de Gleason ≤ 6) sont plus difficiles à détecter. Dans la littérature, le taux d'IRM négative parmi une population de patients soumis à une

première série de biopsies est globalement de 20 %. La réalisation d'une IRM systématiquement avant une première série de biopsies pourrait donc éviter un pourcentage non négligeable de biopsies inutiles. Une IRM négative n'exclut cependant pas la présence d'un cancer indolent, non significatif (20–30 %)



Figure 1. Image en séquence morphologique T2 d'une lésion-cible suspecte antérieure. Anatomopathologie: adénocarcinome prostatique de score ISUP 3.

Figure 1 Image en séquence morphologique T2 d'une lésion-cible suspecte antérieure. Anatomopathologie: adénocarcinome prostatique de score ISUP 3

L'IRM permet donc de diriger les carottes biopsiques vers les zones cibles: on parle alors de biopsies ciblées. En pratique, ces biopsies ciblées sont réalisées le plus souvent avec les biopsies systématiques. Différentes méthodes peuvent être employées (fusion mentale, logiciel de fusion, guidées sous IRM). Les biopsies ciblées sur les anomalies à l'IRM permettent de détecter plus de lésions significatives avec une meilleure estimation de la longueur tumorale et du score de Gleason [45]. Elles doivent donc être réalisées en plus du schéma standard en cas de lésion sur l'IRM pré-biopsie car elles améliorent le taux de détection des cancers significatifs, n'augmentent pas la détection des cancers indolents et permettent une meilleure évaluation pronostique en cas de cancer détecté.

Jusqu'en 2018, l'IRM était uniquement recommandée avant la deuxième série de biopsies pour aider à la décision de rebiopsies et guider les biopsies sur des cibles non échantillonnées par les biopsies systématiques.

En 2018, deux études prospectives multicentriques ont évalué le rôle de l'IRM dans une population naïve de toutes biopsies, et ont fait évoluer les recommandations [11].

L'étude PRECISION [45] a comparé une démarche diagnostique standard avec la réalisation de biopsies systématiques à une démarche intégrant l'IRM multiparamétrique et les biopsies ciblées. Parmi une population de 500 patients candidats à une série de biopsies sur des critères clinicobiologiques habituels, la moitié a subi des biopsies systématiques transrectales standards. La seconde moitié a effectué une IRM avec absence de biopsie en cas d'IRM négative, et réalisation uniquement de biopsies ciblées en cas d'IRM montrant une cible (PI-RADS ≥ 3). Le taux de détection de CaP de grade ISUP supérieur ou égal à 2 était significativement plus élevé dans le bras avec IRM (38 % versus 26 %, $p = 0,005$), confirmant l'intérêt de l'IRM en situation pré-biopsie. Le nombre de patients avec un cancer cliniquement non significatif était significativement plus faible dans le groupe IRM (9 % versus 22 %, $p < 0,001$).

L'étude « MRI-FIRST » est une étude prospective multicentrique française incluant 275 patients, naïfs de biopsies et candidats à une première série sur des critères clinicobiologiques habituels [46]. Tous les patients inclus bénéficiaient d'une IRM, puis de biopsies prostatiques. Ces biopsies étaient effectuées par deux opérateurs, l'un effectuant les biopsies systématiques sans connaissance de l'IRM, l'autre les biopsies ciblées. Le taux de détection de CaP ISUP supérieur ou égal à 2 était statistiquement équivalent selon la technique biopsique, mais il était supérieur avec une approche combinée (biopsies systématiques associées à des biopsies ciblées). Ces données ne plaident donc pas pour l'abandon des biopsies systématiques au profit de biopsies ciblées uniquement.

10.6 Biopsies prostatiques

10.6.1 Bilan pré-biopsies et antibioprophylaxie

L'information du patient est indispensable comme préalable à la réalisation des biopsies. Les complications, essentiellement hémorragiques et infectieuses, doivent être expliquées. La recherche de facteurs de risque de complications allergiques, hémorragiques ou infectieuses repose sur l'interrogatoire [11]. La gestion du traitement anticoagulant est abordée avec le patient. Un traitement par anti-vitamine K doit être arrêté ou relayé par une héparine de bas poids moléculaire encadrant le geste biopsique. L'aspirine à faible dose au long cours n'est pas une contre-indication à la réalisation des biopsies et peut être continuée si cela est nécessaire. Les risques sous autres antiagrégants plaquettaires type clopidogrel ou ticagrélor sont peu connus, et un arrêt ou un relais par aspirine à faible dose est préférable. Concernant

les nouveaux anticoagulants oraux, les risques n'ont pas été étudiés et il est recommandé de les arrêter ou les substituer en vue des biopsies [11]. L'utilité d'un examen cytobactériologique des urines (ECBU) systématique n'est pas scientifiquement prouvée. La recherche d'un antécédent infectieux urinaire est cependant systématique [11]. En l'absence d'antécédent, l'intérêt de l'ECBU systématique reste médical. Une antibioprophylaxie est recommandée avant la réalisation de biopsies prostatiques. Les fluoroquinolones systémiques (ofloxacine 400 mg ou ciprofloxacine 500 mg) sont recommandées en une prise unique par voie orale, 1 à 2 heures avant la réalisation de l'acte. En cas d'allergie, d'intolérance ou de résistance aux quinolones, une injection d'un gramme de ceftriaxone est effectuée avant les biopsies [11]. L'injection de ceftriaxone est également à préférer en cas de facteur de risque de résistance aux quinolones. Les principaux facteurs de résistance sont la prise d'une quinolone dans les six mois précédant un voyage de moins de six mois en zone d'endémie, un antécédent de prostatite, une hospitalisation de moins de trois mois, une vie en institution. D'autres facteurs ont aussi été associés au risque de résistance, avec un risque relatif variant de 1,3 à 3: diabète; sonde vésicale; valvulopathie opérée; présence de nombreuses comorbidités. Des études ont montré que l'antibioprophylaxie pouvait être adaptée au prélèvement rectal, ce qui pouvait diminuer le risque d'infection [47]. Cependant, aucune comparaison à grande échelle n'a été réalisée entre l'antibioprophylaxie probabiliste et celle adaptée à l'écouvillonnage rectal. À noter que l'antibioprophylaxie de l'endocardite n'est plus systématique en cas d'interventions urologiques. Un lavement évacuateur de l'ampoule rectale peut être donné la veille au soir ou le matin de l'intervention.

10.6.2 Voie d'abord

10.6.2.1 Voie transrectale

La technique de référence est la voie endorectale échoguidée. Le patient est en position gynécologique ou en décubitus latéral. La sonde d'échographie est insérée dans l'ampoule rectale, après désinfection et anesthésie du canal anal par un gel de lidocaïne. L'échographe en temps réel permet de repérer la prostate, de l'apex à la base. Une anesthésie locale par bloc périprostatique de lidocaïne à 1 % est recommandée, ayant démontré une meilleure tolérance dans des essais randomisés. L'injection s'effectue sous contrôle échographique, par infiltration en regard des deux angles prostatoséminaux. La réalisation des biopsies utilise de préférence une aiguille de 22 G. L'analgésie au MEOPA est possible, avec un personnel soignant formé et une salle équipée, dans un environnement médicalisé. Après le geste, une surveillance en salle de consultation de 30 minutes est préférable, dans l'hypothèse de

survenue d'un malaise vagal. Les conseils de surveillance ainsi que les modalités de consultation en urgence si nécessaire sont remis et expliqués, en insistant sur la surveillance de la température de manière systématique la semaine suivant les biopsies. En cas de refus d'anesthésie locale (intolérance du patient), de sténose anale, d'antécédents de chirurgie ou de pathologie anorectale, de voie d'abord périnéale, l'anesthésie générale peut être justifiée, le plus souvent dans le cadre d'une hospitalisation en ambulatoire. Les facteurs ayant fait décider d'une anesthésie générale ou locorégionale doivent être précisés dans le dossier médical.

10.6.2.2 Voie périnéale

Souvent appelé biopsie en mapping ou en template, la voie périnéale est le plus souvent réservée aux indications de biopsies de saturation, souvent avant thérapie focale. Néanmoins, cette voie d'abord offre des avantages comparativement à la voie transrectale, qui explique un regain d'intérêt récent. Étant donné l'augmentation des résistances bactériennes aux antibiotiques et les risques de complications infectieuses de la voie transrectale, l'utilisation de cette voie permettrait de réduire ces risques, en s'affranchissant du passage de l'aiguille dans la flore fécale. Le rendement de ces biopsies transpérinéales semble intéressant pour échantillonner la zone antérieure (stroma fibromusculaire antérieur) et la région apicale, en raison d'un accès plus direct. Même si certaines expériences ont démontré la faisabilité de ces biopsies sous anesthésie locale, elles nécessitent cependant dans la majorité des cas une anesthésie générale. Elles s'effectuent également sous contrôle échographique endorectal. Une grille de repérage (comme celle de curiethérapie) est utilisée et reliée à la sonde d'échographie, et les aiguilles traversent directement le périnée dans un plan perpendiculaire à la peau, entre l'anus et le scrotum. Cette voie périnéale permettrait de mieux échantillonner certaines régions prostatiques (apex, zone de transition, stroma fibromusculaire).

10.6.3 Biopsies systématiques

Le schéma en sextant initialement utilisé (trois biopsies par lobe) n'est plus approprié du fait d'un taux de détection inférieur de 30 % par rapport aux autres schémas étendus, et a été abandonné. Un schéma standard de 10 à 12 prélèvements est recommandé, incluant cinq ou six biopsies par lobe. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médiolobaire et latéral: à la base, au milieu et à l'apex. Les biopsies ne sont donc pas aléatoires, mais bien systématiques, selon une cartographie consensuelle. Le meilleur rendement est obtenu en position très latérale, dans la zone périphérique, cette zone doit donc être recherchée lors de l'échantillonnage. En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie, des biopsies ciblées

complémentaires sont réalisées. Les carottes sont identifiées selon une cartographie définie et envoyées pour l'analyse anatomopathologique de façon à localiser le cancer selon cette cartographie (base, médian, apex, droite, gauche). Le résultat anatomopathologique conclut dans la majorité des cas entre cancer ou absence de cancer. Cependant, des biopsies de réévaluation immédiate peuvent être indiquées en cas de diagnostic de lésions atypiques (prolifération acinaire atypique), de lésions isolées de carcinome intraductal ou de lésions de néoplasie intraépithéliale de haut grade étendues. Le compte-rendu d'anatomopathologie est standardisé, renseignant sur le nombre de carottes envahies, le degré d'invasion par carotte, la localisation du cancer, le grade tumoral. Les facteurs associés de gravité (envahissement capsulaire, engainements périnerveux) sont également renseignés.

La majorité des CaP détectés se situent dans la zone périphérique, mais ils peuvent être localisés en zone antérieure dans environ 20 % des cas. Le taux de détection global de CaP par biopsies systématiques en cas de première série varie de 20 à 55 % dans la littérature, en fonction des caractéristiques de la population étudiée. Ce taux de détection diminue aux alentours de 15 à 30 % en cas de rebiopsies.

10.6.4 Biopsies ciblées

L'ensemble de la littérature a confirmé l'intérêt des biopsies ciblées en cas d'image IRM. L'une des premières études d'envergure a été celle de Siddiqui et al. Qui a démontré, dans une cohorte de plus de 1000 patients, la supériorité des biopsies ciblées sur les biopsies systématiques pour la détection des cancers significatifs [48]. D'autres études ont confirmé ces données, ainsi que la nécessité d'associer biopsies systématiques et biopsies ciblées afin d'améliorer le taux de détection, et une méta-analyse est venue asseoir les performances des biopsies ciblées [49].

La présence d'une lésion sur l'IRM pré-biopsie doit donc conduire à la réalisation de biopsies ciblées sur cette lésion. Une à trois biopsies par lésion sont généralement effectuées. L'échographie est l'examen de référence pour la réalisation des biopsies ciblées sur les lésions suspectes détectées à l'IRM, soit par un guidage visuel (repérage cognitif), soit par des techniques de fusion d'images IRM-échographie. Les biopsies ciblées sous IRM sont techniquement plus difficiles, nécessitent une IRM interventionnelle dédiée, un matériel spécifique, et ne sont pour le moment pas proposées en routine pour des raisons de coût et de disponibilité. Plusieurs techniques de fusion d'images sont donc actuellement disponibles, sans claire différence entre elles en termes de détection de cancer significatif, selon les résultats des études prospectives [50]. La moins utilisée reste en France la technique de biopsies dans l'IRM (*in-bore*), en raison de l'accès à la résonance magnétique, de la longueur

de l'examen et du coût. L'utilisation d'un logiciel dédié de fusion d'image permettrait d'améliorer la précision biopsique, mais sans traduction clinique encore démontrée en termes de taux de détection. En pratique, la réalisation d'une IRM (avec biopsies ciblées en cas de score PI-RADS ≥ 3) est recommandée avant biopsies car cela améliore la détection des CaP significatifs (sans augmenter le taux de détection des cancers indolents). Elles doivent être associées à des biopsies systématiques car le taux de détection des CaP significatifs est supérieur avec une approche combinée. L'absence de réalisation de biopsies en cas d'IRM normale est à évaluer de façon individuelle. L'absence de réalisation de ces biopsies expose à un taux global de cancer significatif non détecté de l'ordre de 10 % et de cancer non significatif de 30 %. Ainsi, en cas d'IRM normale et de risque important, les biopsies systématiques restent indiquées selon les recommandations du Comité de cancérologie de l'AFU. Devant un patient à risque de CaP selon les critères clinicobiologiques habituels, l'absence de réalisation d'une IRM avant biopsies induit le risque de ne pas détecter 10 à 20 % de cancers significatifs, qui auraient été vus par l'IRM. En cas de réalisation d'une IRM avant biopsies et si celle-ci est négative, ne pas réaliser de biopsies systématiques expose à un risque de 5 à 15 % de manquer un foyer significatif. En cas d'IRM positive, le schéma recommandé est la réalisation de biopsies ciblées associées aux biopsies systématiques. En réalisant uniquement des biopsies ciblées, le risque de ne pas détecter un CaP significatif est évalué à 10 % environ. Ce risque peut augmenter à 40 % si les biopsies ciblées sont omises. Ces pourcentages sont bien sûr variables, dépendant de l'expérience du centre, du radiologue, de la prévalence du CaP dans la population étudiée.

10.6.5 Biopsies de saturation, biopsies des vésicules séminales, résection transurétrale de prostate

Les biopsies de saturation sont réalisées pour améliorer l'échantillonnage de la glande et rattraper les défauts potentiels des biopsies systématiques. De 20 à 40 biopsies sont alors réalisées, selon le volume prostatique, pour obtenir une couverture complète de la prostate. La plupart des études publiées ont inclus des patients ayant une suspicion persistante de CaP et au moins une série de biopsies négatives, ou dans le cadre de protocoles de thérapie focale. Chez les patients ayant eu une première série de biopsies négatives, le taux de détection est non négligeable, avec une majorité de cancers antérieurs. Elles ont cependant beaucoup moins de place en pratique clinique actuellement, avec l'avènement des biopsies ciblées, guidées par l'image. Les indications de biopsies des vésicules séminales sont réduites du fait de la performance de l'IRM pour le bilan local. Elles peuvent être réalisées en cas de cible IRM, si le résultat est susceptible de modifier l'attitude thérapeutique.

La résection transurétrale de prostate n'est pas recommandée comme méthode diagnostique pour le CaP. Elle représente cependant une source non négligeable de diagnostic fortuit de CaP, avec un envahissement souvent faible des copeaux de résection.

10.6.6 Complications

La principale complication est l'infection urinaire symptomatique, qui constitue le premier motif d'hospitalisation après biopsies prostatiques [11]. La fréquence est variable selon les études, variant entre 1 et 3 % pour ce qui est des infections urinaires fébriles. Ces infections peuvent être graves et nécessiter une surveillance en réanimation. La fréquence monte à environ 5 % quand on considère l'ensemble des infections. Une tendance à l'augmentation de cette complication est constatée ces dernières années dans des études épidémiologiques. En considérant l'antibioprophylaxie donnée et le risque de résistance aux quinolones, la prise en charge repose sur une biantibiothérapie par voie parentérale associant une céphalosporine de troisième génération et un aminoside en cas d'hospitalisation. Les autres complications sont principalement hémorragiques: hémospémie (un tiers), hématurie macroscopique (un quart), rectorragie. Une hospitalisation est rarement nécessaire. Un tamponnage rectal par mèche est réalisé en cas de rectorragie. La voie périnéale pourrait exposer à un risque plus important d'hématome périnéal et de rétention aiguë d'urines. De façon transitoire, une majoration des symptômes du bas appareil urinaire peut avoir lieu. Certains patients se plaignent d'une répercussion sur leur vie sexuelle. Enfin, inconfort et douleur sont rapportés, le plus souvent le jour même des biopsies. Le nombre de carottes biopsiques effectuées ne semble pas corrélé au risque de complications. Les études de biopsies de saturation n'ont pas mis en évidence de risque augmenté significatif. Cependant, l'étude PRECISION a rapporté un taux de complications de bas grade deux fois plus élevé dans le bras « biopsies systématiques », comparativement au bras « biopsies ciblées » [45]. Aucune différence n'a été démontrée concernant les complications de grade élevé.

11. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU CANCER DE PROSTATE

Les biopsies prostatiques doivent parvenir au laboratoire d'anatomie pathologique accompagnées de données cliniques, incluant outre l'identification du patient et son âge, le taux de PSA, la notion de biopsies antérieures et les résultats, ainsi que les résultats de l'IRM si elle a été réalisée. De plus, il est également important de mentionner d'éventuels traitements antérieurs, comme la déprivation hormonale ou la radiothérapie, qui peuvent affecter la morphologie tumorale, au niveau cytologique et architectural [51]. Il est recommandé que les biopsies provenant des différents sites soient adressées au laboratoire

dans des flacons séparés remplis de formol et identifiés selon la localisation, avec au moins un flacon par sextant. Il faut éviter de transférer plus de 2 à 3 biopsies par cassette pour inclusion en paraffine, afin que l'ensemble du matériel tissulaire prélevé soit correctement représenté. La réalisation de 2 à 3 niveaux de coupe par bloc de paraffine est également requis [51].

Le diagnostic de cancer prostatique dépend de l'analyse histopathologique. Il est fondé sur l'association de plusieurs critères cytologiques et architecturaux, dont les principaux sont l'augmentation de la taille des noyaux, la présence de nucléoles volumineux, le caractère infiltrant des glandes tumorales, et la disparition de la couche des cellules basales. La présence d'un matériel de sécrétion intraluminal constitue également un critère diagnostique, surtout à type de mucine bleutée [52]. Quelques aspects architecturaux sont de plus pathognomoniques du diagnostic de cancer: l'invasion tumorale périnerveuse (qui doit être circonscrite), les lésions gloméruloïdes, et les micronodules collagènes [52]. Apport de l'immunohistochimie: l'absence de cellules basales est un critère important du diagnostic de cancer, mais difficile à identifier en coloration standard (hématoxyline éosine safran [HES]). La recherche par immunohistochimie d'un marqueur des cellules basales permet, dans les cas de diagnostic difficile, d'authentifier leur absence. La p63 est le marqueur le plus spécifique des cellules basales, bien qu'il puisse être exceptionnellement exprimé de façon aberrante dans certaines formes très inhabituelles de cancer [53]. Les cellules adénocarcinomeuses prostatiques expriment dans environ 80 % des cas l'alpha methyl acyl coenzyme A racemase (AMACR ou p504s), enzyme impliquée dans la bêta oxydation des acides gras, et dont l'expression est le plus souvent négative dans les cellules prostatiques glandulaires non cancéreuses. Par contre, la p504s n'est pas spécifique du CaP, et peut être exprimée dans des adénocarcinomes d'autres origines. De plus, ce marqueur peut être positif dans certaines lésions prostatiques bénignes, comme l'adénose [52]. Malgré ces limitations, l'utilisation d'un marquage couplé pour p63 et p504s, appelé *prostatic* intraepithelial neoplasia (PIN) Cocktail, constitue dans les cas difficiles, notamment en cas de microfoyer, une aide diagnostique précieuse. Le gène de fusion TMPRSS2-ERG est présent dans environ la moitié des cas d'adénocarcinome prostatique, et se traduit par une expression nucléaire d'ERG. Cette expression est spécifique des cellules cancéreuses prostatiques, mais peu sensible, puisqu'elle ne concerne que 50 % des patients [54].

11.1 Évaluer l'histopronostic sur biopsies

Il s'agit d'identifier les critères pouvant modifier la prise en charge des patients.

Différenciation: groupes de l'International Society of Urological Pathology

L'auteur éponyme a établi en 1966 le score de Gleason, qui reflète la différenciation tumorale et, de ce fait, l'agressivité potentielle de la tumeur. Pour rendre compte de l'hétérogénéité des cancers prostatiques, le score de Gleason est obtenu par l'addition des deux grades principaux définis sur des critères architecturaux, initialement du grade 1 (très bien différencié) au grade 5 (indifférencié) [55]. Depuis 1966, certaines précisions sur la définition des grades ont été apportées, mais les modifications les plus importantes dans l'évaluation du score de Gleason ont été initiées par les conférences de consensus de l'ISUP en 2005 et 2014 [56, 57]. Ces conférences de consensus de l'ISUP avaient pour but, d'une part, de modifier certaines définitions des grades pour une corrélation optimale avec les données pronostiques actuelles et, d'autre part, d'apporter davantage de précisions pour augmenter la reproductibilité entre pathologistes. Ne plus utiliser le grade 1 qui correspond en fait à des lésions d'hyperplasie adénomateuse atypique, ni le grade 2 dont le pronostic est identique au grade 3. La définition du grade 4, limité dans le système initial aux glandes fusionnées, a été étendue aux petites glandes mal formées à lumière difficilement visible, aux lésions cribriformes, et aux lésions gloméruloïdes. Le grade 3 est maintenant limité aux seules glandes individualisées, quelle que soit leur taille, et le grade 5 est défini par des cellules tumorales isolées ou en travées, ou par la présence d'une comédo-nécrose.

Classification de l'International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014: le grade 3 est caractérisé par des glandes tumorales individualisées de taille variable (A) (hématoxyline éosine safran [HES], $\times 10$), le grade 4 par des glandes fusionnées (B) (HES, $\times 20$), des petites glandes mal formées à lumière difficilement visible (C) (HES, $\times 20$), des lésions cribriformes (D) (HES, $\times 40$), ou des aspects gloméruloïdes (E) (HES, $\times 40$). Le grade 5 est défini par une comédonécrose ou par des cellules tumorales agencées de façon isolées, en travées ou en massifs (F) (HES, $\times 20$) sans différenciation glandulaire.

La classification proposée par l'ISUP en 2014 et reprise par l'OMS en 2016 [57] définit les groupes histopronostiques suivants:

- groupe 1: anciennement score de Gleason 6 (3 + 3);
- groupe 2: score de Gleason 7, 3 majoritaire;
- groupe 3: score de Gleason 7, 4 majoritaire;
- groupe 4: score de Gleason 8 (4 + 4, 3 + 5, ou 5 + 3);
- groupe 5: score de Gleason 9 ou 10.

La valeur pronostique de cette classification en cinq groupes a été validée rétrospectivement par des études multi-institutionnelles [58].

Il est également recommandé de préciser le pourcentage de haut grade (4 ou 5), non seulement sur les prostatectomies, mais également sur les biopsies. Néanmoins, ce pourcentage n'est pas toujours aisé à établir sur les biopsies, avec un manque de reproductibilité, surtout en cas de microfoyers [59]. Concernant l'association des grades, il est recommandé de ne pas tenir compte d'un contingent de bas grade quand il est inférieur à 5 %. Le groupe ISUP (score de Gleason) sur biopsies est établi par l'addition du grade le plus représenté et du grade le plus élevé, quel que soit son pourcentage [60]. Il est recommandé de grader chaque biopsie ou au moins chaque localisation, et si les scores diffèrent, de tenir compte de la biopsie avec le score le plus élevé, car c'est celui qui est le mieux corrélé avec le stade, le Gleason sur la pièce opératoire, et le pronostic [60].

