

Université de Montréal

Profils alimentaires, niveau de transformation des aliments et risque de cancer de la prostate : une étude cas-témoins à Montréal, Canada

Par

Karine Trudeau

Département de médecine sociale et préventive

École de santé publique

Thèse présentée à l'École de santé publique

en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.)

en santé publique

option Épidémiologie

Décembre 2020

© Karine Trudeau, 2020

Université de Montréal

Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique

Cette thèse intitulée

Profils alimentaires, niveau de transformation des aliments et risque de cancer de la prostate : une étude cas-témoins à Montréal, Canada

Présentée par

Karine Trudeau

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Dre Isabelle Doré

Président-rapporteur

Dre Marie-Élise Parent

Directrice de recherche

Dre Marie-Claude Rousseau

Codirectrice de recherche

Dr Bernard-Simon Leclerc

Membre du jury

Dr Benjamin Allès

Examineur externe

Résumé

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes canadiens. Aucun facteur de risque modifiable n'a été identifié, mais l'alimentation pourrait être impliquée. Les profils alimentaires, décrivant l'ensemble de l'apport alimentaire, constituent une approche de recherche prometteuse. L'objectif général de cette thèse était d'évaluer le rôle des profils alimentaires et du niveau de transformation des aliments sur le risque de cancer de la prostate.

Les données colligées dans une vaste étude cas-témoins populationnelle menée chez les résidents montréalais ont été utilisées. Les 1919 cas incidents histologiquement confirmés étaient âgés de 75 ans ou moins et avaient été diagnostiqués entre 2005 et 2009. Les 1991 témoins ont été sélectionnés aléatoirement à partir de la liste électorale, puis appariés aux cas selon l'âge (± 5 ans). Les informations concernant l'alimentation ont été recueillies avec un questionnaire de fréquence alimentaire documentant la consommation deux ans avant le diagnostic ou l'entrevue.

Le premier objectif visait à identifier des profils alimentaires parmi les témoins francophones ainsi que les caractéristiques associées à ces profils. Une analyse en composantes principales a permis d'identifier les profils alimentaires Santé, Occidental modifié - Salé et Occidental modifié - Sucré. Le profil Santé a été associé à des niveaux plus élevés de revenu et d'éducation, à un niveau modéré d'activité physique et à un faible niveau de tabagisme. Le profil Occidental modifié - Salé a été associé avec des ethnicités française, européenne (autre que française) ou latine, avec le fait d'être marié ou en union libre, et était inversement associé

avec l'âge. Le profil Occidental modifié - Sucré était plus commun chez les hommes d'origine française et chez les consommateurs de suppléments de vitamines et minéraux.

Le deuxième objectif visait à évaluer les associations entre les profils alimentaires et le cancer de la prostate. Les rapports de cotes (RC) et intervalles de confiance (IC) à 95% ont été obtenus par régression logistique non conditionnelle ajustée pour les facteurs de confusion. Le profil Santé était inversement associé au risque de cancer de la prostate (RC= 0,76 [IC 95% = 0,61-0,93], en comparant le quartile supérieur au quartile inférieur). Le profil Occidental - Sucré et Boissons était associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate (RC= 1,35 [IC 95% =1,10-1,66], quartile supérieur vs inférieur). Ces résultats sont novateurs. Aucune association n'a été observée avec le profil Occidental - Salé et Alcool.

Le troisième objectif visait à évaluer l'association entre le niveau de transformation des aliments et le cancer de la prostate. Les aliments transformés étaient associés à une augmentation du risque (RC= 1,32 [IC 95% =1,07-1,62], quartile supérieur vs inférieur) et l'association était légèrement plus prononcée pour les cancers agressifs.

En conclusion, ces résultats suggèrent que les profils alimentaires et le niveau de transformation des aliments jouent un rôle dans le développement du cancer de la prostate. Il s'agit d'informations importantes pour soutenir la promotion de saines habitudes de vie et la prévention du cancer de la prostate.

Mots-clés : cancer de la prostate, cas-témoins, analyse en composantes principales, régression logistique, profils alimentaires, classification des aliments NOVA

Abstract

Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer among men in Canada. No modifiable risk factor has been identified, but diet is suspected to play a role. Dietary patterns, which describe the overall dietary intake rather than the consumption of specific foods or nutrients, represent a promising research approach. The general objective of this thesis was to assess the role of dietary patterns and the level of food processing on the risk of prostate cancer.

Data collected in a large population-based case-control study conducted among Montreal residents were used. The 1919 histologically confirmed incident cases were 75 years of age or younger and had been diagnosed between 2005 and 2009. Concurrently, the 1991 controls were randomly selected from the electoral list and frequency-matched to cases by age (± 5 years). Food consumption was assessed using a food frequency questionnaire focusing on the period two years before diagnosis or interview.

The first objective was to identify dietary patterns among the French-speaking controls as well as the characteristics associated with these patterns. Principal component analysis led to the identification of three dietary patterns: Healthy, Western modified - Salty and Western modified - Sweet. The Healthy pattern was associated with higher income, education, moderate levels of recreational physical activity and lower levels of smoking. The Western modified – Salty pattern was positively associated with French, other European (other than French), and Latino ancestries, and with married and common-law relationships, whereas it was inversely associated with age. Finally, the Modified Western – Sweet pattern was more common among men of French ancestry and users of vitamin/mineral supplements.

The second objective was to assess associations between the different dietary patterns and prostate cancer. Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (95% CI) were obtained by unconditional logistic regression adjusting for confounders. The Healthy dietary pattern was inversely associated with prostate cancer (OR = 0,76 [95% CI = 0,61-0,93], highest vs lowest quartile), whereas the Western - Sweet and beverages pattern increased the risk of this cancer (OR = 1,35 [95% CI = 1,10-1,66], highest vs lowest quartile). Both results are novel. The Western - Salty and alcohol pattern was not associated with prostate cancer risk.

The third objective was to assess the association between the level of food processing and prostate cancer. The level of food processing in the diet was assigned using the NOVA food classification. Processed foods were associated with an increased risk (OR = 1,32 [95% CI] = 1,07-1,62], highest vs lowest quartile) of prostate cancer, and the association was slightly more pronounced for high-grade prostate cancers.

In conclusion, these results suggest that dietary patterns and the level of food processing play a role on the risk of developing prostate cancer. This information is important for promoting a healthy lifestyle and for prostate cancer prevention.

Keywords: prostate cancer, case-control, principal component analysis, logistic regression, dietary patterns, NOVA food classification

Table des matières

Résumé	v
Abstract.....	vii
Table des matières.....	ix
Liste des tableaux.....	xiv
Liste des figures	xvi
Liste des sigles et abréviations.....	xviii
Remerciements.....	xx
Chapitre 1. Introduction	1
1.1 Organisation de la thèse	3
Chapitre 2. Revue de la littérature	5
2.1 Cancer de la prostate	6
2.1.1 Description clinique	6
2.1.2 Épidémiologie descriptive.....	10
2.1.3 Facteurs de risque établis	12
2.1.4 Facteurs de risque soupçonnés	15
2.2 Approches méthodologiques en épidémiologie nutritionnelle	22
2.2.1 Instruments pour mesurer la consommation alimentaire	22
2.2.2 Approche d'analyse traditionnelle	23
2.2.3 Approches d'analyses récentes	24
2.3 Association entre l'alimentation selon les différentes approches et risque de cancer de la prostate.....	29
2.3.1 Approche d'analyse traditionnelle	29
2.3.2 Approches d'analyse récentes	29

Chapitre 3. Problématique, objectifs, hypothèses et cadre conceptuel	38
3.1 Problématique	39
3.2 Objectifs	40
3.2.1 Objectif 1	40
3.2.2 Objectif 2	40
3.2.3 Objectif 3	40
3.2.4 Contribution de l'étudiante	41
3.3 Hypothèses	41
3.4 Cadre conceptuel	42
Chapitre 4. Méthodologie	45
4.1 Devis d'étude	46
4.2 Population de l'étude	46
4.3 Sélection des cas	47
4.4 Sélection des témoins	49
4.5 Collecte des données	51
4.6 Données alimentaires	51
4.6.1 Questionnaire de fréquence alimentaire	52
4.6.2 Consommation de café, thé et alcool	53
4.6.3 Questions alimentaires complémentaires	53
4.6.4 Changements dans la consommation alimentaire dans les derniers 20 ans	54
4.7 Recodage des données alimentaires	54
4.8 Autres variables collectées	57
4.9 Analyses statistiques	57
4.9.1 Variable issue	57
4.9.2 Covariables	58

4.9.3	Analyses statistiques pour l'objectif 1	62
4.9.4	Analyses statistiques pour l'objectif 2	64
4.9.5	Analyses statistiques pour l'objectif 3	65
Chapitre 5. Résultats		67
5.1	Article 1. Dietary patterns among French-speaking men residing in Montreal, Canada	69
5.1.1	Contribution des auteurs	69
5.1.2	Abstract	70
5.1.3	Introduction	71
5.1.4	Methods.....	73
5.1.5	Results	76
5.1.6	Discussion	79
5.1.7	References	85
5.1.8	Tables	94
5.1.9	Supplementary material	100
5.2	Article 2. Dietary patterns are associated with risk of prostate cancer in a population- based case-control study in Montreal, Canada.....	108
5.2.1	Contribution des auteurs	108
5.2.2	Abstract	109
5.2.3	Introduction	110
5.2.4	Materials and Methods.....	112
5.2.5	Results	117
5.2.6	Discussion	120
5.2.7	Conclusion.....	126
5.2.8	References	128

5.2.9	Tables and figure	135
5.3	Article 3. Extend of food processing and risk of prostate cancer: the PROtEuS study in Montreal, Canada	143
5.3.1	Contribution des auteurs	143
5.3.2	Abstract	144
5.3.3	Introduction	145
5.3.4	Materials and Methods.....	147
5.3.5	Results	151
5.3.6	Discussion	152
5.3.7	References	158
5.3.8	Tables and figure	164
Chapitre 6.	Discussion.....	170
6.1	Discussion sur les résultats principaux.....	171
6.2	Originalité de la recherche.....	174
6.3	Mécanismes physiopathologiques	175
6.4	Validité interne	176
6.4.1	Biais de sélection	176
6.4.2	Biais d'information	177
6.5	Validité externe.....	181
6.6	Limites de l'étude	181
6.6.1	Limites du questionnaire de fréquence alimentaire	182
6.6.2	Limites de l'analyse en composantes principales	182
6.7	Forces de l'étude	183
6.7.1	Taille de l'étude	183
6.7.2	Utilisation de l'analyse en composante principale	184

6.8	Contribution à la santé publique	184
6.9	Perspectives de recherche.....	188
6.10	Conclusion générale	189
	Bibliographie	190
Annexe 1.	Vitamin C intake and risk of prostate cancer: the Montreal PROtEus study	vi
	Contribution des auteurs	vii
	Abstract	vii
	Introduction	viii
	Materials and methods	x
	Results.....	xv
	Discussion	xvii
	References	xxvi
	Tables	xxxii
Annexe 2.	Liste des études utilisant l'analyse en composantes principales pour étudier l'association entre les profils alimentaires et le risque de cancer de la prostate.....	i
Annexe 3.	Liste des hôpitaux participants	vi
Annexe 4.	Certificat d'éthique	vii

Liste des tableaux

Chapitre 2

Tableau 1. Résumé des résultats d'études épidémiologiques portant sur l'association entre l'alimentation et le risque de cancer de la prostate	16
--	----

Chapitre 3

Tableau 1. Éléments du questionnaire de fréquence alimentaire classés selon la classification NOVA ¹	566
---	-----

Chapitre 5

Article 1

Table 1. Selected sociodemographic and lifestyle characteristics of French-speaking male subjects, Montreal, Canada, 2006-2011	944
--	-----

Table 2. Weekly intake of 68 food and beverage items and rotated factor loadings for items..	966
--	-----

Table 3. Selected sociodemographic and lifestyle characteristics of 1636 French-speaking male subjects by quartile of dietary pattern scores, Montreal, Canada, 2006-2011	988
---	-----

Supplementary Table 1: List of participating institutions	100
---	-----

Supplementary Table 2. Studies on dietary patterns of adult Caucasian men published between 1981 and 2017.....	101
--	-----

Article 2

Table 1. Selected characteristics of cases and controls participating in the PROtEuS, Montreal, Canada, 2005-2012.	1355
---	------

Table 2. Weekly intake of 68 food and beverage items and rotated factor loadings for food and beverage items loadings having absolute values of $\geq 0,2$ for any factor	1377
Table 3. Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) for the association between dietary patterns score (quartiles) and prostate cancer, overall and by tumor grade, PROtEuS, Montreal, Canada (2005-2009) ¹	1399
Table S1: Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for the association between dietary patterns scores and prostate cancer risk, overall and by tumour grade, based on a minimal model for adjustment, PROtEuS, Montreal, Canada, 2005-2012 ¹	14140
Table S2: Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for the association between dietary patterns score and prostate cancer risk, overall and by tumour grade, excluding controls who had not been screened for PCa in the previous 2 years, PROtEuS, Montreal, Canada, 2005-2012	14241

Article 3

Table 1. NOVA food groups ¹ and corresponding foods from the food frequency questionnaire in PROtEuS.....	1644
Table 2. Selected characteristics of cases and controls participating in PROtEuS, Montreal, Canada (2005-2012).....	1655
Table 3. Adjusted ¹ ORs (95% CI) for the association between food processing scores and prostate cancer risk in PROtEuS, Montreal, Canada (2005-2012).....	1677

Annexe 1

Table 1. Selected characteristics of study subjects	xxxii
Table 2. Adjusted ^a OR for the association between dietary vitamin C and risk of prostate cancer, for all cancers and by disease aggressiveness.....	xxxiv

Liste des figures

Chapitre 2

Figure 1. Appareil reproducteur masculin.....	6
Figure 2. Zones de la prostate.....	7
Figure 3. Taux d'incidence estimé standardisé pour l'âge dans le monde en 2018 pour le cancer de la prostate chez les hommes de tous les âges.....	11
Figure 4. Taux d'incidence de cas de cancer de la prostate primitif normalisé pour 100 000 hommes au Canada en 2017 en excluant le Québec selon le groupe d'âge	13

Chapitre 3

Figure 1. Graphique acyclique dirigé de la relation entre l'alimentation et le cancer de la prostate	44
Figure 1. Nombre de cas inclus dans les analyses	49
Figure 2. Nombre de témoins inclus dans les analyses	50
Figure 3. Extrait du questionnaire de fréquence alimentaire de l'étude PROtEuS, 2005-2012	53
Figure 4. Graphique acyclique dirigé de la relation entre l'alimentation et le cancer de la prostate	60
Figure 5. Schéma d'analyses statistiques effectuées.....	66

Chapitre 5

Article 2

Figure 1. Directed acyclic graph for the association between dietary patterns and prostate cancer..... 140

Article 3

Figure 1. Directed acyclic graph (DAG) for the association between food processing and prostate cancer 169

Liste des sigles et abréviations

95% CI	95% confidence interval
APS	Antigène prostatique spécifique
BMI	Body mass index
c.-à-d.	c'est-à-dire
DAG	Directed acyclic graph
DRE	Digital rectal examination
Ex.	Exemple
FFQ	Food frequency questionnaire
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IMC	Indice de masse corporelle
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
HR	Hazard ratio
MSA	Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy
OR	Odds ratio
PCA	Principal component analysis
PCa	Prostate cancer
PROtEuS	Prostate Cancer and Environment Study
PSA	Prostatic specific antigen
QFA	Questionnaire de fréquence alimentaire
RC	Rapport de cotes
TNM	Tumeur, Nœud, Métastase
vs	Versus

À mes enfants Élisabeth, Émile et Édouard, nés pendant ce doctorat
qui sont une source de joie et de motivation perpétuelle
afin de réaliser ce grand accomplissement.

Remerciements

Plusieurs personnes ont contribué à la réalisation de cette thèse directement ou indirectement. D'abord, je tiens à remercier chaleureusement ma directrice de recherche, Marie-Elise Parent et ma codirectrice, Marie-Claude Rousseau, d'avoir été des mentors toujours présentes pour répondre à mes nombreuses questions et parfois calmer mes inquiétudes. Merci également de m'avoir fait confiance pour mener à terme ce projet de recherche et de me m'avoir laissé la liberté intellectuelle de tester mes hypothèses.

Ensuite, je veux remercier toute l'équipe de recherche présente et passée de l'Unité d'épidémiologie et de biostatistique du Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie à l'Institut national de la recherche scientifique (INRS) pour le support et pour les bons dîners qui m'ont permis de prendre de belles pauses. Merci à Hugues d'avoir répondu à mes questions sur SAS et d'avoir discuté de bouffe encore et encore.

Merci à l'École de santé publique de l'Université de Montréal pour l'encadrement, le soutien et les cours d'une qualité exceptionnelle ainsi qu'au Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie de l'INRS pour l'accueil chaleureux et le soutien.

Merci aux organismes qui m'ont octroyé des bourses d'étude, soit le Fonds de recherche du Québec – Santé, programme GRePEC, la Faculté des études supérieures de l'Université de Montréal, la Fédération des associations étudiantes du campus de l'Université de Montréal (FAÉCUM) et le Fonds d'investissement des cycles supérieurs de l'Université de Montréal (FICSUM).

Je veux également remercier mes parents pour leurs encouragements, de m'avoir donné une curiosité sans fin et inculqué la valeur du travail et de la persévérance. Je veux également dire merci à mon frère Patrick et mes sœurs Cynthia et Nancy, ainsi qu'à tous mes amis qui m'ont permis de trouver un équilibre durant ce projet de thèse.

Un merci du plus profond du cœur à mon conjoint Dominique J. Favreau pour son soutien sans fin, ses encouragements, pour les discussions enrichissantes au sujet de mon doctorat et pour son indéfectible amour.

«La science n'est rien dans l'ombre ensevelie; En la communiquant, l'esprit la multiplie.»

Edward Young, 1742

Chapitre 1. Introduction

Introduction

«Sans la curiosité de l'esprit, que serions-nous? Telle est la beauté et la noblesse de la science : désir sans fin de repousser les frontières du savoir, de traquer les secrets de la matière et de la vie sans idée préconçue des conséquences éventuelles.»
Marie Curie

Bien que le cancer de la prostate soit le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes au Canada et malgré les nombreuses recherches scientifiques visant à comprendre son étiologie, il n'y a toujours pas de facteurs de risque modifiables connus pour ce cancer permettant d'en faire la prévention (Schottenfeld et Fraumeni, 2006; Société canadienne du cancer, 2018). La distribution géographique de l'incidence de ce cancer et les études des populations migrantes suggèrent fortement que son étiologie relève, du moins en partie, d'influences environnementales et des habitudes de vie, notamment l'alimentation (Wilson et al., 2012). Par le passé, la plupart des études ont évalué le rôle d'un seul facteur alimentaire à la fois. Les données portant sur l'association entre la consommation d'aliments ou de nutriments et le cancer de la prostate demeurent contradictoires (Platz, 2002; World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2018a). Une nouvelle approche d'analyse basée sur les profils alimentaires a été proposée, ce qui pourrait être plus pertinent du point de vue étiologique (Hu, 2002; Jacobs et Tapsell, 2007). En effet, un exemple bien documenté est l'observation que le profil alimentaire méditerranéen diminue le risque de maladies cardiovasculaires, alors que les études antérieures basées sur des aliments ou nutriments spécifiques n'avaient pas mené à des conclusions claires (Bhupathiraju et Tucker, 2011). Conceptuellement, un profil alimentaire comprend l'ensemble des produits alimentaires et des éléments nutritifs consommés par une personne et permet donc de considérer que les aliments sont consommés en combinaison (Bosire et al., 2013). De plus, un

nombre grandissant d'études s'intéressent au niveau de transformation des aliments et leurs effets sur la santé. En effet, la composition nutritionnelle des aliments ultra-transformés (ex. haut contenu en acide gras saturé, sucre et sel), la présence de contaminants et d'additifs alimentaires (ex. acrylamide, amines hétérocycliques, hydrocarbures aromatiques polycycliques, émulsifiants et édulcorants artificiels) et leur emballage (ex. bisphénol A) (R. A. Rudel et al., 2011) pourraient être associés à une augmentation du risque de plusieurs types de cancer (Fiolet et al., 2018). Dans ce contexte, cette thèse s'articulera autour de trois objectifs spécifiques. D'abord, j'identifierai les profils alimentaires dans une population d'hommes montréalais francophones et je décrirai les caractéristiques sociodémographiques et du mode de vie associées à ces profils. Ensuite, j'examinerai l'association entre les profils alimentaires et le risque de cancer de la prostate. En dernier lieu, j'estimerai l'association entre le niveau de transformation des aliments et le cancer de la prostate. Les associations seront évaluées pour l'ensemble des cancers de la prostate et selon leur niveau d'agressivité.

1.1 Organisation de la thèse

Cette thèse est présentée en six chapitres. La revue de la littérature qui décrit l'histoire naturelle du cancer de la prostate et ses facteurs de risque, ainsi que les profils alimentaires et la classification NOVA pour le niveau de transformation des aliments, est présentée dans le chapitre 2. Le troisième chapitre décrit la problématique, les objectifs, les hypothèses et le cadre conceptuel de cette thèse de doctorat. Le chapitre 4 porte sur la méthodologie de l'étude montréalaise PROtEuS et des analyses menées dans le cadre de cette thèse. Le chapitre 5 comprend la présentation des résultats à travers trois articles publiés. Le premier article intitulé : « Dietary patterns among French-speaking men residing in Montreal, Canada », comprend une description des profils alimentaires des témoins francophones de l'étude et leurs

liens avec les caractéristiques sociodémographiques et habitudes de vie. Le deuxième article intitulé : « Dietary patterns are associated with risk of prostate cancer in a population-based case-control study in Montreal, Canada », décrit l'association entre les profils alimentaires et le risque de cancer de la prostate. Le troisième article dont le titre est : « Extent of food processing and risk of prostate cancer : the PROtEuS study in Montreal, Canada », décrit l'association entre le niveau de transformation des aliments selon la classification NOVA et le risque de cancer de la prostate. Le chapitre 6 est une discussion générale portant, entre autres, sur les liens entre les analyses menées dans cette thèse, la pertinence des résultats dans l'étiologie et la prévention du cancer de la prostate, dans la santé publique et les limites et les forces de cette étude. L'annexe 1 présente un article publié et intitulé « Vitamin C intake and risk of prostate cancer : the Montreal PROtEuS study » auquel j'ai participé en tant que coauteure durant mon doctorat. Il ne fait pas partie des articles principaux sur lesquels ce projet de thèse s'appuie, mais présente un exemple d'analyse nutritionnelle traditionnelle, basée sur un nutriment, dans la population à l'étude.