11.1.1 Évaluation du volume tumoral et du stade

La quantification tumorale, évaluée par le nombre et le pourcentage de biopsies positives, ainsi que par la longueur linéaire de cancer sur les biopsies, est un facteur prédictif puissant du stade pathologique sur les pièces de prostatectomie et de l'évolution post-thérapeutique [61, 62]. Il s'agit également de critères permettant l'inclusion des patients dans les protocoles de surveillance active.

La méthode de mesure linéaire de la quantité tumorale ne fait pas actuellement l'objet d'un consensus. Néanmoins, sur les biopsies en sextant, en cas de foyers tumoraux discontinus sur un même fragment biopsique, la mesure de la distance entre la première et la dernière glande tumorale en incluant la zone d'aspect « normal » semble mieux prédire le volume tumoral sur la pièce de prostatectomie [63-65].

La mise en évidence sur les biopsies d'une infiltration tumorale du tissu adipeux périprostatique permet d'affirmer le stade d'extension pT3, et doit être rapportée.

11.2 Prise en charge et analyse des prostatectomies

11.2.1 Prise en charge

La pièce de prostatectomie peut être adressée au pathologiste à l'état frais ou après fixation formolée. La prostate est pesée après ablation des vésicules séminales, et les mesures des trois dimensions sagittales, transversales et frontales doivent être indiquées. La surface de la prostate est encrée, et la coupe se fait après fixation de 48 à 72 heures, dans du formol à 10 %. La pièce opératoire est prélevée selon le protocole de Standford: isolement de l'apex, du col et de la base pour être coupés de façon sagittale et para-sagittale, puis coupes étagées de la prostate selon un plan perpendiculaire à sa face postérieure sur 3 à 5 mm d'épaisseur pour une inclusion dans des cassettes standard ou en mégacassettes [66, 67].

Les foyers tumoraux étant souvent difficilement reconnaissables macroscopiquement et très fréquemment multiples, l'inclusion partielle de la pièce opératoire expose à un danger de sous-estimation de l'extension tumorale ou du statut des limites d'exérèse. Seule l'inclusion en totalité, selon la méthode de Stanford, permet d'évaluer le plus largement possible l'état des limites chirurgicales (« marges »), l'extension extracapsulaire et le score ISUP [66]. Mais la technique nécessite d'effectuer 30 à 40 blocs par cas, d'où un retentissement technique et financier que certaines structures de pathologie ne peuvent supporter. Certaines d'entre elles, en accord avec leurs urologues, préfèrent opter pour une inclusion partielle de la pièce de prostatectomie, exposant à une sous-estimation du stade tumoral dans 7,4 à 31 % des cas, une sous-évaluation du statut des limites d'exérèse dans 12,5 à 62 % des cas, et à une sous-évaluation du score ISUP dans 11,5 % des cas, en fonction de la technique employée [67, 68]. Les différentes techniques d'inclusion partielle ne peuvent être envisageables qu'à condition que l'apex et la base soient inclus en totalité [69].

11.2.2 Analyse

11.2.2.1 Multifocalité: notion de tumeur index

Le cancer prostatique est multifocal dans 60 à 90 % des cas [70]. Les différents foyers sont souvent hétérogènes en termes d'aspect morphologique et même de caractéristiques moléculaires [71]. En cas de multifocalité, la notion de tumeur index ou dominante a été proposée initialement pour définir le foyer tumoral potentiellement le plus agressif. Dans environ 30 % des cas, le foyer le plus volumineux n'est pas celui avec le score ISUP le plus élevé ou avec le stade de progression pathologique (pTNM) le plus avancé [71, 72]. Dans ces cas, il n'y a aucun consensus pour définir les lésions index. Pour cette raison, il est nécessaire de décrire séparément les foyers tumoraux qui présentent soit le volume le plus important, soit le stade de progression le plus avancé, soit le score ISUP le plus élevé [73].

11.2.2.2 Quantification tumorale

Le volume tumoral est un facteur prédictif de récurrence, corrélé avec la mesure du grand axe de la tumeur principale, qui doit figurer dans le compte-rendu [62].

11.3 Groupes ISUP

Le groupe ISUP sur pièce opératoire est obtenu par l'addition des deux grades les plus représentés. Néanmoins, s'il existe un contingent de grade 5, celui-ci doit rentrer dans la constitution du score dès lors qu'il est supérieur à 5 %. Si le grade 5 est inférieur à 5 %, en cas de tumeur par ailleurs de score de Gleason 7 (ISUP 2 ou 3), il doit être mentionné en tant que

troisième contingent. En cas de cancer multifocal, il est recommandé d'établir un groupe ISUP pour chaque foyer au lieu de faire une moyenne.

11.4 Stade pathologique: pTNM 2017 (Tableau 1)

Le stade pathologique est déterminé sur la pièce opératoire, apprécié par le système pTNM version 2017 [74]. Il faut différencier cette classification pathologique de la classification clinique obtenue par le toucher rectal. À noter qu'il n'existe pas de stade pathologique pT1:

- stade pT2. Le stade pT2 correspond aux tumeurs intraprostatiques, ne s'étendant pas au-delà de la capsule;

- stade pT3.

Tableau 2 Classification pTNM 2017 du cancer de la prostate.

Tableau 2. Classification pTNM 2017 du cancer de la prostate.

pT : tumeur primitive	pT2 : tumeur limitée à la prostate pT3 : extension extraprostatique pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus, paroi pelvienne)	
N:ganglions lymphatique régionaux	Nx : ganglions régionaux non évalués N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale N1 : métastase ganglionnaire régionale	
M : métastases à distance	M0 : absence de métastase	
	M1 : métastase	M1a : ganglion lymphatique non régional M1b : métastase osseuse M1c : autre site (viscéral) avec ou sans métastase osseuse

Le stade pT3a concerne des cancers s'étendant au-delà des limites anatomiques de la prostate, constituées en postéro-latéral par une couche condensée fibromusculaire lisse appelée capsule prostatique.

Les tumeurs pT3a ont franchi la capsule, avec une extension soit au sein du tissu adipeux périprostatique, soit au sein d'un tissu fibreux réactionnel développé au-delà des limites de l'organe [75]. L'envahissement capsulaire simple, sans franchissement, n'a pas d'incidence pronostique: il ne doit pas être pris en compte ni signalé pour éviter toute confusion. Seul le

terme d'extension extraprostatique doit être utilisé pour décrire l'extension tumorale en dehors des limites de la glande prostatique. Étant donné que le degré de l'extension extraprostatique a une incidence sur la récurrence après chirurgie, il est recommandé de quantifier cette extension, quantification pouvant être obtenue par la mesure de la distance radiale [76]. Au niveau de la zone antérieure et de l'apex prostatique il n'y a pas de capsule et donc pas de consensus sur la façon de définir l'extension extraprostatique. L'envahissement tumoral microscopique du col vésical, défini par l'infiltration de faisceaux musculaires lisses épais, est classé pT3a.

Le stade pT3b concerne des cancers envahissant le mur musculaire des vésicules séminales, il peut être également quantifié (microscopique ou plus massif) [77]. De ce fait, l'extension au tissu adipeux périvésiculaire sans envahissement de la paroi des vésicules doit être classée pT3a. En cas de tumeur pT3b, il n'est pas nécessaire de préciser la voie d'invasion (intra- ou extraprostatique) [77].

11.4.1.1 Évaluation du statut des limites d'exérèse chirurgicale (marges)

Les limites de résection chirurgicale s'apprécient sur les contours de la pièce opératoire préalablement encrés. Une marge positive est définie par la présence de glandes tumorales au contact direct de l'encre. En cas de marge négative, la distance entre la tumeur et l'encre n'a pas d'impact sur le risque de récurrence et ne doit donc pas apparaître dans le compte-rendu [78]. Le statut des marges d'exérèse est un facteur pronostique indépendant, prédictif de récurrence, aussi bien locale que systémique [79]. De nombreuses études ont montré que la quantité de tumeur atteignant l'encre, mesurée par l'étendue linéaire de la marge, est étroitement associée au risque de récurrence. En cas de marge positive, sa quantification millimétrique doit apparaître dans le compte-rendu du pathologiste, ou au minimum son caractère limité (moins de 3 mm) ou étendu (3 mm ou plus) [62]. De même, il est préférable de préciser la présence de marges multiples, considérée comme un facteur de mauvais pronostic [80]. Le site de la marge positive doit être indiqué, car bien qu'il n'ait pas été démontré que la localisation ait un impact pronostique indépendant, cette précision peut permettre aux urologues d'améliorer leur technique chirurgicale. Quelques études ont suggéré l'intérêt pronostique du score de Gleason au niveau de la zone tumorale atteignant les limites encrées, mais cette précision reste optionnelle dans le compte-rendu histopathologique, et est souvent difficile à apprécier du fait de l'écrasement des tissus dans la zone de résection [62].

11.5 Prise en charge et analyse des produits de curage

Il est recommandé d'inclure totalement le produit de curage, ou seulement les ganglions identifiables macroscopiquement [77]. L'inclusion en totalité du tissu adipeux résiduel après isolement des ganglions identifiables macroscopiquement permet de détecter environ 8 % de métastases supplémentaires [81]. Une quantification du nombre de ganglions dans le curage est requise, de même que le nombre de ganglions envahis et le diamètre de la plus grande métastase [62, 77]. Plusieurs études ont montré qu'il s'agissait d'un facteur prédictif aussi important que le nombre de ganglions métastatiques [77, 82]. En revanche, la valeur pronostique de l'extension extraganglionnaire reste controversée [62]. La présence de métastases ganglionnaires au-delà des aires régionales doit être rapportée pM1a.

12. TRAITEMENTS

L'éventail des thérapeutiques est large, comprenant la simple surveillance, des traitements radicaux, focaux dans certains cas, et allant même jusqu'aux traitements systémiques.

La stratégie est guidée par des recommandations françaises (AFU– Association française d'urologie) [11], européennes (EAU– European Association of Urology) [83], et américaines (AUA– American Urological Association) [84], régulièrement actualisées.

12.1 Surveillance active du cancer de la prostate

12.1.1 Abstention–surveillance (watchful waiting)

L'abstention est proposée aux patients présentant un cancer de la prostate localisé avec une probabilité de survie limitée compte tenu de leur âge ou de leurs comorbidités. Le traitement est uniquement symptomatique et à visée palliative.

12.1.2 Surveillance active

La surveillance active est proposée aux patients présentant un cancer de la prostate localisé de faible risque (groupe 1 de D'Amico). Les critères de sélection des patients éligibles à la surveillance active varient d'une étude à l'autre et sont fondés sur l'examen clinique, le PSA total, le score de Gleason et la charge tumorale sur les biopsies (nombre de biopsies positives, pourcentage d'envahissement par carotte). La densité du PSA est également utilisée, notamment dans l'étude PRIAS européenne [85]. La surveillance active peut être discutée chez des patients présentant une maladie de risque intermédiaire avec un ISUP 2, notamment chez des patients plus âgés et aux nombreuses comorbidités. Il s'agit d'une option thérapeutique à visée curative qui consiste à différer le traitement grâce à une surveillance étroite afin de rester dans la fenêtre de curabilité. Elle nécessite une pleine adhésion du

patient. Les modalités de la surveillance active sont également variables d'une série à l'autre. Cependant, elles incluent systématiquement un contrôle régulier du PSA (tous les 3 à 6 mois, avec calcul du temps de doublement), un TR tous les 6 à 12 mois et un contrôle histologique par nouvelles biopsies entre 3 et 24 mois après la biopsie initiale. Par la suite, la répétition des biopsies est à l'appréciation de l'urologue en fonction des paramètres cliniques, biologiques et d'imagerie (guidé par l'IRM). Une progression de la maladie, notamment l'apparition de grade 4 (ou l'augmentation du nombre de biopsies positives) au cours du suivi, doivent faire envisager un traitement. La demande du patient ne souhaitant plus être surveillé peut également être à l'origine d'un traitement.

12.2 Traitements radicaux

12.2.1 Traitement radical non conservateur: prostatectomie totale

La prostatectomie est l'un des traitements de référence du cancer de la prostate localisé ou localement avancé. La chirurgie est proposée seule le plus souvent, ou en association pour des maladies localement avancées ou de haut risque dans le cadre d'un traitement multimodal. Elle est réalisée sous anesthésie générale et nécessite le plus souvent une hospitalisation de 1 à plusieurs jours. Elle consiste en l'ablation de la glande prostatique et des vésicules séminales, suivie d'une anastomose entre la vessie et l'urètre [86]. Sauf envahissement, le sphincter urétral est conservé. Il existe : la voie rétropubienne (laparotomie) et les voies mini-invasives (la laparoscopie seule ou laparoscopie robot-assistée). Il n'existe pas de différence significative entre les différentes approches d'un point de vue fonctionnel, ni carcinologique. Seule la durée d'hospitalisation et le taux de transfusion sanguine sont diminués dans les chirurgies mini-invasives, notamment robot-assistées [87]. La préservation des bandelettes neurovasculaires, afin de conserver la fonction érectile et de faciliter la continence urinaire, peut être proposée en cas de maladie localisée sans risque de franchissement capsulaire. Le bilan préopératoire permet d'évaluer le risque carcinologique et d'adapter le geste chirurgical [88]. Une conservation bilatérale, unilatérale ou l'absence de conservation peuvent être envisagées. Le risque peut être apprécié par des échelles de risques préopératoires [89]. La préservation n'est pas recommandée dans les cas de risque élevé de franchissement capsulaire (cT3 ou cT2; toutes les biopsies envahies du même côté; ISUP > 4). Le curage ganglionnaire du cancer de la prostate nécessite l'ablation des ganglions ilio-obturateurs, iliaques internes, externes, jusqu'à la bifurcation iliaque. Il est toujours bilatéral et extensif. Il a un rôle diagnostique, son rôle thérapeutique est actuellement discuté. Il est systématique pour les maladies de haut risque et non recommandé pour les maladies de faible risque. Pour

les maladies de risque intermédiaire, il est recommandé en cas de risque d'envahissement ganglionnaire supérieur à 5 %, calculé en fonction des paramètres préopératoires, par des algorithmes validés [90].

Le traitement chirurgical est le seul traitement ayant montré une amélioration en survie globale et survie spécifique à plus de 20 ans dans le traitement du cancer de la prostate localisé [91]. L'analyse de la pièce opératoire permet une connaissance optimale de la maladie et d'adapter si besoin la suite de la prise en charge. Les complications peropératoires à type de plaies vasculaires, rectales ou urétrales sont rares. Les complications postopératoires les plus fréquentes sont le saignement, l'infection, l'épisode thromboembolique, la fuite de l'anastomose vésico-urétrale et la lymphocèle en cas de curage ganglionnaire. Compte tenu de la section systématique des canaux déférents, la fertilité est abolie. Les principales conséquences de la chirurgie sont l'incontinence urinaire et la dysfonction érectile.

L'incontinence urinaire peut être retrouvée dans les suites immédiates de la chirurgie, disparaissant avec la cicatrisation et la rééducation. Une incontinence urinaire persiste à long terme dans moins de 10 % des cas. L'âge et l'état préopératoire du patient sont des critères importants pour la récupération d'une continence satisfaisante [87, 92]. La dysfonction érectile ne dépend pas uniquement de la préservation nerveuse; la qualité des érections préopératoires, des comorbidités et l'intérêt du patient sont des facteurs importants pour la récupération. La chirurgie est presque toujours suivie d'une altération des érections, avec une récupération progressive pouvant se poursuivre jusqu'à 2 ans après la chirurgie.

La surveillance après prostatectomie nécessite une simple surveillance du PSA. La surveillance est étroite les 2 premières années (tous les 6 mois) et peut ensuite être espacée. On définit la récurrence biologique par un PSA supérieur à 0,20 ng/ml confirmé sur deux dosages.

En cas de récurrence biologique, et de suspicion de récurrence locale, une radiothérapie peut être envisagée dans un objectif curatif.

12.3 Traitement radical conservateur

La radiothérapie utilise la radioactivité pour détruire les cellules cancéreuses. Les cellules cancéreuses sont plus sensibles aux rayonnements car moins aptes à réparer les lésions causées par les rayons que les cellules normales. On distingue la curiethérapie de la radiothérapie externe.

12.3.1 Curiethérapie

La curiethérapie peut être utilisée seule ou en association avec la radiothérapie externe.

La curiethérapie seule est réservée aux cancers localisés de faible risque ou de risque intermédiaire de bon pronostic (ISUP ≤ 2 ou PSA ≤ 15 ng/ml). Le bilan ne doit pas retrouver d'extension extraprostatique. La technique est toutefois confrontée à des contraintes volumétriques; un volume prostatique supérieur à 50–60 ml, des troubles urinaires du bas appareil et un antécédent de résection endoscopique peuvent contre-indiquer la curiethérapie.

Pour des maladies plus avancées (ISUP 2–3 ou PSA > 10 –15 ng/ml, ou un toucher rectal T2b–T2c), l'association de la curiethérapie et de la radiothérapie externe permet d'augmenter la dose d'irradiation délivrée à la prostate sans majorer les effets secondaires de la radiothérapie externe. La curiethérapie interstitielle consiste en l'implantation intraprostatique de grains d'iode 125 radioactifs. Ces grains sont radioactifs pendant une période de plusieurs mois et ont une portée de quelques centimètres. L'implantation est définitive et est réalisée sous anesthésie générale par voie transpérinéale sous contrôle d'une échographie endorectale.

Il s'agit d'une option thérapeutique avec des résultats équivalant aux autres traitements pour les maladies de faible risque. On retrouve une survie sans récurrence biologique de 90 % à 10 ans [93]. Les 6 premiers mois peuvent être marqués par une gêne fonctionnelle urinaire et des symptômes irritatifs. Des obstructions urétrales peuvent apparaître dans les suites du traitement, justifiant une évaluation préthérapeutique de la fonction mictionnelle. Des symptômes obstructifs contre-indiquent le geste. La fonction érectile n'est pas ou est peu affectée par la curiethérapie. Des fistules rectoprostatiques sont décrites à distance du traitement dans de rares cas. La fertilité n'est pas systématiquement abolie; il est toutefois impossible de garantir une préservation de la fertilité.

12.3.2 Radiothérapie externe

La radiothérapie externe peut être utilisée seule, associée à la curiethérapie pour potentialiser l'irradiation prostatique ou associée à l'hormonothérapie. La radiothérapie externe seule peut être utilisée pour les cancers localisés de faible risque. Une hormonothérapie courte de 6 mois est associée en cas de maladie de risque intermédiaire et/ou associée à des facteurs de mauvais pronostic (ISUP 3 ou > 50 % des biopsies positives). Une hormonothérapie longue (18 à 36 mois) est associée pour les cancers de haut risque. La technique consiste à utiliser des rayonnements X sur un volume déterminé afin de fragiliser les cellules cancéreuses, les tuer ou les rendre incapables de se diviser. Les techniques actuelles permettent de cibler la zone à

irradier avec précision et de moduler l'intensité (IMRT– *intensity-modulated radiotherapy*) et la dose appliquée, et limiter l'irradiation des organes avoisinants et donc la toxicité pour le patient. La radiothérapie nécessite la réalisation de plusieurs séances consécutives. Il s'agit le plus souvent de séances quotidiennes pendant 6 à 8 semaines. Le volume d'irradiation pour les cancers de faible risque comprend la prostate dans son ensemble. Les vésicules séminales sont incluses pour les groupes intermédiaires ou de haut risque. L'irradiation des aires ganglionnaires est indiquée pour les patients de haut risque. En l'absence d'association à la curiethérapie, la dose pratiquée est entre 76 et 80 Gy. Une dose de 45 à 50 Gy est pratiquée en cas d'association de la radiothérapie externe à la curiethérapie. L'irradiation modérément hypofractionnée peut être proposée et est équivalente à la RT normo-fractionnée, en cas d'irradiation prostatique seule. La radiothérapie présente des résultats oncologiques équivalant à la chirurgie à 10 ans. Des complications à type de sténoses et d'obstruction du bas appareil peuvent apparaître dans les suites de la radiothérapie; c'est pourquoi, avant son initiation, il est conseillé d'être vigilant et de traiter les patients qui présentent des troubles obstructifs du bas appareil urinaire. Des symptômes irritatifs, une rétention urinaire et des hématuries sont fréquemment rapportés dans les suites immédiates de la radiothérapie, de même que des diarrhées, des rectites et des rectorragies par l'irritation induite par les rayons. Ces symptômes disparaissent le plus souvent en quelques mois [94]. La dysfonction érectile apparaît progressivement dans les suites de la radiothérapie sans possibilité de récupération. La qualité des érections et les comorbidités avant l'initiation du traitement influencent les conséquences fonctionnelles. En cas d'association de la radiothérapie à l'hormonothérapie, la fonction érectile est alors immédiatement dégradée. À long terme, les résultats fonctionnels sont les mêmes que la prostatectomie [95]. La fertilité est systématiquement abolie. Par ailleurs, l'irradiation des organes de voisinage peut entraîner à plus long terme des atteintes de type rectite ou cystite radique. La surveillance est assurée par des dosages réguliers du PSA. Le taux minimal de PSA détecté après le traitement définit le nadir. La récurrence biologique est définie par une augmentation du PSA de 2 ng/ml + le nadir. En cas de récurrence locale, la chirurgie est difficilement accessible ou au prix d'une morbidité importante. Un traitement focal tel que la cryothérapie ou l'HIFU (ultrasons focalisés de haute intensité) peut être discuté en cas de cible individualisée, avec une intention curative. Dans le cas contraire, une hormonothérapie est alors mise en place dans un but palliatif.

12.4 Autres traitements et traitements focaux

Les traitements alternatifs sont dominés par l'HIFU et la cryothérapie. Le traitement focal est un mode de traitement particulier qui consiste à ne traiter que la cible prostatique. C'est une pratique relativement récente, avec peu de recul sur les résultats et les modalités de surveillance. Il s'agit de stratégies en cours d'évaluation, non recommandées par les sociétés savantes. Bien que les indications soient encore discutées, les traitements focaux restent réservés aux tumeurs localisées de faible risque.

12.4.1 HIFU (ultrasons focalisés de haute intensité)

L'HIFU est un traitement focalisé non invasif du cancer de la prostate de faible risque à visée curative. Il s'agit d'une technique en cours d'évaluation réservée aux patients âgés de plus de 70 ans avec une probabilité de survie d'au moins 7 ans (ou patients plus jeunes lorsqu'il existe une morbidité compétitive), une tumeur T1–T2 N0 M0, un score de Gleason inférieur ou égal à 7 (3 + 4), un PSA inférieur à 15 ng/ml, un volume prostatique inférieur à 50 ml et un volume tumoral limité (moins de 4 zones prostatiques atteintes sur 6). L'HIFU peut également être proposé comme traitement de rattrapage en cas d'échec de la radiothérapie. Il s'agit d'un traitement non chirurgical. Sous anesthésie générale, une sonde est positionnée dans le rectum et émet des ultrasons sur un volume précis de la prostate. L'effet thermique et la cavitation permettent la destruction tissulaire. Le traitement est réalisé sous contrôle échographique par une sonde endorectale durant toute la procédure. La cible est repérée par une IRM préopératoire. Le traitement peut être répété plusieurs fois et focalisé dans des protocoles. Les études sont encore limitées; elles retrouvent entre 60 et 80 % de survie sans récurrence biologique à 8 ans. Le recul est encore modeste. Il existe un risque faible de fistule proctorectale allant de 0 à 3 % en fonction des séries. Le taux d'incontinence urinaire peut aller de 1 à 20 % en fonction du nombre de traitement, de la localisation de la cible mais surtout des critères de définition et d'évaluation de l'incontinence urinaire. Il existe par ailleurs des sténoses ou obstructions du bas appareil dans 10 à 30 % des cas. Les érections sont préservées dans 20 à 50 % des cas.

12.4.2 Cryothérapie

La cryothérapie est un traitement focalisé non invasif du CaP de faible risque. Il est actuellement recommandé comme un traitement alternatif en cas de contre-indications aux traitements de référence. Il peut être proposé comme traitement de rattrapage en cas de récurrence locale, par exemple, après l'échec de la radiothérapie. Les patients potentiellement candidats ont des prostates de volume inférieur à 40 ml, un stade tumoral localisé, un PSA

inférieur à 20 ng/ml et un score de Gleason inférieur à 7. Il s'agit d'un traitement non chirurgical. Des aiguilles de cryothérapie sont introduites par voie transpérinéale sous contrôle d'une échographie transrectale. La congélation entraîne une dénaturation protéique et une apoptose cellulaire par rupture des membranes par les cristaux de glace. Le contrôle échographique durant toute la procédure permet de visualiser et d'adapter le volume traité. Un système de réchauffeur urétral peut être utilisé afin de préserver l'urètre et de diminuer le risque de fistule prostatorectale. Les études disponibles sont majoritairement rétrospectives et émanent essentiellement d'un registre unique. Elle retrouve une survie sans récurrence autour de 80 % à 5 ans. Une revue de la littérature retrouve des résultats inférieurs à la radiothérapie et la chirurgie à 1 an [96]. Tout comme l'HIFU, il existe un risque de fistule prostatorectale entre 0 et 1 % en fonction des séries. L'incontinence urinaire varie entre 1 et 8 %, et l'obstruction du bas appareil entre 4 à 10 %. Les érections sont rarement préservées.

12.4.3 Radiofréquence, électroporation, laser

La radiofréquence couramment utilisée dans le traitement ablatif des cancers du rein utilise des champs électromagnétiques. Des aiguilles sont introduites dans la prostate à travers l'urètre par cystoscopie. L'électroporation consiste à ouvrir les pores membranaires afin d'entraîner l'apoptose cellulaire par passage d'un courant électrique. Des aiguilles sont introduites dans la prostate par voie transpérinéale sous contrôle d'une échographie endorectale. Les lasers utilisés avec ou sans photosensibilisant consistent à brûler la lésion. Des aiguilles sont introduites dans la prostate par voie transpérinéale sous contrôle d'une échographie endorectale. Concernant le laser, il existe deux techniques. Le laser VTP (vascular-targeted photodynamic therapy) utilise un photosensibilisant (longueur d'onde de 753 nm). Le laser FLA (*focal laser ablation*) est un laser interstitiel sans photosensibilisant (longueur d'onde entre 900 et 1000 nm). Il n'y a pas de recul suffisant ni d'évaluations suffisamment robustes pour utiliser ces techniques en routine clinique (domaine de la recherche clinique). Le suivi des traitements focaux est encore peu codifié. La cinétique du PSA est surveillée et peut être complétée par l'IRM, voire même par des biopsies prostatiques. En cas de récurrence, un nouveau traitement focal peut être réalisé, mais les traitements radicaux tels que la chirurgie et la radiothérapie sont également à discuter.

12.5 Hormonothérapie du cancer de la prostate

Afin d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie dans le traitement des cancers de la prostate, l'association d'une hormonothérapie a été proposée. L'objectif était de potentialiser l'effet de

la radiothérapie et de proposer un traitement actif sur la maladie métastatique en parallèle au traitement local. Au total, quatre essais randomisés (RTOG 86-10, RTOG 94-08 et D'Amico et TTROG 9601) ont évalué l'apport d'une hormonothérapie courte de 4 à 6 mois (blocage androgénique complet) et montrent un bénéfice à cette association. Quatre études randomisées (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 94-13 et Granfors et al.) ont évalué l'apport d'une hormonothérapie longue (2 à 3 ans). Trois montrent une supériorité de l'association radiothérapie–hormonothérapie longue, par rapport à une radiothérapie seule, avec un bénéfice en survie globale dans deux études (EORTC 22863 et RTOG 85-31). Deux essais (EORTC 22961 et RTOG 92-02) ont comparé une hormonothérapie courte avec une hormonothérapie longue en association avec la radiothérapie. Une différence en survie globale, en faveur de l'hormonothérapie longue, a été observée dans l'essai EORTC et pour le sous-groupe des scores de Gleason, supérieurs à 7 dans l'essai RTOG. Trois essais randomisés ont comparé une hormonothérapie seule à une association radiothérapie–hormonothérapie, pour des formes localement « très » avancées de cancer de la prostate et montrent un bénéfice à la réalisation de la radiothérapie.

Les conclusions ci-dessus sont concordantes avec le référentiel de l'Association française d'urologie (AFU) qui précise que:

- l'association d'une hormonothérapie à la radiothérapie améliore la survie globale des patients de groupe intermédiaire et du groupe à haut risque avec un niveau de preuve 1;
- l'association à la radiothérapie d'une hormonothérapie prolongée est surtout bénéfique chez les patients ayant les critères pronostiques les plus sévères (niveau de preuve 1).

Dans le référentiel de l'European Association of Urology (EAU) il est précisé que:

- les patients du groupe à haut risque doivent recevoir une hormonothérapie longue en association à la radiothérapie en raison d'une amélioration de la survie globale (niveau de preuve 2a);
- pour les patients porteurs d'un cancer localement avancé T3-4N0M0, une hormonothérapie de 3 ans doit être prescrite avec la radiothérapie car améliorant la survie globale (niveau de preuve 1);
- pour les cancers de la prostate à très haut risque, c-pN1M0, en l'absence de comorbidité sévère, une irradiation pelvienne associée à une hormonothérapie longue est proposée car améliorant la survie globale, spécifique, sans évolution métastatique, et le contrôle biologique.

II. PARTIE PRATIQUE

13. PROBLEMATIQUE :

13.1 Introduction :

Le mot « pesticide » est un terme général utilisé pour décrire une substance (ou mélange) qui détruit un organisme nuisible ou prévient ou réduit les dommages qu'un organisme nuisible peut causer. Les organismes nuisibles peuvent être des insectes, des souris ou d'autres animaux, des plantes indésirables (mauvaises herbes), des champignons, des bactéries ou des virus. Les pesticides peuvent également inclure toute substance utilisée pour modifier la croissance d'une plante (contrôleur), provoquer la chute prématurée des feuilles d'un végétal (défoliant) ou agir comme desséchant (déshydratant). Les pesticides sont habituellement des produits chimiques, mais ils peuvent également être fabriqués à partir de matières naturelles telles que des animaux, des plantes ou des bactéries. Le terme « pesticide » décrit un groupe vaste et très varié de produits chimiques ou autres [97].

Tableau 3 Les pesticides les plus courants

Tableau 3. Les pesticides les plus courants

Pesticides	Exemples
Organophosphates	La plupart sont des insecticides (chlorpyrifos, diméthoate, Fenthion, malathion, naled, téméphos, trichlorfon).
organochlorés	Composés organochlorés (hydrocarbures chlorés). Sont des insecticides et les mites, mais de nombreux composés organochlorés ne sont plus utilisés parce qu'ils subsistent longtemps dans l'environnement sans se décomposer (aldrine, chlordane, dieldrine, endrine).
Carbamates et thiocarbamates). Carbamates et thiocarbamates sont issus de l'acide carbamique, Ils comprennent les insecticides (Carbaryl, Propoxur, méthomyl, carbofuran, thiodicarbe), herbicides (Barban, dipropylthiocarbamate de s-éthyle (EPTC), prophame, triallate), fongicides (nabam)
Pyréthroïdes de	synthèse (cyhalothrine, cyperméthrine, deltaméthrine)

Le CaP lié à une surexposition au chlordécone figure désormais officiellement au tableau des maladies professionnelles français depuis la publication officielle d'un décret, le 22 décembre 2021. (Un décret reconnaissant les cancers de la prostate provoqués par les pesticides comme maladie professionnelle, dont le chlordécone, a été publié le 22 décembre 2021 au Journal officiel français)[98].

Tableau 4 Cancer de la prostate provoqué par les pesticides. Tableau de MP Français N°61

Tableau 4. Cancer de la prostate provoqué par les pesticides. Tableau de MP Français N°61

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Cancer de la prostate	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : - lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ; - par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

13.2 Epidémiologie :

Le cancer de la prostate représente 24 % des cancers masculins. Rare avant 50 ans, son incidence augmente progressivement avec l'âge [99, 100]. Il reste le cancer invasif le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième cause de décès par cancer chez les hommes américains; cependant, peu de facteurs de risque modifiables ont été identifiés qui permettrait de faire de la prévention [101]. L'introduction du dépistage du PSA a permis de diagnostiquer et de traiter plus d'un million d'hommes supplémentaires atteints du cancer de la prostate aux États-Unis. L'incidence a augmenté de manière significative, en particulier chez les sujets jeunes. Il est fort probable que la plupart de cette augmentation des cas soit due à un surdiagnostic [102].

Après 1986, l'incidence globale du cancer de la prostate a connu une augmentation rapide, atteignant son pic en 1992, puis déclinant mais restant nettement plus élevée qu'en 1986.

Cependant, cette tendance varie en fonction de l'âge : le taux d'incidence relatif par rapport à

1986 a été de 0,56 chez les hommes de 80 ans et plus, de 1,09 chez ceux de 70 à 79 ans, de 1,91 chez ceux de 60 à 69 ans, de 3,64 chez ceux de 50 à 59 ans et de 7,23 chez les hommes de moins de 50 ans. Depuis 1986, environ 1 305 600 hommes ont été diagnostiqués avec un cancer de la prostate en plus, dont 1 004 800 ont reçu un traitement définitif. En considérant l'hypothèse la plus optimiste sur les bénéfices du dépistage, selon laquelle toute la baisse de la mortalité par cancer de la prostate observée est due à ces diagnostics supplémentaires, il est estimé qu'au moins 20 diagnostics ont été nécessaires pour chaque bénéfice présumé [102]. C'est un cancer de bon pronostic, voire très bon pronostic, avec un taux de survie à 5 ans élevé.

- 59 885 nouveaux cas en 2018 en France métropolitaine
- Taux d'incidence : -1,1 % par an en moyenne entre 2010 et 2018
- Âge médian au diagnostic en 2018 : 69 ans
- Prévalence estimée à 643 156 personnes en 2017
- 8 100 décès en 2018
- Taux de mortalité : -3,7 % par an en moyenne entre 2010 et 2018
- Âge médian au moment du décès : 83 ans
- Survie nette standardisée à 5 ans des hommes diagnostiqués entre 2010 et 2015 : 93 % (stable)

Le CaP se situe au 1er rang des cancers chez l'homme, nettement devant les cancers du poumon et du côlon-rectum. Il représente 25 % de l'ensemble des cancers incidents masculins. Ce cancer survient dans environ 66 % des cas chez des hommes âgés de 65 ans et plus. On note une relative diminution du nombre de cas depuis quelques années. Ce cancer se situe au 3^e rang des décès par cancer chez l'homme. Près de 79 % des décès concernent des hommes de 75 ans et plus. La mortalité diminue régulièrement depuis 1990. Cela s'explique en partie par l'amélioration des traitements, notamment pour les cancers évolués, et par l'accès au dépistage du cancer de la prostate, qui permet de les diagnostiquer à un stade précoce : 80 % des cancers sont diagnostiqués alors qu'ils sont encore localisés à la prostate, or le facteur pronostique majeur de ce cancer est le stade au diagnostic. Le test PSA (Prostate Specific Antigen), antigène spécifique de la prostate) n'est pas assez fiable pour diagnostiquer un cancer, mais un taux élevé peut inciter à réaliser un examen complémentaire (un toucher rectal, par exemple) qui permettra de poser un diagnostic. Ce dernier peut également faire suite à un traitement chirurgical d'un adénome de la prostate [99, 100]. L'incidence du cancer de la prostate avancé a beaucoup baissé grâce au dépistage généralisé du PSA et aux meilleurs traitements. Cependant, chez les hommes plus jeunes, les taux de cancer grave sont restés

stables, surtout chez les hommes de race noire. Parmi les 51 680 cas de cancer de la prostate mortels, l'incidence a augmenté de 1 % chaque année avant 1992, puis a diminué de 15 % par an entre 1992 et 1995, et encore de 5 % par an jusqu'en 2002. Les taux d'incidence des cas graves ont baissé de plus de 2 % chaque année chez les hommes âgés de 60 ans et plus, mais sont restés assez stables chez les hommes de 55 ans ou moins. Le nombre de cas graves de cancer de la prostate était plus de deux fois supérieure chez les hommes noirs par rapport aux hommes blancs, et cette différence a même atteint 4,2 fois chez les hommes plus jeunes [103]. Toutes les analyses ont montré un point de jonction entre 1991 et 1993, ce qui est cohérent avec l'impact du dépistage du PSA. Entre 1991 et 1999, les taux de mortalité basés sur l'incidence ont diminué de 10,9 % chez les Blancs (IC 9,2 %-12,7 %) et de 11,6 % chez les Noirs (IC 9,7 %-13,4 %) ; les courbes de mortalité basées sur l'incidence et les courbes de taux de propagation D2 étaient similaires ($P > 0,05$, test de parallélisme) [104]. Le cancer de la prostate est le principal type de cancer diagnostiqué chez les hommes américains et le deuxième cancer diagnostiqué chez les hommes dans le monde [105]. Les taux d'incidence et de mortalité sont fortement associés à l'âge [31].

13.3 Facteurs de risque professionnels :

Nombreuses études ont suggéré un lien potentiel entre l'exposition chronique aux pesticides et le risque accru de développer un cancer de la prostate. Les travailleurs agricoles sont particulièrement vulnérables à cette exposition [3, 4, 13-15, 20-23, 25, 27, 106-116]. Plusieurs études ont montré qu'il y a une association positive entre le fait d'avoir toujours eu un travail sédentaire et l'incidence du CaP [110, 117-125]. Il existe une association positive entre le fait d'avoir travaillé dans le secteur des transports/communications et le fait d'avoir un CaP [29]. D'autres études suggèrent que les travailleurs des secteurs de l'équipement lourd et de la conduite d'engins de transport pourraient présenter un risque accru de CaP [126, 127]. Les hommes exposés aux vibrations transmises à l'ensemble du corps présentaient un risque accru de CaP [128]. Wendeu-Foyet, M.G et al ont observé un risque accru chez les hommes ayant un chronotype du soir [129]. D'autres hypothèse de l'exposition au cadmium, Un excès de risque statistiquement significatif a été constaté pour les sujets ayant déclaré une exposition professionnelle fréquente au cadmium [14, 19, 110, 130-133]. L'exposition à l'amiante augmente le risque de CaP qu'elle soit environnementale ou professionnelle [30, 134, 135]. Certaines études ont mis en évidence un risque accru de CaP dans l'industrie du caoutchouc [16, 136]. L'activité professionnelle de pompier, est associée à un risque élevé de CaP groupe 2B du CIRC [10, 17, 124]. Le risque de CaP était significativement plus élevé chez les hommes qui avaient travaillé dans des environnements potentiellement contaminés par les

radionucléides (le tritium, le chrome-51, le fer-59, le cobalt-60 ou le zinc-65) [24]. Blanc-Lapierre, A., J.F. Sauvé, et M.E. Parent ont observé une association entre l'exposition professionnelle au benzène, au toluène, au xylène (BTX) et au styrène ainsi que le risque de CaP dans le cadre d'une étude cas-témoins [137]. Christensen, K.Y et al ont trouvé une associations significativement élevé entre le CaP et le perchloroéthylène [138]. La même chose pour les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) [139]. Whorton, M.D., J. Amsel, et J. Mandel ont constaté un nombre plus élevé de décès causés par le CaP parmi les travailleurs des usines de fabrication de la fibre de triacétate de cellulose [26]. Une association statistiquement significative a été trouvée entre l'exposition professionnelle au carburant diesel ou aux fumées et le CaP [28].

Des associations positives ont été trouvées entre les professions dans la sylviculture et l'exploitation forestière et le risque de CaP [10]. Le CaP était également lié aux industries alimentaires et du tabac et aux produits chimiques [106]. Les expositions professionnelles aux produits de combustion aux colorants et aux teintures et aux fluides de coupe liées à un risque élevé de CaP [140]. Un excès de risque de CaP chez les producteurs de fruits, les personnes travaillant dans les prairies, principalement dans la fenaison et producteurs de pommes de terre et de tabac [4].

13.4 Facteurs environnementaux et autres facteurs

D'autres facteurs pourraient aussi contribuer au CaP. Notamment l'inactivité physique, les facteurs alimentaires, par exemple la consommation de viande et de produits laitiers. En outre, des tendances géographiques dans les taux d'incidence du CaP ont été observées. Les Scandinaves ont une incidence plus élevée de la maladie que les habitants du sud de l'Europe et une différence similaire dans les taux de la maladie entre les hommes résidant dans les zones géographiques du nord et du sud des États-Unis a également été signalée [31]. Le CaP dépendrait également de facteurs hormonaux, puisqu'il est décrit uniquement chez des hommes pubères et n'est pas observé chez les hommes castrés. Il n'y a cependant pas de preuve formelle du rôle des facteurs hormonaux (taux de testostéronémie, hypoandrogénie relative) dans la carcinogénèse prostatique. La pollution à la chlordécone est reconnue comme un facteur de risque possible de CaP, du fait du grand nombre de cas aux Antilles françaises et de la pollution des sols à cette substance. Quant à l'alimentation, bien que de nombreuses publications aient incriminé tel régime ou tel aliment, aucune donnée scientifique solide ne permet d'émettre de recommandation.

La contamination de l'environnement et des résidus alimentaires par les pesticides entraînant une exposition chronique à de faibles niveaux [141].

14. Objectifs

Déterminer les facteurs de risque environnementaux et professionnels du CaP à Sidi Bel Abbès.

14.1 Sujets et méthodes

14.1.1 Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude analytique cas-témoins. Les cas et les témoins sont recrutés au niveau de service d'urologie (CHU) et la consultation spécialisée d'urologie et service de radiothérapie (CLCC) et sont appariés selon l'âge plus ou moins trois ans et pour chaque cas deux témoins. Le cancer de la prostate est confirmé histologiquement.

Cette étude a débuté en janvier 2023 à juillet 2023.

14.1.2 Population :

L'ensemble des patients qui présentent un CaP confirmé diagnostiqué au niveau de (CHU et CLCC).

14.1.3 Critères d'inclusion :

- ✓ Patients présentent un CaP confirmé histologiquement.
- ✓ Ayant accepté volontairement de participer à l'enquête.

14.1.4 Critères d'exclusion :

- ✓ Patients présentent une HBP.
- ✓ Patients présentant un taux de PSA élevé.

14.1.5 Recueil des données :

Au préalable l'autorisation de chef service d'urologie CHU et chef service de radiothérapie CLCC de la wilaya de Sidi Bel Abbès a été obtenue.

Les données ont été recueillies par questionnaire anonyme chez tous les cas confirmés inclus dans l'enquête par interview par moi-même, au niveau de service d'urologie et de la consultation spécialisée d'urologie et service de radiothérapie.

14.2 Règles éthiques :

Le protocole a été soumis au comité d'éthique de CHU et a obtenu son approbation

Le consentement éclairé des participants a été obtenu après explication des objectifs de l'enquête.

Les items du questionnaire reprenaient :

14.2.1 Les données sociodémographiques et professionnelles

Le questionnaire comprenait: service, numéro de téléphone, les initiales du nom et prénom, la date de l'interview, la date et lieu de naissance, l'âge, le niveau d'étude, le lieu de résidence (urbain ou rural), la profession du père, curriculum laboris du participant, nom de l'entreprise, le contrat de leur travail, l'ancienneté,

14.2.2 Les données médicales:

Date de diagnostic, la circonstance de découverte et stade tumoral, existence ou non de métastase, les comptes rendus des examens complémentaires réalisés (IRM, taux de PSA, biopsie prostatique...).

14.2.3 Les données de l'exposition

Les modalités et circonstances d'exposition professionnelle aux (pesticides, solvants, essence, gasoil, peinture, formaldéhyde, fumée de carburants, benzène, toluène, xylène, rayonnements ionisants...), la durée moyenne d'année d'exposition et l'exposition environnementale.

14.3 Etude statistique

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type et les données qualitatives exprimées en pourcentage

La détermination du risque sera exprimée en moyens de la régression logistique par des calculs odds ratio bruts OR et des intervalles de confiance à 95%.

Un seuil de signification estimé à 5%.

15. RESULTATS :

Tableau 5 Lieu de résidences de la population d'étude

Tableau 5. Lieu de résidences de la population d'étude

	Cas=58 N (%)	Témoins=50 N (%)
Ain Defla	0 (0.0)	1 (2.0)
Ain Temouchent	0 (0.0)	4 (8.0)
Elbayedh	2 (3.4)	0 (0.0)
Mascara	6 (10.3)	4 (8.0)
Mostaganem	1 (1.7)	0 (0.0)
Naama	2 (3.4)	1 (2.0)
Oran	1 (1.7)	1 (2.0)
Saida	13 (22.4)	4 (8.0)
Sidi Bel Abbes	24 (41.4)	33 (66.0)
Tiaret	1 (1.7)	1 (2.0)
Tlemcen	8 (13.8)	1 (2.0)

Tableau 6 Habitudes de vie chez les cas et les témoins (Odds ratio brut)

Tableau 6. Habitudes de vie chez les cas et les témoins (Odds ratio brut)

	Cas N (%)	Témoins N (%)	OR (IC95%)	p
Avoir un jardin dans la maison	24 (41,4)	3 (26,0)	2,009 (0,885-4,561)	0,093
Tabagisme	9 (15,5)	9 (18,0)	0,837 (0,304-2,304)	0,730
Habitat près d'une ferme	41 (70,7)	23 (46,0)	2,831 (1,281-6,257)	0,009
Habitat dans une ferme	22 (37,9)	29 (58,0)	2,260 (1,044-4,893)	0,037
Lieu de résidence principal rural	28 (48,3)	12 (24,0)	2,956 (1,291-6,768)	0,009

Tableau 7 Distance de l'habitat par rapport à une ferme

Tableau 7. Distance de l'habitat par rapport à une ferme

	Cas N (%)	Témoins N (%)
<50m	36 (62,1)	21 (42,0)
50-500m	1 (1,7)	0 (0)
>500m	3 (5,2)	1 (2,0)
NC	18 (31,0)	28 (56,0)

Tableau 8 Niveau d'études de la population

Tableau 8. Niveau d'études de la population

	Cas N (%)	Témoins N (%)
< Primaire	37 (62,18)	30 (60,0)
Moyen	7 (12,1)	5 (10,0)
Secondaire	3 (5,2)	8 (16,0)
Universitaire	11 (19,0)	7 (14,0)

Tableau 9 Niveau économique

Tableau 9. Niveau économique

	Cas N (%)	Témoins N (%)
Bas	22 (37,9)	21 (42,0)
Moyen	24 (41,4)	23 (46,0)
Haut	11 (19,0)	3 (6,0)
Très Haut	1 (1,7)	3 (6,0)

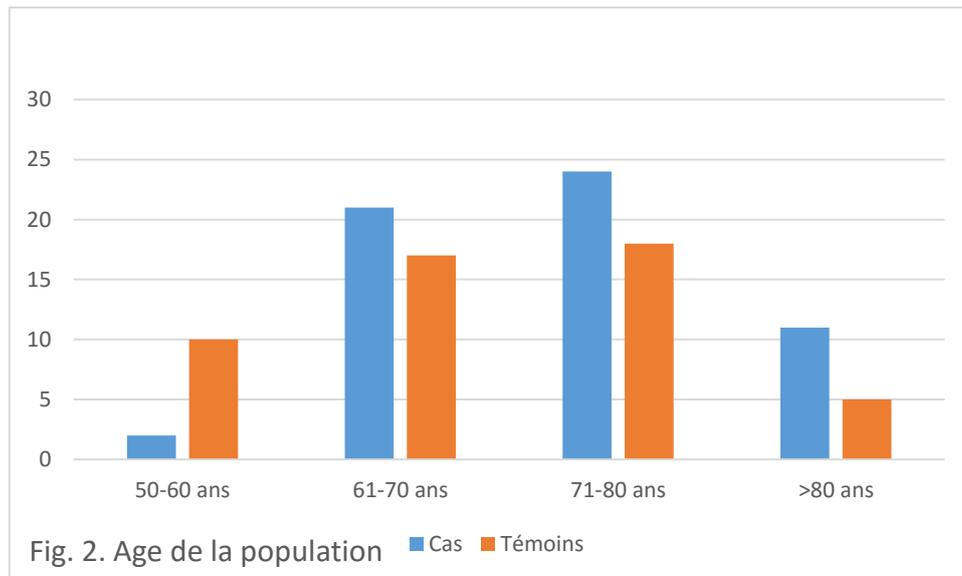


Figure 2 Age de la population

L'âge moyen des cas et des témoins était respectivement de $72,79 \pm 7,97$ ans et $69,26 \pm 8,03$ ans.