Sur ce, je vous souhaite une bonne lecture!

Chapitre 2. Revue de la littérature

Revue de la littérature

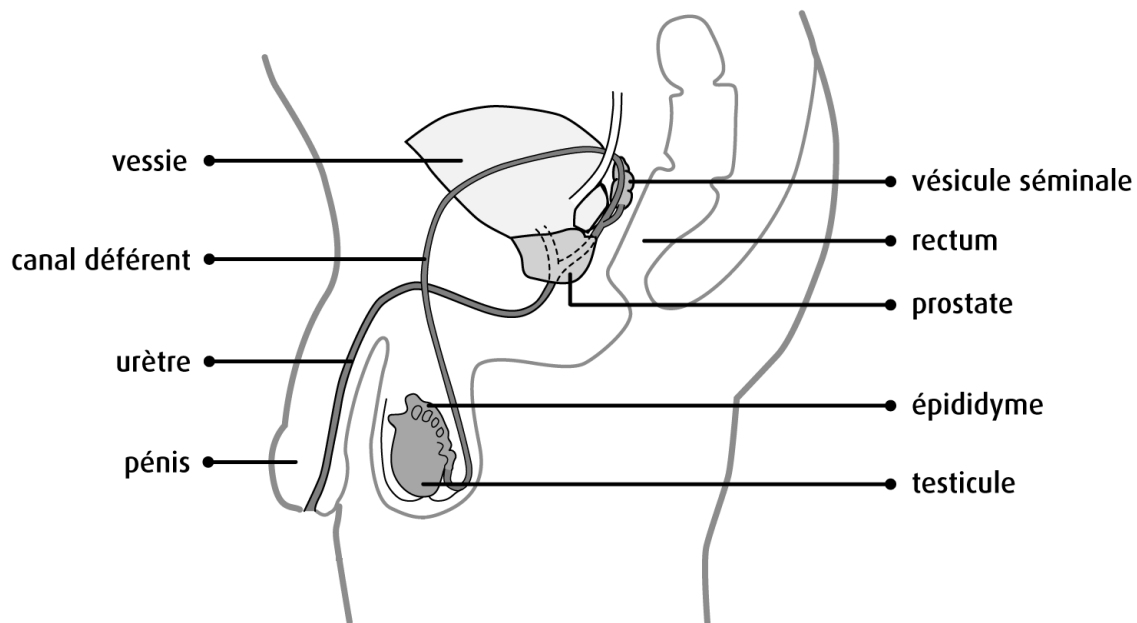
2.1 Cancer de la prostate

2.1.1 Description clinique

*«La science consiste à passer d'un étonnement à un autre.»
Aristote*

La prostate est une glande qui fait partie des appareils reproducteur et urinaire de l'homme. Elle est de la taille d'une noix de Grenoble et est située au-dessus du périnée, sous la vessie et devant le rectum tel qu'illustré à la Figure 1. Sa base est liée à la vessie par l'urètre prostatique où les fluides prostatiques sont libérés pour aller dans le fluide séminal. La fonction principale de la prostate est la sécrétion de fluides prostatiques, fluides alcalins qui sont nécessaires à un sperme viable (Ramon et Denis, 2007).

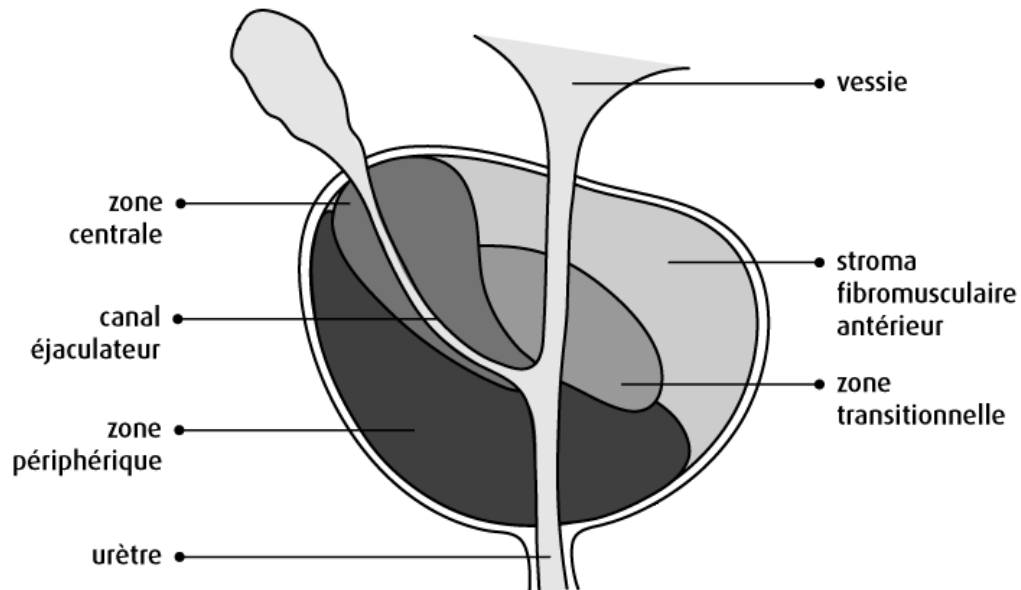
Figure 1. Appareil reproducteur masculin



Adaptation de la Société canadienne du cancer (2019c)

La prostate est composée de quatre zones : la zone du stroma fibromusculaire antérieur, la zone de transition, la zone centrale et la zone périphérique (Figure 2).

Figure 2. Zones de la prostate



Adaptation de la Société canadienne du cancer (2019c)

Ces zones possèdent différentes origines embryonnaires, différentes compositions cellulaires ainsi que différentes susceptibilités aux pathologies. La zone périphérique est la zone la plus près du rectum ce qui permet au médecin de palper la prostate lors d'un toucher rectal. Le cancer de la prostate se forme dans cette zone et dans 95% des cas il s'agit d'un adénocarcinome. Les autres types de cancer de la prostate se nomment carcinome urothélial ou encore carcinome transitionnel, le sarcome, le carcinome à petites cellules, tumeur carcinoïde et carcinome épidermoïde (Ramon et Denis, 2007). La zone de transition se situe au centre de la prostate. Avec le vieillissement, vers la fin quarantaine ou au début de la cinquantaine, la prostate augmente de taille. Il s'agit de l'hyperplasie bénigne de la prostate. La zone centrale est située entre la zone périphérique et la zone transitionnelle. Les infections de la prostate ont

généralement lieu dans la zone centrale, là où les conduits éjaculatoires sont situés. Finalement, la zone du stroma fibromusculaire antérieur est caractérisée par un épaissement du tissu qui entoure la prostate. Il n'y a aucune glande dans cette zone de la prostate et il est rare que le cancer de la prostate s'y trouve.

Aux premiers stades de la maladie, le cancer de la prostate ne cause habituellement pas de signes ni de symptômes. Les symptômes apparaissent généralement lorsque la tumeur croît et peuvent être les suivants : mictions fréquentes et surtout la nuit, mictions urgentes, difficulté à commencer à uriner et effort pendant la miction, sensation de brûlure ou douleur pendant la miction, jet d'urine faible, lent ou qui s'interrompt, incapacité à vider complètement la vessie, incontinence et fuites urinaires, présence de sang dans l'urine, présence de sang dans le sperme, éjaculation douloureuse, dysfonctionnement érectile, douleur ou raideur dans les os des hanches, du dos ou de la poitrine, faiblesse ou engourdissement dans les jambes ou les pieds, perte du contrôle des intestins et toux qui ne disparaît pas ou essoufflement (Société canadienne du cancer, 2019c).

Deux outils sont couramment utilisés, indépendamment ou en combinaison, pour le dépistage du cancer de la prostate, soit le toucher rectal et le test sanguin du niveau d'antigène prostatique spécifique (APS). Comme la zone périphérique de la prostate est près du rectum, le toucher rectal peut permettre de détecter une enflure qui pourrait indiquer la présence d'un cancer de la prostate. Également, un niveau sanguin d'APS supérieur à 4,0 ng/ml peut indiquer la présence d'une tumeur maligne. Bien qu'il n'y ait pas de programme de dépistage du cancer de la prostate en place au Canada, des tests étaient souvent intégrés lors de visites de routine médicales annuelles. Pendant la période correspondant à celle du recrutement et d'entrevues

des sujets ayant fait l'objet de cette thèse, le dépistage de cancer de la prostate était particulièrement fréquent chez les hommes canadiens (Akerman et al., 2018). Il est intéressant de noter que le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs ne recommande plus l'utilisation du test de dépistage de l'APS étant donné l'absence de preuves convaincantes sur la réduction de la mortalité. Pour l'instant, le Groupe est d'avis que les inconvénients du test de dépistage de l'APS l'emportent sur les avantages (Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs, 2021).

Le système de gradation de la progression d'une tumeur le plus utilisé pour le cancer de la prostate est le système de Gleason et son nom vient de son inventeur Dr. Donald F. Gleason (Gleason et Mellinger, 1974). Ce système attribue un score selon les patrons de croissances structuraux de l'adénocarcinome de la prostate. Le score de Gleason est généralement assigné par un pathologiste en se basant sur les tissus extraits lors d'une biopsie de la prostate ou de la résection. Un grade de 1 à 5 est attribué aux deux zones prédominantes et sont nommés score primaire et score secondaire. Un grade 1 signifie que les cellules sont plus différenciées alors qu'un grade 5 signifie que les cellules sont moins différenciées. Le score primaire et le score secondaire sont additionnés afin d'obtenir le score de Gleason final. En général, un score de Gleason final inférieur ou égal à 7 avec un score primaire de 3 et un score secondaire de 4 (3+4) est considéré comme non agressif ou encore de bas niveau ou localisé alors qu'un score égal à 7 avec un score primaire de 4 et un score secondaire de 3 (4+3) est considéré comme agressif ou encore de haut niveau ou non localisé (Chan et al., 2000). Les hommes ayant un score de 4+3 ou plus ont une occurrence plus élevée de récurrence biochimique définie comme un niveau d'APS de 4,0 ng/ml ou plus après une prostatectomie radicale et ont un risque plus élevé de progression du cancer de la prostate. Par ailleurs, un article récent suggère que les

scores de Gleason de 8 ou plus seraient le plus souvent associés à un pronostic défavorable (Akerman et al., 2018). Les cas de cancers de la prostate non agressifs et agressifs semblent avoir des facteurs de risque anthropométriques, de mode de vie et professionnels différents, ce qui appuie le fait que leur étiologie pourrait provenir d'origines distinctes. Des observations récentes indiquent aussi que le grade est établi rapidement lors de la pathogénèse de la tumeur de la prostate (VanderWeele et al., 2014). Ainsi, les cancers de la prostate agressifs pourraient avoir une étiologie qui se développerait sous des influences étiologiques spécifiques au cours de la vie (Madathil et al., 2018).

Après l'identification d'un cancer de la prostate par un pathologiste, le stade peut être déterminé sur la base de tests additionnels. L'établissement du stade du cancer de la prostate se fait à l'aide du système TNM (Tumeur, Nœud, Métastase) développé par « the American Joint Committee on Cancer ». Ce système inclut la description de l'étendue de la tumeur (T), l'implication dans les nœuds lymphatiques (N) et la présence de métastases (M).

Actuellement, les traitements disponibles contre le cancer de la prostate sont la prostatectomie, la radiothérapie, la chimiothérapie, les traitements par privation d'androgène et une thérapie dirigée dans les os par chimiothérapie ou par radiothérapie lorsqu'il y a des métastases osseuses. Il arrive également, lorsque le cancer de la prostate est non agressif, qu'une surveillance active soit mise en place (Cosset et al., 2007).

2.1.2 Épidémiologie descriptive

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué parmi les tumeurs solides chez les Canadiens avec 23 300 nouveaux cas prévus en 2020 au Canada, soit 25% de tous les cancers (Brenner et al., 2020). Le taux d'incidence normalisé selon l'âge est passé de

80 cas pour 100 000 Canadiens en 1983 à 110 cas pour 100 000 Canadiens en 2017 (Société canadienne du cancer, 2018). Cette augmentation reflète largement l'utilisation du test de dépistage de l'APS développé au début des années 1990. Entre 2001 et 2013, il y a eu une diminution de 5,3% par année du taux d'incidence normalisé selon l'âge (Société canadienne du cancer, 2018). Comme le montre la Figure 3, dans les pays industrialisés, le taux d'incidence estimé standardisé pour l'âge varie de 42,3 cas de cancer de la prostate par 100 000 hommes à plus de 63,3 cas de cancer de la prostate par 100 000 hommes. En ce qui a trait au taux de mortalité, parmi tous les cancers, le cancer de la prostate se classe au troisième rang avec environ 4410 décès en 2020, soit 10% de tous les décès par cancer chez les Canadiens (Brenner et al., 2020).

Figure 3. Taux d'incidence estimé standardisé pour l'âge dans le monde en 2018 pour le cancer de la prostate chez les hommes de tous les âges

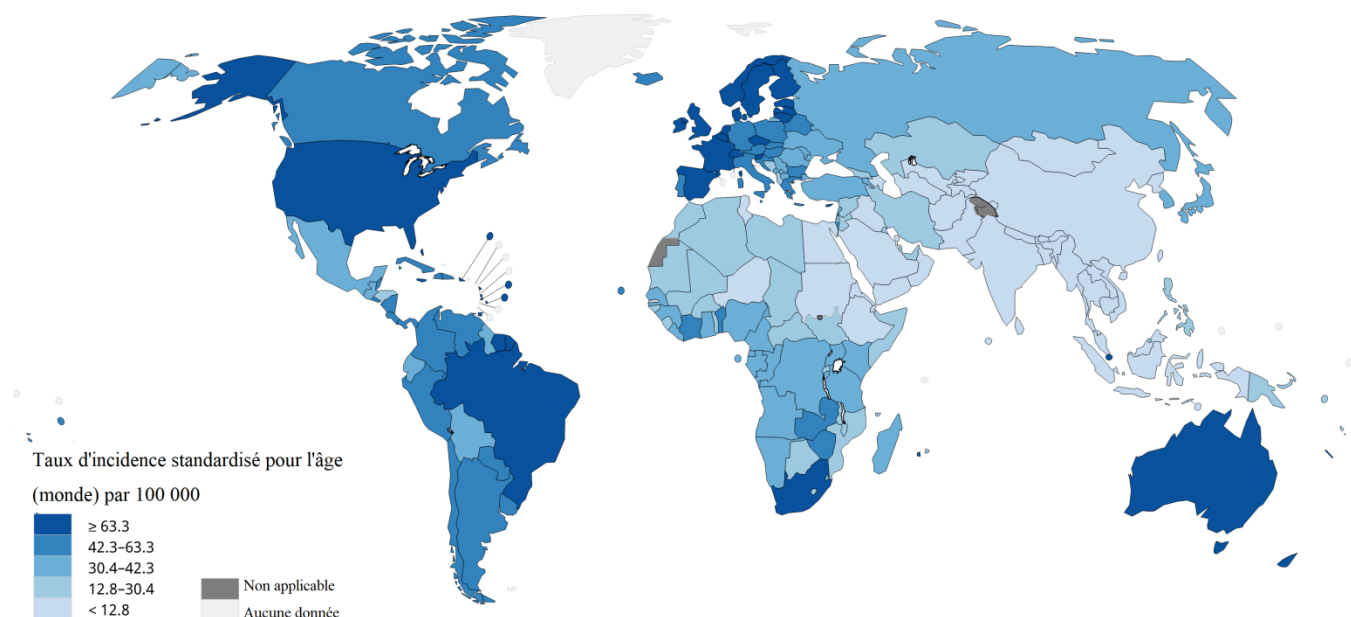


Figure adaptée de GLOBOCAN 2018, de l'Organisation mondiale de la Santé et du centre international de la recherche pour le cancer (<http://gco.iarc.fr/today>).

Au Canada, il est estimé que la survie nette 5 ans après le diagnostic est de 95% (Société canadienne du cancer, 2018). Bien que la survie associée à cette maladie soit favorable, plusieurs patients devront faire face, suite à son diagnostic ou à son traitement, à des effets indésirables affectant sérieusement leur qualité de vie (Wasson et al., 1993), dont les principaux sont les troubles urinaires, les troubles sexuels, les troubles intestinaux, la fatigue, l'anémie, la dépression et l'anxiété. Il est donc essentiel de trouver des facteurs de risque modifiables de ce cancer afin de pouvoir le prévenir.

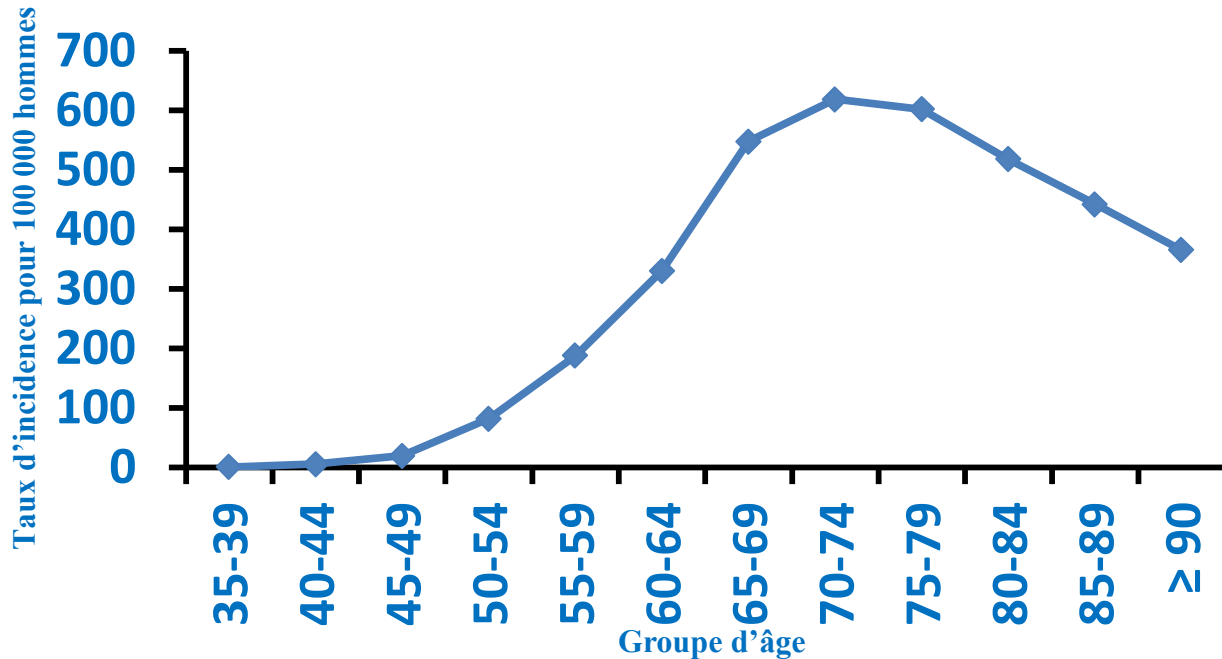
2.1.3 Facteurs de risque établis

Un facteur de risque est un aspect du comportement d'une personne ou de son mode de vie, une exposition environnementale, une caractéristique innée ou héréditaire qui, sur la base de preuves scientifiques, est reconnu pour être associé avec une maladie ou une condition liée à la santé (Porta, 2008).

2.1.3.1 Âge

Comme bien d'autres cancers, le facteur de risque le plus fortement associé au cancer de la prostate est l'âge. Au Canada, avant l'âge de 40 ans, ce cancer est rare alors qu'à partir de 45 ans, l'incidence augmente de façon exponentielle jusqu'à l'âge de 74 ans comme le montre la Figure 4.

Figure 4. Taux d'incidence de cas de cancer de la prostate primitif normalisé pour 100 000 hommes au Canada en 2017 en excluant le Québec selon le groupe d'âge



Source : Statistique Canada. Tableau 13-10-0111-01 Nombre et taux de nouveaux cas de cancer primitif, selon le type de cancer, le groupe d'âge et le sexe. DOI : <https://doi.org/10.25318/1310011101-fra>

La majorité des diagnostics de cancer de la prostate ont lieu chez des hommes ayant plus de 65 ans et des données d'autopsie d'hommes décédés entre 70 et 90 ans ont montré que la prévalence du cancer de la prostate serait aussi élevée que 90% (Schottenfeld et Fraumeni, 2006; Wilson et al., 2012).

2.1.3.2 Origine ethnique

L'origine ethnique est un autre facteur de risque bien établi pour le cancer de la prostate. L'origine ethnique concerne les caractères biologiques et morphologiques liés à des ancêtres communs et non à la culture (Statistiques Canada, 2020). Il est reconnu que le risque de

développer un cancer de la prostate est plus élevé chez les hommes d'origine africaine subsaharienne que chez les hommes caucasiens. Également, le risque de cancer de la prostate chez les Asiatiques est inférieur à celui des Caucasiens. Aux États-Unis, de 2001 à 2005, les taux d'incidence ajustés pour l'âge pour 100 000 hommes étaient de 248,5 pour les Afro-américains, 156,7 pour les Caucasiens non hispaniques et finalement de 93,8 pour les Asiatiques (Schottenfeld et Fraumeni, 2006; Wilson et al., 2012). Des études de populations migrantes suggèrent que les disparités géographiques d'incidence relèvent, du moins en partie, d'influences environnementales et d'habitudes de vie (Klassen et Platz, 2006). Aussi, les différences dans les pratiques de dépistage entre les pays n'expliqueraient pas la totalité de ces disparités.

2.1.3.3 Histoire familiale de cancer de la prostate

Les hommes dont le père a été atteint de cancer de la prostate ont approximativement deux fois plus de risque de développer le cancer de la prostate que ceux dont le père n'a pas eu ce cancer. Lorsqu'un frère est atteint, un homme a trois fois plus de risque de cancer de la prostate qu'un homme n'ayant pas d'histoire familiale de cancer de la prostate. Également, un homme ayant un père et un frère atteint a neuf fois plus de risque de développer un cancer de la prostate qu'un homme n'ayant pas d'histoire familiale de cancer de la prostate (Schottenfeld et Fraumeni, 2006; Wilson et al., 2012). Il s'agit d'un cancer pouvant avoir une part héréditaire puisque des mutations génétiques rares hautement pénétrantes sont impliquées (Eeles et al., 2014). Également, des études d'associations pangénomiques (GWAS) ont permis d'identifier 76 locus associés au risque de cancer de la prostate, qui sont fréquemment présents, mais ayant une faible pénétrance (Eeles et al., 2014). Par contre, ces mutations

interagissent de manière multiplicative ce qui peut entraîner un risque considérablement accru et actuellement, environ 30% du risque de cancer de la prostate héréditaire est dû à de telles variantes (Eeles et al., 2014). À ce jour, il n'existe donc que trois facteurs de risque établis. Ces derniers ne sont pas modifiables et ne peuvent donc pas faire l'objet de prévention.

2.1.4 Facteurs de risque soupçonnés

Des études suggèrent que les facteurs suivants pourraient être associés au risque de cancer de la prostate : l'éducation, la position socio-économique, les facteurs de croissance, les hormones stéroïdiennes sexuelles, le gène du récepteur des androgènes, des enzymes du métabolisme des hormones, les infections transmises sexuellement, les activités sexuelles, la vasectomie, l'inflammation chronique, l'obésité, le diabète de type 2, l'alimentation et des expositions professionnelles et environnementales telles que certains pesticides, le cadmium et les nitrosamines (Hsing et Chokkalingam, 2006; Schottenfeld et Fraumeni, 2006; Wilson et al., 2012). Il est à noter que la liste précédente ne constitue pas un consensus scientifique de tous les facteurs de risque du cancer de la prostate, mais bien des hypothèses de recherche dans la communauté scientifique. Parmi les facteurs de risque soupçonnés, plusieurs pourraient être modifiables. Dans le contexte du présent projet, il est pertinent de décrire les facteurs de risque alimentaires soupçonnés plus en détail (voir Tableau 1).

Tableau 1. Résumé des résultats d'études épidémiologiques portant sur l'association entre l'alimentation et le risque de cancer de la prostate

		Diminuent le risque	Augmentent le risque
Évidences limitées	Suggérant une association		Produits laitiers Régime riche en calcium Faible concentration plasmatique d'alpha-tocophérol Faible concentration plasmatique de sélénium
	Non concluantes	Vitamines A, B, C, D et K, sélénium, lycopène, thé vert, viande rouge, gras alimentaires, céréales (grains) et leurs produits, fibres alimentaires, pommes de terre, légumes non féculents, charcuteries, volaille, poisson, œufs, acides gras saturés, acides gras monoinsaturés, acides gras polyinsaturés, huile végétale, sucrose, aliments et boissons sucrés, café, thé, boissons alcoolisées, glucides, protéines, rétinol, alpha carotène, lycopène, folates, thiamine, riboflavine, niacine, gamma-tocophérol, multivitamines, suppléments de sélénium, fer, phosphore, suppléments de calcium, zinc	
Fortes évidences	Effet sur le risque peu probable	Beta-carotène	

Contenu tiré de: World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2018

2.1.4.1 Vitamine B

Les vitamines sont importantes pour la santé humaine et sont des nutriments essentiels pour le métabolisme humain. Elles jouent un rôle comme enzyme ou coenzyme dans plusieurs processus vitaux. Des études expérimentales chez les animaux ont suggéré qu'une réduction de la consommation de folate, une forme de vitamine B, pourrait réduire la croissance des tumeurs de la prostate, suivant une relation dose-réponse (Bistulfi et al., 2011). Par contre, les suppléments de folate n'auraient pas d'effet sur la croissance ou la progression des tumeurs (Bistulfi et al., 2011). Or, les études observationnelles chez l'humain suggèrent que le folate

provenant de l'alimentation et les suppléments de folate n'avaient pas d'effet sur le risque de cancer de la prostate (Tio et al., 2014).

2.1.4.2 Vitamine C

La vitamine C est un pro-oxydant et favorise la formation d'espèces réactives de l'oxygène. La forme réduite de la vitamine C, soit l'acide ascorbique, est un antioxydant, un agent réducteur et un capteur de radicaux libres. Dans une méta-analyse de 18 études, la vitamine C sous forme alimentaire avait un rôle protecteur contre le cancer de la prostate alors que les suppléments de vitamine C dans des essais cliniques randomisés danois et américain (Physician's Health study II), n'avaient pas d'effet sur le risque de cancer de la prostate (X. Y. Bai et al., 2015; Roswall et al., 2013; Wang et al., 2014). Une étude montréalaise cas-témoins récente ne rapportait pas d'association (Parent et al., 2018). Il se peut que les effets antioxydant et pro-oxydant complexifient l'étude de la vitamine C.

2.1.4.3 Vitamine D

Compte tenu qu'il a été démontré qu'un apport élevé en calcium diminue la formation de 1,25-dihydroxy vitamine D3 et qu'il augmente la prolifération cellulaire dans la prostate, il est possible de suggérer qu'un apport en 1,25-dihydroxy vitamine D3 diminue la prolifération cellulaire dans la prostate. De plus, lorsque de la 1,25-dihydroxy vitamine D3 est ajoutée dans une tumeur de la prostate de rat, il y a une réduction significative de la taille de la tumeur (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014). L'ensemble des résultats d'études cas-témoins, de cohorte et d'essai clinique randomisé suggère que la vitamine D mesurée dans le sang aurait un effet dose-réponse en forme de U (Kristal et al., 2014).

2.1.4.4 Vitamine E

La vitamine E prévient les dommages à l'ADN, renforce la réparation de l'ADN, prévient la peroxydation des lipides, prévient l'activation de la nitrosamine (un carcinogène), agit comme un capteur de radicaux libres et pourrait peut-être aussi jouer un rôle dans la défense contre le cancer en stimulant le système immunitaire (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014). À ce jour, les résultats des études cas-témoins, des études de cohorte et d'essais cliniques randomisés manquent de cohérence. En effet, certaines études suggèrent que la vitamine E plasmatique aurait un effet protecteur alors que dans d'autres, une augmentation du risque de cancer de la prostate a été observée (Antwi et al., 2015). Les futures études devraient évaluer la présence d'un effet dose-réponse, vérifier l'effet des différentes formes de la vitamine E, entre autres le γ -tocophérol et le δ -tocophérol et les interactions avec d'autres nutriments.

2.1.4.5 Vitamine K

La vitamine K initie l'apoptose par un mécanisme non oxydant et pourrait impliquer des facteurs de transcription en raison de son incapacité à utiliser le cycle d'oxydoréduction à un électron. (Cantoni et al., 1991; Mamede et al., 2011). Dans la cohorte de Heidelberg de l'étude européenne prospective investiguant le cancer et la nutrition (EPIC), une association inverse entre la consommation alimentaire de vitamine K, sous forme de ménaquinone ou encore vitamine K₂, et le risque de cancer de la prostate a été observée (Nimptsch et al., 2010).

2.1.4.6 Sélénium

Le sélénium est un élément que l'on retrouve en concentrations au niveau de traces qui sert d'antioxydant pouvant prévenir les dommages cellulaires en captant les radicaux libres. Bien

que les études *in vitro* suggèrent que le sélénium pourrait inhiber l'angiogenèse et la prolifération cellulaire par l'apoptose, des études de cohorte et des essais cliniques randomisés n'ont pas montré d'association inverse entre les suppléments de sélénium et le cancer de la prostate (Hori et al., 2011; Klein et al., 2011).

2.1.4.7 *Lycopène*

Le lycopène est un antioxydant présent dans la tomate et les produits dérivés de la tomate comme la pâte de tomates, le ketchup, la sauce à pizza et la salsa. Certaines études précliniques ont montré que le lycopène était en mesure d'interrompre le cycle cellulaire de plusieurs lignées de cellules de cancer de la prostate, de diminuer la signalisation du facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline ou plus communément nommé le « insulin-like growth factor-1 (IGF-1)» en ralentissant la croissance du cancer de la prostate ou en réduisant les cellules épithéliales de cancer de la prostate aux stades d'initiation, de promotion et de progression (Lin et al., 2015). Une analyse groupée de 15 études prospectives a montré que le lycopène plasmatique était associé à une diminution du risque de cancer de la prostate agressif (Key et al., 2015). Selon le Fonds mondial de recherche contre le cancer et l'Institut américain de recherche sur le cancer, l'évaluation de la cancérogénicité du lycopène est passée du statut d'évidences fortes qu'il diminuerait le risque de cancer de la prostate au statut stipulant qu'aucune conclusion n'est possible pour le moment dû au manque de consensus des recherches sur cet antioxydant (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014).

2.1.4.8 Thé vert

Le thé vert contient des polyphénols antioxydants et des études cliniques suggèrent que les polyphénols inhibent la croissance du cancer de la prostate, induisent des voies métaboliques intrinsèques et extrinsèques de l'apoptose et diminuent l'inflammation (Khan et al., 2010). Or, la littérature est considérée comme étant limitée et non concluante en lien avec le risque de cancer de la prostate (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014).

2.1.4.9 Calcium

Il a été démontré qu'un apport élevé en calcium diminue la formation de 1,25-dihydroxy vitamine D3 et qu'il augmente la prolifération cellulaire dans la prostate (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014). Le calcium est passé du statut d'évidences fortes en 2007 à un statut d'évidences limitées en 2014 qu'il augmenterait le risque de cancer de la prostate, compte tenu du manque de consensus des résultats pour ce minéral (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014).

2.1.4.10 Produits laitiers

Une étude transversale a montré que les protéines lactières étaient positivement associées avec l'IGF-1 ce qui pourrait stimuler l'initiation ou la progression du cancer de la prostate (Young et al., 2012). Il y a des évidences limitées que les produits laitiers augmentent le risque de cancer de la prostate (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014).

2.1.4.11 Viande rouge

Dans l'ensemble, les évidences sont limitées et non concluantes que la consommation de viande rouge soit associée au risque de cancer de la prostate (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014). Par ailleurs, la consommation de viande bien cuite entraîne une augmentation de la consommation de produits potentiellement cancérigènes tels que les amines hétérocycliques et les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Il a été observé que la prostate peut métaboliser ces composés en composés cancérogènes, pouvant ainsi induire des dommages à l'ADN et contribuer à la carcinogenèse de la prostate (Mandair et al., 2014).

2.1.4.12 Les gras alimentaires

Finalement, des études expérimentales chez les animaux suggèrent qu'une réduction de gras alimentaire diminue la vitesse de progression d'une tumeur de la prostate (Mandair et al., 2014). Aussi, la consommation de gras animal et d'huile de canola augmenterait la progression du cancer de la prostate (Mandair et al., 2014). Les résultats scientifiques sont jugés limités et non concluants concernant le rôle de la consommation d'acides gras saturés, d'acides gras mono-insaturés et d'acides gras polyinsaturés sur le risque de cancer de la prostate (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014).

2.2 Approches méthodologiques en épidémiologie nutritionnelle

*«Que ton aliment soit ta seule médecine.»
Hippocrate*

L'intérêt de la nutrition sur la santé humaine nous vient de très loin comme le montre la citation d'Hippocrate datant de l'Antiquité: « Si nous pouvions donner à chacun la bonne quantité de nourriture et d'exercice, pas trop peu et pas trop, nous aurions trouvé le moyen le plus sûr pour la santé ». Formellement, l'émergence de l'épidémiologie nutritionnelle a débuté au XX^e siècle (Michels, 2003). L'épidémiologie nutritionnelle se définit comme étant l'étude des rapports entre les déterminants nutritionnels et les maladies, pouvant influencer la prévalence, l'évolution et la distribution de ces maladies dans une population (Willet, 1998).

2.2.1 Instruments pour mesurer la consommation alimentaire

Les quatre méthodes principales de mesure de la consommation alimentaire pour la recherche épidémiologique sont : le rappel de 24 heures, le journal alimentaire, le questionnaire de fréquence alimentaire (QFA) et l'histoire du régime alimentaire (Freudenheim, 1993; Willet, 1998). Le rappel de l'alimentation, couramment nommé le rappel de 24 heures, est un questionnaire portant sur la nourriture consommée par un participant durant une ou plusieurs périodes de 24 heures. Le journal alimentaire comprend la liste de tous les aliments consommés par un individu au cours d'une ou plusieurs journées; il peut être recueilli par un interviewer ou auto-administré (Freudenheim, 1993; Willet, 1998). Le QFA est un questionnaire qui sert à décrire la fréquence de consommation de portions déterminées ou usuelles d'un certain nombre d'aliments préalablement établis. Il s'agit d'une mesure qui est représentative de la consommation habituelle des individus. Le questionnement peut porter sur

une période courante ou récente, par exemple il y a un an ou deux, ou encore sur une période plus reculée. Il s'agit de la méthode de mesure alimentaire utilisée dans cette thèse. Finalement, l'histoire du régime alimentaire est rarement utilisée, car il s'agit d'un outil très exhaustif. En effet, il comprend trois composantes, soit un rappel de 24 heures, ensuite un QFA et finalement un journal alimentaire généralement de trois jours (Gibson, 1990). La validité d'un QFA est définie comme étant la capacité du QFA à mesurer les aliments ou les nutriments pour lesquels il a été conçu. La validation du QFA peut se faire en le comparant à une autre méthode de mesure de la consommation alimentaire, tel que le journal alimentaire. Bien que le journal alimentaire requière souvent plus de temps et de motivation de la part des participants, il ne repose pas sur leur mémoire contrairement au QFA. De plus, dans le journal alimentaire, les aliments consommés sont généralement mesurés et non estimés. Étant donné que le journal alimentaire est complété à tous les jours, les participants peuvent prendre conscience de leurs mauvaises habitudes alimentaires et vouloir les corriger par la suite, et ce, de manière intentionnelle ou non. Finalement, plus le nombre de jours du journal alimentaire augmente, plus la consommation alimentaire mesurée diminue. Ainsi, cette validation est relative puisque la méthode de référence ne permet pas d'obtenir une mesure exacte des aliments consommés habituellement (Cantin, 2014).

2.2.2 Approche d'analyse traditionnelle

Traditionnellement, l'évaluation d'un seul aliment ou nutriment en association avec une seule issue de santé était réalisée (Michels, 2003). Un exemple de cette approche est présenté dans l'article en Annexe 1. Cette évaluation se fait suite à la mesure de la consommation alimentaire en transformant les données recueillies. Les données sont généralement

transformées en consommation en grammes ou en calories d'un aliment ou d'un nutriment à l'étude. Suite à ces transformations, les données sont utilisées pour des modèles de régression afin d'évaluer l'association entre les aliments ou nutriments et une issue (Willet, 1998).

2.2.3 Approches d'analyses récentes

*«L'homme ne pourra jamais cesser de rêver.
Le rêve est la nourriture de l'âme comme les aliments sont la nourriture du corps.»
Paulo Coelho*

2.2.3.1 Profils alimentaires

Par le passé, la plupart des études sur le cancer de la prostate ont évalué le rôle d'un seul facteur alimentaire à la fois. Cependant, les données portant sur l'association entre la consommation d'aliments ou nutriments et ce cancer demeurent contradictoires (Platz, 2002; World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2018a). Afin de pouvoir étudier l'alimentation de façon globale, plutôt qu'en se basant sur un nutriment ou un aliment à la fois, une nouvelle approche, reposant sur l'utilisation de profils alimentaires, a émergé plus récemment. Un profil alimentaire correspond à l'ensemble des produits alimentaires et des éléments nutritifs consommés par une personne. Il permet donc de considérer que les aliments sont consommés en combinaison (Bosire et al., 2013). Ainsi, les effets complexes et cumulatifs peuvent être capturés contrairement aux analyses avec un seul aliment ou un seul nutriment à la fois, et ce, tout en atténuant les problèmes de colinéarité entre les variables même si un grand nombre de variables est utilisé (Zhang et al., 2018). Des interactions entre les nutriments ont en effet souvent lieu en nutrition comme l'absorption du fer qui est favorisée par la consommation de vitamine C, la consommation de café et de thé diminue l'absorption du fer, les effets anti-cancer du curcuma ont lieu uniquement en présence

de poivre. Ainsi, l'utilisation des profils alimentaires permet de capter ces interactions qui sont documentées dans la littérature et même celles qui ne le sont pas et qui restent à découvrir. Ainsi, bien qu'il s'agisse d'abord d'une nouveauté méthodologie, il s'avère important de noter que les profils alimentaires peuvent être plus pertinents pour la promotion de la santé et pour la prévention des maladies chroniques. Il s'agit d'un avantage important de l'utilisation des profils alimentaires. En effet, ils sont plus représentatifs des habitudes alimentaires globales ce qui peut être plus facilement traduit en recommandations de santé publique (Hu, 2002; Newby et Tucker, 2004).

D'ailleurs, les prémisses ayant mené au développement du plus récent Guide alimentaire canadien de 2017, qui remplace des recommandations pour la prise d'aliments spécifiques par une approche basée sur des modèles d'alimentation, sont qu'il est important de considérer l'alimentation dans son ensemble afin d'en tirer des effets bénéfiques sur la santé. L'étude de profils alimentaires, telle que présentée ici, se calque donc sur ce qu'on croit bénéfique et qui peut avantageusement être mis en place dans la population par des campagnes de promotion de la santé. Les profils alimentaires identifiés dans la population d'étude peuvent ainsi être plus aisément comparés aux lignes directrices canadiennes en matière d'alimentation et faire l'objet de recommandations qui peuvent être mieux intégrées lors de campagnes de promotion, visant la santé en général, mais aussi plus spécifiquement la prévention du cancer de la prostate.

Trois approches statistiques sont utilisées afin de générer des profils alimentaires (Norman et Streiner, 2008). D'abord, il y a les méthodes dites exploratoires, *a posteriori* ou guidées par les données (traduction libre de « data-driven ») comme l'analyse factorielle, l'analyse en

composantes principales, le partitionnement de données (plus communément appelé « cluster analysis »). Ensuite, il y a les méthodes dites *a priori* qui utilisent les scores des profils alimentaires existants. La diète méditerranéenne (MD) fait l'objet de plusieurs scores permettant de la calculer à savoir : la « Mediterranean Diet Scale », la « Mediterranean Food Pattern », « MD Score », « Short Mediterranean Diet Scale » et le « MedDiet score ». Également, le questionnaire canadien de fréquence alimentaire permet d'estimer l'indice canadien de saine alimentation et il s'agit de l'équivalent canadien du « Healthy Eating Index » américain. Finalement, il y a les méthodes hybrides entre les analyses factorielles et les analyses *a priori* qui comprennent la régression des rangs réduits et la régression des moindres carrés partiels.

L'analyse en composante principale consiste en des transformations linéaires d'un grand nombre de variables corrélées entre elles afin d'obtenir un nombre beaucoup plus faible de composantes non corrélées, et ce, à l'aide d'une matrice de covariance, notamment une matrice de covariance des aliments d'un QFA. Le but est de réduire les données, ce qui facilite les analyses subséquentes tout en permettant d'éliminer les problèmes de multicolinéarité entre les variables (Vogt, 1999). Cette méthode permet donc d'agréger les informations alimentaires en plusieurs composantes non corrélées, nommées composantes. Dans le cadre de l'épidémiologie nutritionnelle, il s'agit plus précisément de profils alimentaires expliquant la plus grande variance possible parmi des aliments d'un QFA. Cette méthode d'analyse fut utilisée pour une des premières fois en 1981 par Schwerin et al. (1981) et fut appliquée dans plusieurs autres études.

Compte tenu que les profils alimentaires des hommes montréalais majoritairement francophones n'avaient jamais été décrits dans la littérature, une méthode dite exploratoire, basée sur les données et non sur un profil *a priori*, fut privilégiée afin d'identifier et décrire pour une première fois les profils alimentaires de cette population. L'analyse en composantes principales qui a été utilisée permet de regrouper des variables, ici des aliments consommés plus souvent par certains sujets que par d'autres, et de dégager des profils alimentaires. Elle permet de réduire un grand nombre de variables en un plus petit nombre, qui peut être analysé ensuite à partir, par exemple, de régression logistique. Elle se distingue de l'analyse de regroupements (cluster analysis), qui regroupe plutôt des observations (sujets) et suite à laquelle il aurait été nécessaire de décrire les diverses facettes de l'alimentation de chacun des groupes identifiés. L'établissement d'un score d'adhérence aux différents profils alimentaires établis grâce à l'analyse en composantes principales permet également de classer tous les sujets selon leur adhérence relative à chacun des profils identifiés, plutôt que de les classer seulement dans leur groupe principal de consommation alimentaire comme cela aurait été le cas avec l'analyse de regroupements. Dans l'analyse factorielle, il y a déjà des hypothèses quant à l'identité des profils alimentaires. Dans les analyses guidées par les données, les choix alimentaires communs à tous contribuent moins à la formation des grappes que les choix faits par certains et pas par d'autres. Or, dans un objectif de décrire pour une toute première fois les profils alimentaires des Montréalais, il est plus pertinent de viser à décrire les choix alimentaires communs à tous et l'analyse en composantes principales permet d'atteindre cet objectif.