Tableau 10 La moyenne de la durée d'exposition professionnelle, extra professionnelle et la moyenne d'âge de diagnostic

Tableau 10. La moyenne de la durée d'exposition professionnelle, extra professionnelle et la moyenne d'âge de diagnostic

	Cas N=58	Témoins N=50
	Moyenne (SD)	Moyenne (SD)
Age diagnostic	71,76 (8,25)	-
Durée d'exposition aux pesticides	11,88 (14,94)	6,30 (13,87)

Tableau 11 Affiliation à la caisse de sécurité sociale

Tableau 11. Affiliation à la caisse de sécurité sociale

	Cas N (%)	Témoins N (%)
NON	6 (10.3)	7 (14.0)
CNAS	47 (81.0)	40 (80)
CASNOS	5 (8.6)	3 (6.0)

Tableau 12 Profession de la population d'étude

Tableau 12. Profession de la population d'étude

	Cas N (%)	Témoins N (%)
Administrateur	12 (20.7)	8 (16.0)
Agent d'entretien	0 (0.0)	1 (2.0)
Agent de Sécurité	0 (0.0)	3 (6.0)
Agriculteur	14 (24.1)	8 (16.0)
Chauffeur	6 (10.3)	6 (12.0)
Commerçant	1 (1.7)	4 (8.0)
Electricien	1 (1.7)	1 (2.0)
Eleveur	2 (3.4)	1 (2.0)
Enseignant	3 (5.2)	1 (2.0)
Ferrailleur	0 (0.0)	1 (2.0)
Imam	1 (1.7)	1 (2.0)
Laborantin	0 (0.0)	1 (2.0)
Maçon	5 (8.6)	2 (4.0)
Magasinier	2 (3.4)	1 (2.0)
Manutentionnaire	1 (1.7)	3 (6.0)
Mécanicien	1 (1.7)	0 (0.0)
Médecin	2 (3.4)	0 (0.0)
Opérateur	1 (1.7)	1 (2.0)
Ouvrier	1 (1.7)	3 (6.0)
Peintre	1 (1.7)	1 (2.0)
Soudeur	1 (1.7)	1 (2.0)
Technicien	2 (3.4)	2 (2.0)
Vendeur	1 (1.7)	0 (0.0)

Tableau 13 Type d'activité agricole chez la population d'étude

Tableau 13. Type d'activité agricole chez la population d'étude

Type de culture	Cas N (%)	Témoins N (%)
Aucune	18 (31,0)	28 (56,0)
Céréale	15 (25,9)	8 (16,0)
Vigne	1 (1,7)	1 (2,0)
Arbres fruitiers	2 (3,4)	0 (0)
Céréale - Vigne	2 (3,4)	2 (4,0)
Céréale – Arbre fruitiers	6 (10,3)	3 (6,0)
Mais – Arbres fruitiers	0 (0,0)	1 (2,0)
Céréale – Vigne – arbre fruitiers	13 (22,4)	6 (12,0)
Céréale – Vigne – Mais - arbre fruitiers	1 (1,7)	1 (2,0)

Tableau 14 la présence ou non d'une localisation secondaire

Tableau 14. la présence ou non d'une localisation secondaire

	Métastatique N(%)	Non métastatique N(%)
Cas (58)	10(9,3)	48(44,4)

Tableau 15 Répartition des cas et des témoins par service

Tableau 15. Répartition des cas et des témoins par service

	Cas N(%)	Témoins N(%)
Urologie	10 (17,2)	9 (18,0)
Consultation spécialisée (uro)	10 (17,2)	10 (20,0)
Radiothérapie	36 (62,1)	0 (0,0)
Médecin du travail	1 (1,7)	17 (34,0)
Endocrinologie	0 (0,0)	8 (16,0)
Cardiologie	1 (1,7)	2 (4,0)
Maladies infectieuses	0 (0,0)	1 (2,0)
Médecine interne	0 (0,0)	2 (4,0)
Pneumologie	0 (0,0)	1 (2,0)

Tableau 16 Caractéristiques professionnelles chez les cas et les témoins (Odds ratio brut)

Tableau 16. Caractéristiques professionnelles chez les cas et les témoins (Odds ratio brut)

	Cas N (%)	Témoins N (%)	OR (IC95%)	p
Avoir utilisé les pesticides à domicile	23(39,7)	6 (12,0)	4,819 (1,769-13,128)	0,001
Exposition aux pesticides professionnelle ou à domicile	38 (65,5)	15 (30,0)	4,433 (1,969-9,984)	0,000
Exposition professionnelle aux pesticides (dans la ferme)	28 (48,3)	10 (20,0)	3,733 (1,574-8,852)	0,002
Avoir participé à la cueillette du raisin	20 (34,5)	8 (16,0)	2,763 (1,090-7,003)	0,029
Avoir participé à la taille de la vigne	3 (5,2)	2 (4,0)	1,309 (0,210-8,166)	0,571
Culture de céréale	26 (44,8)	15 (30,0)	1,896 (0,855-4,202)	0,113
Culture de maïs	2 (3,4)	3 (6,0)	0,560 (0,090-3,491)	0,661
Culture maraîchère	9 (15,5)	1 (2,0)	9,000 (1,098-73,760)	0,019
Culture sous-serres	1 (1,8)	2 (4,0)	0,429 (0,038-4,874)	0,598
Culture de pomme de terre	9 (15,5)	1 (2,0)	9,000 (1,098-73,760)	0,019
Avoir nettoyé les équipements	10 (17,2)	10(2,0)	10,208 (1,258-82,848)	0,009
Elevage de bovins	11 (19,0)	4 (8,0)	2,691 (0,799-9,066)	0,100
Elevage d'ovins	16 (27,6)	8 (16,0)	2,000 (0,773-5,173)	0,149
Elevage de poules	10 (17,2)	7 (14,0)	1,280 (0,448-3,657)	0,645
Désinfection des installations	5 (8,6)	2 (4,0)	2,264 (0,420-12,218)	0,444
Sédentarité	31 (53,4)	28 (56,0)	0.902 (0.422-1.929)	0,791

16. DISCUSSION

Notre étude a été réalisée durant une courte période allant de janvier à juillet 2023 ce qui n' a pas permis d'avoir un effectif conséquent. La plupart des études d'envergure ont pris des effectifs de plus d'un 1 000. Le recrutement des témoins était difficile du fait de l'âge avancé des patients, qui ne fréquentent pas le service de médecine du travail et les services hospitaliers. Certains patients étaient très malades et ne pouvaient pas participer à l'enquête, de même que certains patients ont refusé de répondre au questionnaire (deux patients). La plupart des participants ne connaissaient pas le nom des produits chimiques utilisés.

Nous avons trouvé un pourcentage des cas habitants près d'une ferme très élevé de 70,7% avec un OR = 2,831 et un IC 95% = [1,281-6,257], p = 0,009, dont 62% ont habité dans une ferme, suivi par les cas résidants en zone rurale 48,3% avec un OR = 2,956 et un IC à 95% = [1,291-6,768], p = 0,009. (Tableau 5,6).

En 2010, une enquête a été réalisée par Sharma, M., et al, menée par courrier auprès de 11982 familles situées dans quatre régions géographiques (sud-ouest, sud-est, nord-ouest et nord-est) de la région rurale de la Saskatchewan, au Canada. Les questionnaires ont permis de recueillir des informations sur les déterminants individuels et contextuels auprès d'une population rurale masculine. Au total, 2 938 hommes âgés de plus de 45 ans ont été inclus dans l'analyse de régression logistique. La prévalence du CaP normalisée selon l'âge était de 3,32 %. La résidence à la ferme était un facteur de risque significatif associé à la prévalence du CaP. L'effet de la résidence agricole/non agricole sur la prévalence du CaP diffère selon les antécédents personnels de tabagisme et les antécédents familiaux de cancer [142].

Notre étude a été révélée un pourcentage de niveau économique moyen de 41,4% suivi par un pourcentage de niveau économique bas de 37,9% (Tableau 8), Selon une étude de Saint, F., et al il existe une association significative entre la mortalité du CaP et un indice socio-économique défavorisé [143].

L'âge des cas au moment du diagnostic dans notre étude était de 50 ans à 90 ans, avec un âge moyen de $71,76 \pm 8,25$ (Tableau 9), ce qui rejoint le résultat de l'étude de Konaté et al, ils trouvent que l'âge moyen de leur patients de 71,6 ans avec des limites d'âge allant de 56 ans à 89 ans [144]. L'âge moyen des patients de Dolo et al était de 69 ans avec une prédominance dans la tranche d'âge 70 -80 ans [145]. Les hommes de plus de 45 ans présentent des changements d'involution des tissus de la prostate. Ce fait doit être pris en compte dans l'évaluation des critères morphologiques et de laboratoire du CaP. Selon une étude de Ponkratov, S.V et al, les niveaux de PSA et de 2-pro-PSA dans le sang des patients atteints de CaP augmentent de 1,4 à 2,8 fois lors du passage de l'âge moyen à l'âge avancé [146].

Nous avons constaté que l'association entre l'exposition aux pesticides et le CaP était significativement élevée, le risque d'avoir utilisé les pesticides à domicile est élevé (OR = 4,819 IC = [1,769-13,128], p = 0,001, suivi par l'exposition professionnelle aux pesticides ou à domicile (OR = 4,433, IC95% = [1,969-9,984], p = 0,00) puis l'exposition professionnelle aux pesticides (dans la ferme) ; OR = 3,733, IC95% = [1,574-8,852]), p = 0,002, (Tableau 15).

Le mode d'action par lequel les pesticides pourraient influencer le développement du cancer de la prostate peut varier en fonction du type de pesticide, quelques mécanismes possibles :

Disruption hormonale : Certains pesticides peuvent agir comme des perturbateurs endocriniens[147]. L'exposition au **chlordécone** associée à un risque accru d'apparition de CaP et suggéré que les propriétés œstrogéniques de la molécule pouvaient expliquer ce phénomène [12]. Le chlordécone interfère avec la signalisation de l'œstradiol en se liant aux récepteurs nucléaires des œstrogènes α (ER α) et β (ER β), provoquant des effets agonistes et antagonistes, respectivement [148-150]. L'ER α est le médiateur des effets néfastes des œstrogènes, tels que la prolifération aberrante, l'inflammation et la malignité, tandis que l'ER β exerce des effets opposés et bénéfiques, tels que effets antiprolifératifs, proapoptotiques, anti-inflammatoires et, potentiellement, anticancérigènes [151]. L'interaction combinée entre les effets agonistes du chlordécone sur l'ER α et des effets antagonistes sur l'ER β pourrait potentiellement engendrer un déséquilibre qui favoriserait la prolifération cellulaire. Cette interaction pourrait jouer un rôle dans la croissance des cellules tumorales prostatiques résiduelles, si elles sont présentes, à la suite d'une prostatectomie radicale [152].

Oxydation et dommages cellulaires : Certains pesticides peuvent générer des espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui peuvent endommager l'ADN et les cellules. Cela peut favoriser le développement de mutations génétiques susceptibles de conduire au cancer [153, 154].

Altération du système immunitaire : Certains pesticides peuvent affecter le système immunitaire [155].

Inflammation chronique : Certains pesticides peuvent provoquer une inflammation chronique à long terme dans le corps, ce qui peut créer un environnement favorable à la croissance tumorale.

Une méta-analyse a été réalisée par Ragin, C et al pour résumer l'association entre l'agriculture et le CaP. Incluant 3978 cas et 7393 témoins. Les cas de CaP étaient presque quatre fois plus susceptibles d'être des agriculteurs que les témoins atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP ; méta odds ratio [OR], brut = 3,83, IC 95 % = 1,96-7,48, valeur p du test Q = .352 ; deux études) ; des résultats similaires ont été obtenus lorsque des témoins non atteints d'HBP ont été pris en compte, mais avec une hétérogénéité modérée entre les études (méta OR brut = 1,38, IC à 95 % = 1,16-1,64, Q-test p value = .216, I (2) = 31 % [IC à 95 % = 0-73] ; cinq études). L'exposition déclarée aux pesticides était inversement associée au

CaP (méta-RO brut = 0,68, IC à 95 % = 0,49-0,96, valeur p du test Q = 0,331 ; quatre études), tandis qu'aucune association avec l'exposition aux engrais n'a été observée [105].

Une étude de Settimi, L., et al évalue l'association entre le CaP et l'exposition aux **pesticides** en milieu agricole en Italie. Les informations viennent d'une recherche menée dans cinq régions rurales entre 1990 et 1992. Ils ont étudié 124 nouveaux cas atteints de CaP et 659 personnes atteintes d'autres types de cancer pour servir de groupe de comparaison. Les agronomes ont évalué l'utilisation passée de pesticides en examinant une liste de 100 familles chimiques et 217 composés qui ont été utilisés entre 1950 et 1985 dans ces régions. L'association entre le CaP et différents facteurs de risque professionnels a été mesurée par l'estimation du rapport de cotes selon la méthode du maximum de vraisemblance, en tenant compte des facteurs de confusion potentiels. "Le fait d'avoir été employé dans l'agriculture était associé à un risque accru de 40 % (OR = 1,4, IC 95 % = 0,9-2,0). Les analyses effectuées pour estimer l'association entre différents types de pesticides et le CaP ont montré des risques accrus chez les agriculteurs exposés aux insecticides et acaricides organochlorés (OR = 2,5, 95% CI = 1,4-4,2), plus particulièrement aux composés DDT (OR = 2,1, 95% CI = 1,2-3,8) et dicofol (OR = 2,8, 95% CI = 1,5-5,0) [106].

Une méta-analyse a été réalisée par Mekhael et al, Cinquante-deux études ont été incluses dans la revue et 25 dans la méta-analyse. Aucune association n'a été trouvée entre une faible exposition aux pesticides et la CaP, mais l'association était significative pour une exposition élevée, OR groupé 1,33 (1,02 à 1,63), I(2)=44,8 %, p=0,024. L'hétérogénéité a été expliquée par un certain nombre de variables, notamment la méthode utilisée pour évaluer l'exposition. L'OR regroupé était faible et non significatif pour les études mesurant le niveau de pesticides dans le sérum, 1,12 (0,74 à 1,50), I(2)=0,00 %, p=0,966. Pour les études utilisant l'auto-déclaration de l'exposition, l'estimation groupée était de 1,34 (0,91 à 1,77), I(2)=0,00 %, p=0,493, tandis qu'une association hautement significative a été détectée pour l'évaluation de l'exposition groupée, 2,24 (1,36 à 3,11), I(2)=0,00 %, p=0,955. Malgré une association significative faible détectée lors du regroupement des OR pour une exposition professionnelle élevée aux pesticides, l'ampleur de l'association était liée à la méthode Environ 15 % des patients atteints d'un CaP sont diagnostiqués comme ayant une maladie à haut risque. Cependant, les définitions actuelles du CaP à haut risque incluent un groupe hétérogène de patients dont le pronostic varie. Certains ont le potentiel d'évoluer vers un phénotype létal qui peut être fatal, tandis que d'autres peuvent être guéris par le seul traitement de la tumeur primaire. La prise en charge optimale de ce sous-groupe de patients évolue. Un système de classification affiné est nécessaire pour permettre l'identification précoce et précise des

maladies à haut risque afin de développer des schémas thérapeutiques plus efficaces. Ils discutent de plusieurs principes établis à partir d'essais cliniques et mettent en avant d'autres questions qui restent sans réponse. Cette revue évalue de manière critique la littérature existante sur la définition de la population à haut risque, la prise en charge des patients atteints d'un CaP à haut risque et les directions futures pour améliorer les soins [20].

Une méta-analyse des Silva, J.F., et al a porté sur 49 études publiées entre 1993 et 2015, toutes les études recherchaient l'exposition aux pesticides et/ou aux activités agricoles. La plupart des études (32 articles) ont trouvé une association positive entre le CaP et les pesticides ou les activités agricoles, avec des estimations allant de 1,01 à 14,1[3].

À la suite d'une recherche documentaire a été réalisée par Van Maele-Fabry, G, les estimations du risque relatif (RR) pour le CaP et l'exposition aux pesticides ont été extraites de 18 études publiées entre 1984 et 2004. Des méta-analyses ont été réalisées à la fois sur l'ensemble des données et pour chaque classe chimique séparément. Le méta-ratio estimé pour toutes les études était de 1,28, IC [1,05-1,58]. Après stratification par classe chimique spécifique, des augmentations constantes du risque de CaP ont été constatées dans tous les groupes, mais une signification statistique n'a été trouvée que pour l'exposition accidentelle ou non accidentelle à des herbicides phénoxy contaminés par des dioxines et des furannes. Il n'y avait pas d'indication évidente de biais de publication [156].

Une étude cas-témoins de Román, M.D., et al a été menée à Córdoba, en Argentine (période 2008-2015), pour analyser les effets du régime alimentaire, de la présence d'arsenic dans l'eau potable et de la profession agricole sur le risque de CaP, incluant 147 cas de CaP et 300 témoins. Tous les sujets ont été interrogés sur leur consommation alimentaire, leurs caractéristiques sociodémographiques et leur mode de vie. Un échantillon d'eau potable a été prélevé pour déterminer les concentrations d'arsenic. Les scores d'adhésion au modèle alimentaire traditionnel ont été estimés sur la base d'une analyse factorielle en composantes principales. Un modèle de régression logistique à deux niveaux a été mis en place afin d'évaluer les effets du modèle traditionnel, de la profession et de l'exposition à l'arsenic sur l'apparition de la CaP. Les antécédents familiaux de CaP ont été considérés comme une variable de regroupement. Le risque de CaP était plus élevé chez les sujets adhérant fortement au modèle traditionnel (OR 2,18 ; 95%IC 1,097-4,344). Les sujets exposés à l'arsenic dans l'eau de boisson à un niveau supérieur à 0,01 mg/l et qui exerçaient simultanément des activités agricoles présentaient un risque de CaP nettement plus élevé (OR 5,07 ; 95%IC 2,074-12,404). La variance de l'effet aléatoire des antécédents familiaux de CaP était

significative : Le régime alimentaire, l'arsenic et la profession agricole exercent des effets significatifs sur le risque de CaP [107].

Lewis-Mikhael, A.M., et al ont recherché dans les bases de données PubMed, Scopus et Web of science les études cas-témoins et les études de cohorte publiées jusqu'en mars 2015 qui fournissaient des données sur l'exposition aux organochlorés (OC) et au CaP. Ils ont également contacté les auteurs et vérifié manuellement les références des articles inclus. Ils ont procédé à une analyse systématique de 15 articles et fondé leur méta-analyse sur 10 articles couvrant neuf études cas-témoins et une vaste étude de cohorte prospective. Les estimations regroupées du CaP pour la catégorie la plus exposée par rapport à la catégorie la moins exposée au p,p'-DDE(Dichlorodiphényldichloroéthylène) étaient de 1,02 (0,69-1,35), I (2) = 12,7 %, p = 0,333, trans-nonachlore, 0,88 (0,45-1,31), I (2) = 0,00 %, p = 0,892, oxychlorane, 0,91 (0,46-1,35), hexachlorobenzène, 0,88 (0,18-1,57), I (2) = 36,0 %, p = 0,210 en combinant les résultats des études qui ont appliqué des mesures des OC sériques dans la population générale. Pour le DDT, la stratification des études en fonction de la population exposée a révélé une homogénéité, l'estimation groupée pour la mesure des niveaux sériques pour la population générale la plus exposée par rapport à la moins exposée était de 0,81 (0,95-1,26), I (2) = 0,00 %, p = 0,400, et pour l'exposition professionnelle de 1,30 (0,94-1,67), I (2) = 13,4 %, p = 0,315. Une association positive mais également non significative a été obtenue pour le regroupement des résultats concernant l'exposition élevée au lindane chez les agriculteurs et les applicateurs de pesticides, 1,56 (0,82-2,29), I (2) = 41,7 %, p = 0,180 [108].

Une étude a été réalisée par Morrison, H et al basée sur une cohorte constituée rétrospectivement d'hommes agriculteurs du Manitoba, de la Saskatchewan et de l'Alberta, au Canada, âgés de 45 ans ou plus et identifiés dans les recensements canadiens de la population et de l'agriculture de 1971. La cohorte a été reliée à la base de données nationale canadienne sur la mortalité pour la période allant de juin 1971 à la fin de 1987. Au total, 1148 décès dus au CaP ont été observés. En utilisant la régression de Poisson, l'étude a examiné la relation entre le risque de mourir d'un CaP et diverses pratiques agricoles telles qu'identifiées dans le recensement de l'agriculture de 1971, y compris l'exposition aux poulets, au bétail, aux pesticides et aux carburants. Une association faible, mais statistiquement significative, a été trouvée entre le nombre d'acres pulvérisés avec des herbicides en 1970 et le risque de mortalité par CaP. Le risque associé au nombre d'acres pulvérisés avec des herbicides a augmenté (rapport de taux (RR) = 2,23 pour 250 acres ou plus pulvérisés ; intervalle de confiance à 95 % (IC) 1,30-3,84 ; test de tendance, p < 0,01) [109].

Une étude cas-témoin de van der Gulden, J.W., J.J. Kolk, et A.L. Verbeek portant sur 345 cas de CaP et 1346 témoins a été réalisée aux Pays-Bas pour étudier la relation entre l'environnement de travail et le risque de CaP. Les cas ont été sélectionnés dans le registre du cancer du Comprehensive Cancer Centre IKO. Les témoins (hommes diagnostiqués avec une hyperplasie bénigne de la prostate) ont été recrutés avec l'aide des laboratoires de pathologie de la région de l'IKO. Des questionnaires ont été envoyés à tous les sujets afin d'obtenir des informations sur leurs antécédents professionnels et leur exposition professionnelle. Des odds ratios (OR) significativement élevés ont également été observés pour les emplois occupés entre 1960 et 1970 dans le stockage ou en tant qu'ouvrier agricole. Les cas ayant travaillé dans l'agriculture ont appliqué des pesticides pendant un nombre significativement plus élevé de jours par an que les sujets de témoins [110].

Une analyse a été réalisée par Van Der Gulden, J.W. et P.F. Vogelzang pour rechercher et examiner les études cas-témoins dans lesquelles des rapports de cotes positifs et négatifs étaient présentés pour plusieurs professions. Dans la plupart des études examinées, un léger excès de risque d'incidence du CaP ou de mortalité a été observé chez les agriculteurs. Des preuves ont été trouvées d'une relation entre l'utilisation de pesticides et d'autres produits chimiques agricoles et le risque de CaP [15].

Les articles publiés dans des revues à comité de lecture entre janvier 1983 et juin 1994 ont été examinés en vue de leur inclusion dans une méta-analyse a été réalisée par Keller-Byrne, J.E., S.A. Khuder, et E.A. Schaub pour estimer le risque relatif de CaP chez les agriculteurs. Trois analyses ont été réalisées : (1) une analyse incluant tous les articles écrits pendant la période spécifiée et présentant une estimation du risque relatif de CaP chez les agriculteurs ; (2) une analyse n'incluant que les études rétrospectives ; et (3) une analyse n'incluant que les études rapportant un ratio de mortalité standardisé. Des associations positives entre le CaP et l'agriculture ont été trouvées dans l'analyse incluant toutes les études et dans l'analyse limitée aux études rétrospectives. Aucune association n'a été trouvée dans l'analyse qui incluait uniquement les études rapportant un ratio de mortalité standardisé. L'explication la plus plausible de l'association positive entre le CaP et l'agriculture est l'exposition à des produits chimiques agricoles à activité hormonale [25].