2.2.3.2 *Classification selon le niveau de transformation des aliments*

Pour terminer avec les approches récentes en épidémiologie nutritionnelle, nous allons aborder l'utilisation d'un outil qui est d'intérêt grandissant à travers le monde, particulièrement dans les pays industrialisés. NOVA est un nouveau système permettant de classifier les aliments en fonction de leur niveau de transformation. Il a été mis au point au Brésil en 2016 et mis à jour en 2019 (Monteiro et al., 2016; Monteiro et al., 2019). Dans cette thèse, il sera toujours question de la version de 2019. Dans cette version, le premier groupe comprend les aliments non transformés ou peu transformés, tels que les fruits et légumes frais, les pâtes et le lait pasteurisé. Ensuite, le deuxième groupe est constitué des ingrédients culinaires transformés tels que le sel, le sucre, le sirop d'érable, les huiles végétales et le beurre. Le troisième groupe correspond aux aliments transformés comme le fromage, les fruits dans le sirop, la bière, le cidre et le vin. Finalement, le quatrième groupe comprend les produits alimentaires ultra-transformés et les boissons tels que les céréales pour petit déjeuner, les boissons gazeuses, les yaourts, la crème glacée, le chocolat, les bonbons, la pizza et les plats préparés (Monteiro et al., 2016; Monteiro et al., 2019). Ce système de classification ne se base donc pas sur des nutriments ou des aliments. Il s'agit d'un outil très utile compte tenu de l'industrialisation de la production alimentaire et par la présence de grandes compagnies multinationales qui produisent une vaste variété de produits prêt-à-manger hautement palatables et rapides à servir. Plusieurs aspects des aliments ultra-transformés justifient de les étudier en lien avec les risques de cancers à savoir leur composition nutritionnelle (ex. haut contenu en acide gras saturé, sucre et sel), la présence de contaminants et d'additifs alimentaires (ex. acrylamide, amines hétérocycliques, hydrocarbures aromatiques polycycliques, émulsifiants et édulcorants artificiels) et leur emballage (ex. bisphénol A) (R. A. Rudel et al., 2011). Ainsi, des études

commencent à évaluer le rôle des aliments ultra-transformés en lien avec des issues de santé comme l'obésité (Moubarac et al., 2013; Nardocci et al., 2019).

2.3 Association entre l'alimentation selon les différentes approches et risque de cancer de la prostate

2.3.1 Approche d'analyse traditionnelle

Un survol de l'état des connaissances sur l'association entre l'alimentation, telle qu'étudiée à partir d'approches traditionnelles, et le cancer de la prostate, a été fait plus tôt dans le contexte de la description des facteurs de risque soupçonnés pour le cancer de la prostate.

2.3.2 Approches d'analyse récentes

2.3.2.1 Profils alimentaires

2.3.2.1.1 Études de cohorte

Il existe quatre études de cohorte dans lesquelles les associations entre les profils alimentaires obtenus avec l'analyse en composantes principales et le risque de cancer de la prostate ont été étudiées tel que présenté dans l'Annexe 2.

Dans une étude longitudinale sur la cohorte de la santé nationale et de l'enquête de nutrition aux États-Unis (NHANES), 3779 hommes ont été suivis entre 1982-1992 (Tseng et al., 2004). Un total de 136 cas incidents de cancers de la prostate a été identifié. Trois profils alimentaires furent obtenus : un profil alimentaire riche en fruits et légumes, un profil alimentaire riche en viandes rouges et en féculents et un profil alimentaire du Sud riche en haricots, riz, pain de maïs, gruau, patates douces et okra. Les résultats ont suggéré que le profil alimentaire du Sud était associé à une réduction non significative du risque de cancer de la prostate avec un

rapport des risques instantanés ou plus communément appelé « hazard ratio » (HR) (IC 95%) de 0,6 (0,4-1,1) pour le tertile le plus élevé de consommation par rapport au tertile le plus faible. Les mesures d'association sont peut-être atténuées dû au fait que les hommes avant 1992 étaient moins dépistés qu'actuellement et qu'ainsi des cas de cancer de la prostate peu avancés pourraient se retrouver parmi les témoins.

Ensuite, une étude sur la cohorte collaborative de Melbourne, Australie portait sur 14 627 hommes, dont 1018 cas incidents de cancers de la prostate de 1990-1994 (Muller et al., 2009b). Dans cette large étude, aucune association n'a été observée entre les profils alimentaires suivants et le risque de cancer de la prostate: profil méditerranéen (un peu de viande, fruits et légumes, pas de gâteaux et de biscuits), profil alimentaire riche en légumes, profil alimentaire riche en salade et fruits et profil alimentaire riche en viandes et pommes de terre cuites dans le gras. Lors des analyses entre les profils alimentaires et le risque de cancer de la prostate selon le niveau d'agressivité, aucune association n'a été observée. Malgré le plus grand nombre de cas de cancer de la prostate que dans l'étude précédente, la puissance statistique pourrait ne pas avoir été assez élevée pour détecter des associations très faibles.

Un article portant sur la très vaste cohorte des professionnels de la santé des États-Unis (HPFS) entre 1996-2000 rapporte une analyse portant sur 47 725 hommes, dont 3002 cas incidents de cancers de la prostate (Wu et al., 2006). Les profils alimentaires trouvés furent nommés le profil prudent, riche en fruits et légumes, grains entiers, poissons et volailles, et le profil occidental, riche en produits à base de viande (viande rouge et de viande transformée), céréales raffinées et de produits laitiers riches en matières grasses. Les HR (IC 95%) trouvés pour les quintiles élevés du score d'adhésion au profil alimentaire par rapport aux quintiles

faibles de ce score étaient de 0,94 (0,83-1,06) et de 1,03 (0,92-1,17), respectivement. Ainsi, aucun profil alimentaire n'était associé avec le risque de cancer de la prostate (Wu et al., 2006). Des analyses stratifiées selon le stade du cancer de la prostate ont été effectuées et il n'y avait pas d'association entre un stade avancé, qui correspond à un cancer de la prostate étendu à la vésicule séminale ou à d'autres organes ou encore un cancer de la prostate métastatique ou mortel et les profils alimentaires. À ce jour, il s'agit de la plus vaste étude portant sur le cancer de la prostate et les profils alimentaires.

Finalement, un article sur la cohorte publique japonaise de santé dans les grands centres (étude JPHC), de 1995-2012, portait sur 43 469 hommes, dont 1156 cas incidents de cancers de la prostate (Shin et al., 2018). Trois profils alimentaires furent obtenus et ont été nommés prudent, occidental et traditionnel. Le profil alimentaire occidental était associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate pour le quintile le plus élevé par rapport au quintile le plus faible avec un HR = 1,22 (IC 95% = 1,00-1,49). Le profil traditionnel, riche en légumes marinés, fruits de mer, poisson, poulet et saké n'était pas associé au risque de cancer de la prostate. Finalement, le profil prudent riche en légumes, fruits, nouilles, pommes de terre, produits du soya, champignons et algues était associé à une diminution du risque de cancer de la prostate pour le quintile le plus élevé par rapport au plus faible avec un HR = 0,71 (IC 95% = 0,50-1,02). Il s'agit de la première étude d'hommes japonais portant sur le risque de cancer de la prostate et leurs profils alimentaires. Contrairement à la situation en Occident, le dépistage du cancer de la prostate avec l'APS est opportuniste et moins répandu au Japon. En théorie, le dépistage du cancer de la prostate est aussi opportuniste au Canada, en ce sens qu'il ne s'agit pas de dépistage organisé par l'état. Ainsi, il est possible que les hommes ayant procédé à un dépistage du cancer de la prostate avec l'APS aient des comportements plus sains

comme la consommation d'un profil alimentaire prudent ce qui aurait pour effet d'atténuer l'association entre le cancer de la prostate et le profil prudent. Une limite de cette étude est que les données relatives au dépistage par APS n'ont pas été recueillies.

En conclusion, en ce qui a trait aux études de cohorte, peu d'associations entre les différents profils alimentaires et le risque de cancer de la prostate ont été rapportées à ce jour.

2.3.2.1.2 Études cas-témoins

Plusieurs études cas-témoins mesurant l'association entre les profils alimentaires obtenus avec l'analyse en composantes principales et le risque de cancer de la prostate ont été menées à travers le monde (Annexe 2).

D'abord, l'étude géographiquement localisée la plus près de Montréal est celle réalisée à Kingston, Ontario auprès de 80 cas et 334 témoins entre 1997 et 1999 (Walker et al., 2005). Dans cette étude, quatre profils alimentaires ont été identifiés, soit un profil alimentaire mode de vie sain, un profil alimentaire traditionnel occidental, un profil alimentaire aliments transformés et un profil alimentaire boissons. Le profil alimentaire traditionnel occidental était riche en charcuterie, viandes rouges, abats, céréales raffinées, pains blancs, oignons, tomates, huile végétale, jus, boissons gazeuses et eau embouteillée et était associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate avec un rapport de cotes (RC) de 2,75 et IC 95% de 1,40-5,39 pour le tertile le plus élevé par rapport au tertile inférieur. Étant donné que les données ont été colligées avant le diagnostic de cancer de la prostate, il est peu probable qu'un biais de rappel pour le QFA ait expliqué les résultats. Une limite de cette étude est que la taille de l'échantillon était très faible. Finalement, la variance totale expliquée par les quatre profils alimentaires était de seulement 11%.

Dans une étude cas-témoins à base populationnelle avec 546 cas et 447 témoins recrutés entre 2001-2002 en Australie (Ambrosini et al., 2008), les auteurs ont identifié trois profils alimentaires nommés : légumes, occidental et soucieux de leur santé. Il y avait un risque augmenté de cancer de la prostate pour les hommes dans le quartile le plus élevé du profil alimentaire occidental par rapport au quartile le plus faible avec un RC=1,82 (IC 95% = 1,15-2,87). Un avantage de cette étude est qu'elle vise à éliminer les problèmes de causalité inverse, car le QFA portait sur l'alimentation 10 ans avant le diagnostic. Une limite importante est toutefois que le taux de participation des témoins était faible, ce qui pourrait avoir entraîné un biais de sélection.

Dans une étude cas-témoins hospitalière menée entre 1991-2002 en Italie sur 1294 cas et 1451 témoins (Rosato et al., 2014), cinq profils alimentaires furent obtenus : produits animaux, vitamines et fibres, riche en amidon, légumes et acides gras non saturés d'origine animale, et acides gras non saturés d'origine végétale. Les auteurs ont rapporté une association positive avec le cancer de la prostate pour les profils alimentaires produits animaux, riche en amidon et acides gras non saturés d'origine animale avec des ORs de 1,51 (IC 95% = 1,16-1,96), 1,50 (IC 95% = 1,16-1,93) et 1,32 (IC 95% = 1,02- 1,70), respectivement. Il s'agit de l'étude ayant le plus grand pourcentage de variance expliquée par les différents profils alimentaires, soit 78%. Ceci est peut-être dû au fait qu'il s'agit de profils alimentaires portant sur des nutriments et non pas des aliments.

Dans une étude cas-témoins hospitalière avec 345 cas de cancers de la prostate agressifs et 690 témoins menée entre 1996-2004 en Uruguay (De Stefani et al., 2010), cinq profils alimentaires furent identifiés : prudent, traditionnel uruguayen, viandes et substituts, alcool et occidental.

Les hommes dans les quartiles les plus élevés du profil alimentaire occidental et du profil alimentaire traditionnel versus les quartiles les plus faibles avaient un risque plus élevé de cancer de la prostate avec un RC de 2,35 (IC 95% = 1,44-3,85) et RC = 1,85 (IC 95% = 1,16-2,94), respectivement. Une force de cette étude est le haut taux de participation autant chez les cas (93,2%) que chez les témoins (95,2%).

Dans une autre étude cas-témoins hospitalière menée à Kingston en Jamaïque avec 160 cas et 202 témoins entre 2005-2007 (Jackson et al., 2013), quatre profils alimentaires furent obtenus et ont été identifiés comme suit : légumes et légumineuses, restauration rapide, viande et glucides raffinés. Les hommes dans le plus haut tertile du profil alimentaire glucides raffinés, riche en riz, pâtes, boissons sucrées et aliments sucrés avaient un risque de cancer de la prostate plus élevé par rapport au tertile le plus faible avec un RC = 2,02 (IC 95% = 1,05-3,87). Afin de diminuer l'occurrence du biais de rappel, les cas de cette étude ne connaissaient pas leur diagnostic au moment de l'entrevue. Une faiblesse de l'étude réside dans la taille très faible de l'échantillon. De plus, comme pour toute étude cas-témoins hospitalière, un biais de sélection comme le biais de Berkson ne peut être exclu. En effet, selon ce type de biais, le groupe témoin peut être constitué de patients plus souvent exposés que la population source. Il est ainsi possible d'avoir une combinaison exposition-maladie qui augmente la probabilité d'être admis à l'hôpital et de participer à l'étude. Ce faisant, l'association obtenue peut être faussée, vers une surestimation de l'effet et il est même possible de mesurer une association qui n'existe pas en réalité.

Dans une étude cas-témoins à base populationnelle réalisée entre 2008-2013 en Argentine avec 147 cas et 300 témoins (Níclis et al., 2015), les chercheurs ont identifié quatre profils

alimentaires différents nommés : traditionnel, prudent, glucides et fromage. Les hommes dans le plus haut quartile des profils alimentaires traditionnel (riche en viandes rouges grasses, abats, viandes transformées, légumes féculents, sucre ajouté, bonbons, gras et huiles végétales) et dans le profil alimentaire glucides (riche en boissons gazeuses, jus et produits de boulangerie) avaient un risque plus élevé de cancer de la prostate avec un RC de 2,82 (IC 95% = 1,57-5,10) et RC de 2,14 (IC 95% = 1,47-3,13), respectivement. Une faiblesse de l'étude réside dans la taille très faible de l'échantillon.

Dans une étude incluant 745 cas de cancers de la prostate et 1277 témoins en Espagne, et menée de 2008 à 2013 (Castello, Boldo, et al., 2018), trois profils alimentaires identifiés dans une étude précédente sur le cancer du sein (Castello, Fernandez de Larrea, et al., 2018) furent utilisés. Il s'agit des profils alimentaires méditerranéen, prudent et occidental. L'adhésion à un profil alimentaire méditerranéen était associée à une diminution du risque chez les hommes dans le quartile le plus élevé par rapport au quartile inférieur autant pour les cancers de la prostate non agressifs qu'agressifs avec des RC de 0,68 (IC 95% = 0,46-1,01) et de 0,49 (IC 95% = 0,25-0,96), respectivement. Une force de l'étude est qu'il y avait des analyses selon le grade de cancer de la prostate. Par contre, cette étude a pu être sujette à des erreurs de mesure non négligeable étant donné que l'instrument de mesure était un QFA auto-administré.

Dans une petite étude cas-témoins à base hospitalière (Jalilpiran et al., 2018), 60 cas de cancers de la prostate et 60 témoins furent recrutés en 2015 à Shiraz en Iran et les profils alimentaires occidental et méditerranéen furent identifiés. Les hommes avec un score au-dessus de la médiane du profil alimentaire occidental avaient un risque plus élevé de cancer de la prostate par rapport aux hommes présentant un score sous la médiane, avec un RC de 5,15

(IC 95% = 1,44-18,47). À noter, l'article rapportant les résultats de cette étude ne comporte aucun tableau ou figure. Les auteurs ont seulement ajusté les modèles de régression pour le diabète et les calories totales. De plus, cet article présente plusieurs lacunes dans la section de la description de méthodes et les forces et faiblesses de cette étude ne sont pas discutées.

En résumé, plusieurs études ont observé que des profils alimentaires étaient associés à une augmentation du risque de cancer de la prostate, notamment les profils alimentaires produits animaux, riche en amidon, acides gras non saturés d'origine animale, traditionnel, glucides raffinés et occidental. Dans trois études, le profil alimentaire occidental était associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate. Finalement, deux profils alimentaires étaient associés à une diminution du risque de cancer de la prostate : le profil alimentaire du sud et le profil alimentaire méditerranéen. Par contre, comme les profils alimentaires sont souvent spécifiques aux populations à l'étude, les résultats des études antérieures, menées dans d'autres pays, ne sont pas nécessairement généralisables aux autres populations. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant les profils alimentaires spécifiques aux hommes québécois pour des périodes d'âges où ils sont à risque de développer un cancer de la prostate.

2.3.2.2 Classification selon le niveau de transformation des aliments

En ce qui a trait à l'évaluation des aliments catégorisés selon la classification NOVA en lien avec le cancer de la prostate, il n'y a qu'une seule étude publiée à ce jour (Fiolet et al., 2018). Cet aspect de la thèse amène donc une contribution particulièrement novatrice au domaine.

Une revue systématique de la littérature effectuée selon les critères MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology) a montré qu'une consommation élevée d'aliments

ultra-transformés était associée avec une augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues de maladies. Il y avait également des associations avec le risque de surpoids et d'obésité, d'obésité gestationnelle, d'hypertension, de maladies cardiovasculaires, de maladies coronariennes, de maladies cérébrovasculaires, du cancer du sein post-ménopause, de tous les cancers globalement, du syndrome du côlon irritable, d'asthme et de respiration sifflante chez les adolescents, de dépression et du syndrome de fragilité. Par contre, il n'y avait pas d'association entre la consommation élevée d'aliments ultra-transformés et la mortalité due aux maladies cardiovasculaires, au cancer colorectal, au cancer de la prostate, au diabète gestationnel et au surpoids gestationnel. (Chen et al., 2020). Les données concernant les associations avec les cancers, plus particulièrement le cancer de la prostate et la consommation d'aliments ultra-transformés proviennent de l'étude de cohorte NutriNet-Santé en France. L'étude NutriNet-Santé évaluait le rôle des aliments ultra-transformés sur un nombre restreint de sujets atteints de cancer de la prostate (281 cas de cancer de la prostate), ainsi que sur d'autres formes de cancer. Un HR de 1,12 (IC 95% = 1,02-1,18) a été observé pour tous les cancers alors que celui pour le cancer de la prostate était de 0,98 (IC 95% = 0,83-1,16) (Fiolet et al., 2018).

Chapitre 3. Problématique, objectifs, hypothèses et cadre conceptuel

3.1 Problématique

*«Un problème sans solution est un problème mal posé.»
Albert Einstein*

Malgré les nombreuses recherches scientifiques visant à comprendre l'étiologie du cancer de la prostate et les facteurs de risque, il n'y a toujours pas de facteurs de risque modifiables connus pour ce cancer (Pernar et al., 2018). Des facteurs alimentaires sont soupçonnés d'être impliqués dans son développement. Toutefois, par le passé, la plupart des études qui se sont penchées sur le rôle de l'alimentation ont évalué le rôle d'un seul facteur alimentaire à la fois. Les données portant sur l'association entre la consommation d'aliments ou de nutriments et le cancer de la prostate demeurent contradictoires (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2018a). L'étude des profils alimentaires, une approche plus globale, pourrait apporter une lumière sur le sujet tout en étant plus pertinente d'un point de vue étiologique. L'alimentation des Montréalais, dont 86% parlent le français, résulte d'influences françaises, nord-américaines et multiethniques et l'on peut soupçonner que les profils alimentaires en découlant soient spécifiques à cette population. Bien qu'une étude ait déjà été menée sur les profils alimentaires de Montréalais âgés, hommes et femmes combinés (Beaudry et al., 1998), ceux des hommes plus spécifiquement n'ont jamais été décrits dans la littérature ou mis en lien avec le risque de cancer de la prostate.

La consommation d'aliments transformés et ultra-transformés est en augmentation à travers le monde (Monge et Lajous, 2018). Ces derniers ont par ailleurs été associés à l'obésité et plusieurs problèmes de santé, dont le cancer (Chen et al., 2020). À ce jour, une seule publication rapporte sur la relation entre le niveau de transformation des aliments et le cancer de la prostate (Fiolet et al., 2018). Aucune association n'a été observée, mais cette étude était

basée sur un effectif restreint. Il est donc fort pertinent de mener une vaste étude sur le sujet. Les connaissances acquises dans le cadre de cette thèse permettront de contribuer à l'état des connaissances pour l'établissement de stratégies préventives du cancer de la prostate.

3.2 Objectifs

L'objectif principal de cette thèse est de mieux comprendre l'association entre l'alimentation et le risque de cancer de la prostate chez les Montréalais, dans le contexte l'étude cas-témoins «Prostate Cancer and Environment Study», dont l'acronyme est PROtEuS.

3.2.1 Objectif 1

Cet objectif consistait d'abord à identifier pour une première fois les profils alimentaires d'hommes montréalais francophones. Ces profils alimentaires ont ensuite été mis en lien avec les caractéristiques sociodémographiques et du mode de vie des individus.

3.2.2 Objectif 2

Cet objectif visait à estimer l'association entre les profils alimentaires de l'ensemble des sujets de l'étude et le risque de cancer de la prostate, globalement et selon le niveau d'agressivité du cancer de la prostate.

3.2.3 Objectif 3

Cet objectif consistait à étudier l'association entre le niveau de transformation des aliments et le risque de cancer de la prostate, globalement et selon le niveau d'agressivité du cancer de la prostate.

3.2.4 Contribution de l'étudiante

J'ai développé tous les objectifs ainsi que la méthodologie nécessaire afin de procéder aux analyses. J'ai également réalisé toutes les analyses pour cette thèse de doctorat. Chacun des trois objectifs a fait l'objet d'une publication dont je suis la première auteure. Ces articles, tous déjà publiés, sont présentés au chapitre 5 portant sur les résultats.

3.3 Hypothèses

L'hypothèse générale sous-jacente à ce projet de recherche est qu'il y a une association entre l'alimentation et le risque de cancer de la prostate. Plus précisément, pour l'objectif 1, il était attendu que des profils alimentaires uniques émergeraient compte tenu que cette population partage un certain nombre de traditions culturelles, coutumes et habitudes de vie uniques, telle que la cuisine traditionnelle québécoise (Charbonneau, 2000). De plus, comme les Montréalais descendent d'un nombre limité de fondateurs, ils sont constitués d'une génétique relativement homogène (Bherer et al., 2011; Roy-Gagnon et al., 2011). Pour le deuxième objectif, il était postulé que les profils alimentaires obtenus seraient associés au risque de cancer de la prostate. Plus précisément, il était attendu qu'un profil alimentaire riche en fruits et en légumes aurait un effet protecteur contre le cancer de la prostate alors qu'un profil alimentaire de type occidental augmenterait le risque de cancer de la prostate. Finalement, pour le troisième objectif, il était postulé que les aliments ultra-transformés, tels que catégorisés selon la classification NOVA, seraient associés à un risque accru de cancer de la prostate, compte tenu de leur teneur en produits potentiellement cancérigènes tels que l'acrylamide, les amines hétérocycliques, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les acides gras saturés.

3.4 Cadre conceptuel

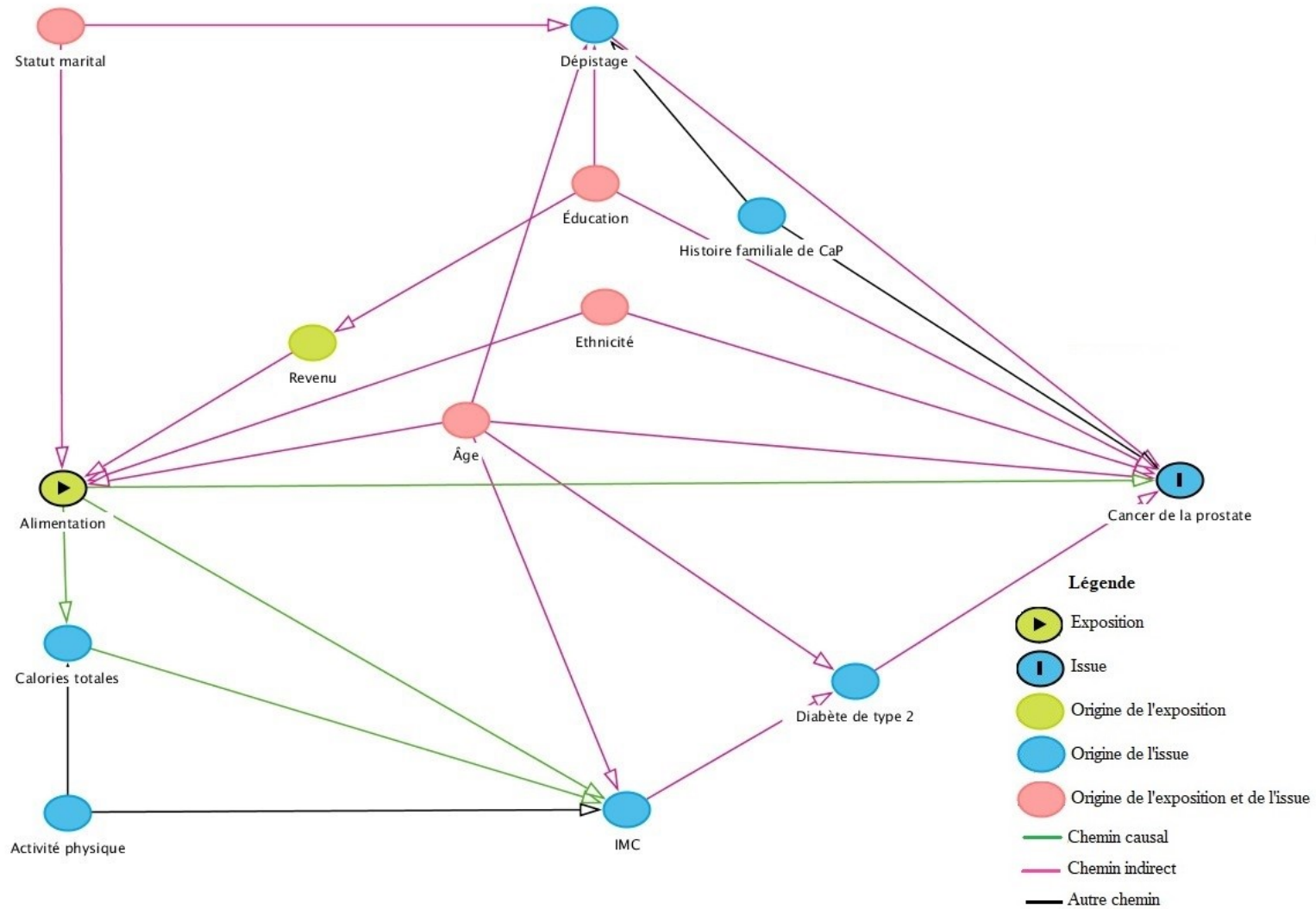
Le cadre conceptuel de cette question de recherche qui est de mieux comprendre l'association entre l'alimentation et le risque de cancer de la prostate chez les Montréalais fut élaboré suite à une revue de la littérature des associations établies entre l'alimentation et le cancer de la prostate. Compte tenu que l'étiologie du cancer de la prostate n'est pas encore connue, il y a certaines limites inhérentes dans l'établissement du cadre conceptuel. Ainsi, il est possible de visualiser les relations entre l'alimentation et le cancer de la prostate grâce à un graphique acyclique dirigé, plus communément appelé Directed acyclic graph (DAG) (voir Figure 1). Ce graphique est maintenant couramment utilisé pour représenter visuellement le cadre conceptuel d'une question de recherche épidémiologique. Il permet ainsi d'avoir une discussion scientifique sur le choix des covariables dans une question de recherche. L'utilisation du graphique acyclique dirigé permet de sélectionner toutes les variables pertinentes pour les analyses et ainsi éviter le sur-ajustement. Certains auteurs vont même jusqu'à affirmer que lorsqu'il est bien utilisé, ce graphique est ce qui se rapproche le plus de l'évaluation de la causalité entre une exposition et une issue de santé (Textor et al., 2011).

Le choix des variables incluses dans le DAG provient d'abord de la revue de la littérature du Chapitre 1 ainsi que d'articles supplémentaires dont il sera question. L'âge et l'ethnicité sont des facteurs de risque associés au cancer de la prostate et à l'alimentation des Montréalais. Il est également établi que l'histoire familiale de cancer de la prostate est associée au risque de cancer de la prostate et ainsi il est postulé que les hommes ayant une histoire familiale de cancer de la prostate vont plus activement procéder au dépistage du cancer de la prostate. Par la suite, l'alimentation, l'IMC et l'âge sont associés avec le risque de diabète de type 2 (Ékoé,

2018). Une méta-analyse incluant 45 études dont 29 cohortes et 16 études cas-témoins rapporte une association inverse entre le diabète et le risque de cancer de la prostate (Wang et al., 2020). De nombreux facteurs affectent la probabilité d'un homme de se faire dépister pour le cancer de la prostate dont le niveau de scolarité et le statut marital (Cormier, 2002). Selon le rapport suivant : « La consommation alimentaire et les apports nutritionnels des adultes québécois » de l'Institut national de la santé publique du Québec, il existe des différences significatives dans l'alimentation selon le niveau de scolarité. Par exemple, les apports en énergie, en protéines et en glucides augmentent avec le niveau de scolarité. Les individus ayant fait des études postsecondaires consomment plus de fibres alimentaires que ceux n'ayant pas de diplôme d'études secondaires (Institut national de santé publique du Québec, 2009).

Le DAG permet donc de visualiser le cadre conceptuel et également de sélectionner uniquement les variables associées à l'alimentation et au cancer de la prostate. La sélection des variables sera discutée plus en détail dans le chapitre 4.

Figure 1. Graphique acyclique dirigé de la relation entre l'alimentation et le cancer de la prostate



Chapitre 4. Méthodologie

4.1 Devis d'étude

«Je suis de ceux qui pensent que la science est d'une grande beauté. Un scientifique dans son laboratoire est non seulement un technicien : il est aussi un enfant placé devant des phénomènes naturels qui l'impressionnent comme des contes de fées.»
Marie Curie

Le projet de recherche décrit dans cette thèse s'insère dans cadre de l'étude PROtEuS, qui a été menée par la Pre Marie-Élise Parent et son équipe de recherche. Il s'agit d'une vaste étude cas-témoins à base populationnelle menée chez les hommes, majoritairement francophones, de la grande région de Montréal, au Québec, Canada. Cette étude a été décrite précédemment (Blanc-Lapierre et al., 2017; Parent et al., 2018). Cette investigation a permis de recueillir des données anthropométriques, environnementales, professionnelles et sur les habitudes de vie, ainsi que sur les différents lieux de résidence au cours de la vie des sujets. Des spécimens biologiques ont par ailleurs été récoltés afin d'étudier des facteurs génétiques.

Il est à noter que cette étude a été approuvée par tous les comités d'éthique de toutes les institutions participantes (voir Annexe 3) et que tous les participants ont signé un formulaire de consentement éclairé en accord avec la déclaration d'Helsinki.

4.2 Population de l'étude

La région métropolitaine de recensement de Montréal comprend une population de 4,1 millions d'habitants selon le recensement de 2011. Plus de 86% des résidents parlent le français. L'étude PROtEuS portait sur les résidents montréalais, citoyens canadiens et inscrits sur la liste électorale.

Il aurait été souhaitable de recruter les sujets sur l'ensemble du territoire. Toutefois, en raison de contraintes logistiques réduisant l'accès aux cas, notre population d'étude s'est limitée à un

sous groupe de sujets provenant du milieu francophone de la région. En effet, les comités d'éthique des hôpitaux desservant la population anglophone exigeaient que le recrutement des patients soit sous la responsabilité exclusive de leurs urologues traitants. Compte tenu de leur charge clinique importante, ils n'auraient probablement pas pu recruter l'ensemble de leur patients pour notre étude, ce qui aurait engendré un biais de sélection qui n'aurait pas pu être mesuré. L'hôpital Cité de la Santé de Laval avait cette même restriction et n'a pu être retenu pour le recrutement de patients. Nous avons donc opté pour un recrutement des cas dans les grands hôpitaux desservant la population francophone et avons adapté le recrutement des témoins en conséquence. La région ouest de l'île n'était pas couverte car on n'y retrouve que l'Hôpital Lakeshore, qui a une clientèle majoritairement anglophone.

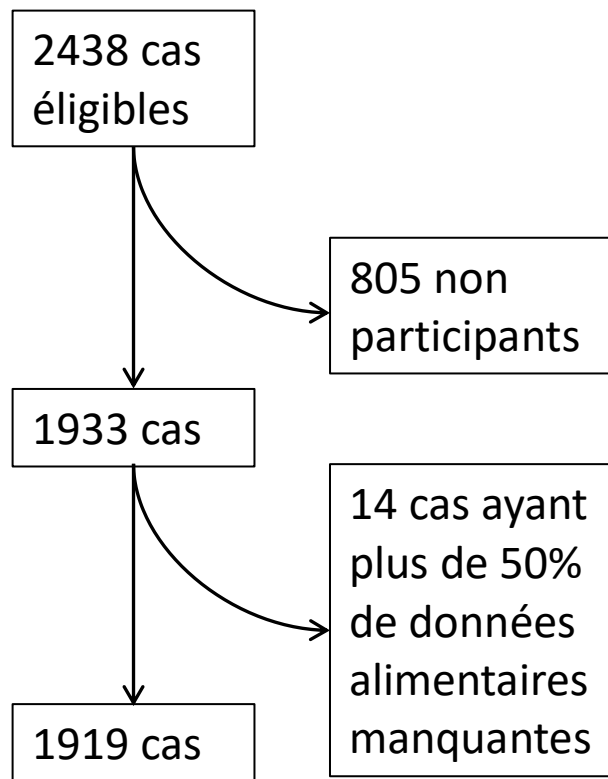
4.3 Sélection des cas

Les hommes éligibles étaient tous les nouveaux cas de cancers de la prostate diagnostiqués entre le 1^{er} septembre 2005 et le 31 décembre 2009 dans 7 des 9 hôpitaux desservant la population francophone du Grand Montréal (voir Annexe 3). Selon les données du Registre des tumeurs du Québec, ceci représentait plus de 80% de tous les cas diagnostiqués sur le territoire pendant la période de l'étude. Les sujets devaient habiter dans la grande région de Montréal (dans 1 des 39 districts électoraux de la région) et avoir moins de 76 ans. Les hommes âgés de 76 et plus ont été exclus à cause des difficultés possibles liées au rappel de certaines informations par le passé ainsi qu'en raison de la haute prévalence de cancer de la prostate non diagnostiqués chez les hommes très âgés. Des 2438 hommes éligibles, 1933 ont été inclus, pour un taux de participation de 79,5%. Les raisons pour la non-participation étaient le refus (86%), l'impossibilité de contacter la personne (11%), le décès (1%), la

personne était trop malade pour participer et personne de son entourage ne pouvait le faire à sa place (1%), l'incapacité de communiquer soit en français ou en anglais (1%).

Étant donné que l'alimentation était le focus principal de l'étude, 14 cas ayant plus de 50% de données alimentaires manquantes ont été exclus. En effet, les études suggèrent qu'il est raisonnable d'exclure un QFA lorsque plus de 50% des réponses sont manquantes (Willet, 1998). Ainsi, suite aux exclusions montrées dans la Figure 1, 1919 cas ont été inclus dans les analyses.

Figure 1. Nombre de cas inclus dans les analyses

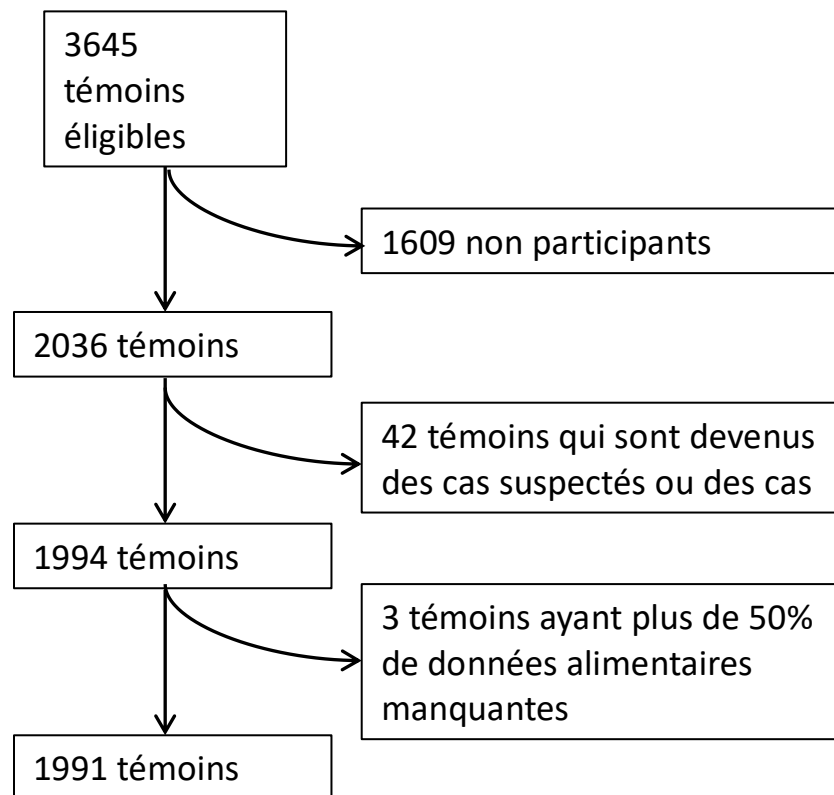


4.4 Sélection des témoins

De façon concomitante avec les cas, les témoins ont été sélectionnés aléatoirement parmi tous les hommes âgés de moins de 76 ans qui demeuraient dans la grande région de Montréal, dans l'un des 39 districts électoraux éligibles. Ils devaient être inscrits sur la liste électorale permanente parmi les électeurs dont la langue d'usage est le français. Les témoins étaient appariés selon les groupes d'âge (± 5 ans) des cas. Les hommes présentant un historique confirmé de cancer de la prostate ont été exclus. Ainsi, des 3645 hommes sélectionnés éligibles, le nombre de témoins inclus était de 2036 pour un taux de participation de 55,9%. Les raisons pour la non-participation étaient le refus (94%), impossible à contacter (3%), décès sans répondant alternatif disponible (2%) et ne parlant ni français ni anglais (1%). Trois

témoins pour qui 50% et plus des données alimentaires étaient manquantes ont été exclus. Suite aux exclusions montrées dans la Figure 2, 1991 témoins ont contribué aux analyses. Il est à noter que les 42 témoins exclus parce qu'ils sont devenus des cas suspectés ou des cas pendant la période d'éligibilité ont été considérés comme des cas lors des analyses.

Figure 2. Nombre de témoins inclus dans les analyses



Pour 3% des cas et 4% des témoins, les entrevues ont été menées par des répondants alternatifs, plus souvent la/le conjoint(e) du sujet et ont été inclus dans les analyses puisque des analyses de sensibilité ne montraient pas de différences significatives lorsqu'ils étaient inclus.

Une comparaison des participants et des non-participants, cas et témoins séparément et combinés, a été faite en utilisant des caractéristiques sociodémographiques des unités du recensement canadien de 2006. Selon l'adresse au moment du diagnostic ou de l'entrevue, la proportion d'immigrants vivant dans l'unité de recensement des sujets était de 5% et 6% pour les participants et les non-participants, respectivement. Les valeurs correspondantes étaient de 7% et 7% pour le taux de chômage, 19% et 20% des adultes n'avaient pas de diplôme de secondaire et 22% et 25% étaient dans le quintile le plus faible de revenu, suggérant un statut socio-économique légèrement plus élevé chez les participants, ce qui est souvent observé dans les études épidémiologiques. Les différences selon le statut cas/témoin étaient marginales. Dans l'ensemble, les résultats de ces comparaisons suggèrent l'absence d'un biais de sélection important dans l'étude.

4.5 Collecte des données

Les données ont été recueillies entre 2006 et 2012 par des interviewers formés spécialement pour cette étude. Il s'agissait d'entrevues en face-à-face tenues, pour la plupart, à la résidence des sujets. L'entrevue utilisait un questionnaire qui couvrait les facteurs sociodémographiques et rattachés aux habitudes de vie ainsi qu'une histoire professionnelle détaillée. Des échantillons de salive (pour en extraire l'ADN), de cheveux et d'ongles d'orteil (en tant que marqueurs d'exposition aux métaux) ont aussi été recueillis.

4.6 Données alimentaires

Une section du questionnaire portait sur l'alimentation. Cette section comprenait un questionnaire de fréquence alimentaire, des questions sur les suppléments vitaminiques, des questions alimentaires complémentaires (décrites plus loin) ainsi qu'une série de questions

portant sur les changements importants dans la consommation alimentaire dans les derniers 20 ans.

4.6.1 Questionnaire de fréquence alimentaire

Le questionnaire de fréquence alimentaire utilisé dans PROtEuS comprenait 63 éléments. Chaque élément était constitué d'un aliment, d'un groupe d'aliments similaires ou encore d'une boisson ou d'un groupe de boissons. Ce QFA n'était pas validé. Il était toutefois basé sur un instrument qui comprenait 69 items mis au point par le groupe de recherche en épidémiologie sur le registre de cancers canadiens (Pan et al., 2004). Ce QFA avait été adapté à partir du QFA Block, initialement développé au National Cancer Institute aux États-Unis, et qui lui avait été validé par comparaison avec quatre rappels alimentaires successifs, jugés de représenter l'alimentation de façon plus précise. Les aliments ne faisant pas partie de l'alimentation habituelle de notre population à l'étude ont été omis, comme par exemple des aliments typiquement mexicains qui sont souvent consommés par des sous-groupes Américains. Le QFA de PROtEuS avait été testé dans un sous-groupe de la population-cible afin de s'assurer que les questions étaient bien comprises. La fréquence de consommation de portions usuelles, telles que décrites par les intervieweurs, par jour, par semaine ou par mois était rapportée pour les catégories suivantes : fruits, légumes, viandes et volailles, poisson, œufs et fromage, pâtes, pains et céréales, et boissons. Afin de tenir compte des variations saisonnières, le nombre de mois par année était demandé pour tous les fruits (Voir Figure 3). Le questionnaire portait sur la période deux ans avant la date du diagnostic ou deux ans avant l'entrevue.

Figure 3. Extrait du questionnaire de fréquence alimentaire de l'étude PROtEuS, 2005-2012

Aliments	Il y a environ 2 ans	Nombre de mois	Nombre de fois	Par jour, semaine ou mois
FRUITS				
Banane, plantain				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
Pomme, poire				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
Orange, pamplemousse, tangerine, clémentines, excluant jus				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
Pêches ou nectarines				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
Fruits en conserve, compote de fruits, salade de fruits				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
Abricots, frais ou séchés				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
Cantaloupe				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
Melon d'eau ou de miel				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
Fraises, framboises, bleuets				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
Autres fruits frais, comme les raisins, les prunes				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
LÉGUMES				
Pommes de terre frites ou rissolées				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
Pommes de terre non frites, incluant bouillies, au four, en purée ou en salade				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
Patates douces ou sucrées				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
Fèves cuites (beans), autres légumineuses ou lentilles				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
Brocoli				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
Carottes, crues ou cuites, ou macédoine contenant des carottes				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
Épinards, frais ou cuits				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois
Salade de chou, chou, chou-fleur, choux de bruxelles				<input type="radio"/> jour <input type="radio"/> sem. <input type="radio"/> mois

4.6.2 Consommation de café, thé et alcool

La consommation de café, thé noir et thé vert fut récoltée sur toute la vie des participants, en tenant compte des changements de consommation. La consommation de bière, vin et spiritueux au cours de la vie entière des participants fut également récoltée.

4.6.3 Questions alimentaires complémentaires

Des questions semi-quantitatives, surnommées questions complémentaires, portaient sur les habitudes alimentaires et sur la préparation des aliments. Une de ces questions portait sur la

cuisson du bœuf (saignant, médium saignant, médium, bien cuit ou très bien cuit). Également, pour la consommation de viande, les participants devaient répondre à quelle fréquence la viande cuite au barbecue ou à la poêle était consommée un peu noircie. Une question portait sur la consommation de gras du bœuf et de gras du porc. Ensuite, les participants devaient indiquer s'ils mangeaient ou non la peau de la volaille. Ils devaient rapporter la grosseur habituelle des portions de viande consommées. Il y avait une question sur le type de gras utilisé habituellement pour la cuisson. Une autre question portait sur le type de céréales que les participants mangeaient le plus souvent. Finalement, la dernière question était le type de lait (écrémé ou non) consommé lorsqu'ils en buvaient.