Une analyse a été réalisée par Maudouit, M. et M. Rochoy, pour l'effet de "chlordécone" sur la santé humaine. Sur les 192 articles analysés, 12 répondent à l'impact du chlordécone sur la santé humaine dans les Antilles françaises. En oncologie, l'exposition a été associée à un risque accru de CaP, en particulier en cas d'antécédents familiaux de CaP [111].

Budnik, L.T., et al ont procédé à une analyse de la littérature, y compris des études toxicologiques et épidémiologiques sur l'exposition professionnelle et communautaire au bromure de méthyle, un pesticide à base d'hydrocarbures halogénés. Ils se sont concentrés sur les effets toxiques (en particulier chroniques) ou cancérigènes de l'utilisation du bromure de méthyle. Sur les 542 publications évaluées entre 1990 et 2011, ils n'en ont trouvé que 91 faisant référence à la toxicité du bromure de méthyle et 29 utilisant les termes "cancérogène", "néoplasique" ou "mutagène". Plusieurs études fournissent de nouvelles données supplémentaires concernant les aspects mécanistiques de la toxicité du bromure de méthyle. Peu d'études ont procédé à une évaluation détaillée de l'exposition, y compris la biosurveillance. Trois études épidémiologiques ont évalué une association possible entre le cancer et le bromure de méthyle. Globalement, l'exposition au bromure de méthyle est associée à un risque accru de CaP OR, 1,21 ; 95% CI (0,98-1,49), P = 0,076 [112].

Une étude cas-témoins de Band, P.R., et al a été utilisée avec 1516 patients atteints de CaP et 4994 témoins appariés selon l'âge, comprenant tous les autres types de cancer, à l'exception du cancer du poumon et des cancers dont le siège principal est inconnu. Les antécédents professionnels au cours de la vie ont été recueillis au moyen d'un questionnaire auto-administré et utilisés conjointement avec une matrice d'exposition professionnelle pour estimer l'exposition cumulée au cours de la vie des participants à environ 180 composés actifs dans les pesticides. Une régression logistique conditionnelle a été utilisée pour évaluer le risque de CaP, en ajustant les variables de confusion potentielles et les modificateurs d'effet. L'association significative entre le risque de CaP et l'exposition au DDT (OR = 1,68 ; 95% CI : 1,04-2,70 pour une exposition élevée), à la simazine (OR = 1,89 ; 95% CI : 1,08-3,33 pour une exposition élevée) et au lindane (OR = 2,02 ; 95% CI : 1,15-3,55 pour une exposition élevée). Ils ont également observé un excès de risque significatif pour plusieurs ingrédients actifs qui n'ont pas été rapportés précédemment dans la littérature, tels que le dichlone, la dinoseb amine, le malathion, l'endosulfan, le 2,4-D (Acide 2,4-dichlorophénoxyacétique), le 2,4-DB [4-(2,4-dichlorophenoxy) butyric] et le carbaryl. Certains résultats de leur étude n'étaient pas cohérents avec ceux rapportés dans la littérature, notamment le captane, le dicamba et le diazinon. Il est possible que ces résultats révèlent une association réelle et que les incohérences reflètent des différences de caractéristiques entre les populations étudiées [113].

Lynch, S.M., et al, ont examiné l'utilisation du butylate (il se présente sous la forme d'un solide inflammable sensible à l'humidité, utilisé en chimie organique, comme base forte et comme base non nucléophile) et le risque de cancer de manière plus générale dans l'AHS

(Agricultural Health Study), une cohorte d'applicateurs de pesticides agréés dans l'Iowa et en Caroline du Nord. Les informations relatives à l'utilisation des pesticides ont été recueillies à l'aide de questionnaires auto-administrés. La régression de Poisson a été utilisée pour calculer les rapports de taux (RR) et les intervalles de confiance (IC) à 95 %. Ils ont utilisé deux groupes de référence : les personnes non exposées au butylate et la catégorie d'utilisation de butylate la plus faible. Cette analyse a porté sur 19655 applicateurs disposant d'informations complètes sur l'utilisation du butylate ; 5297 applicateurs ont été exposés au butylate. Le suivi moyen depuis l'inscription était de 9 ans. Le risque de CaP était significativement élevé chez les applicateurs de la catégorie de jours d'exposition sur toute la durée de vie la plus élevée dans les deux groupes de référence (réfèrent faiblement exposé : RR(LD)=2,09, 95% CI=1,27-3,44). Ils ont observé un effet significativement élevé des antécédents familiaux de CaP et de l'utilisation élevée de butylate dans les deux mesures d'exposition et les deux groupes de référence (réfèrent faiblement exposé : RR(LD)=2,00, IC 95 %=1,07-3,74), et une interaction élevée non significative entre l'utilisation de butylate et les antécédents familiaux de CaP [114].

Une analyse de Fleming, L.E., et al du rapport d'incidence standardisé (SIR) de l'incidence du cancer chez les applicateurs de pesticides agréés en Floride, comparée à celle de la population générale de la Floride. Grâce à des couplages de données étendus, 33 658 applicateurs ont été rassemblés, qui ont eu 1266 cancers incidents et 279 397 années-personnes entre le 1er janvier 1975 et le 31 décembre 1993. Le CaP (SIR = 1,91 ; [IC] à 95 %, 1,72-2,13) [115].

Par contre d'autres auteurs ne trouvent aucune association pour l'exposition aux pesticides et le CaP en milieu agricole ou environnemental.

Sawada, N., et al. Ils ont mené une étude cas-témoins imbriquée en utilisant les données de l'étude prospective du Centre de santé publique du Japon (JPHC). Au total, 14 203 hommes âgés de 40 à 69 ans qui ont renvoyé le questionnaire de base et fourni des échantillons de sang ont été suivis de 1990 à 2005. Sur la base d'une période de suivi moyenne de 12,8 ans, ils ont identifié 201 participants chez qui un CaP avait été récemment diagnostiqué. Deux témoins appariés pour chaque cas ont été sélectionnés dans la cohorte. Ils ont utilisé un modèle de régression logistique conditionnelle pour estimer les rapports de cotes (RC) et les intervalles de confiance à 95 % (IC) pour le CaP en relation avec les niveaux plasmatiques de neuf organochlorés : PCB, dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), hexachlorobenzène (HCB), bêta-hexachlorocyclohexane (bêta-HCH), trans- et cis-nonachlore, oxychlordan et mirex. Aucune association statistiquement significative avec le CaP n'a été observée pour aucun organochloré plasmatique, Bien qu'ils aient observé une association inverse non significative

pour le HCB et le bêta-HCH plasmatiques. Le PCB total dans le plasma était également inversement associé au cancer avancé de la prostate, mais sans signification statistique [157]. Une étude cas-témoins a été menée dans le Somerset et l'est du Devon pour étudier les facteurs de risque possibles du CaP. Au total, 159 cas, diagnostiqués dans les hôpitaux de Taunton. Yeovil et Exeter entre mai 1989 et mai 1991, ont été identifiés prospectivement et interrogés à l'aide d'un questionnaire structuré. Un total de 161 hommes diagnostiqués avec une hypertrophie bénigne de la prostate et 164 témoins hospitaliers non neurologiques ont reçu des questionnaires identiques. Le questionnaire concernait le régime alimentaire (graisses et légumes verts), l'activité sexuelle et l'agriculture en tant que profession. Cette étude n'a trouvé aucune association entre l'agriculture et le risque de CaP (odds ratio = 0,74, intervalle de confiance à 95 % 0,46-1,18), ni avec l'activité sexuelle mesurée par le nombre de partenaires sexuels (test du chi carré pour la tendance $P = 0,52$), ni les antécédents de maladies sexuellement transmissibles. Une série de questions visant à déterminer la consommation de graisses alimentaires n'a pas révélé d'association significative, bien que la consommation de viande ait montré un risque croissant avec l'augmentation de la consommation (test de tendance $P = 0,005$). Une consommation accrue de légumes verts à feuilles était associée à un risque plus faible, mais pas de manière significative (test de tendance $P = 0,16$) [158].

Une étude cas-témoins de Fritschi, L et al basée sur la population a recruté 606 hommes ayant reçu un diagnostic de CaP confirmé, 400 hommes ayant subi une première prostatectomie pour HBP et 471 hommes témoins sélectionnés au hasard sur les listes électorales entre le 1er août 2001 et le 1er octobre 2002 en Australie occidentale. Des tests du chi(2) et des régressions logistiques ont été utilisés pour les analyses univariées et multivariées afin d'étudier l'association des deux résultats avec l'exposition professionnelle aux pesticides, aux engrais, aux métaux, à la poussière de bois, aux huiles, aux gaz d'échappement des moteurs diesel et aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). L'exposition aux métaux toxiques à un niveau non substantiel augmente le risque d'HBP (odds ratio (OR) 1,39, intervalle de confiance à 95 % (IC) 1,1 à 1,84) et entraîne un excès de risque non significatif de CaP (OR 1,25, IC à 95 % 0,96 à 1,61). Des excès de risque non significatifs ont été observés pour le CaP après une exposition à des huiles autres que l'huile minérale (OR 1,54, 95% CI 0,95 à 2,51) et pour l'HBP après une exposition aux HAP (OR 1,20, 95% CI 0,91 à 1,58). Un effet protecteur non statistiquement significatif pour le CaP a été observé après l'exposition aux pesticides organophosphorés (OR 0,69, 95% CI 0,43 à 1,12). Aucune autre

association n'a été trouvée pour le CaP ou l'HBP et aucune relation dose-réponse n'a été observée pour les expositions étudiées [159].

Une étude prospective de Mahajan, R et al portant sur les applicateurs de pesticides en Caroline du Nord et en l'Iowa. Ils ont incités à examiner l'exposition aux phorates (un composé organophosphoré utilisé comme insecticide et acaricide) et l'incidence globale du cancer dans le cadre de l'AHS (Agricultural Health Study). L'exposition aux pesticides et d'autres informations ont été recueillies à l'aide de deux questionnaires auto-administrés remplis entre 1993 et 1997. La régression de Poisson a été utilisée pour calculer les rapports de taux (RR) et les intervalles de confiance à 95 % (IC), en tenant compte des facteurs de confusion potentiels. Le risque de CaP ne soit pas significativement lié à l'utilisation de phorates dans l'ensemble ou chez les personnes n'ayant pas d'antécédents familiaux, le risque a eu tendance à augmenter chez les applicateurs ayant des antécédents familiaux de CaP. Le RR d'interaction était de 1,53 (IC à 95 %, 0,99-2,37) [160].

Une étude de cohorte prospective a été réalisée par Rusiecki, J.A., et al portant sur les applicateurs de pesticides agréés dans l'Iowa et en Caroline du Nord, Ils ont évalué l'incidence du cancer chez les applicateurs de pesticides exposés au métolachlore (organochloré) dans le cadre de l'Agricultural Health Study. Au total, 50193 applicateurs de pesticides ont été inclus. Des informations détaillées sur l'exposition aux pesticides et les facteurs liés au mode de vie ont été obtenues à partir de questionnaires d'inscription auto-administrés remplis entre 1993 et 1997 ; la durée moyenne du suivi était de 7,33 ans. Deux mesures de l'exposition au métolachlore ont été utilisées : (i) le nombre de jours passés à mélanger ou à appliquer personnellement du métolachlore et (ii) le nombre de jours passés à pondérer l'intensité. Une analyse de régression de Poisson a été utilisée pour estimer les risques relatifs (RR) et les intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) pour les sous-types de cancer par tertiles d'exposition au métolachlore. Aucun risque clair pour un sous-type de cancer n'a été trouvé pour l'exposition au métolachlore. Un RR significativement réduit a été trouvé pour le CaP dans la catégorie la plus élevée de jours d'exposition au cours de la vie (RR = 0,59 ; IC 95 %, 0,39-0,89) et dans la deuxième catégorie la plus élevée de jours d'exposition au cours de la vie pondérés en fonction de l'intensité (RR = 0,66 ; IC 95 %, 0,45-0,97) ; toutefois, le test de tendance n'était pas significatif pour l'une ou l'autre des mesures de l'exposition [161].

Une étude a été réalisée par Hessel, P.A., et al pour tester la relation entre l'exposition à l'atrazine, le CaP et le programme de dépistage. Douze cas et 130 sujets témoins ont été. Le dépistage du CaP et les antécédents professionnels ont été extraits des dossiers de l'entreprise et l'exposition à l'atrazine a été estimée. La date d'embauche était comparable pour les cas et

les sujets témoins. Près de la moitié des sujets témoins et aucun cas n'ont quitté l'entreprise avant le programme de dépistage de l'antigène prostatique spécifique (PSA). Les cas ont subi plus de tests PSA que les sujets témoins (odds ratio pour $>$ ou $=1$ test, 8,54 ; intervalle de confiance à 95 %, 1,69-82,20). Il n'y a pas eu d'association entre l'exposition à l'atrazine et le cancer de la prostate lorsque les sujets ayant subi $>$ ou $=1$ test ont été comparés. Il n'existe aucune preuve d'une association entre l'atrazine et le cancer de la prostate [162].

Une étude de MacLennan, P.A pour évaluer l'incidence du cancer et le dépistage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) chez les travailleurs d'une usine de Louisiane (LA) qui fabriquait de l'atrazine et d'autres herbicides à base de triazine. L'étude a couvert la période de 1985 à 1997 et a inclus 2045 sujets, dont 757 travaillaient pour l'entreprise propriétaire de l'usine et 1288 étaient des employés contractuels. L'établissement de liens avec un registre du cancer basé sur la population et l'examen des certificats de décès et des dossiers médicaux de l'usine ont permis d'identifier les cas de cancer. Les ratios d'incidence standardisés (SIR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95 % ont permis de comparer les taux d'incidence du cancer des sujets avec ceux d'une population générale régionale. Les dossiers médicaux de l'usine ont fourni des données sur la proportion d'employés masculins de l'entreprise ayant subi un test PSA. Les sujets avaient 46 cas observés et 40 cas attendus de tous les cancers combinés (SIR = 114, IC = 83-152) et 11/6,3 CaP (SIR = 175, IC = 87-312). L'excès de CaP était plus important chez les employés actifs de l'entreprise (5/1,3, SIR = 394, IC = 128-920) que chez les employés contractuels ou les employés inactifs de l'entreprise (6/5,0, SIR = 119, IC = 44-260) et était limité aux hommes de moins de 60 ans. Sur les 11 cas de CaP, neuf ont été diagnostiqués à un stade clinique précoce. De 1993 à 1999, la proportion d'employés masculins de l'entreprise ayant subi au moins un test PSA était de 86 % pour ceux qui avaient atteint l'âge de 40 ans tout en travaillant activement et de 98 % pour ceux qui avaient atteint l'âge de 45 ans. L'augmentation observée du nombre de CaP pourrait être due aux fréquents tests PSA effectués par les employés actifs des entreprises. Aucune information épidémiologique ou autre ne permet d'établir clairement une relation de cause à effet entre l'atrazine et le CaP [163].

Une étude a été réalisée par Christensen, C.H., et al pour déterminer l'association entre le coumaphos (Organothiophosphate) et d'autres localisations majeures de cancer et pour explorer la cohérence de l'association avec le CaP au début (1993-1999) et à la fin (2000-2005) du suivi de l'AHS. Cette étude a porté sur 47 822 applicateurs de pesticides agréés de sexe masculin. Les cas incidents ont été déterminés par couplage avec les registres du cancer de l'État, et les données relatives à l'exposition ont été recueillies au moyen d'un questionnaire

d'inscription. La régression de Poisson a été utilisée pour estimer le rapport de taux (RR) et l'intervalle de confiance à 95 % (IC) du cancer pour l'exposition au coumaphos, en tenant compte des variables potentiellement confondantes. Environ 8 % des applicateurs ont déclaré avoir utilisé du coumaphos ; 8,5 % ont déclaré avoir des antécédents familiaux de cancer de la prostate. L'exposition cumulée au coumaphos n'a pas été associée au risque de cancer en général ou à l'une des principales localisations cancéreuses, y compris la prostate. Chez les hommes ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate, ils ont observé une association positive entre l'utilisation de coumaphos et le cancer de la prostate, tant au début (RR = 2,07 ; IC à 95 %, 1,19-3,62, p-interaction = 0,005) qu'à la fin (RR = 1,46 ; IC à 95 %, 0,89-2,40 ; p-interaction = 0,11) de la période de suivi. Sur l'ensemble des années, cette association était statistiquement significative (RR = 1,65 ; IC à 95 %, 1,13-2,38 ; p-interaction = 0,004) [164].

Les applicateurs masculins de pesticides de l'Iowa et de la Caroline du Nord ont déclaré avoir utilisé du diazinon (est un insecticide organophosphoré) au cours de leur vie lors de l'inscription (1993-1997) et du suivi (1998-2005) ; l'incidence du cancer a été évaluée jusqu'en 2010 (Caroline du Nord)/2011 (Iowa). Parmi les applicateurs disposant d'informations sur l'utilisation suffisantes pour évaluer les schémas exposition-réponse, Jones, R.R., et al. Ils ont utilisé la régression de Poisson pour estimer les rapports de taux ajustés (RR) et les IC à 95 % pour les localisations cancéreuses avec ≥ 10 cas exposés, à la fois pour les jours d'exposition au cours de la vie (LT) et les jours d'exposition au cours de la vie pondérés en fonction de l'intensité (IW) (en tenant compte des facteurs ayant un impact sur l'exposition). Ils ont observé des risques élevés de cancer du poumon (N=283) chez les applicateurs ayant le plus grand nombre de jours d'utilisation de diazinon à LT (RR=1,60 ; IC à 95 % 1,11 à 2,31 ; P(tendance)=0,02) et à IW (RR=1,41 ; IC à 95 % 0,98 à 2,04 ; P(tendance)=0,08). Les risques de cancer du rein (N=94) étaient non significativement élevés (RR(LT) jours=1,77 ; 95% CI 0,90 à 3,51 ; P (trend)=0,09 ; RR(IW) jours 1,37 ; 95% CI 0,64 à 2,92 ; P (trend)=0,50), de même que les risques de cancer agressif de la prostate (N=656) [165].

Nous n'avons trouvé aucune association entre la profession d'éleveur et le CaP, pour les éleveurs de bovins le OR était de 2,691, IC = [0,799-9,066], p= 0,100, et pour les éleveurs d'ovins le OR était de 2,000, IC = [0,773-5,173], P = 0,149, et pour les éleveurs de poules le OR était de 1,280, IC = [0,448-3,657], P = 0,645. Par contre une analyse de Lemarchand, C et al sur les expositions agricoles au cours de la vie (type de cultures, de bétail et de tâches, y compris l'utilisation de pesticides, le retour au travail et la récolte), 1672 CaP incidents ont été identifiés. Les rapports de risque (RR) ont été estimés à l'aide d'une analyse de régression de

Cox. Ils ont constaté un risque accru pour les éleveurs de bétail utilisant des insecticides [RR 1,20, intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) 1,01-1,42] avec une relation dose-réponse significative avec le nombre de bovins traités (P pour la tendance 0,01). Une relation dose-réponse a également été observée avec le nombre de porcs (P pour la tendance 0,06). Ils ont constaté un excès de risque de CaP chez les personnes travaillant dans les prairies, principalement dans la fenaison (RR 1,18, 95% CI 1,02-1,36). L'utilisation de pesticides et la récolte chez les producteurs de fruits ont été associées à un risque élevé de CaP, avec un risque multiplié par deux pour la plus grande surface. Chez les producteurs de pommes de terre et de tabac, un risque élevé de CaP a été observé pour presque toutes les tâches, ce qui suggère un lien avec l'exposition aux pesticides puisque toutes ces tâches impliquent potentiellement une exposition aux pesticides [4]

Nous n'avons pas trouvé une association entre travail sédentaire et le CaP, le OR était de 0.902, et IC = [0.422-1.929], et P = 0,791, par contre plusieurs études ont montrés un effet protecteur de l'activité physique pour le CaP.

L'hypothèse d'un effet protecteur de l'activité physique sur le CaP est basée sur une action potentielle de l'activité physique sur la testostérone et ses métabolites. Des essais cliniques récents ont démontré que l'hormonothérapie qui induit un hypogonadisme en réduisant la sécrétion de gonadotrophine et/ou de testostérone est efficace pour améliorer le contrôle local et la survie des patients atteints de CaP [166]. Cependant, aucune relation claire et cohérente n'a été établie entre les androgènes et l'activité physique, n'a pas encore été établie [167, 168]. Un autre mécanisme possible serait un effet bénéfique de l'activité physique sur l'immunité [169] Les cellules T cytotoxiques, les cellules NK, les cellules LAK et les monocytes/macrophages jouent tous un rôle de "surveillance", en tuant les cellules anormales induites par les radicaux actifs, les radiations ionisantes et les carcinogènes exogènes ou endogènes, et réduisent la probabilité de métastases ultérieures [170-173]. Il est prouvé qu'une activité physique régulière et modérée favorise la prolifération des lymphocytes, augmente le nombre de cellules NK et accroît l'activité des cellules LAK, si le mécanisme sous-jacent de l'activité accrue des cellules LAK est un changement dans les niveaux de cytokines telles que l'interleukine (IL)-1 et l'IL-2 ou une augmentation des récepteurs IL-2 sur les cellules NK/LAK [174].

Lagiou, A., et al. Ils ont examiné l'association entre l'activité physique professionnelle et le risque de CaP et d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Ils ont utilisé les données de deux études cas-témoins menées à Athènes, en Grèce, de 1994 à 1997. Les cas comprenaient 320 patients atteints d'un CaP confirmé histologiquement et 184 patients atteints d'une HBP traitée

chirurgicalement. Les témoins étaient 246 patients hospitalisés pour des affections mineures. Les professions exercées avant la retraite ont été classées en niveaux d'activité physique élevée, moyenne et faible. Ils ont constaté une association inverse suggestive de l'activité physique avec le CaP (P pour la tendance 0,12) et une association significative avec l'hypertrophie bénigne de la prostate (P pour la tendance 0,04). Le rapport de cotes (intervalle de confiance à 95 %) pour une activité physique élevée par rapport à une activité physique faible était de 0,69 (0,40-1,22) pour le CaP et de 0,59 (0,31-1,11) pour l'hypertrophie bénigne de la prostate. Les mesures préventives pourraient devoir se concentrer sur l'augmentation de l'activité physique [117].

Sormunen, J., et al. Ils ont étudié l'association entre la charge de travail physique perçue (PPWL) au travail et l'incidence du CaP dans le cadre d'une étude cas-témoins. Ils ont utilisé les données de l'étude sur le cancer professionnel en Finlande et en Suède. Pour chaque patient atteint d'un CaP, cinq témoins ont été sélectionnés, appariés selon l'âge et le pays. Leur étude comptait 239 835 cas et 1 199 175 témoins. Pour chaque cas et chaque témoin, ils ont estimé la charge de travail physique cumulé en fonction de la probabilité, du niveau et de la durée de la charge de travail physique à l'aide de la matrice d'exposition professionnelle de la NOCCA. Ensuite, ils ont stratifié les individus selon qu'ils n'étaient pas exposés (catégorie de référence), qu'ils avaient une faible activité physique, une exposition modérée et une exposition élevée. Les rapports de risque pour le CaP entre les niveaux cumulés de charge de travail physique les plus faibles et les plus élevés étaient de 0,90 (intervalle de confiance à 95 % : 0,89-0,91), 0,88 (0,87-0,89) et 0,93 (0,92-0,95). Il n'y a pas eu d'effet dose-réponse statistiquement significatif de la charge de travail physique sur l'incidence du CaP [118].

Krishnadasan, A., et al ils ont mené une étude cas-témoins de 362 cas diagnostiqués entre le 1er janvier 1988 et le 31 décembre 1999, et de 1 805 témoins afin d'examiner l'association entre l'activité physique professionnelle et l'incidence du CaP chez les travailleurs d'une installation d'essais de moteurs nucléaires et de fusées dans le sud de la Californie. Les cas et les témoins ont été sélectionnés à partir de deux cohortes de travailleurs de l'aérospatiale et de travailleurs exposés aux radiations (exposition aux radiations et aux produits chimiques) qui ont travaillé entre 1950 et 1993. Ils ont obtenu des données sur l'incidence du cancer auprès du California Cancer Registry et de sept autres registres nationaux du cancer. Les données provenant des dossiers des entreprises ont été utilisées pour construire une matrice d'exposition professionnelle pour l'activité physique professionnelle pendant l'emploi. La régression logistique conditionnelle a été utilisée pour estimer les associations. Après ajustement des facteurs de confusion professionnels, y compris le statut socio-économique et

l'exposition au trichloréthylène, les niveaux d'activité élevés au travail étaient inversement associés à l'incidence du CaP chez les travailleurs de l'aérospatiale (odds ratio [OR] = 0,55 ; IC à 95 % = 0,32-0,95), mais pas chez les travailleurs sous rayonnements (OR = 0,95 ; IC à 95 % = 0,43-2,1) [119].

Oliveria, S.A. et I.M. ils ont identifié 17 études qui ont évalué l'effet de l'exercice physique sur le développement du cancer de la prostate. Bien que des limites méthodologiques aient pu être identifiées dans la plupart des études, 9 d'entre elles suggèrent que l'exercice peut être bénéfique pour diminuer le risque de CaP, 5 sont nulles et ne fournissent aucune preuve concluante et 3 montrent en fait un risque accru de CaP avec une augmentation de l'activité physique. L'ensemble des données disponibles à l'heure actuelle ne semble pas confirmer l'effet bénéfique de l'exercice physique sur le risque de CaP [120].

Sur la base des données professionnelles de tous les cas (n = 264) de CaP diagnostiqués entre 1980 et 1984 dans la zone urbaine de Shanghai et des informations sur l'emploi tirées du recensement de 1982, des ratios d'incidence standardisés (SIR) ont été calculés pour les groupes professionnels classés par type d'emploi et par niveau d'activité physique. Les cols blancs (professionnels, fonctionnaires, employés de bureau, vendeurs) avaient une incidence élevée de CaP, bien que les excès ne soient pas significatifs. En outre, lorsque les emplois sont classés en fonction du temps passé en position assise ou de la dépense énergétique, les hommes exerçant des professions à faible niveau d'activité physique ont tendance à présenter des risques modérément élevés de CaP. Les résultats de cette étude menée dans une région où le taux d'incidence du CaP est l'un des plus faibles au monde viennent s'ajouter aux preuves de plus en plus nombreuses selon lesquelles les emplois à faible niveau d'activité physique sont associés à un risque accru de CaP [121].

Une étude cas-témoins de Strom, S.S., et al. comprenait 176 hommes d'origine mexicaine atteints d'un CaP et 174 témoins appariés selon l'âge et l'origine ethnique. Les données démographiques, les antécédents professionnels au cours de la vie, les antécédents familiaux de cancer, le mode de vie et les informations anthropométriques ont été recueillis lors d'entretiens personnels. L'exposition aux produits chimiques et l'activité physique ont été déterminées à l'aide de matrices emploi-exposition pour chaque emploi déclaré. Des modèles de régression logistique ajustés aux covariables pertinentes ont été utilisés pour évaluer leurs effets indépendants. Par rapport aux témoins, les cas étaient trois fois plus susceptibles d'occuper des emplois fortement exposés aux produits agricoles (OR = 3,44, IC à 95 % 1,84-6,44) et 54 % moins susceptibles d'occuper des emplois avec une activité physique professionnelle modérée/élevée (OR = 0,46, IC à 95 % 0,28-0,77) [122].

Une étude cas-témoin de van der Gulden, J.W., J.J. Kolk, et A.L. Verbeek portant sur 345 cas de CaP et 1 346 témoins a été réalisée aux Pays-Bas pour étudier la relation entre l'environnement de travail et le risque de CaP. Les cas ont été sélectionnés dans le registre du cancer du Comprehensive Cancer Centre IKO. Les témoins (hommes diagnostiqués avec une hyperplasie bénigne de la prostate) ont été recrutés avec l'aide des laboratoires de pathologie de la région de l'IKO. Des questionnaires ont été envoyés à tous les sujets afin d'obtenir des informations sur leurs antécédents professionnels et leur exposition professionnelle. Des risques significativement élevés ont été constatés pour les emplois dans l'industrie alimentaire et pour les comptables. Des odds ratios (OR) significativement élevés ont également été observés pour les emplois occupés entre 1960 et 1970 dans l'administration [110].

Une étude cas-témoins Bairati, I et al a été menée chez des hommes de 45 ans et plus référés pour une résection transurétrale de la prostate pour soulager les symptômes de l'HBP dans l'un des huit hôpitaux de la région de Québec entre octobre 1990 et décembre 1992. Les cas (n = 64) étaient tous des hommes ayant reçu un diagnostic fortuit de CaP et les témoins étaient les 546 patients ayant uniquement un diagnostic histologique d'HBP. Au moment de l'entretien, les patients ont rempli un questionnaire sur l'historique de leur alimentation et un questionnaire général comprenant l'historique de leur activité professionnelle au cours de leur vie. L'activité physique a été estimée pour chaque emploi selon les données du ministère américain du travail. La régression logistique a été utilisée pour estimer les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) l'incidence du CaP associé à l'activité physique professionnelle tout en ajustant les facteurs de confusion. Une association positive a été observée entre le fait d'avoir toujours eu un travail sédentaire/léger et l'incidence du CaP (OR = 1,9 ; IC 95 % = 1,1-3,3). Les OR pour le CaP associés à 0 %, 1-49 % et > ou =50 % de la vie passée dans des emplois avec un travail sédentaire/léger étaient respectivement de 1,0, 1,6 (IC 95 % = 0,8-3,1) et 2,5 (IC 95 % = 1,2-5,2) (valeur p pour la tendance = 0,01).

L'activité physique professionnelle dans l'emploi occupé le plus longtemps était inversement associée au CaP : Les OR étaient de 1,0, 0,5 (IC 95 % = 0,2-1,2), 0,4 (IC 95 % = 0,2-0,9) et 0,2 (IC 95 % = 0,1-0,7) pour les niveaux sédentaire, léger, modéré et élevé/très élevé, respectivement (valeur p pour la tendance = 0,008)[123].

Une étude cas-témoins de Sass-Kortsak, A.M., et al basée sur la population d'hommes du nord-est de l'Ontario, au Canada. Les cas (n = 760) provenaient du Registre du cancer de l'Ontario, étaient âgés de 50 à 84 ans et avaient reçu un diagnostic de CaP entre 1995 et 1998. Les témoins appariés par fréquence d'âge (n = 1 632) ont été obtenus à partir de listes téléphoniques. Un questionnaire a permis d'obtenir des informations sur les antécédents

professionnels et les expositions autodéclarées à une liste de risques professionnels. Les expositions à ces risques ont été évaluées par un hygiéniste du travail. Un odds ratio estimé (OR) de 1,21 (intervalle de confiance à 95 % (IC) 1,01, 1,46) a été trouvé pour les emplois dans les métiers, les transports et les opérateurs d'équipement et les professions connexes, probablement lié à l'exposition aux vibrations transmises à l'ensemble du corps (OR = 1,38, 95 % CI 1,07, 1,78). Pour le quartile supérieur de l'activité physique cumulée sur le lieu de travail au cours de la vie, un OR de 1,33 (IC à 95 % 1,02, 1,74) a été trouvé. Aucune association statistiquement significative n'a été trouvée pour toute autre catégorie professionnelle ou exposition [126].

Une étude de Sritharan, J., et al utilise cohortes de travailleurs canadiens pour examiner la profession, l'industrie et le CaP et pour évaluer les tendances des taux de CaP. La cohorte canadienne du recensement sur la santé et l'environnement (CanCHEC) a été établie en reliant la cohorte du recensement canadien de 1991 à la base de données canadienne sur le cancer (1969-2010), à la base de données canadienne sur la mortalité (1991-2011) et aux fichiers sommaires d'impôt (1981-2011). Au total, 37 695 cas de CaP ont été identifiés chez des hommes âgés de 25 à 74 ans, sur la base de l'âge au moment du diagnostic. Des modèles de risques proportionnels de Cox ont été utilisés pour estimer les rapports de risques et les intervalles de confiance à 95 %. Chez les hommes âgés de 25 à 74 ans, des risques élevés ont été observés dans les professions suivantes : cadres supérieurs (HR = 1,12, IC à 95 % : 1,04-1,20) ; bureau et administration (HR = 1,19, IC à 95 % : 1,11-1,27) ; services financiers (HR = 1,09, IC à 95 % : 1,04-1,14) ; éducation (HR = 1,05, IC à 95 % : 1,00-1,11) ; agriculture et gestion agricole (HR = 1,12, IC à 95 % : 1,06-1,17) ; travail agricole (HR = 1,11, IC à 95 % : 1,01-1,21) ; directeurs de la construction (HR = 1,07, IC à 95 % : 1,01-1,14) ; lutte contre les incendies (HR = 1,17, IC à 95 % : 1,01-1,36) ; et travail policier (HR = 1,22, IC à 95 % : 1,09-1,36). Une diminution des risques a été observée dans d'autres professions de la construction et du transport. Les résultats par secteur d'activité sont cohérents avec les résultats par profession. Des associations ont été identifiées pour les cols blancs, l'agriculture, les métiers de la protection et de la sécurité [124].

Barry, K.H., et al ils ont évalué la profession en relation avec le CaP précoce et tardif dans le cadre d'une étude groupée. Ils ont utilisé des informations professionnelles tirées de recensements effectués dans cinq pays nordiques entre 1960 et 1990. Ils ont identifié les cas de CaP diagnostiqués entre 1961 et 2005 en reliant les informations du recensement aux registres nationaux du cancer. Ils ont calculé les ratios d'incidence standardisés (SIR) séparément pour les hommes âgés de 30 à 49 ans et pour ceux âgés de 50 ans ou plus. Ils ont

également effectué des analyses séparées par période de suivi, 1961-1985 et 1986-2005, correspondant à la période antérieure et postérieure au dépistage par l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Pour le CaP à début précoce (n = 1521), ils ont observé les SIR les plus élevés chez les travailleurs de la sécurité publique (par exemple les pompiers) (SIR = 1,71, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,23-2,31) et le personnel militaire (SIR = 1,97, IC à 95 % : 1,31-2,85). Ces SIR étaient significativement plus élevés que les SIR pour les maladies d'apparition plus tardive (pour les travailleurs de la sécurité publique, SIR = 1,10, IC à 95 % : 1,07-1,14 et pour le personnel militaire, SIR = 1,09, IC à 95 % : 1,05-1,13 ; p-hétérogénéité = 0,005 et 0,002, respectivement). Les administrateurs et les techniciens ont également montré une augmentation significative du risque de CaP précoce, mais les SIR ne différaient pas de ceux des maladies plus tardives (hétérogénéité > 0,05) [125].

Dans une étude cas-témoins, 192 patients atteints d'un CaP confirmé histologiquement ont été comparés à 210 hommes chez qui un carcinome de la prostate avait été exclu histologiquement. Les sujets ont été interrogés sur leurs habitudes de consommation de tabac et d'alcool, sur toutes les activités professionnelles d'une durée d'au moins un an et sur l'exposition à des substances spécifiques. Les rapports de cotes (OR) ont été calculés à l'aide d'une analyse de régression logistique, en tenant compte de l'âge, de la région et du tabagisme. Il n'y avait pas de différence entre les patients et les témoins en ce qui concerne les expositions professionnelles déclarées, la consommation d'alcool ou le tabagisme. Il existe une association positive entre le fait d'avoir travaillé dans le secteur des transports/communications et le fait d'avoir un CaP (p pour la tendance = 0,006) : Les OR varient en fonction du nombre d'années de travail comme suit : 1-10 ans versus jamais, OR = 0.6 (95% CI : 0.3-1.2), 11-30 ans, OR = 2.0 (95% CI : 0.8-4.8), > 30 ans OR = 3.2 (95% CI : 1.3-7.5). Le travail dans d'autres groupes professionnels n'était pas associé à un risque accru de cancer de la prostate. Ces résultats suggèrent que le travail dans les transports peut être associé au développement du cancer de la prostate [29].

La littérature récente suggère une relation entre les **vibrations** du corps entier et le risque de cancer de la prostate. L'objectif de l'étude de Nadalin, V., et al. était de déterminer si les vibrations corporelles au travail constituaient un facteur de risque pour le cancer de la prostate. Les données existantes, collectées sur 447 cas incidents et 532 témoins de la population, à Montréal, Canada, ont été utilisées pour évaluer cette question. Des entretiens personnels ont permis de recueillir des descriptions détaillées de chaque emploi occupé, des tâches à accomplir et du type d'équipement utilisé. Pour chaque emploi, des experts ont évalué l'intensité et la durée quotidienne de l'exposition aux vibrations du corps entier. La

concordance entre les évaluateurs a été examinée à l'aide du statistique kappa, avec des valeurs comprises entre 0,83 et 0,94. Des modèles de régression logistique ont exploré la relation entre l'exposition aux vibrations du corps entier et le cancer de la prostate, en utilisant diverses combinaisons d'intensité, de durée quotidienne et d'années d'exposition. Les facteurs de confusion potentiels ont également été examinés. Les professions exposées aux vibrations du corps entier présentaient un risque accru statistiquement non significatif [rapport de cotes (RC) = 1,44, intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,99-2,09]. Le risque pour la conduite d'engins de transport, un emploi exposé aux vibrations du corps entier, était significativement élevé (OR = 1,90, IC à 95 % : 1,07-3,39). Ces résultats, associés à ceux d'une étude antérieure, suggèrent que les travailleurs des secteurs de l'équipement lourd et de la conduite d'engins de transport pourraient présenter un risque accru de cancer de la prostate [127].

Jones, M.K., et al. Ils ont testé la relation potentielle entre les vibrations transmises au corps entier et le cancer de la prostate dans le cadre d'une étude de cohorte. L'exposition aux vibrations transmises au corps entier a été attribuée en fonction de la profession (pas d'exposition, faible exposition ou forte exposition) en 1991 et 1 107 700 participants ont été suivis pour le cancer de la prostate incident jusqu'à la fin de l'année 2003. Les rapports de taux de risque ajustés ont été calculés à l'aide de la modélisation des risques proportionnels de Cox. 17 922 cas de cancer de la prostate ont été observés. Les hommes exposés aux vibrations transmises à l'ensemble du corps dans les professions des sciences naturelles et appliquées présentaient un risque accru de 37 % de cancer de la prostate (IC à 95 % : 1,09-1,72) et les hommes exposés aux vibrations transmises au corps entier dans les professions des métiers, du transport et de la conduite d'équipement présentaient un risque réduit de 9 % (IC à 95 % : 0,86-0,97) [128].

Le travail de nuit impliquant un rôle dans le cancer de la prostate, mais les preuves sont limitées. Barul, C., et al. Ils ont étudié l'association entre le travail de nuit et l'incidence du cancer de la prostate dans le cadre de l'étude PROtEuS (Prostate Cancer and Environment Study), une étude cas-témoins basée sur la population menée de 2005 à 2012 à Montréal, au Québec, au Canada. Les participants étaient 1 904 cas de cancer de la prostate (432 cancers de haut grade) et 1 965 témoins de la population. Des horaires de travail détaillés pour chaque emploi occupé pendant au moins 2 ans (n = 15 724) ont été obtenus lors d'entretiens en face à face. Le travail de nuit a été défini comme le fait d'avoir déjà travaillé ≥ 3 heures entre minuit et 5 heures du matin ≥ 3 nuits/mois pendant ≥ 1 an. Une régression logistique inconditionnelle a été utilisée pour estimer les rapports de cotes et les intervalles de confiance à 95 % pour l'association entre le travail de nuit et le CaP, en tenant compte de l'âge, de l'ascendance et de

l'éducation. Aucune association n'a été trouvée entre le cancer de la prostate en général et les paramètres du travail de nuit, y compris l'exposition, la durée, l'intensité, l'exposition cumulée, les équipes tournantes et les équipes du matin. Pour aucun des indices d'exposition, Ils n'ont constaté d'hétérogénéité dans les rapports de cotes entre les cancers de bas grade et les cancers de haut grade. Les analyses de sensibilité limitant les expositions à ≥ 7 nuits/mois ou prenant en compte les antécédents de dépistage ont donné des résultats similaires. Leurs résultats ne montrent pas en faveur d'un rôle majeur du travail de nuit dans le développement du CaP [175].

Une cohorte sur la surveillance du travail posté et du risque de cancer comprenait 1 098 935 hommes. Les rapports de risque (RR) ont indiqué des relations nulles ou inverses en comparant la probabilité élevée à l'absence d'exposition pour le CaP : HR = 0,96, intervalle de confiance (IC) à 95 % = 0,91-1,02 [176]

EPICAP est une étude cas-témoins de Wendeu-Foyet, M.G., et al basée sur la population française comprenant 818 cas de CaP et 875 témoins qui ont été interrogés en face à face sur plusieurs facteurs de risque potentiels, y compris les antécédents professionnels au cours de la vie. Des informations détaillées sur les horaires de travail pour chaque emploi (travail de nuit permanent ou rotatif, durée, nombre total de nuits, durée de l'équipe, nombre de nuits consécutives) ainsi que sur la durée du sommeil et le chronotype ont été recueillies. Wendeu-Foyet, M.G., et al ont observé un risque global accru chez les hommes ayant un chronotype du soir (OR=1,83, 95% CI 1,05 à 3,19). Une longue durée d'au moins 20 ans de travail de nuit permanent était associée à un cancer de la prostate agressif (OR=1,76, 95% CI 1,13 à 2,75), encore plus prononcée en combinaison avec une durée d'équipe >10 heures ou ≥ 6 nuits consécutives (OR=4,64, 95% CI 1,78 à 12,13 ; OR=2,43, 95% CI 1,32 à 4,47, respectivement) [129].

Dutheil, F., et al. Ils ont inclus 33 études portant sur 15 687 cas de CaP parmi 723 566 individus. L'exposition à l'amiante a augmenté le risque de CaP (taille de l'effet = 1,10, intervalle de confiance [IC] à 95 % = 1,05-1,15). Lorsqu'ils ont pris en compte le mode d'absorption, l'inhalation respiratoire a augmenté le risque de CaP (1,10, IC à 95 % = 1,05-1,14). L'exposition environnementale et l'exposition professionnelle ont toutes deux augmenté le risque de CaP (1,25, IC 95 % = 1,01-1,48 ; et 1,07, 1,04-1,10, respectivement). En ce qui concerne le type de fibres, le groupe amosite présentait un risque accru de CaP (1,12, IC 95 % = 1,05-1,19), et il n'y avait pas de résultats significatifs pour le groupe chrysotile/crocidolite. Le risque était plus élevé en Europe (1,12, IC 95 % = 1,05-1,19), sans résultats significatifs sur les autres continents [30].

Pedersen, J.E. and J. Hansen. Ils ont observé une association inverse entre l'exposition aux UV professionnels et le CaP (OR=0,93, 95 % CI : 0,89-0,97). Une durée d'exposition plus longue (≥ 20 ans : OR=0,90, 95 % CI : 0,84-0,96) et l'exposition cumulative la plus élevée (OR=0,90, 95 % CI : 0,84-0,96) étaient toutes deux inversement associées au risque de maladie [31].

Godono, A., et al. Soixante-cinq articles comprenant 68 cohortes ont été inclus. L'incidence du CaP et la mortalité n'étaient pas significativement associées à l'exposition professionnelle à l'amiante (SIR regroupé : 1,06, IC à 95 % : 1,00-1,13, P = 0,062 ; SMR regroupé : 1,03, IC à 95 % : 0,99-1,06, P = 0,115). L'incidence du CaP était plus élevée chez les travailleurs employés après 1960 (SIR : 1,10, IC à 95 % : 1,01-1,20). Le SIR regroupé était élevé dans les cohortes européennes (SIR : 1,09, IC à 95 % : 1,01-1,18) et britanniques (SIR : 1,05, IC à 95 % : 1,02-1,09). La mortalité était plus élevée dans les cohortes nord-américaines (SMR : 1,06, IC à 95 % : 1,02-1,10). Les études de moindre qualité méthodologique semblaient produire des SIR ou des SMR élevés [134].

La relation entre l'amiante et le CaP n'est pas bien comprise en raison du petit nombre de cas. Une étude de Peng, R., et al. visait à déterminer l'incidence et la mortalité du CaP chez les travailleurs ou les résidents exposés à l'amiante sur la base d'une revue systématique et d'une méta-analyse sur toutes les études publiées citant le taux de mortalité standardisé (SMR) ou le taux d'incidence standardisé (SIR) du CaP chez les travailleurs ou les résidents exposés à l'amiante ont été collectées en effectuant une recherche sur PubMed, EMBASE, Cochrane Library, et Web of Science avant avril 2018. Le taux de mortalité standardisé pour le CaP et son intervalle de confiance (IC) à 95 %. Au total, 17 études indépendantes ont été incluses dans l'analyse. Le SMR global regroupé du CaP était de 1,22, avec un IC à 95 % de 1,13 à 1,32, sans hétérogénéité entre les études ($I = 18,8$ %, P = 0,234). L'analyse des sous-groupes montre que l'exposition à la crocidolite, le ciment, les études menées en Europe et en Océanie et le long suivi de l'étude (≥ 25 ans) contribuent tous à un SMR significativement plus élevé, et ils n'ont trouvé aucune preuve de biais de publication (Begg test P value = .592, Egger test P value = .874). Cette méta-analyse suggère que l'exposition à l'amiante pourrait être associée à un risque accru de cancer de la prostate. Un niveau d'exposition élevé à l'amiante pourrait contribuer à un risque significativement plus élevé de mortalité due au CaP [135].

Une étude cas-témoin de van der Gulden, J.W., J.J. Kolk, et A.L. Verbeek portant sur 345 cas de cancer de la prostate et 1 346 témoins a été réalisée aux Pays-Bas pour étudier la relation entre l'environnement de travail et le risque de cancer de la prostate. Les cas ont été sélectionnés dans le registre du cancer du Comprehensive Cancer Centre IKO. Les témoins

(hommes diagnostiqués avec une hyperplasie bénigne de la prostate) ont été recrutés avec l'aide des laboratoires de pathologie de la région de l'IKO. Des questionnaires ont été envoyés à tous les sujets afin d'obtenir des informations sur leurs antécédents professionnels et leur exposition professionnelle. Un excès de risque statistiquement significatif a été constaté pour les sujets ayant déclaré une exposition professionnelle fréquente au cadmium [110].

Chen, C., et al ils ont cherché à évaluer l'association entre l'exposition au cadmium et le risque de CaP dans la population générale et professionnelle. Des recherches ont été effectuées dans des bases de données en ligne pour trouver des études sur le risque de CaP et l'exposition au cadmium. Douze études de cohortes (5 dans la population générale, 7 dans la population professionnelle) et 9 études cas-témoins (3 dans la population générale, 6 dans la population professionnelle) ont été identifiées. Cinq/sept études de cohortes dans les populations générales et professionnelles comprennent 78 263/13 434 participants avec un suivi moyen de 12,1/43,0 ans, respectivement. Les études cas-témoins comprennent 334 cas/670 témoins dans la population générale et 1 315 cas/4 477 témoins dans les populations professionnelles. En comparant la catégorie d'exposition au cadmium la plus élevée à la catégorie la plus faible dans la population générale, le risque relatif pondéré de l'incidence du CaP et de la mortalité dans les études de cohorte et le rapport de cotes pondéré dans les études cas-témoins étaient respectivement de 1,05 (IC 95 % [0,91, 1,22]), 0,83 (IC 95 % [0,35, 1,98]) et 1,27 (IC 95 % [0,58, 2,78]). Pour les populations professionnelles, l'OR pondéré dans les études cas-témoins était de 1,17 (IC 95 % [0,85, 1,62]), et le ratio de mortalité standardisé pondéré dans les études de cohorte était de 98 (IC 95 % [75, 126]). Les preuves épidémiologiques accumulées ne soutiennent pas l'hypothèse selon laquelle l'exposition au cadmium pourrait augmenter le risque de cancer de la prostate, que ce soit dans la population générale ou dans la population professionnelle [131].