4.6.4 Changements dans la consommation alimentaire dans les derniers 20 ans

Des questions additionnelles portaient sur la consommation de 10 groupes d'aliments 20 ans avant la date du diagnostic ou de l'entrevue en comparaison avec la consommation 2 ans plus tôt. Les participants devaient répondre selon les choix suivants : plus, moins, pas de changement ou ne sais pas, pour les 10 groupes d'aliments suivants: fruits, légumes, viandes rouges, autres viandes, produits céréaliers, produits laitiers, graisses (ex : beurre, huile), sucreries et desserts, alcool, et café et thé.

4.7 Recodage des données alimentaires

Une fois les questionnaires remplis à la main par les intervieweurs, ils devaient être entrés à l'ordinateur. En ce qui a trait au QFA, la fréquence de consommation de portions usuelles par jour, par semaine ou par mois était entrée directement selon les réponses manuscrites. Par la suite, la consommation de portions usuelles par semaine était calculée.

Les 63 éléments du QFA étaient aussi classés selon les 10 groupes d'aliments de la question portant sur la consommation alimentaire dans les derniers 20 ans et la consommation de portions usuelles. Une consommation plus grande ou plus petite était assignée selon les niveaux consommation en 1990 tirés du rapport « La consommation alimentaire et les apports nutritionnels des adultes québécois » (Institut national de santé publique du Québec, 2009).

Le recodage en fonction de la classification NOVA consistait à classer chacun des éléments du questionnaire, en consommation de portion usuelle par semaine, dans les quatre catégories suivants selon la classification NOVA : aliments non transformés ou minimalement transformés, ingrédients culinaires transformés, aliments transformés et produits alimentaires ultra-transformés et les boissons (voir Tableau 1).

Tableau 1. Aliments du questionnaire de fréquence alimentaire de PROtEuS classés selon la classification NOVA¹

Groupe d'aliments NOVA 1: aliments non transformés ou minimalement transformés	
Exemples d'aliments selon NOVA	Fruits et légumes frais, fines herbes, légumineuses, viande, volaille, poisson, œuf, lait pasteurisé, gruau, thé, café
Aliments du QFA de PROtEuS	Banane, pomme, orange, pêche, abricot, cantaloup, melon d'eau, baies, pomme de terre, patate sucrée, brocoli, carotte, épinard, chou, chou-fleur, laitue, tomate, poivron rouge, bœuf, porc, poulet, veau, agneau, foie, poisson, œuf, riz, gruau, lait, crème, thé, café
Groupe d'aliments NOVA 2: ingrédients culinaires transformés	
Exemples d'aliments selon NOVA	Sel, sucre, sirop d'érable, huiles végétales, beurre
Aliments du QFA de PROtEuS	Beurre
Groupe d'aliments NOVA 3: aliments transformés	
Exemples d'aliments selon NOVA	Fromage, fruits dans le sirop, bière, cidre, vin
Aliments du QFA de PROtEuS	Soupe aux tomates, soupe aux légumes, tofu, viandes cuites au BBQ, spaghetti, fromage, noix, bière, vin
Groupe d'aliments NOVA 4: aliments ultra-transformés et boissons	
Exemples d'aliments selon NOVA	Céréale à déjeuner, boisson gazeuse, spiritueux, yogourt aux fruits, crème glacée, chocolat, bonbon, plat de pâtes, saucisses, pâtisserie, gâteau, pâte précuite
Aliments du QFA de PROtEuS	Céréale à déjeuner, pommes de terre frites, ketchup, salsa, vinaigrette à salada, mayonnaise, hot dog, macaroni au fromage, pain blanc, pain brun, jus, boisson gazeuse noire, autres boissons gazeuses, margarine, aliments frits, chocolat, yogourt, crème glacée

¹ Monteiro, C.A.; Cannon, G.; Levy, R.B.; Moubarac, J.-C.; Jaime, P.; Martins, A.P.; Canella, D.; Louzada, M.L.; Parra, D.; ; with Ricardo, C., et al. NOVA. The star shines bright. [Food classification.Public health]. World Nutrition 2016, 7, 28-38

4.8 Autres variables collectées

Les caractéristiques sociodémographiques couvraient, entre autres, l'âge, l'appartenance ethnique ou culturelle des ancêtres du participant et le niveau de scolarité le plus élevé complété. En ce qui a trait aux caractéristiques corporelles, le poids en kilogrammes ou en livres ainsi que la taille en centimètres ou en pouces étaient auto-rapportés. Une section portait sur l'histoire familiale de cancer, notamment le cancer de la prostate. Également, une section portait sur l'histoire du dépistage du cancer de la prostate et une autre, sur l'histoire de cancer de la prostate. L'histoire de cancer de la prostate était vérifiée à partir du rapport de pathologie et le score de Gleason y était obtenu. Finalement, une section portait sur le niveau d'activité physique dans les loisirs, à la maison et au travail.

4.9 Analyses statistiques

4.9.1 Variable issue

L'issue étudiée dans les objectifs 2 et 3 est le cancer de la prostate primaire incident (oui/non). Ainsi, la variable dépendante pour la régression logistique non conditionnelle est la variable binaire catégorisée soit comme étant un cas de cancer de la prostate ou un témoin. L'identification de la variable dépendante a été confirmée pour tous les cas de cancer de la prostate en vérifiant le rapport de pathologie à la biopsie diagnostique, qui rapportait le score de Gleason. Ainsi, deux autres variables issues furent créées, c.-à-d., un cancer de la prostate non agressif et agressif. Un score de Gleason final inférieur ou égal à 7 avec un score primaire de 3 et un score secondaire de 4 (3+4) est considéré comme non agressif ou encore de bas grade ou localisé alors qu'un score égal à 7 avec un score primaire de 4 et un score secondaire de 3 (4+3) est considéré comme agressif ou encore de haut grade ou non-localisé (Chan et al.,

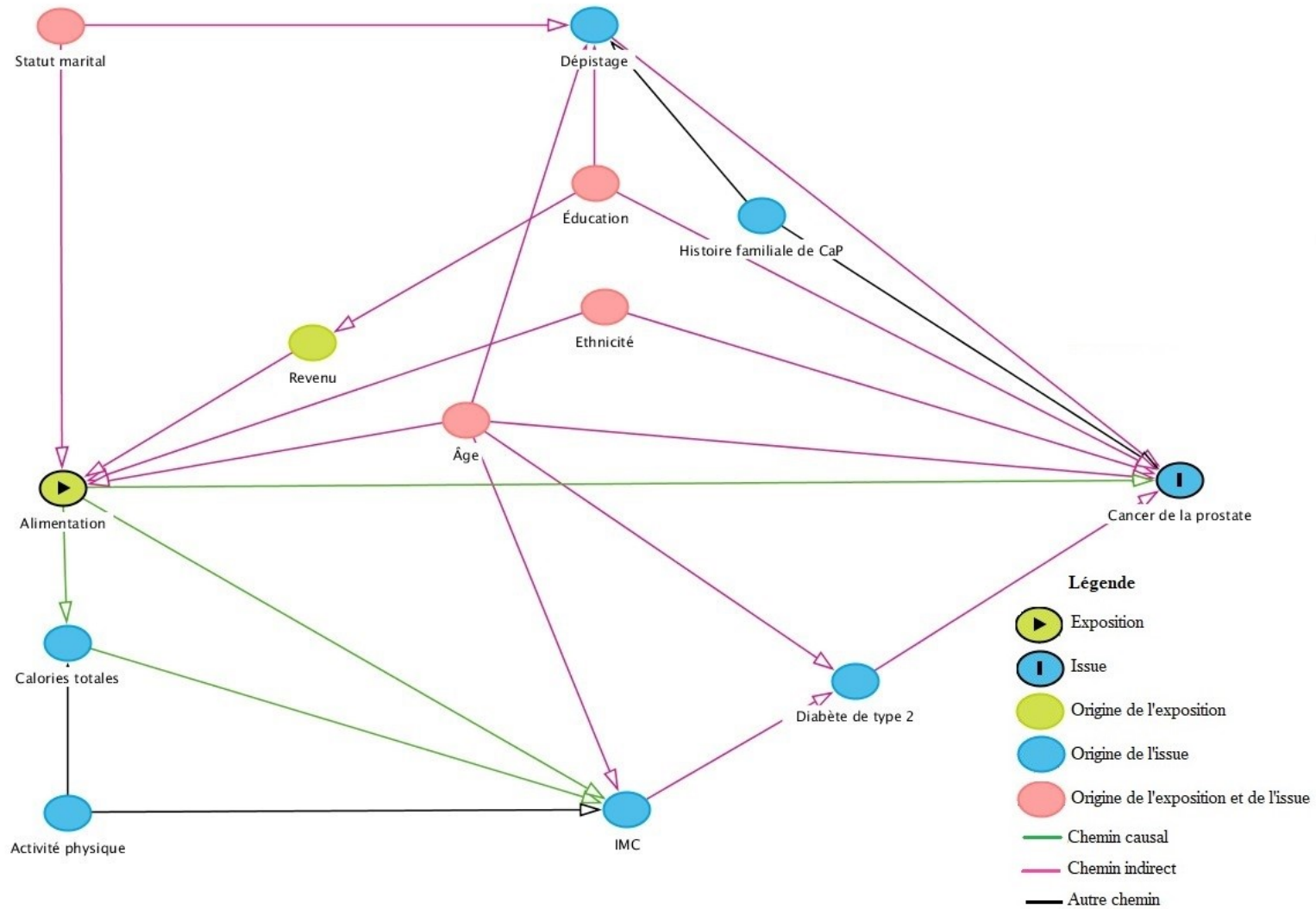
2000). Il est en effet soupçonné que l'étiologie des cancers non agressifs ne serait pas la même que celle des cancers agressifs et il est indiqué de les étudier séparément lors de l'identification des facteurs de risque (VanderWeele et al., 2014).

4.9.2 Covariables

Les covariables incluses dans les modèles de régression logistique non conditionnelle furent sélectionnées selon le modèle de graphique acyclique dirigé de la Figure 4. Ainsi, les covariables âge, éducation, ethnicité, histoire familiale de cancer de la prostate et dépistage sont les variables associées à l'alimentation et au cancer de la prostate qui constituent l'effet total ou encore le modèle minimalement ajusté. L'effet direct ou encore le modèle le plus ajusté comprend les mêmes variables que le modèle minimalement ajusté en plus des variables suivantes : l'indice de masse corporelle (IMC) et diabète de type 2. La variable âge est une variable continue de l'âge au moment de l'entrevue pour les témoins ou au moment du diagnostic pour les cas. Des analyses ont été effectuées afin de vérifier la linéarité de l'âge par rapport au risque de cancer de la prostate et cette condition était rencontrée. La variable ethnicité est une variable à sept catégories: origine française, autre origine européenne, asiatique, sub-saharienne, du Moyen-Orient, latino et autre. Le niveau d'éducation est une variable à quatre catégories : Université, Cégep, École secondaire, École primaire. La variable dépistage correspond au nombre d'années depuis le dernier dépistage par APS et/ou par toucher rectal. La variable activité physique est l'activité physique résidentielle, au travail et dans les loisirs auto-rapportée des participants dans les catégories suivantes : pas très actif, moyennement actif et très actif. L'IMC est une variable continue variant de moins de 18,5

kg/m² (16,5), qui signifie en-dessous du poids santé, à plus de 40 kg/m² (53,8) qui signifie une obésité morbide.

Figure 4. Graphique acyclique dirigé de la relation entre l'alimentation et le cancer de la prostate



Dans la Figure 4, l'effet total est présenté en rose et correspond au modèle minimalement ajusté. Selon le graphique acyclique dirigé, il existe plusieurs modèles réduits et le modèle minimalement ajusté sélectionné pour les analyses inclut les variables suivantes : âge, éducation, ethnicité, histoire familiale de cancer de la prostate et le dépistage du cancer de la prostate. L'effet direct de l'association entre l'alimentation et le cancer de la prostate est présenté en vert et correspond au modèle le plus ajusté. Selon le graphique acyclique dirigé, il existe plusieurs modèles plus ajustés et le modèle le plus ajusté sélectionné inclut les variables suivantes : âge, éducation, ethnicité, histoire familiale de cancer de la prostate, dépistage du cancer de la prostate, IMC et diabète de type 2.

Les covariables suivantes furent testées dans des modèles de régression logistique préliminaires, mais ne furent pas retenues selon le graphique acyclique dirigé : nombre de calories totales, utilisation de vitamines, revenu familial et tabagisme. En effet, les RC obtenus étaient sensiblement les mêmes. Également, le critère d'information d'Akaike était sensiblement le même avec ou sans la variable calories totales. Afin d'éviter un sur-ajustement des modèles, la variable calories totales a donc été exclues des modèles de régression logistique.

Finalement, les variables sur le dépistage ont été utilisées lors d'analyses de sensibilité. Elles permettaient d'exclure les participants non soumis à un dépistage récent (derniers deux ans) afin d'évaluer l'impact potentiel sur les associations de l'inclusion de cas latents non diagnostiqués parmi les témoins.

4.9.3 Analyses statistiques pour l'objectif 1

D'abord, voici un rappel de l'objectif 1 : identifier les profils alimentaires des témoins francophones de l'étude PROtEuS et décrire comment ces profils alimentaires sont liés avec les caractéristiques sociodémographiques et du mode de vie. Pour ce faire, des analyses en composantes principales furent réalisées avec une matrice de covariance de 72 variables soit les 63 éléments du QFA, trois questions alimentaires complémentaires et la consommation de café, thé noir, thé vert, bière, vin et spiritueux afin d'obtenir les différents profils alimentaires parmi les témoins francophones seulement (Figure 5). Pour la consommation de café, thé noir, thé vert, bière, vin et spiritueux, la période de deux ans avant la date du diagnostic ou deux ans avant l'entrevue fut sélectionnée afin de correspondre à la période couverte par le questionnaire de fréquence alimentaire afin d'assurer une cohérence avec les 63 éléments du QFA. Afin de réaliser les analyses en composantes principales, les 63 éléments du QFA rapportées en fréquence de consommation usuelle par jour, par semaine ou par mois furent convertis en fréquence de consommation usuelle par semaine. Pour les fruits, il fallait également tenir compte du nombre de mois durant lequel les fruits étaient consommés afin de tenir compte des variations saisonnières. En ce qui a trait aux trois questions alimentaires complémentaires, une valeur de zéro était attribuée lorsque la réponse était *jamaïs*, une valeur de 25% était attribuée lorsque la réponse était *parfois* et une valeur de 75% était attribuée lorsque la réponse était *souvent*. La valeur attribuée se basait sur les connaissances de l'équipe de recherche et elle était multipliée à la fréquence de consommation usuelle par semaine des éléments du QFA pertinents de la section viandes et volailles. Finalement, pour la consommation de café, thé noir et thé vert, les variables étaient collectées en nombre de tasses (8 onces/250 ml) par jour, par semaine ou par mois au cours de l'histoire de vie des

participants. Pour la consommation de bière, vin et spiritueux, les variables étaient collectées en nombre de bières (12 onces/375 ml), nombre de verres de vin (4 onces/125 ml) et en nombre de verres de spiritueux (1,5 onces/45ml) par jour, par semaine ou par mois au cours de l'histoire de vie des participants. Par la suite, la consommation par jour et par mois furent converties en consommation par semaine.

Les conditions d'application suivantes furent réalisées afin de s'assurer de la pertinence de l'analyse en composantes principales: le test de sphéricité de Bartlett, le calcul du déterminant de corrélation de la matrice et la mesure d'adéquation de Kaiser-Meyer-Olkin (Norman et Streiner, 2008). Le choix du nombre de profils alimentaires dépendait du critère de Kaiser, du test d'accumulation de variance de Catell, et de l'interprétation des composantes (Kaiser et Rice, 1974; Norman et Streiner, 2008). Preacher et MacCallum (2003) proposent que si un chercheur ne sait pas clairement comment des dimensions sont reliées entre elles, il n'est pas légitime d'assumer qu'elles sont indépendantes. Ainsi, il est toujours préférable d'examiner la solution oblique et de vérifier s'il y a une corrélation entre les dimensions extraites. Ainsi, une rotation oblique fut effectuée. Comme il n'y avait pas de corrélation, les profils alimentaires finaux furent obtenus suite à une rotation orthogonale. L'attribution des différents noms des profils alimentaires est une étape subjective et se basait sur la composition des aliments dans chacun des profils alimentaires.

Une fois les profils alimentaires identifiés, des régressions linéaires furent réalisées afin de comparer la distribution des variables sociodémographiques et du mode de vie parmi les profils alimentaires obtenus précédemment.

4.9.4 Analyses statistiques pour l'objectif 2

Le deuxième objectif est l'estimation de l'association entre les profils alimentaires identifiés parmi tous les témoins de l'étude PROtEuS et le risque de cancer de la prostate, puis selon le niveau d'agressivité du cancer de la prostate. Pour ce faire, des analyses en composantes principales furent réalisées avec une matrice de covariance de 72 variables soient les 63 éléments du QFA, trois questions alimentaires complémentaires et la consommation de café, thé noir, thé vert, bière, vin et spiritueux afin d'obtenir les différents profils alimentaires parmi tous les témoins (Figure 5). Les conditions d'application et la procédure pour identifier les profils alimentaires étaient les mêmes que pour l'objectif 1. En vue de réaliser des modèles de régression logistique, les profils alimentaires des participants ont été convertis en score. Pour ce faire, la commande PROC SCORE dans SAS fut utilisée. Il s'agit des scores de régression obtenus en multipliant les variables centrées réduites par le coefficient de score de la régression des moindres carrées.

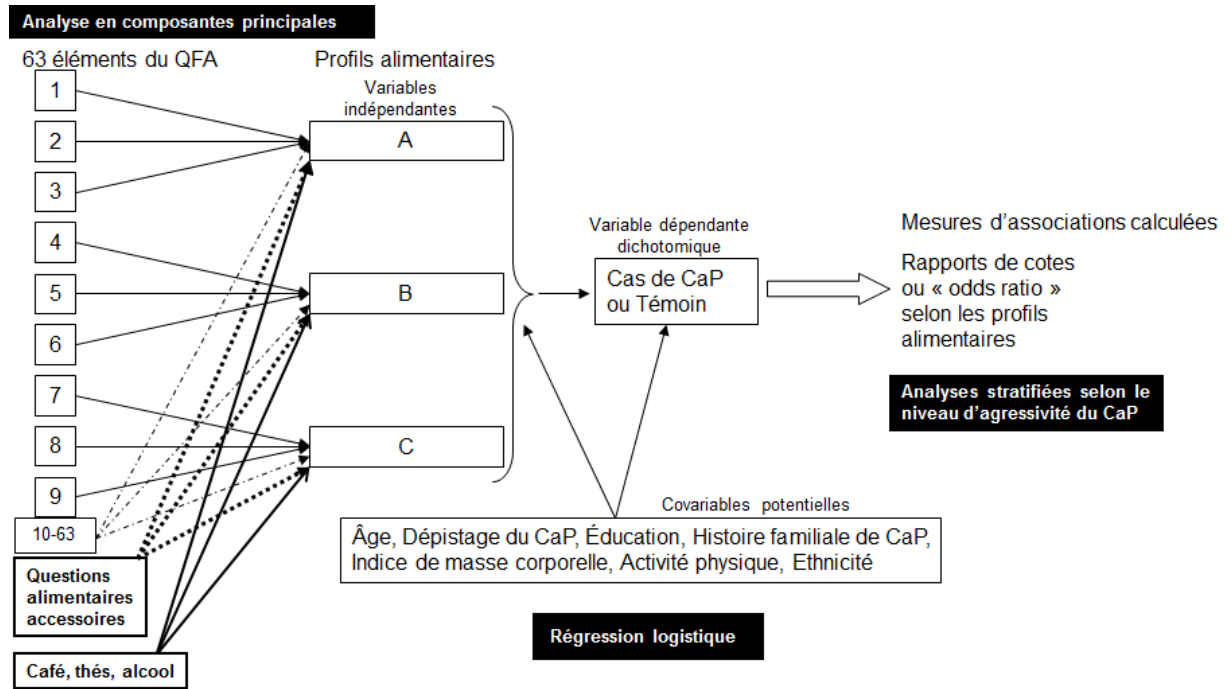
Par la suite, une analyse des covariables à inclure dans les modèles de régression logistique non conditionnelle a été effectuée en utilisant des graphiques acycliques dirigés (voir Figure 4) (Textor et al., 2011). Finalement, des régressions logistiques non conditionnelles ont été effectuées afin d'estimer l'association entre les profils alimentaires et le risque de cancer de la prostate (Figure 5). Pour les analyses portant sur le niveau d'agressivité du cancer, des modèles polytomiques ont été utilisés. Le modèle minimalement ajusté incluait les variables suivantes : profils alimentaires (expositions d'intérêt), âge, éducation, origine ethnique, histoire familiale de cancer de la prostate et dépistage du cancer de la prostate. Le modèle le plus

ajusté incluait les variables mentionnées précédemment ainsi que l'IMC et le diabète de type 1.