Ju-Kun, S et al a mené une méta-analyse en examinant plusieurs études (ont montré des résultats différents sur le lien entre le cadmium (Cd) et le risque de CaP). Ils ont cherché dans les bases de données PubMed et Embase jusqu'à octobre 2015 pour trouver des études pertinentes. Ensuite, en comparant les méta-analyses avec les résultats les plus élevés et les plus bas, ils ont évalué comment l'exposition au Cd est liée au risque de CaP. Dans la population générale, une exposition élevée au Cd n'était pas associée à une augmentation du CaP (OR 1,21 ; 95% CI 0,91-1,64), alors que le ratio de mortalité standardisé combiné de l'association entre l'exposition au Cd et le risque de CaP était de 1,66 (95% CI 1,10-2,50) dans les populations exposées au Cd en milieu professionnel. En outre, un apport élevé en cadmium alimentaire D-Cd (OR 1,07 ; 95% CI 0,96-1,20) et une concentration élevée en

cadmium urinaire U-Cd (OR 0,86 ; 95% CI 0,48-1,55) dans la population générale n'étaient pas liés à l'augmentation du risque de CaP. Dans l'analyse des doses, le risque relatif résumé était de 1,07 (IC à 95 % 0,73-1,57) pour chaque augmentation de 0,5 µg/g de créatinine en U-Cd et de 1,02 (IC à 95 % 0,99-1,06) pour chaque augmentation de 10 µg/jour de l'apport alimentaire en Cd. Cependant, par rapport à l'exposition non professionnelle, une forte exposition professionnelle au Cd peut être associée à l'augmentation du risque de CaP [132].

Selon une étude cas-témoins d'Elghany, N.A., et al basée sur la population a été utilisée pour étudier les associations entre le CaP et l'exposition au cadmium, le secteur d'activité le plus ancien et la profession la plus ancienne. L'étude a porté sur 358 hommes chez qui un CaP venait d'être diagnostiqué et sur 679 hommes témoins issus de la population de l'Utah. L'exposition professionnelle au cadmium a été déterminée à partir de données autodéclarées, par le biais de plusieurs industries et professions suspectes a priori, d'un système de couplage profession-exposition et de questionnaires sur la fréquence des aliments. Dans l'ensemble, l'exposition au cadmium semble entraîner une légère augmentation du risque relatif de CaP, surtout pour les tumeurs agressives (OR = 1,7, CI = 1,0-3,1 pour toute exposition professionnelle, apport alimentaire élevé ou tabagisme). Les cas étaient plus susceptibles d'avoir travaillé dans les industries suivantes : mines, papier et bois, médecine et sciences, et divertissement et loisirs. Chez les hommes de moins de 67 ans, les cas étaient également plus susceptibles d'avoir travaillé dans les industries alimentaires et du tabac (OR = 3,6, IC = 1,0-12,8). Les hommes employés comme concierges et dans d'autres services de construction présentaient un risque relatif accru de tumeurs agressives (OR = 7,0, CI = 2,5-19,6). Les professions agricoles ne semblent pas liées au CaP, bien qu'un risque relatif accru de tumeurs agressives ait été détecté chez les hommes plus jeunes (OR = 2,6, CI = 0,6-12,1) [133].

Après restriction aux expositions probables et certaines et application d'un décalage de 5 ans, aucune association claire n'est apparue pour aucun des hydrocarbures aromatiques polycycliques, bien que de petits excès de risque soient apparus avec des augmentations de 5 ans de l'exposition aux HAP provenant du bois (OR = 1,06, 95%CI 0,95 à 1,18). Alors que les analyses en fonction de l'agressivité du cancer ne suggéraient pas de différences majeures, un certain risque élevé de cancer de haut grade a été observé pour l'exposition aux HAP provenant du bois (OR = 1,37, 95 %CI 0,65 à 2,89), qui survient fréquemment chez les pompiers [177].

Blanc-Lapierre, A., J.F. Sauvé, et M.E. Parent ils ont examiné l'exposition professionnelle au benzène, au toluène, au xylène (BTX) et au styrène ainsi que le risque de CaP dans le cadre d'une étude cas-témoins basée sur la population de Montréal, au Canada. Des cas âgés de ≤ 75

ans diagnostiqués avec un CaP en 2005-2009 (n=1920) et des témoins de la population appariés en fréquence sur l'âge (n=1989) ont fourni des antécédents professionnels détaillés. Les experts ont évalué la certitude, la fréquence et la concentration de l'exposition aux hydrocarbures aromatiques monocycliques dans chaque emploi d'une durée ≥ 2 ans. La régression logistique a permis d'estimer l'OR et les IC à 95 % pour le risque de CaP, en tenant compte des facteurs de confusion potentiels. Les expositions aux BTX étaient fortement intercorrélées, sauf pour les durées d'exposition à des niveaux substantiels. L'exposition à tout moment à l'un des BTX a été associée à l'ensemble des CaP (OR 1,27, IC à 95 % 1,05 à 1,53), tandis que l'OR pour le styrène était de 1,19. Cependant, les augmentations du risque étaient largement limitées aux tumeurs de bas grade, avec des OR de 1,33 (IC à 95% de 1,08 à 1,64) et de 1,41 (IC à 95% de 0,85 à 2,31) pour l'exposition à tout BTX et au styrène, respectivement. Les risques de tumeurs de bas grade étaient élevés chez les hommes exposés ≥ 25 ans à des niveaux substantiels de benzène (OR 2,32) et de styrène (OR 2,44) [137].

Christensen, K.Y., et al. Ils ont mené une étude cas-témoins sur les expositions professionnelles et le cancer à Montréal, Québec, Canada, incluant 3730 cas de cancer et 533 témoins de la population. Les expositions professionnelles ont été calculées en combinant les antécédents professionnels déclarés par les sujets et l'évaluation d'experts. Ils ont examiné les associations entre deux familles chimiques et six solvants chlorés avec 11 sièges de cancer. La majorité des associations examinées étaient nulles, bien que beaucoup d'entre elles étaient basées sur de petits nombres. Ils ont trouvé deux odds ratios (OR) significativement élevés, l'un entre le perchloroéthylène et le cancer de la prostate (OR = 4,3 ; 95% CI : 1,4 à 13) et l'autre entre le trichloroéthylène et le mélanome (OR = 3,2 ; 95% CI : 1,0 à 9,9) [138].

Doolan, G., G. Benke, and G. Giles. Ils ont examiné les expositions professionnelles et les facteurs connexes associés au risque de cancer de la prostate entre 2000 et 2012. Il s'agit de facteurs chimiques, ergonomiques, physiques ou environnementaux, et psychosociaux qui ont été rapportés par des études épidémiologiques dans un large éventail d'industries. Les résultats ne sont pas cohérents d'une étude à l'autre, ce qui s'explique généralement par le fait que les études cas-témoins et les études de prévalence (écologiques) reposent sur des données rétrospectives. Le biais d'évaluation de l'exposition est une limitation récurrente de nombreuses études dans cette revue. Ils considèrent qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour impliquer le risque de CaP dans les facteurs ergonomiques, physiques, environnementaux ou psychosociaux, mais il y a suffisamment de preuves pour impliquer les métaux toxiques, les polychlorobiphényles (PCB) et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) [139].

Une étude de Glass, D.C., et al. vise à étudier la mortalité et l'incidence du cancer chez les pompiers volontaires australiens de sexe masculin et dans des sous-groupes de pompiers en fonction de la durée du service, de l'époque du premier service et du nombre et du type d'incidents auxquels ils ont participé. Par rapport à la population générale, il y a eu des diminutions significatives de l'incidence globale du cancer et de la plupart des grandes catégories de cancer. L'incidence du CaP a augmenté par rapport à la population générale [178].

Les données de l'étude de Pukkala, E. et al proviennent d'un couplage entre les données de recensement de 15 millions de personnes des cinq pays nordiques et leurs registres du cancer pour la période 1961-2005. Les analyses SIR ont été réalisées en utilisant comme taux de référence les taux d'incidence du cancer pour l'ensemble des populations nationales étudiées. Au total, 16 422 pompiers de sexe masculin ont été inclus dans la cohorte finale. Un excès de risque modéré a été observé pour toutes les localisations cancéreuses combinées (SIR=1,06, IC à 95 % 1,02 à 1,11). Des excès statistiquement significatifs ont été observés dans la catégorie d'âge des 30-49 ans pour le CaP (SIR=2,59, IC à 95 % 1,34 à 4,52) [179].

Une étude de Sauvé, J.F., J. Lavoué, et M. Parent. Explore les relations entre l'emploi, par profession et par secteur d'activité, et le risque de CaP. Des associations positives constantes ont été trouvées pour les professions dans la sylviculture et l'exploitation forestière (OR 1,9, 95 % CI : 1,2-3,0), les sciences sociales (OR 1,6, 95 % CI : 1,1-2,2) et pour les officiers de police et les détectives (OR : 1,8, 95 % CI 1,1-2,9). Parmi les professions présentant un risque élevé de CaP de haut grade, on trouve les pompistes (OR 4,3, 95 % CI 1,8-10,4) et les travailleurs de l'industrie textile (OR 1,8, 95 % CI 1,1-3,2). En dehors de l'exploitation forestière, les secteurs d'activité présentant un risque élevé de CaP comprenaient les administrations provinciales et les institutions financières. Les professions présentant un risque réduit comprenaient les agriculteurs (OR 0,6, 95 % CI 0,4-1,0) et les ouvriers de maintenance aéronautique (OR 0,1, 95 % CI 0,0-0,7) [10].

L'objectif d'une étude de Peters, C.E., et al Était d'examiner le risque de cancer de la prostate chez les travailleurs en extérieur, une population fortement exposée au soleil. Au total, 1638 cas et 1697 témoins ont été inclus. Les hommes d'origine indienne et asiatique avaient un risque réduit de cancer de la prostate (OR 0,17 (0,08 à 0,35) et 0,25 (0,15 à 0,41), respectivement) par rapport aux hommes caucasiens, de même que les hommes célibataires (OR 0,76 (0,58 à 0,98)) par rapport aux hommes mariés. Dans l'ensemble, aucune association statistiquement significative n'a été observée entre l'exposition au soleil et le cancer de la prostate [180].

Une étude cas-témoins basée sur la population menée précédemment dans le nord-est de l'Ontario. Les cas incidents (N=760) âgés de 45 à 85 ans et diagnostiqués avec un cancer de la prostate entre 1995 et 1998. Les témoins (N=1632) ont été recrutés à l'aide de listes téléphoniques et ont été appariés par fréquence aux cas en fonction de l'âge. Les antécédents professionnels de tous les participants ont été recueillis. La régression logistique a été utilisée pour estimer les OR et leurs IC à 95 %. Des risques élevés ont été observés pour les emplois dans les industries de la sylviculture et de l'exploitation forestière (OR=1,87, IC à 95 % 1,32 à 2,73) et les professions (OR=1,71, IC à 95 % 1,24 à 2,35), et ces risques augmentaient avec la durée de l'emploi pendant ≥ 10 ans. Des risques élevés ont également été observés dans les industries des produits du bois (OR=1,45, IC à 95 % 1,07 à 1,97) et dans les industries du papier et des produits connexes (OR=1,43, IC à 95 % 1,03 à 2,00), et lorsque la durée de l'emploi était ≥ 10 ans. Des risques élevés ont également été observés dans les secteurs de l'agriculture et de l'exploitation minière, mais ces résultats n'étaient pas cohérents entre les différentes catégories d'industries et de professions [1].

Doolan, G., G. Benke, and G. Giles. Ils ont examiné les expositions professionnelles et les facteurs connexes associés au risque de cancer de la prostate entre 2000 et 2012. Il s'agit de facteurs chimiques, ergonomiques, physiques ou environnementaux, et psychosociaux qui ont été rapportés par des études épidémiologiques dans un large éventail d'industries. Les résultats ne sont pas cohérents d'une étude à l'autre, ce qui s'explique généralement par le fait que les études cas-témoins et les études de prévalence (écologiques) reposent sur des données rétrospectives. Le biais d'évaluation de l'exposition est une limitation récurrente de nombreuses études dans cette revue. Ils considèrent qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour impliquer le risque de CaP dans les facteurs ergonomiques, physiques, environnementaux ou psychosociaux, mais il y a suffisamment de preuves pour impliquer les métaux toxiques, les polychlorobiphényles (PCB) et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) [139].

Une méta-analyse a été réalisée par Stewart, R.E., et al. Sur l'association entre le cancer de la prostate et l'exposition à l'environnement de fabrication des pneus et du caoutchouc. De neuf études de cohortes utilisant des ratios de mortalité standard et de trois études cas-témoins utilisant des odds ratios a été réalisée. Les résultats regroupés des neuf études de cohorte ont montré un ratio de mortalité standard de 101 (intervalle de confiance [IC] de 95 % = 93,110), tandis que les résultats regroupés des trois études cas-témoins ont montré un odds ratio de 1,10 (IC de 95 % = 0,94, 1,29). Les ratios de mortalité standard ont été convertis en odds ratios en les divisant par 100. L'estimation globale du risque regroupant les 12 études était de

1,03 (IC à 95 % = 0,96, 1,11). La conclusion de cette méta-analyse est que l'exposition professionnelle dans un environnement de fabrication de caoutchouc et de pneus n'entraîne pas de risque accru de CaP [181].

Une cohorte a été réalisée par Straif, K., et al de 11 633 travailleurs allemands de sexe masculin a fait l'objet d'un suivi de la mortalité entre le 1er janvier 1981 et le 31 décembre 1991. Les membres de la cohorte étaient actifs (n = 7536) ou retraités (n = 4127) au 1er janvier 1981 et avaient été employés pendant au moins un an dans l'une des cinq usines de l'étude produisant des pneus ou des articles techniques en caoutchouc. Des augmentations significatives de la mortalité ont été constatées pour le cancer de la prostate (27 décès, SMR 152, IC à 95 % 99 à 221) [136]

Une étude cas-témoins a été réalisée dans l'agglomération de Dortmund sur le CaP et les facteurs de risque professionnels. Au total, 292 patients atteints de cancer de la prostate ayant subi une prostatectomie radicale et 313 témoins ayant subi une résection transurétrale d'une hyperplasie bénigne de la prostate ont été interrogés par questionnaire. Tous ont été opérés entre 1995 et 1999. Cette étude a montré une diminution du risque de cancer de la prostate chez les mineurs de charbon (odds ratio [OR] = 0,67, intervalle de confiance à 95 % [IC] = 0,44-1,03). Les expositions professionnelles liées à un risque élevé de cancer de la prostate étaient les expositions aux produits de combustion (20 % des cas contre 11 % des témoins), aux colorants et aux teintures (19 contre 13 %) et aux fluides de coupe (8 contre 6 %) [140].

Une étude de Collins, J.J., M.E. Strauss, et S.G. Riordan. De mortalité de cohorte examine les décès de 1 059 hommes travaillant à plein temps à l'usine de produits chimiques pour le caoutchouc à Nitro, en Virginie-Occidentale de 1955 à 1977. Une évaluation détaillée de l'exposition a été réalisée sur les 600 travailleurs exposés au 2-mercaptobenzothiazole (MBT). Il a été constaté que les travailleurs du secteur des MBT présentent des taux attendus de cancer du poumon (taux de mortalité standardisé (SMR) = 1,0, intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) 0,7 à 1,5) et de la prostate (SMR = 0,9, IC à 95 % 0,2 à 2,3) [182].

L'objectif de l'étude de Dickhut, S., et al était d'examiner les facteurs de risque professionnels possibles dans un ancien centre d'industries du charbon, du fer et de l'acier, la région de Dortmund, située dans l'ouest de l'Allemagne. Dans trois services d'urologie, 238 cas de cancer de la prostate et 414 patients atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate ont été invités à fournir des informations sur tous les emplois qu'ils avaient occupés pendant 6 mois ou plus. Les emplois exercés moins de 10 ans avant le diagnostic ont été exclus de l'analyse en raison de la latence du cancer de la prostate. En outre, des données sur les habitudes tabagiques et l'âge ont été obtenues. L'analyse des données a été réalisée au moyen d'une

régression logistique. Les mineurs de charbon et, sur la base d'un nombre réduit de cas, les peintres, stratifiés en fonction de l'âge, ont montré un risque significativement élevé de cancer de la prostate. Les antécédents de tabagisme n'ont pas influencé le risque de cancer de la prostate. Les causes de l'augmentation du risque de cancer de la prostate observée chez les mineurs de charbon ne peuvent être expliquées par le seul facteur de risque "hormones sexuelles mâles". Au cours des décennies précédentes, les mineurs de charbon souterrains étaient exposés à de fortes concentrations de poussière et à différents xénobiotiques tels que les huiles hydrauliques. De manière surprenante, une étude réalisée une dizaine d'années plus tard dans la même région a montré que le risque de cancer de la prostate chez les mineurs de charbon souterrains était réduit. Cependant, l'exposition aux colorants était associée à un risque accru de cancer de la prostate [183]

Une étude de mortalité par cohorte rétrospective a été menée par Whorton, M.D., J. Amsel, et J. Mandel dans une usine chimique produisant de l'acide acétique et de l'anhydride acétique (deux produits chimiques essentiels à la synthèse de la fibre de triacétate de cellulose). Ils ont signalé une surmortalité due au CaP chez les travailleurs des usines de fabrication de fibres de triacétate de cellulose. Dans l'étude de Whorton et al, un excès de cancers de la prostate (SMR = 330,4 ; intervalle de confiance à 95 % = 121,3-719,1) a été observé chez d'anciens travailleurs d'usines chimiques, dont certains avaient été exposés à la fois à l'acide acétique et à l'anhydride acétique. Ces augmentations apparentes de la mortalité sont difficiles à interpréter d'un point de vue biologique, en particulier à la lumière des suggestions récentes concernant le rôle des facteurs endocriniens [26].

Une étude de Settimi, L., et al évalue l'association entre le CaP et l'exposition aux pesticides en milieu agricole en Italie. Les informations viennent d'une recherche menée dans cinq régions rurales entre 1990 et 1992. Les chercheurs ont étudié 124 nouveaux cas atteints de CaP et les ont interrogés. Ils ont également interrogé 659 personnes atteintes d'autres types de cancer pour servir de groupe de comparaison. Les agronomes ont évalué l'utilisation passée de pesticides en examinant une liste de 100 familles chimiques et 217 composés qui ont été utilisés entre 1950 et 1985 dans ces régions. L'association entre le CaP et différents facteurs de risque professionnels a été mesurée par l'estimation du rapport de cotes selon la méthode du maximum de vraisemblance, en tenant compte des facteurs de confusion potentiels. Le CaP était lié positivement aux industries alimentaires et du tabac (OR = 2,1, IC 95 % = 1,1-4,1), et aux produits chimiques (OR = 2,2, IC 95 % = 0,7-7,2) [106].

17. CONCLUSION

Cette étude cas-témoins a été réalisée au CHU de SBA sur une période de sept mois et avait pour but de déterminer le rôle de facteurs environnementaux et professionnels ont lien avec le CaP. Au total 58 cas de CaP ont été recensés. Nous avons trouvé un lien significatif entre le CaP et l'habitat rural, l'habitat à proximité d'une ferme et l'exposition aux pesticides. Le CaP n'est pas indemnisé en Algérie alors que le CaP provoqué par les pesticides lors de la manipulation ou en contact avec des cultures, les surfaces, les animaux traités, l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides est indemnisé depuis plusieurs années en France. L'utilisation des pesticides est très fréquente dans notre pays et expose de nombreux travailleurs au risque par contact ou par inhalation avec ces produits toxiques. Il est nécessaire d'actualiser le tableau algérien de maladies professionnelles en vue de réparer le CaP lié à l'exposition aux pesticides. Cette étude se poursuivra afin de conforter ces résultats préliminaires.

18. REFERENCES

1. Sritharan, J., et al., *Natural resource-based industries and prostate cancer risk in Northeastern Ontario: a case-control study*. *Occup Environ Med*, 2016. **73**(8): p. 506-11.
2. Institute., N.C., *Prostate Cancer*. 2021.
3. Silva, J.F., et al., *Exposure to pesticides and prostate cancer: systematic review of the literature*. *Rev Environ Health*, 2016. **31**(3): p. 311-27.
4. Lemarchand, C., et al., *Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort*. *Scand J Work Environ Health*, 2016. **42**(2): p. 144-52.
5. Society., A.C., *What Is Prostate Cancer*. 2021.
6. Haroon, M., et al., *Surface-enhanced Raman scattering (SERS) spectroscopy for prostate cancer diagnosis: A review*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2022. **37**: p. 102690.
7. Lippman, S.M., 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*, 2009. **301**(1): p. 39-51.
8. Thompson, I.M., et al., *The influence of finasteride on the development of prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(3): p. 215-24.
9. Andriole, G.L., et al., *Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(13): p. 1192-202.
10. Sauvé, J.F., J. Lavou , and M. Parent, *Occupation, industry, and the risk of prostate cancer: a case-control study in Montréal, Canada*. *Environ Health*, 2016. **15**(1): p. 100.
11. Rozet, F., et al., [*RETRACTED: Recommandations françaises du Comité de Canc rologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Prostate cancer*]. *Prog Urol*, 2018. **28**(12S): p. S79-S130.
12. Multigner, L., et al., *Chlordecone exposure and risk of prostate cancer*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(21): p. 3457-62.
13. Krstev, S. and A. Knutsson, *Occupational Risk Factors for Prostate Cancer: A Meta-analysis*. *J Cancer Prev*, 2019. **24**(2): p. 91-111.
14. Parent, M.E. and J. Siemiatycki, *Occupation and prostate cancer*. *Epidemiol Rev*, 2001. **23**(1): p. 138-43.

15. Van Der Gulden, J.W. and P.F. Vogelzang, *Farmers at risk for prostate cancer*. Br J Urol, 1996. **77**(1): p. 6-14.
16. Baan, R., et al., *A review of human carcinogens--Part F: chemical agents and related occupations*. Lancet Oncol, 2009. **10**(12): p. 1143-4.
17. Straif, K., et al., *Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting*. Lancet Oncol, 2007. **8**(12): p. 1065-6.
18. *Carcinogenicity of night shift work*. Lancet Oncol, 2019. **20**(8): p. 1058-1059.
19. Straif, K., et al., *A review of human carcinogens--Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres*. Lancet Oncol, 2009. **10**(5): p. 453-4.
20. Lewis-Mikhael, A.M., et al., *Occupational exposure to pesticides and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis*. Occup Environ Med, 2016. **73**(2): p. 134-44.
21. Guyton, K.Z., et al., *Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate*. Lancet Oncol, 2015. **16**(5): p. 490-1.
22. Deloumeaux, J., et al., *Prostate cancer clinical presentation, incidence, mortality and survival in Guadeloupe over the period 2008-2013 from a population-based cancer registry*. Cancer Causes Control, 2017. **28**(11): p. 1265-1273.
23. Dieye, M., et al., *Geographic variations and temporal trends in prostate cancer in Martinique over a 25-year period*. BMC Res Notes, 2014. **7**: p. 262.
24. Rooney, C., et al., *Case-control study of prostatic cancer in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority*. BMJ, 1993. **307**(6916): p. 1391-7.
25. Keller-Byrne, J.E., S.A. Khuder, and E.A. Schaub, *Meta-analyses of prostate cancer and farming*. Am J Ind Med, 1997. **31**(5): p. 580-6.
26. Whorton, M.D., J. Amsel, and J. Mandel, *Cohort mortality study of prostate cancer among chemical workers*. Am J Ind Med, 1998. **33**(3): p. 293-6.
27. Cerhan, J.R., et al., *Cancer mortality among Iowa farmers: recent results, time trends, and lifestyle factors (United States)*. Cancer Causes Control, 1998. **9**(3): p. 311-9.
28. Seidler, A., et al., *Association between diesel exposure at work and prostate cancer*. Scand J Work Environ Health, 1998. **24**(6): p. 486-94.
29. Heiskel, H., et al., *[Work-related risk factors of prostate carcinoma: results of a case-control study]*. Soz Praventivmed, 1998. **43**(6): p. 282-92.
30. Dutheil, F., et al., *Prostate Cancer and Asbestos: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Perm J, 2020. **24**.
31. Pedersen, J.E. and J. Hansen, *Occupational exposure to solar ultraviolet B radiation and risk of prostate cancer in Danish men*. Cancer Epidemiol, 2022. **80**: p. 102227.
32. Andriole, G.L., et al., *Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up*. J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(2): p. 125-32.
33. Schröder, F.H., et al., *Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up*. Lancet, 2014. **384**(9959): p. 2027-35.
34. Ilic, D., et al., *Screening for prostate cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2013**(1): p. CD004720.
35. Shoag, J.E., S. Mittal, and J.C. Hu, *Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial*. N Engl J Med, 2016. **374**(18): p. 1795-6.
36. Tsodikov, A., et al., *Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials*. Ann Intern Med, 2017. **167**(7): p. 449-455.
37. Arnsrud Godtman, R., et al., *Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial*. Eur Urol, 2015. **68**(3): p. 354-60.
38. Martin, R.M., et al., *Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2018. **319**(9): p. 883-895.

39. Turkbey, B. and M.A. Haider, *Artificial Intelligence for Automated Cancer Detection on Prostate MRI: Opportunities and Ongoing Challenges, From the AJR Special Series on AI Applications*. American Journal of Roentgenology, 2022. **219**(2): p. 188-194.
40. Wang, S., et al., *The Values of Systemic Immune-Inflammation Index and Neutrophil-Lymphocyte Ratio in the Localized Prostate Cancer and Benign Prostate Hyperplasia: A Retrospective Clinical Study*. Frontiers in Oncology, 2022. **11**: p. 5470.
41. Rozet, F., et al., *Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate*. Progrès en Urologie, 2018. **28**: p. R81-R132.
42. Lamy, P.J., et al., *Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review*. Eur Urol Focus, 2018. **4**(6): p. 790-803.
43. Weinreb, J.C., et al., *PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2*. Eur Urol, 2016. **69**(1): p. 16-40.
44. Ahmed, H.U., et al., *Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study*. Lancet, 2017. **389**(10071): p. 815-822.
45. Kasivisvanathan, V., et al., *MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis*. N Engl J Med, 2018. **378**(19): p. 1767-1777.
46. Rouvière, O., et al., *Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study*. Lancet Oncol, 2019. **20**(1): p. 100-109.
47. Liss, M.A., et al., *Comparative Effectiveness of Targeted vs Empirical Antibiotic Prophylaxis to Prevent Sepsis from Transrectal Prostate Biopsy: A Retrospective Analysis*. J Urol, 2015. **194**(2): p. 397-402.
48. Siddiqui, M.M., et al., *Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer*. JAMA, 2015. **313**(4): p. 390-7.
49. Schoots, I.G., et al., *Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis*. Eur Urol, 2015. **68**(3): p. 438-50.
50. Wegelin, O., et al., *The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies*. Eur Urol, 2019. **75**(4): p. 582-590.
51. Van der Kwast, T., et al., *Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*. Virchows Arch, 2013. **463**(3): p. 367-77.
52. Magi-Galluzzi, C., *Prostate cancer: diagnostic criteria and role of immunohistochemistry*. Mod Pathol, 2018. **31**(S1): p. S12-21.
53. Giannico, G.A., et al., *Aberrant expression of p63 in adenocarcinoma of the prostate: a radical prostatectomy study*. Am J Surg Pathol, 2013. **37**(9): p. 1401-6.
54. He, H., et al., *The diagnostic utility of novel immunohistochemical marker ERG in the workup of prostate biopsies with "atypical glands suspicious for cancer"*. Am J Surg Pathol, 2011. **35**(4): p. 608-14.
55. Gleason, D.F., *Classification of prostatic carcinomas*. Cancer Chemother Rep, 1966. **50**(3): p. 125-8.
56. Epstein, J.I., et al., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(9): p. 1228-42.
57. Epstein, J.I., et al., *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System*. Am J Surg Pathol, 2016. **40**(2): p. 244-52.
58. Epstein, J.I., et al., *A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score*. Eur Urol, 2016. **69**(3): p. 428-35.

59. Sadimin, E.T., et al., *Interobserver Reproducibility of Percent Gleason Pattern 4 in Prostatic Adenocarcinoma on Prostate Biopsies*. Am J Surg Pathol, 2016. **40**(12): p. 1686-1692.
60. Epstein, J.I., *Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system*. Mod Pathol, 2018. **31**(S1): p. S47-63.
61. Brimo, F., et al., *Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue*. Histopathology, 2008. **53**(2): p. 177-83.
62. Grignon, D.J., *Prostate cancer reporting and staging: needle biopsy and radical prostatectomy specimens*. Mod Pathol, 2018. **31**(S1): p. S96-109.
63. Schultz, L., et al., *Discontinuous foci of cancer in a single core of prostatic biopsy: when it occurs and performance of quantification methods in a private-practice setting*. Am J Surg Pathol, 2013. **37**(12): p. 1831-6.
64. Karram, S., et al., *Should intervening benign tissue be included in the measurement of discontinuous foci of cancer on prostate needle biopsy? Correlation with radical prostatectomy findings*. Am J Surg Pathol, 2011. **35**(9): p. 1351-5.
65. Arias-Stella, J.A., 3rd, et al., *Does discontinuous involvement of a prostatic needle biopsy core by adenocarcinoma correlate with a large tumor focus at radical prostatectomy?* Am J Surg Pathol, 2015. **39**(2): p. 281-6.
66. Samaratunga, H., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling*. Mod Pathol, 2011. **24**(1): p. 6-15.
67. Egevad, L., *Handling of radical prostatectomy specimens*. Histopathology, 2012. **60**(1): p. 118-24.
68. Iremashvili, V., et al., *Partial sampling of radical prostatectomy specimens: detection of positive margins and extraprostatic extension*. Am J Surg Pathol, 2013. **37**(2): p. 219-25.
69. Srigley, J.R., et al., *Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland*. Arch Pathol Lab Med, 2006. **130**(7): p. 936-46.
70. Fine, S.W., et al., *A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens*. Eur Urol, 2012. **62**(1): p. 20-39.
71. Huang, C.C., et al., *Re-evaluating the concept of "dominant/index tumor nodule" in multifocal prostate cancer*. Virchows Arch, 2014. **464**(5): p. 589-94.
72. Andreoiu, M. and L. Cheng, *Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications*. Hum Pathol, 2010. **41**(6): p. 781-93.
73. van der Kwast, T.H., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume*. Mod Pathol, 2011. **24**(1): p. 16-25.
74. Paner, G.P., et al., *Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers*. Eur Urol, 2018. **73**(4): p. 560-569.
75. Magi-Galluzzi, C., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease*. Mod Pathol, 2011. **24**(1): p. 26-38.
76. Sung, M.T., et al., *Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(2): p. 311-8.
77. Berney, D.M., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes*. Mod Pathol, 2011. **24**(1): p. 39-47.
78. Tan, P.H., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins*. Mod Pathol, 2011. **24**(1): p. 48-57.
79. Yossepowitch, O., et al., *Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update*. Eur Urol, 2014. **65**(2): p. 303-13.

80. Mauermann, J., et al., *The impact of solitary and multiple positive surgical margins on hard clinical end points in 1712 adjuvant treatment-naive pT2-4 N0 radical prostatectomy patients.* Eur Urol, 2013. **64**(1): p. 19-25.
81. Perry-Keene, J., et al., *Total submission of pelvic lymphadenectomy tissues removed during radical prostatectomy for prostate cancer increases lymph node yield and detection of micrometastases.* Histopathology, 2014. **64**(3): p. 399-404.
82. Carlsson, S.V., et al., *Pathological features of lymph node metastasis for predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer.* J Urol, 2013. **189**(4): p. 1314-8.
83. Mottet, N., et al., *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent.* Eur Urol, 2017. **71**(4): p. 618-629.
84. Sanda, M.G., et al., *Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options.* J Urol, 2018. **199**(3): p. 683-690.
85. van den Bergh, R.C., et al., *Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study.* Eur Urol, 2007. **52**(6): p. 1560-3.
86. Gontero, P. and R.S. Kirby, *Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations.* Prostate Cancer Prostatic Dis, 2005. **8**(2): p. 133-9.
87. Yaxley, J.W., et al., *Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study.* Lancet, 2016. **388**(10049): p. 1057-1066.
88. Steuber, T., et al., *Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy.* J Urol, 2006. **175**(3 Pt 1): p. 939-44; discussion 944.
89. Tewari, A.K., et al., *Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP).* BJU Int, 2011. **108**(6 Pt 2): p. 984-92.
90. Gandaglia, G., et al., *A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies.* Eur Urol, 2019. **75**(3): p. 506-514.
91. Bill-Axelson, A., et al., *Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up.* N Engl J Med, 2018. **379**(24): p. 2319-2329.
92. Haglind, E., et al., *Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial.* Eur Urol, 2015. **68**(2): p. 216-25.
93. Kittel, J.A., et al., *Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate ¹²⁵I Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. **92**(4): p. 884-93.
94. Matzinger, O., et al., *Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991.* Eur J Cancer, 2009. **45**(16): p. 2825-34.
95. Wallis, C.J.D., et al., *Survival and Complications Following Surgery and Radiation for Localized Prostate Cancer: An International Collaborative Review.* Eur Urol, 2018. **73**(1): p. 11-20.
96. Ramsay, C.R., et al., *Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation.* Health Technol Assess, 2015. **19**(49): p. 1-490.
97. travail, c.c.d.h.e.d.s.a., *Pesticides - Généralités.* 2023.
98. français, g., *Chlordécone : les cancers de la prostate reconnus comme maladie professionnelle.* 23/12/2021.
99. Monnereau, G.D.S.L.G.P.Z.U.P.G.M.C.E.D.P.D.F.M.A.S.W.A.M.B.N.B.L.R.A., *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.* juin 2019. **1**.

100. Monnereau, G.D.S.L.G.P.Z.U.P.G.M.C.E.D.P.D.F.M.A.S.W.A.M.B.L.R.N.B.A., *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018*. JUILLET 2019.
101. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2013*. CA Cancer J Clin, 2013. **63**(1): p. 11-30.
102. Welch, H.G. and P.C. Albertsen, *Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(19): p. 1325-9.
103. Kelly, S.P., et al., *Trends in the Incidence of Fatal Prostate Cancer in the United States by Race*. Eur Urol, 2017. **71**(2): p. 195-201.
104. Wachtel, M.S., et al., *PSA screening and deaths from prostate cancer after diagnosis--a population based analysis*. Prostate, 2013. **73**(12): p. 1365-9.
105. Ragin, C., et al., *Farming, reported pesticide use, and prostate cancer*. Am J Mens Health, 2013. **7**(2): p. 102-9.
106. Settimi, L., et al., *Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings*. Int J Cancer, 2003. **104**(4): p. 458-61.
107. Román, M.D., et al., *Do Exposure to Arsenic, Occupation and Diet Have Synergistic Effects on Prostate Cancer Risk?* Asian Pac J Cancer Prev, 2018. **19**(6): p. 1495-1501.
108. Lewis-Mikhael, A.M., et al., *Organochlorine pesticides and prostate cancer, Is there an association? A meta-analysis of epidemiological evidence*. Cancer Causes Control, 2015. **26**(10): p. 1375-92.
109. Morrison, H., et al., *Farming and prostate cancer mortality*. Am J Epidemiol, 1993. **137**(3): p. 270-80.
110. van der Gulden, J.W., J.J. Kolk, and A.L. Verbeek, *Work environment and prostate cancer risk*. Prostate, 1995. **27**(5): p. 250-7.
111. Maudouit, M. and M. Rochoy, *[Systematic review of the impact of chlordecone on human health in the French West Indies]*. Therapie, 2019. **74**(6): p. 611-625.
112. Budnik, L.T., et al., *Prostate cancer and toxicity from critical use exemptions of methyl bromide: environmental protection helps protect against human health risks*. Environ Health, 2012. **11**: p. 5.
113. Band, P.R., et al., *Prostate cancer risk and exposure to pesticides in British Columbia farmers*. Prostate, 2011. **71**(2): p. 168-83.
114. Lynch, S.M., et al., *Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the Agricultural Health Study (AHS)*. Environ Res, 2009. **109**(7): p. 860-8.
115. Fleming, L.E., et al., *Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida*. J Occup Environ Med, 1999. **41**(4): p. 279-88.
116. Luce, D., et al., *A cohort study of banana plantation workers in the French West Indies: first mortality analysis (2000-2015)*. Environ Sci Pollut Res Int, 2020. **27**(33): p. 41014-41022.
117. Lagiou, A., et al., *Occupational physical activity in relation with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia*. Eur J Cancer Prev, 2008. **17**(4): p. 336-9.
118. Sormunen, J., et al., *Perceived Physical Strain at Work and Incidence of Prostate Cancer – a Case-Control Study in Sweden and Finland*. Asian Pac J Cancer Prev, 2018. **19**(8): p. 2331-2335.
119. Krishnadasan, A., et al., *Nested case-control study of occupational physical activity and prostate cancer among workers using a job exposure matrix*. Cancer Causes Control, 2008. **19**(1): p. 107-14.
120. Oliveria, S.A. and I.M. Lee, *Is exercise beneficial in the prevention of prostate cancer?* Sports Med, 1997. **23**(5): p. 271-8.
121. Hsing, A.W., et al., *Occupation, physical activity, and risk of prostate cancer in Shanghai, People's Republic of China*. Cancer Causes Control, 1994. **5**(2): p. 136-40.
122. Strom, S.S., et al., *Prostate cancer in Mexican-Americans: identification of risk factors*. Prostate, 2008. **68**(5): p. 563-70.

123. Bairati, I., et al., *Lifetime occupational physical activity and incidental prostate cancer (Canada)*. *Cancer Causes Control*, 2000. **11**(8): p. 759-64.
124. Sritharan, J., et al., *Prostate cancer surveillance by occupation and industry: the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC)*. *Cancer Med*, 2018. **7**(4): p. 1468-1478.
125. Barry, K.H., et al., *Risk of early-onset prostate cancer associated with occupation in the Nordic countries*. *Eur J Cancer*, 2017. **87**: p. 92-100.
126. Sass-Kortsak, A.M., et al., *Occupational risk factors for prostate cancer*. *Am J Ind Med*, 2007. **50**(8): p. 568-76.
127. Nadalin, V., et al., *Prostate cancer and occupational whole-body vibration exposure*. *Ann Occup Hyg*, 2012. **56**(8): p. 968-74.
128. Jones, M.K., et al., *Prostate cancer and occupational exposure to whole-body vibration in a national population-based cohort study*. *Am J Ind Med*, 2014. **57**(8): p. 896-905.
129. Wendeu-Foyet, M.G., et al., *Night work and prostate cancer risk: results from the EPICAP Study*. *Occup Environ Med*, 2018. **75**(8): p. 573-581.
130. Waalkes, M.P. and S. Rehm, *Cadmium and prostate cancer*. *J Toxicol Environ Health*, 1994. **43**(3): p. 251-69.
131. Chen, C., et al., *Cadmium exposure and risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort and case-control studies among the general and occupational populations*. *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 25814.
132. Ju-Kun, S., et al., *Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(6): p. e2708.
133. Elghany, N.A., et al., *Occupation, cadmium exposure, and prostate cancer*. *Epidemiology*, 1990. **1**(2): p. 107-15.
134. Godono, A., et al., *The association between occupational asbestos exposure with the risk of incidence and mortality from prostate cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022. **25**(4): p. 604-614.
135. Peng, R., et al., *Does exposure to asbestos cause prostate cancer? A systematic literature review and meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2019. **98**(3): p. e14108.
136. Straif, K., et al., *Workplace risk factors for cancer in the German rubber industry: Part 2. Mortality from non-respiratory cancers*. *Occup Environ Med*, 1998. **55**(5): p. 325-32.
137. Blanc-Lapierre, A., J.F. Sauvé, and M.E. Parent, *Occupational exposure to benzene, toluene, xylene and styrene and risk of prostate cancer in a population-based study*. *Occup Environ Med*, 2018. **75**(8): p. 562-572.
138. Christensen, K.Y., et al., *Risk of selected cancers due to occupational exposure to chlorinated solvents in a case-control study in Montreal*. *J Occup Environ Med*, 2013. **55**(2): p. 198-208.
139. Doolan, G., G. Benke, and G. Giles, *An update on occupation and prostate cancer*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014. **15**(2): p. 501-16.
140. Krech, S., et al., *Occupational risk factors for prostate cancer in an area of former coal, iron, and steel industries in Germany. Part 2: results from a study performed in the 1990s*. *J Toxicol Environ Health A*, 2016. **79**(22-23): p. 1130-1135.
141. Fleming, L.E., et al., *Mortality in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida*. *Occup Environ Med*, 1999. **56**(1): p. 14-21.
142. Sharma, M., et al., *Factors Associated With the Prevalence of Prostate Cancer in Rural Saskatchewan: The Saskatchewan Rural Health Study*. *J Rural Health*, 2016. **32**(2): p. 125-35.
143. Saint, F., et al., *L'impact des inégalités socio-économiques sur l'incidence et la mortalité du cancer de la prostate*. *Progrès en Urologie*, 2018. **28**(13): p. 684-685.
144. Konaté, S.M., *Découverte fortuite du cancer de la prostate*. 2000, Université de Bamako.
145. Dolo, R.A., *Cancer de prostate de découverte fortuite au service d'urologie du CHU Gabriel Touré: Etude de 116 pièces d'adénomectomie*. 2007, Université de Bamako.
146. Ponkratov, S.V., et al., *[Age as one of the important criteria of prostate cancer diagnostic.]*. *Adv Gerontol*, 2021. **34**(3): p. 404-408.

147. N.Robitaille, C., *EFFETS ANTIANDROGÉNIQUES DE PESTICIDES DANS LES CELLULES CANCÉREUSES CORTICOSURRÉNALES HUMAINES*. 2014.
148. Hammond, B., et al., *Estrogenic activity of the insecticide chlordecone (Kepone) and interaction with uterine estrogen receptors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1979. **76**(12): p. 6641-5.
149. Kuiper, G.G., et al., *Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta*. Endocrinology, 1998. **139**(10): p. 4252-63.
150. Lemaire, G., et al., *Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines*. Life Sci, 2006. **79**(12): p. 1160-9.
151. Ellem, S.J. and G.P. Risbridger, *The dual, opposing roles of estrogen in the prostate*. Ann N Y Acad Sci, 2009. **1155**: p. 174-86.
152. Bureau, L., et al., *Endocrine disrupting-chemicals and biochemical recurrence of prostate cancer after prostatectomy: A cohort study in Guadeloupe (French West Indies)*. Int J Cancer, 2020. **146**(3): p. 657-663.
153. Pautasso, N.A., et al., *DNA damage and oxidative stress in gill cells of *Cnesterodon decemmaculatus* exposed to pesticides by runoff source in an agricultural basin*. Environ Mol Mutagen, 2023. **64**(3): p. 187-197.
154. Lu, X.T., et al., *Cytotoxicity and DNA damage of five organophosphorus pesticides mediated by oxidative stress in PC12 cells and protection by vitamin E*. J Environ Sci Health B, 2012. **47**(5): p. 445-54.
155. Cooper, G.S., et al., *Associations between plasma DDE levels and immunologic measures in African-American farmers in North Carolina*. Environ Health Perspect, 2004. **112**(10): p. 1080-4.
156. Van Maele-Fabry, G., et al., *Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers*. Cancer Causes Control, 2006. **17**(4): p. 353-73.
157. Sawada, N., et al., *Plasma organochlorines and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: a nested case-control study*. Environ Health Perspect, 2010. **118**(5): p. 659-65.
158. Ewings, P. and C. Bowie, *A case-control study of cancer of the prostate in Somerset and east Devon*. Br J Cancer, 1996. **74**(4): p. 661-6.
159. Fritschi, L., et al., *Occupational risk factors for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: a case-control study in Western Australia*. Occup Environ Med, 2007. **64**(1): p. 60-5.
160. Mahajan, R., et al., *Phorate exposure and incidence of cancer in the agricultural health study*. Environ Health Perspect, 2006. **114**(8): p. 1205-9.
161. Rusiecki, J.A., et al., *Cancer incidence among pesticide applicators exposed to metolachlor in the Agricultural Health Study*. Int J Cancer, 2006. **118**(12): p. 3118-23.
162. Hessel, P.A., et al., *A nested case-control study of prostate cancer and atrazine exposure*. J Occup Environ Med, 2004. **46**(4): p. 379-85.
163. MacLennan, P.A., et al., *Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers*. J Occup Environ Med, 2002. **44**(11): p. 1048-58.
164. Christensen, C.H., et al., *Coumaphos exposure and incident cancer among male participants in the Agricultural Health Study (AHS)*. Environ Health Perspect, 2010. **118**(1): p. 92-6.
165. Jones, R.R., et al., *Incidence of solid tumours among pesticide applicators exposed to the organophosphate insecticide diazinon in the Agricultural Health Study: an updated analysis*. Occup Environ Med, 2015. **72**(7): p. 496-503.
166. Bolla, M., et al., *Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin*. N Engl J Med, 1997. **337**(5): p. 295-300.
167. Hackney, A.C., *Endurance training and testosterone levels*. Sports Med, 1989. **8**(2): p. 117-27.
168. Colditz, G.A., C.C. Cannuscio, and A.L. Frazier, *Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention*. Cancer Causes Control, 1997. **8**(4): p. 649-67.
169. Shephard, R.J. and P.N. Shek, *Associations between physical activity and susceptibility to cancer: possible mechanisms*. Sports Med, 1998. **26**(5): p. 293-315.

170. Shephard, R.J., *Exercise and cancer: linkages with obesity?* Int J Obes Relat Metab Disord, 1995. **19 Suppl 4**: p. S62-8.
171. Hoffman-Goetz, L. and J. Husted, *Exercise and breast cancer: review and critical analysis of the literature.* Can J Appl Physiol, 1994. **19**(3): p. 237-52.
172. Hoffman-Goetz, L., *Exercise, natural immunity, and tumor metastasis.* Med Sci Sports Exerc, 1994. **26**(2): p. 157-63.
173. Woods, J.A., et al., *Effects of exercise on macrophage activation for antitumor cytotoxicity.* J Appl Physiol (1985), 1994. **76**(5): p. 2177-85.
174. Hoffman-Goetz, L., Y. Arumugam, and L. Sweeny, *Lymphokine activated killer cell activity following voluntary physical activity in mice.* J Sports Med Phys Fitness, 1994. **34**(1): p. 83-90.
175. Barul, C., H. Richard, and M.E. Parent, *Night-Shift Work and Risk of Prostate Cancer: Results From a Canadian Case-Control Study, the Prostate Cancer and Environment Study.* Am J Epidemiol, 2019. **188**(10): p. 1801-1811.
176. Harris, M.A., et al., *Use of a Canadian Population-Based Surveillance Cohort to Test Relationships Between Shift Work and Breast, Ovarian, and Prostate Cancer.* Ann Work Expo Health, 2020. **64**(4): p. 387-401.
177. Barul, C. and M.E. Parent, *Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of prostate cancer.* Environ Health, 2021. **20**(1): p. 71.
178. Glass, D.C., et al., *Mortality and cancer incidence among male volunteer Australian firefighters.* Occup Environ Med, 2017. **74**(9): p. 628-638.
179. Pukkala, E., et al., *Cancer incidence among firefighters: 45 years of follow-up in five Nordic countries.* Occup Environ Med, 2014. **71**(6): p. 398-404.
180. Peters, C.E., et al., *Occupational exposure to solar ultraviolet radiation and the risk of prostate cancer.* Occup Environ Med, 2016. **73**(11): p. 742-748.
181. Stewart, R.E., et al., *A meta-analysis of risk estimates for prostate cancer related to tire and rubber manufacturing operations.* J Occup Environ Med, 1999. **41**(12): p. 1079-84.
182. Collins, J.J., M.E. Strauss, and S.G. Riordan, *Mortalities of workers at the Nitro plant with exposure to 2-mercaptobenzothiazole.* Occup Environ Med, 1999. **56**(10): p. 667-71.
183. Dickhut, S., et al., *Occupational risk factors for prostate cancer in an area of former coal, iron, and steel industries in Germany. Part 1: Results from a study performed in the 1980s.* J Toxicol Environ Health A, 2016. **79**(22-23): p. 1125-1129.