4.9.5 Analyses statistiques pour l'objectif 3

En dernier lieu, le troisième objectif est d'évaluer l'association entre le niveau de transformation des aliments et le risque de cancer de la prostate et selon le niveau d'agressivité du cancer de la prostate. Pour ce faire, les 72 variables soit les 63 éléments du QFA, trois questions alimentaires complémentaires et la consommation de café, thé noir, thé vert, bière, vin et spiritueux ont été catégorisées selon la classification NOVA (voir Tableau 1). Un score de consommation pour chacun des groupes 1, 3 et 4 a été calculé. Cela a été fait en additionnant la fréquence hebdomadaire d'utilisation des aliments dans le QFA correspondant à un groupe donné, puis en divisant par la fréquence d'utilisation de tous les aliments du QFA consommés par semaine. Les scores ont été classés en quartiles en fonction des distributions parmi les témoins. Compte tenu qu'il y avait un seul aliment (beurre) du groupe 2 documenté dans le QFA, il ne fut pas possible de faire des analyses pour ce groupe. Les variables ont été traitées comme continues après confirmation de la linéarité des logits, ou catégorielles autrement. Finalement, des modèles de régression logistique non conditionnelle ont été réalisés pour estimer l'association entre les aliments selon la classification NOVA et le cancer de la prostate. Le modèle minimalement ajusté établi selon la Figure 4 incluait les variables suivantes : niveau de transformation des aliments (expositions d'intérêt), âge, éducation, origine ethnique, histoire familiale de cancer de la prostate et dépistage du cancer de la prostate. Le modèle le plus ajusté incluait les variables mentionnées précédemment ainsi que l'IMC et le diabète de type 2.

Figure 5. Schéma d'analyses statistiques effectuées



Chapitre 5. Résultats

*«Ce n'est pas dans la science qu'est le bonheur, mais dans l'acquisition de la science.»
Edgar Allan Poe*

Voici le sommaire des résultats obtenus pour les trois objectifs de la thèse. Ces résultats sont exposés en détail dans les articles présentés plus loin.

Dans l'article 1, trois profils alimentaires ont été identifiés chez les témoins francophones de l'étude PROtEuS : un profil alimentaire Santé, un profil alimentaire Occidental - modifié Salé et un profil alimentaire Occidental - modifié Sucré. Ces profils alimentaires étaient associés à plusieurs variables sociodémographiques et du mode vie. Ainsi, le profil alimentaire Santé était associé à un niveau plus élevé de revenu et d'éducation, à de l'activité physique à un niveau modéré et à un plus faible niveau de tabagisme. Le profil alimentaire Occidental - modifié Salé était associé avec une origine ethnique française, autre européenne et latine. Ce profil était également associé au fait d'être marié ou d'avoir un conjoint de fait. Finalement, l'âge était inversement associé à ce profil. Le profil alimentaire Occidental-modifié Sucré était plus commun chez les hommes d'origine française et les consommateurs de suppléments de vitamines et de minéraux.

Dans le deuxième article, des analyses en composantes principales basées sur l'ensemble des témoins de l'étude PROtEuS ont été menées afin d'identifier les profils alimentaires. Ces derniers ont ensuite été mis en lien avec le risque de cancer de la prostate. Trois profils alimentaires ont été obtenus : un profil alimentaire Santé, un profil alimentaire Occidental - Salé et Alcool et un profil alimentaire Occidental - Sucré et Boissons. Les analyses ont suggéré un effet protecteur du profil alimentaire Santé contre le cancer de la prostate (RC=

0,76 [IC 95% = 0,61-0,93], quartile le plus élevé vs quartile le plus faible) et l'association était plus prononcée chez les cancers de la prostate agressifs (RC= 0,66 [IC 95% = 0,49-0,89], quartile le plus élevé vs le plus faible). Le profil alimentaire Occidental - Sucré et Boissons a été observé pour une première fois comme augmentant le risque de cancer de la prostate (RC= 1,35 [IC 95% =1,10-1,66] quartile le plus élevé vs le plus faible). Le profil alimentaire Occidental - Salé et Alcool n'était pas associé au risque de cancer de la prostate (RC= 0,92 [IC 95% =0,74-1,13] quartile le plus élevé vs le plus faible).

Finalement, l'article 3 présentait la relation entre le niveau de transformation des aliments selon la classification NOVA et le risque de cancer de la prostate. La consommation d'aliments minimalement transformés était associée à une réduction du risque de cancer de la prostate (RC= 0,85 [IC 95% =0,69-1,05], quartile le plus élevé vs le plus faible) et les aliments transformés étaient associés à une augmentation du risque de cancer de la prostate (RC= 1,32 [IC 95% =1,07-1,62] quartile le plus élevé vs le plus faible). Finalement, les produits alimentaires ultra-transformés et les boissons n'étaient pas associés au risque de cancer de la prostate.

5.1 Article 1. Dietary patterns among French-speaking men residing in Montreal, Canada

Article publié dans *Preventive Medicine Reports*, (2019), vol 13, p.205-213

Karine Trudeau^{a,b}, Marie-Claude Rousseau^{a,b,c}, Ilona Csizmadi^d, Marie-Élise Parent^{a,b,c *}

^a Epidemiology and Biostatistics Unit, INRS-Institut Armand-Frappier, Institut national de la recherche scientifique, University of Quebec, 531 Boul. des Prairies, Laval, QC, H7V 1B7, Canada

^b School of Public Health, Departement of Social and Preventive Medicine, University of Montreal, 7101 avenue du Parc, Montreal, QC, H3N 1X9, Canada

^c University of Montreal Hospital Research Centre, 900 Saint-Denis, Tour Viger, Pavillon R, Montreal, QC, H2X 0A9, Canada

^d Department of Surgery, Cedars-Sinai Medical Center, 8700 Beverly Blvd, Los Angeles, CA, 90048, USA

*Corresponding author at: Epidemiology and Biostatistics Unit, INRS-Institut Armand-Frappier, University of Quebec, 531 Boul. des Prairies, Laval, Quebec, H7V 1B7, Canada

5.1.1 Contribution des auteurs

Karine Trudeau a réalisé le traitement et l'analyse des données, l'interprétation des résultats et la rédaction du manuscrit. Marie-Élise Parent a créé et dirigé l'étude PROtEuS. Marie-Élise Parent, Marie-Claude Rousseau et Ilona Csizmadi ont participé à l'interprétation des données et à la rédaction du manuscrit.

5.1.2 Abstract

The purpose of this study was to describe dietary patterns among 1636 French-speaking men residing in Montreal, Canada and to assess sociodemographic and lifestyle characteristics of men adhering to the dietary patterns identified. Participants were population controls from the Prostate Cancer and Environment Study, a case-control study conducted between 2006 and 2011 in Montreal. Information on diet was collected using a food frequency questionnaire, and principal component analysis, a data-driven method and a posteriori method, was used to identify dietary patterns. Three dietary patterns were identified; Healthy, Modified Western – Salty and Modified Western - Sweet patterns accounted for 7,0%, 5,4%, and 3,2% of the variance, respectively. The Healthy pattern was characterized by consumption of fruits, vegetables, vegetable soup, chicken, fish and seafood, cheese, rice, yogurt, and wine. The Modified Western – Salty pattern included high loadings for beef, pork, chicken, hot-dogs or sausages, cold cuts, bacon, barbecue cooking, potatoes, pasta with tomato sauce, pizza, pastries, dark carbonated soft drinks, ice cream, and white bread. The third pattern, labelled as Modified Western - Sweet, had high loadings of cookies, muffins, pastries, ice cream, fruits and vegetables. In multivariate analyses, the Healthy pattern was positively associated with higher income, education, moderate recreational physical activity and less heavy smoking. The Modified Western – Salty pattern was positively associated with French, other European, and Latino ancestries, and with married and common-law relationships. Finally, the Modified Western – Sweet pattern was more common among men of French ancestry and users of vitamin/mineral supplements.

5.1.3 Introduction

Knowledge of food consumption practices at the population level is essential for drawing comparisons across populations and for monitoring changes over time in a population. It is also necessary to enhance the understanding of the relation between dietary habits and chronic disease risk, which can inform public health recommendations. In industrialized countries, national nutritional surveys are often implemented to achieve the aforementioned population health objectives. In Canada, only two major national nutritional surveys have been conducted: the Nutrition Canada Survey in 1971-1972 (National Health and Welfare, 1977) and the Canadian Community Health Survey, Nutrition Focus in 2004 (Health Canada, 2006). In addition, a few regional provinces-wide surveys, such as the Quebec Nutrition Survey conducted in 1990, have also been carried out, dating back more than 25 years (Santé Québec, 1995).

Settled by the French in the 17th century, the province of Quebec harbors a distinctive North American population. Montreal, its most populated agglomeration, is the fourth largest French-speaking city in the world after Paris, Kinshasa and Abidjan. This population shares a number of unique cultural traditions, customs, and lifestyle habits such as Quebec's traditional cuisine (Charbonneau, 2000). This high-energy cuisine includes considerable amounts of meat and potatoes (Benoit and Bourassa, 1991). Moreover, as they descend from a limited number of founders, its constituents present a relatively homogeneous genetic background (Bherer et al., 2011, Roy-Gagnon et al., 2011). Because of these characteristics, French-speaking Montrealers represent an interesting population to study the role of diet in disease development. Furthermore, in the province of Quebec, men report poorer lifestyle habits than

women, particularly in terms of alcohol consumption, cigarette use and diet (Tremblay, 2013), making these an important target for primary prevention.

In recent years, there has been a growing interest in the analysis of dietary patterns in relation to disease development (Hodge and Bassett, 2016). A dietary pattern is defined as a set of foods and nutrients that represents the complex nature of dietary intakes in a population of interest. Foods and nutrients are often correlated with each other and can interact in ways that make it difficult to determine their individual health effects. As a result, interest has developed in the study of dietary patterns as a means of mitigating the challenges in the study of diet and health (Jacobs et al., 2009). The overall impact of dietary patterns may also be more substantial and feasible to detect than single foods and nutrients in isolation. Importantly, dietary patterns may be more amenable to health promotion and chronic disease prevention since they are more closely aligned with overall dietary habits that may be more easily translated into public health recommendations (Hu, 2002, Newby and Tucker, 2004).

Although there are a few studies on dietary patterns in general adults in Quebec (Beaudry et al., 1998, Gougeon et al., 2015, Alles et al., 2016), none focused on men alone. Thus, we elected to use principal component analysis (PCA), an a posteriori or data-driven method (Gu and Scarmeas, 2011, Alles et al., 2012). A Healthy pattern emerged as the most common dietary pattern in studies published between 1981 and 2017 of Caucasian men from all over the world (Hu et al., 2000, van Dam et al., 2002, Perrin et al., 2005, Wu et al., 2006, McNaughton et al., 2007, Varraso et al., 2007, Campbell et al., 2008, Lau et al., 2008, Chan et al., 2013, Bai et al., 2015, Arabshahi et al., 2016, Ax et al., 2016). Also, distinctive dietary patterns could potentially be identified because this population's cuisine draws elements from

both French and American influences. Given their common ancestry and greater homogeneity in genetic background, Canadians of French descent are of particular interest for health research (Zhou et al., 2016, Carbonneau et al., 2018, Paquette et al., 2018). Better knowledge of dietary patterns can inform future health studies in this population, as diet often needs to be considered as a main factor or as a covariate as part of analyses.

The objectives of this study were: 1) to identify dietary patterns among French-speaking adult men from Montreal, Canada and; 2) to assess the sociodemographic and lifestyle characteristics of men adhering to the dietary patterns identified.

5.1.4 Methods

5.1.4.1 Study population

This analysis is set among controls within PROtEuS (Prostate Cancer & Environment Study), a population-based case-control study which aims at identifying risk factors for prostate cancer. The design of this study, conducted in Montreal, was described previously (Blanc-Lapierre et al., 2015). Briefly, incident cases of prostate cancer were ascertained in 2005-2009 across the seven largest French-language hospitals in Montreal. Concurrently, a population control series was constituted by randomly sampling French speaking men residing in Montreal from the provincial permanent electoral list, and frequency-matching them to prostate cancer cases by age (± 5 years). Eligible controls had no history of prostate cancer. In all, 1919 cases and 1991 controls aged 39-75 years were recruited; participation rates were 79% for cases and 56% for controls. Reasons for non-participation were refusal (86%), unable to trace (11%), death with no proxy respondent available (1%), language barrier (1%) and too sick to participate (1%) among controls.

The present analysis was restricted to the 1636 controls (82% of participating controls) that chose to have their interviews conducted in French.

5.1.4.2 Data collection

Between 2006 and 2011, face-to-face interviews were conducted to collect information on sociodemographic, lifestyle and environmental factors. Dietary information was obtained by means of a 63-item food frequency questionnaire (FFQ). The FFQ was based on a validated instrument developed by the Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group, with minor modifications to reflect the specificity of the study population (Pan et al., 2004). Subjects were asked about their consumption of food at home, at work and restaurants, two years prior to the interview. Food intake was recorded in terms of the frequency of use per day, week or month of commonly used portions. Given seasonal variations in consumption, participants were asked how many months per year they ate various fruits. Complementary questions on the consumption of fat from meat, skin of poultry and cooking methods were also included. Data on lifelong use of coffee, black tea, green tea, beer, wine and spirits were collected and the consumption level two years before the interview was used for analysis. The study was approved by the ethics boards of all participating institutions (Supplementary material Table 1) and subjects provided written informed consent.

5.1.4.3 Statistical analysis

Our main analysis was conducted on the entire sample of French-speaking controls. In order to identify dietary patterns, PCA was performed on the correlation matrix of the weekly intake of the 72 following variables: the 63 items from the FFQ, coffee, black tea, green tea, beer, wine and spirits consumption, and the three complementary questions. Dietary variables were log

transformed because of skewed distributions. Bartlett's test of sphericity and the Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy (MSA) were used to verify the appropriateness of the PCA. The correlation matrix determinant was used to confirm the absence of an identity or singular matrix (Norman and Streiner, 2008). The principal axis method was used to extract the components, followed by a varimax (orthogonal) rotation. To ensure that the components were independent, an oblique rotation was performed. A component was retained when it met the following criteria: eigenvalue $>2,0$, identification of a breaking point in the scree plot and factor interpretability (Norman and Streiner, 2008).

Variables were considered to load on a component if they had an absolute factor loading $\geq 0,2$ (Norman and Streiner, 2008). Dietary patterns were labelled according to the variables loaded on a retained component. As an additional assessment of the robustness of the dietary patterns identified, we re-ran the analysis by randomly placing subjects into one of two equal sized groups, or split-samples, and a sensitivity analysis was performed on French-speaking men who were explicitly of French descent. The factor score for each dietary pattern was computed by determining the optimal regression weights, multiplying subjects' answers to the questionnaire items by these weights and summing the products. Then, each dietary pattern was categorized into quartiles based on the distribution of factor scores. Differences in sociodemographic and lifestyle characteristics between subjects adhering to the different quartiles of each dietary pattern were detected by ANOVA and the chi-square test. Associations between sociodemographic and lifestyle characteristics and dietary patterns were also examined with multivariate linear regression models. All analyses were performed using SAS (version 9,4; SAS Institute, Cary, NC.).

5.1.5 Results

5.1.5.1 Study population

Table 1 presents selected sociodemographic and lifestyle characteristics of the 1636 French-speaking male participants. Their mean age was 65 years, and most were Canadians of French descent (70%), of other European ancestry (17%) or of African descent (4%). For 23% of subjects, the educational level attained was primary school or less. About 25% of men had a yearly family income below \$CAD30 000. On average, men were overweight at the time of dietary assessment with a mean body mass index (BMI) of 27,2 kg/m² (World Health Organization, 2000), 76% had ever smoked, 47% reported their occupational physical activity level as very active, and 37% of men had used vitamin or mineral supplements. We compared study participants and non-participants using four ecological variables derived from census tract data for 2006. The percentages of subjects living in areas with a greater proportion of recent immigrants were 5% and 6%, for participants and non-participants, respectively. Corresponding values were 7% and 7% for higher unemployment rate, 19% and 20% of adults without a high school diploma, and 22% and 25% in the lowest quintile of household income, suggesting a slight trend towards higher socio-economic status among participants, a feature commonly encountered.

5.1.5.2 Dietary pattern

The correlation matrix was neither a singular nor an identity matrix, according to its determinant and to Bartlett's test of sphericity (Norman and Streiner, 2008). The global MSA was 0,83 which is meritorious according to Kaiser (Kaiser and Rice, 1974). Four variables (margarine on potatoes, vegetables or bread; butter on potatoes, vegetables or bread; skin on

poultry; and spirits) had a MSA $< 0,5$ and were not retained for subsequent analysis. After an orthogonal rotation, a three components solution emerged; results are shown in Table 2. The eigenvalues were 5,94, 4,70 and 2,55 and the variance explained by these three components was 15.6%. The three retained components were identified as distinct dietary patterns, labelled respectively as Healthy, Modified Western – Salty, and Modified Western – Sweet. The Healthy pattern was characterized by high consumption of fruits, vegetables, chicken, turkey or other poultry, veal, lamb, fish and seafood, cheese, yogurt or wine, and no consumption of white bread, donuts, cakes, pastries or pies. The Modified Western – Salty pattern included high loadings for beef, pork, chicken, hot-dogs or sausages, cold cuts, bacon, breakfast sausages, barbecue cooking, meat slightly blackened, fried or pan fried potato, not-fried potato, pasta with tomato sauce, pizza, donuts, cakes, pastries, pies, dark carbonated soft drinks, ice cream, white bread, and no consumption of brown bread. The final pattern was labelled Modified Western – Sweet, based on its high loadings of cookies, muffins, donuts, cakes, pastries, pies, oatmeal or cream of wheat, breakfast cereals, ice cream, fruits and vegetables.

Sociodemographic and lifestyle characteristics of study subjects differed according to the degree to which they aligned with the three dietary patterns identified, as shown in Table 3. When compared to men whose factor scores placed them in the lowest quartile, those in the highest quartile of the Healthy pattern were more likely to have completed college or university, to have a family income higher than \$CAD50 000, to ever have had a prostate cancer screening test, to be of African or European (other than French) ancestry, and from the Greater Middle East. Men in the highest quartile of the Modified Western – Salty pattern were more likely to be younger, to be of French descent, to have a family income higher than

\$CAD50 000, to have a higher BMI and to have ever smoked, compared to men in the lowest quartile. Finally, men in the highest quartile of the Modified Western – Sweet pattern were more likely to be of French descent and to have completed high school, as compared to men in the lowest quartile.

Associations between sociodemographic, lifestyle characteristics and dietary patterns were also examined with multivariate linear regression models, as shown in Table 4. Among all factors considered, only a few were associated with the dietary pattern scores, upon mutual adjustments. French ancestry and heavy cigarette smoking showed an inverse association with the Healthy pattern, whereas higher family income and education level, as well as being moderately active recreationally were positively associated with this pattern. Age was inversely associated with the Modified Western – Salty pattern score, whereas French, other European and Latino ancestries, heavy cigarette smoking, married and common law relationships were positively associated. Finally, French ancestry and ever use of vitamin or supplements were positively associated with the Modified Western – Sweet pattern score, whereas heavy cigarette smoking was negatively associated with it. No association was found with any of the patterns for BMI, and health-related behaviors such as occupational and residential physical activity, or prostate cancer screening.

In analyses of French-speaking men who were explicitly of French descent, results were consistent with those from the main analyses (data not shown).

5.1.6 Discussion

We aimed to identify dietary patterns in a distinctive North American population strongly influenced by a French heritage. To our knowledge, this is the first report of dietary patterns restricted to men only in Montreal, QC. Three dietary patterns were identified using PCA. The highest percentage of variance was explained by the Healthy pattern (7,0%), followed by the Modified Western – Salty pattern (5,4%) and the Modified Western – Sweet food pattern (3,2%).

In univariate analyses based on scores' quartiles, several associations emerged between sociodemographic and lifestyle characteristics, and the three dietary patterns. However, many of these disappeared in multivariate linear models. The Healthy pattern was associated with higher income and education, moderate recreational physical activity and less heavy smoking, reflecting that a higher socioeconomic status results in healthier dietary and lifestyle choices. The Modified Western – Salty pattern was associated with French, other European, and Latino ancestry, and with married and common-law relationships, who apparently resorted more often to eating highly processed foods and rapidly-prepared meals. Also, age was inversely associated with this food pattern, in accordance with previous observations that younger men in Quebec report a lower food quality (Tremblay, 2013). Finally, the Modified Western – Sweet pattern was more common among men of French ancestry and users of vitamin/mineral supplements. Men eating this unique dietary pattern had a preference for both nutritious (fruits and vegetables) and less nutritious (cookies, muffins, donuts, cakes, pastries, pies, and ice cream) sweet foods. After multivariate adjustments, no association was observed between BMI, timing and frequency of prostate cancer screening, and any of the dietary patterns. Men

adhering to a healthier dietary pattern could have been expected to have been screened more frequently and recently. Our findings probably reflect the fact that there is universal access to healthcare in Quebec, and screening was often part of yearly exams at the time of study, irrespective of subjects' characteristics.

5.1.6.1 Previous studies

Even though several studies on dietary patterns have been published since the first report by Schwerin et al. (1981) none of them addressed data-driven dietary patterns of men only in the province of Quebec. Supplementary material Table 2 presents the 22 studies on dietary patterns of Caucasian men published since 1981. It shows that two dietary patterns were identified in 9 of the 22 studies, with the two most often identified patterns being the Healthy and the Western patterns (Hu et al., 2000, van Dam et al., 2002, Perrin et al., 2005, Wu et al., 2006, McNaughton et al., 2007, Varraso et al., 2007, Campbell et al., 2008, Lau et al., 2008, Chan et al., 2013, Bai et al., 2015, Arabshahi et al., 2016, Ax et al., 2016). Five of 22 studies identified three dietary patterns (Tseng et al., 2004, Ambrosini et al., 2008, Charreire et al., 2011, Ruusunen et al., 2014, Shin et al., 2015). In all 22 studies, a Healthy pattern or a Prudent pattern or a dietary pattern rich in fruit and vegetables was identified, a pattern rich in meat was identified six times, and the Modified Western – Sweet pattern was never reported. Most Healthy or Prudent patterns included the following foods: fruits, vegetables, and fish. As it is the first time that a Healthy, Modified Western – Salty and Modified Western – Sweet patterns are identified together among Caucasian men, these findings are novel. The proportion of variance explained in our study (15,6%) is comparable to that observed in the aforementioned studies, which ranged from 10,80 to 32,84%. It is noteworthy than even in studies of French or

Canadians, the number and name of dietary patterns were different. Indeed, in studies from France, Perrin et al. (2005) identified 2 dietary patterns: Western and Prudent (total variance explained: 26,7%) and Charreire et al. (2011) identified the patterns Alcohol & meat, Healthy food and Convenience food (total variance explained: 17,6%). Among studies of Canadians, one (Walker et al., 2005) found 4 dietary patterns: Healthy living, Traditional Western, Processed, Beverages (total variance explained: 10,5%), while Campbell et al. (2008) found 2 dietary patterns: Prudent and Western (total variance explained: 8,0%). Prudent and Western dietary patterns were the most common regardless of the country (Hu et al., 2000, van Dam et al., 2002, Perrin et al., 2005, Wu et al., 2006, Varraso et al., 2007, Campbell et al., 2008, Chan et al., 2013, Bai et al., 2015). In summary, the results obtained in our study are unique, with Healthy, Modified Western – Salty and Modified Western - Sweet patterns identified, possibly resulting from the mixture between French cuisine and Western influences.

A study published by Alles et al. (2016) looked at the dietary patterns of men and women in France and in Quebec. The dietary patterns of Quebecers were derived from the Quebec Longitudinal Study on Nutrition and Successful Aging (NuAge), including 763 men and 833 women aged 67-84 years at baseline in 2003-2005. Participants were selected from a random sample of the Quebec Medicare database using stratified sampling by age and sex. Three dietary patterns were obtained by factor analysis (men and women combined): Healthy, Western and Traditional patterns. These three patterns explained 53,5% of the total variance, which is much higher than in our study. Similarly to us, they identified three dietary patterns and both studies observed a healthy pattern. The NuAge study focused on older men and women (mean age=74 years), whereas ours focused on men only (mean age= 65 years). The presence of a Western pattern and of a Traditional pattern in NuAge could be explained by the

older age of participants, who could have been adhering more closely to older customs. It is interesting to note that in both the NuAge study and ours, a higher educational level was associated with the Healthy pattern, reflecting higher intakes of fruits and vegetables, white meat and fish. Moreover, smoking was associated with the Western pattern in NuAge and with the Modified Western – Salty pattern in our study, highlighting the link between less healthy lifestyle choices and a diet of lower nutritional quality.

5.1.6.2 Methodological considerations

Our study harbors several important strengths. This is the largest nested cross-sectional study to date to identify dietary patterns among Caucasian men. Indeed, other cross-sectional analyses nested within case-control studies included between 447 controls and 1475 controls (Randall et al., 1990, Ambrosini et al., 2008, Campbell et al., 2008, Chan et al., 2013), in comparison with 1636 men in our study. Although the participation rate was relatively good (56%), self-selection of study subjects might have compromised to some extent the generalization of findings to the base population e.g. French-speaking Montreal residents. Nevertheless, comparisons of participants and non-participants in our study based on census-derived variables indicated minimal differences between the two groups, alleviating concerns for selection bias. By comparison, Xu (2016) reported a median participation rate of 63% among population controls in 100 studies published in 1991-2000 and 53% in 46 studies published in 2001-2010. The median participation rate was 67% in 216 studies among North American population controls and 66% in 156 studies with in-person data collection such as ours.

Another strength of the study is the use of PCA to derive dietary patterns. Since dietary profiles of men in Montreal have never been reported, an *a posteriori* method or data-driven was the most appropriate approach to identify potentially new patterns. Moreover, as the number of study participants was very high, it was possible to perform PCA with a large number of components, namely 72 variables. Even if a large number of variables is used, the PCA alleviates collinearity issues between variables (Norman and Streiner, 2008). PCA enables the use of continuous variables, as derived from the FFQ, which reduces misclassification.

While potentially limiting the generalizability of findings to other populations, this approach enabled us to uncover patterns not previously described (Modified Western – Salty and Modified Western – Sweet), and will provide a useful basis when studying the role of diet in this population.

Dietary patterns were derived from a validated FFQ (Pan et al., 2004) with complementary questions focusing on the consumption of fat from meat, skin of poultry, blackened and barbecued meats, consumption of coffee, green tea, black tea, beer, wine, and spirits. This comprehensive dietary evaluation contributed to an explained variance of 15.6%, which compares well to that of other studies. While the food frequency questionnaire necessarily entailed some degree of misclassification, it is a superior method to food records to assess usual food habits (Willet, 1998). Finally, it is likely that some recall errors occurred given that the focus was 2 years before the interview.

In conclusion, our study of French-speaking men in Montreal identified three distinct dietary patterns, labelled as Healthy, Modified Western – Salty, and Modified Western – Sweet.

While the former is commonly encountered in Western populations, the two others, highlighting a preference for salty foods or sweet foods, are novel. These dietary patterns have never been observed together in a study population. The next step will be to evaluate how these relate to prostate cancer risk in our study population, providing potential leads for prevention.

Funding

This work was supported financially through grants from the Canadian Cancer Society (13149,19500,19864,19865), the Cancer Research Society, the Fonds de la recherche du Québec—Santé (FRQS), the FRQS-RRSE, and the Ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation du Québec. Marie-Claude Rousseau held a New Investigator Award from the Canadian Institutes of Health Research. Marie-Elise Parent and Marie-Claude Rousseau held career awards from the FRQS. Karine Trudeau holds a doctoral training award from the FRQS.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the entire fieldwork team at INRS-Institut Armand-Frappier who were involved in the data collection of PROtEuS.

Contributions

KT conducted the analysis, interpreted the results and prepared the manuscript. MEP designed and conducted the PROtEuS study. MEP, MCR and IC contributed to the interpretation of data and to the writing of the manuscript. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

5.1.7 References

- Alles, B., Samieri, C., Feart, C., Jutand, M. A., Laurin, D., Barberger-Gateau, P. (2012) Dietary patterns: A novel approach to examine the link between nutrition and cognitive function in older individuals. *Nutr. Res. Rev.* 25(2): 207-222 <https://doi.org/10.1017/s0954422412000133>
- Alles, B., Samieri, C., Lorrain, S., Jutand, M. A., Carmichael, P. H., Shatenstein, B., Gaudreau, P., Payette, H., Laurin, D., Barberger-Gateau, P. (2016) Nutrient patterns and their food sources in older persons from France and Quebec: dietary and lifestyle characteristics. *Nutrients* 8(4): 225 <https://doi.org/10.3390/nu8040225>
- Ambrosini, G. L., Fritschi, L., de Klerk, N. H., Mackerras, D., Leavy, J. (2008) Dietary patterns identified using factor analysis and prostate cancer risk: a case control study in western Australia. *Ann. Epidemiol.* 18(5): 364-370 <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.11.010>
- Arabshahi, S., Ibiebele, T. I., Hughes, M. C., Lahmann, P. H., Williams, G. M., van der Pols, J. C. (2016) Dietary patterns and weight change: 15-year longitudinal study in Australian adults. *Eur. J. Nutr.* 56(4): 1455-1465 <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1191-3>
- Ax, E., Warensjo Lemming, E., Becker, W., Andersson, A., Lindroos, A. K., Cederholm, T., Sjogren, P., Fung, T. T. (2016) Dietary patterns in Swedish adults; results from a national dietary survey. *Br. J. Nutr.* 115(1): 95-104 <https://doi.org/10.1017/s0007114515004110>

- Bai, P. Y., Wittert, G. A., Taylor, A. W., Martin, S. A., Milne, R. W., Shi, Z. (2015) The association of socio-demographic status, lifestyle factors and dietary patterns with total urinary phthalates in Australian men. *PLoS One* 10(4): e0122140
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122140>
- Balder, H. F., Goldbohm, R. A., van den Brandt, P. A. (2005) Dietary patterns associated with male lung cancer risk in the netherlands cohort study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14(2): 483-490 <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-04-0353>
- Beaudry, M., Galibois, I., Chaumette, P. (1998) Dietary patterns of adults in quebec and their nutritional adequacy. *Can J Public Health* 89(5): 347-351
<https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s12603-014-0562-9>
- Benoit, J. (1991) *L'encyclopédie de la cuisine de Jehane Benoit*, Distribution de livres Mirabel, 753 p.
- Bherer, C., Labuda, D., Roy-Gagnon, M. H., Houde, L., Tremblay, M., Vézina, H. (2011) Admixed ancestry and stratification of Quebec regional populations. *Am. J. Phys. Anthropol.* 144(3): 432-441 <https://doi.org/10.1002/ajpa.21424>
- Blanc-Lapierre, A., Spence, A., Karakiewicz, P. I., Aprikian, A., Saad, F., Parent, M. E. (2015) Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health* 15(1): 913
<https://doi.org/10.1186/s12889-015-2260-x>
- Borges, C. A., Rinaldi, A. E., Conde, W. L., Mainardi, G. M., Behar, D., Slater, B. (2015) Dietary patterns: a literature review of the methodological characteristics of the main step of the multivariate analyzes. *Rev. Bras. Epidemiol.* 18(4): 837-857
<https://doi.org/10.1590/1980-5497201500040013>

- Bosire, C., Stampfer, M. J., Subar, A. F., Park, Y., Kirkpatrick, S. I., Chiuve, S. E., Hollenbeck, A. R., Reedy, J. (2013) Index-based dietary patterns and the risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Am. J. Epidemiol.* 177(6): 504-513 <https://doi.org/10.1093/aje/kws261>
- Campbell, P. T., Sloan, M., Kreiger, N. (2008) Dietary patterns and risk of incident gastric adenocarcinoma. *Am. J. Epidemiol.* 167(3): 295-304 <https://doi.org/10.1093/aje/kwm294>
- Carbonneau, E., Bradette-Laplante, M., Lamarche, B., Provencher, V., Begin, C., Robitaille, J., Desroches, S., Vohl, M. C., Corneau, L., Lemieux, S. (2018) Social support for healthy eating: Development and validation of a questionnaire for the french-canadian population. *Public Health Nutr* 21(13): 2360-2366 <https://doi.org/10.1017/s1368980018001209>
- Chan, J. M., Gong, Z., Holly, E. A., Bracci, P. M. (2013) Dietary patterns and risk of pancreatic cancer in a large population-based case-control study in the San Francisco bay area. *Nutr. Cancer* 65(1): 157-164 <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.725502>
- Charbonneau, H., Desjardins, B., Légaré, J., Denis, H. (2000) A population history of North America. New York, Cambridge University Press, 736 p.
- Charreire, H., Kesse-Guyot, E., Bertrais, S., Simon, C., Chaix, B., Weber, C., Touvier, M., Galan, P., Hercberg, S., Oppert, J. M. (2011) Associations between dietary patterns, physical activity (leisure-time and occupational) and television viewing in middle-aged French adults. *Br. J. Nutr.* 105(6): 902-910 <https://doi.org/10.1017/s000711451000440x>

- DiBello, J. R., Kraft, P., McGarvey, S. T., Goldberg, R., Campos, H., Baylin, A. (2008) Comparison of 3 methods for identifying dietary patterns associated with risk of disease. *Am. J. Epidemiol.* 168(12): 1433-1443 <https://doi.org/10.1093/aje/kwn274>
- Garriguet, D. (2008) Under-reporting of energy intake in the Canadian community health survey. *Health Rep.* 19(4): 37-45
- Gougeon, L., Payette, H., Morais, J., Gaudreau, P., Shatenstein, B., Gray-Donald, K. (2015) Dietary patterns and incidence of depression in a cohort of community-dwelling older Canadians. *J Nutr Health Aging* 19(4): 431-436 <https://doi.org/10.1007/s12603-014-0562-9>
- Guenther, P. M., Kirkpatrick, S. I., Reedy, J., Krebs-Smith, S. M., Buckman, D. W., Dodd, K. W., Casavale, K. O., Carroll, R. J. (2014) The Healthy Eating Index-2010 is a valid and reliable measure of diet quality according to the 2010 dietary guidelines for Americans. *J. Nutr.* 144(3): 399-407 <https://doi.org/10.3945/jn.113.183079>
- Gu, Y., Scarmeas, N. (2011) Dietary patterns in Alzheimer's disease and cognitive aging. *Curr Alzheimer Res* 8(5): 510-519 <https://doi.org/10.1017/S0954422412000133>
- Health Canada (2006). "Canadian community health survey, cycle 2.2, nutrition (2004). A guide to accessing and interpreting the data " Accessed 20 December 2016, http://hc-sc.gc.ca/fn-an/surveill/nutrition/commun/cchs_guide_esc-eng.php
- Hodge, A., Bassett, J. (2016) What can we learn from dietary pattern analysis? *Public Health Nutr.* 19(2): 191-194 <https://doi.org/10.1017/s1368980015003730>
- Hoffmann, K., Schulze, M. B., Schienkiewitz, A., Nothlings, U., Boeing, H. (2004) Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. *Am. J. Epidemiol.* 159(10): 935-944 <https://doi.org/10.1093/aje/kwh134>

- Hu, F. B. (2002) Dietary pattern analysis: A new direction in nutritional epidemiology. *Curr. Opin. Lipidol.* 13(1): 3-9
- Hu, F. B., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Ascherio, A., Spiegelman, D., Willett, W. C. (2000) Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am. J. Clin. Nutr.* 72(4): 912-921
- Jacobs, D. R., Jr., Gross, M. D., Tapsell, L. C. (2009) Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 89(5): 1543S-1548S
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.26736B>
- Kaiser, H. F., Rice, J. (1974) Little Jiffy, Mark IV. Educational and Psychological Measurement 34(1): 111-117 <https://doi.org/10.1177/001316447403400115>
- Lau, C., Glumer, C., Toft, U., Tetens, I., Carstensen, B., Jorgensen, T., Borch-Johnsen, K. (2008) Identification and reproducibility of dietary patterns in a Danish cohort: the Inter99 study. *Br. J. Nutr.* 99(5): 1089-1098
<https://doi.org/10.1017/s0007114507837494>
- McNaughton, S. A., Mishra, G. D., Stephen, A. M., Wadsworth, M. E. (2007) Dietary patterns throughout adult life are associated with body mass index, waist circumference, blood pressure, and red cell folate. *J. Nutr.* 137(1): 99-105
- Muller, D. C., Severi, G., Baglietto, L., Krishnan, K., English, D. R., Hopper, J. L., Giles, G. G. (2009) Dietary patterns and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 18: 3126-3129 <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-09-0780>
- National Center for Biotechnology Information. (1988). "Medical subject headings: Western diet." Accessed 16 June 2016,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=western+pattern>

- National Health and Welfare (1977) Food consumption patterns report. Ottawa, Ont, Canada.
- Newby, P. K., Tucker, K. L. (2004) Empirically derived eating patterns using factor or cluster analysis: a review. *Nutr. Rev.* 62(5): 177-203
- Norman, G. R., Streiner, D. L. (2008) *Biostatistics: The bare essentials*, Third Edition, B.C. Decker. 393 p.
- Pan, S. Y., Ugnat, A. M., Mao, Y., Wen, S. W., Johnson, K. C., The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group (2004) A case-control study of diet and the risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 13(9): 1521-1527
- Paquette, M., Genest, J., Baass, A. (2018) Familial hypercholesterolemia: Experience from the french-canadian population. *Curr Opin Lipidol* 29(2): 59-64
<https://doi.org/10.1097/mol.0000000000000487>
- Perrin, A. E., Dallongeville, J., Ducimetiere, P., Ruidavets, J. B., Schlienger, J. L., Arveiler, D., Simon, C. (2005) Interactions between traditional regional determinants and socio-economic status on dietary patterns in a sample of French men. *Br. J. Nutr.* 93(1): 109-114 <https://doi.org/10.1079/BJN20041280>
- Pryer, J. A., Nichols, R., Elliott, P., Thakrar, B., Brunner, E., Marmot, M. (2001) Dietary patterns among a national random sample of british adults. *J. Epidemiol. Community Health* 55(1): 29-37
- Randall, E., Marshall, J. R., Graham, S., Brasure, J. (1990) Patterns in food use and their associations with nutrient intakes. *Am. J. Clin. Nutr.* 52(4): 739-745
- Rosato, V., Edefonti, V., Bravi, F., Bosetti, C., Bertuccio, P., Talamini, R., Dal Maso, L., Montella, M., Ferraroni, M., La Vecchia, C., Decarli, A. (2014) Nutrient-based dietary

- patterns and prostate cancer risk: A case-control study from Italy. *Cancer Causes Control* 25(4): 525-532 <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0356-8>
- Roy-Gagnon, M. H., Moreau, C., Bherer, C., St-Onge, P., Sinnett, D., Laprise, C., Vezina, H., Labuda, D. (2011) Genomic and genealogical investigation of the French Canadian founder population structure. *Hum. Genet.* 129(5): 521-531 <https://doi.org/10.1007/s00439-010-0945-x>
- Ruusunen, A., Lehto, S. M., Mursu, J., Tolmunen, T., Tuomainen, T. P., Kauhanen, J., Voutilainen, S. (2014) Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. *J. Affect. Disord.* 159: 1-6 <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.01.020>
- Santé Québec,(sous la direction de Lise Bertrand) (1995) Les Québécoises et les Québécois mangent-ils mieux? Rapport de l'enquête Québécois sur la nutrition, 1990. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Montréal, QC, Canada. 297 p.
- Schwerin, H. S., Stanton, J. L., Riley, A. M., Jr., Schaefer, A. E., Leveille, G. A., Elliott, J. G., Warwick, K. M., Brett, B. E. (1981) Food eating patterns and health: a reexamination of the Ten-State and HANES I surveys. *Am. J. Clin. Nutr.* 34(4): 568-580
- Schulze, M. B., Hoffmann, K., Kroke, A., Boeing, H. (2001) Dietary patterns and their association with food and nutrient intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Br. J. Nutr.* 85(3): 363-373 <https://doi.org/10.1079/BJN2000254>

- Shin, D., Song, S., Krumhar, K., Song, W. O. (2015) Snack patterns are associated with biomarkers of glucose metabolism in US men. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 66(5): 595-602 <https://doi.org/10.3109/09637486.2015.1064873>
- Thorpe, M. G., Milte, C. M., Crawford, D.,McNaughton, S. A. (2016) A comparison of the dietary patterns derived by principal component analysis and cluster analysis in older australians. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act* 13: 30 <https://doi.org/10.1186/s12966-016-0353-2>
- Tremblay, G. (2013) Perceptions des hommes québécois de leurs besoins psychosociaux et de santé.
- Tseng, M., Breslow, R. A., DeVellis, R. F., Ziegler, R. G. (2004) Dietary patterns and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiological Follow-up Study cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 13(1): 71-77 <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-03-0076>
- van Dam, R. M., Rimm, E. B., Willett, W. C., Stampfer, M. J., Hu, F. B. (2002) Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. Men. *Ann. Intern. Med.* 136(3): 201-209 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-3-200202050-00008>
- Varraso, R., Fung, T. T., Hu, F. B., Willett, W., Camargo, C. A. (2007) Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US men. *Thorax* 62(9): 786-791 <https://doi.org/10.1136/thx.2006.074534>
- Walker, M., Aronson, K. J., King, W., Wilson, J. W., Fan, W., Heaton, J. P., MacNeily, A., Nickel, J. C.,Morales, A. (2005) Dietary patterns and risk of prostate cancer in Ontario, Canada. *Int. J. Cancer* 116(4): 592-598 <https://doi.org/10.1002/ijc.21112>
- Willet, W. (1998) *Nutritional epidemiology* 2nd edition. New York, Oxford University Press.

- World Health Organization (2000) Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 894: i-xii, 1-253
- Wu, K., Hu, F. B., Willett, W. C., Giovannucci, E. (2006) Dietary patterns and risk of prostate cancer in U.S. Men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15(1): 167-171
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0100>
- Xu, M. (2016) Subject response rates in case-control studies of cancer : Time trends, study design determinants, and quality of reporting, [Montréal]: Université de Montréal.
- Zhou, S., Ambalavanan, A., Rochefort, D., Xie, P., Bourassa, C. V., Hince, P., Dionne-Laporte, A., Spiegelman, D., Gan-Or, Z., Mirarchi, C., Zaharieva, V., Dupre, N., Kobayashi, H., Hitomi, T., Harada, K., Koizumi, A., Xiong, L., Dion, P. A., Rouleau, G. A. (2016) Rnf213 is associated with intracranial aneurysms in the french-canadian population. *Am J Hum Genet* 99(5): 1072-1085
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.09.001>

5.1.8 Tables

Table 1. Selected sociodemographic and lifestyle characteristics of French-speaking male subjects, Montreal, Canada, 2006-2011

Characteristics	Subjects (n=1636)	
Age in years, mean (SD)	64,8	(6,9)
Ancestry, n (%)		
Sub-Saharan	68	(4,2)
Asian	21	(1,3)
French	1147	(70,1)
Other European	285	(17,4)
Greater Middle East	70	(4,3)
Latino	30	(1,8)
Other	15	(0,8)
Household income in \$ CAD, n (%)		
< 20,000	196	(12,0)
20 000-29 999	208	(12,7)
30 000-49 999	389	(23,8)
50 000-79 999	351	(21,5)
>80,000	344	(21,0)
Unknown	148	(9,1)
Education, n (%)		
Primary school of less	377	(23,0)
High school	491	(30,0)
College	302	(18,5)
University	465	(28,4)
BMI in kg/m², mean (SD)	27.2	(4,4)
Ever smoked, n (%)		
No	397	(24,3)
Yes	1239	(75,7)
Physical activity, recreational, n (%)		
Not very active	537	(32,8)
Moderately active	767	(46,9)
Very active	331	(20,2)
Physical activity, occupational, n (%)		
Not very active	331	(20,2)
Moderately active	530	(32,4)
Very active	775	(47,4)

Physical activity, residential, n (%)		
Not very active	457	(27,9)
Moderately active	839	(51,3)
Very active	340	(20,8)
Last prostate screening test^a, n (%)		
≤2 years before the interview	1242	(75,9)
2-5 years ago	125	(7,6)
≥ 5 years ago	63	(3,9)
Had screening but do not know when	25	(1,5)
Do not know if ever screened	26	(1,6)
Never screened	155	(9,5)
Ever use of vitamins or mineral supplements, n (%)		
No	1028	(62,8)
Yes	607	(37,1)

^aProstate specific antigen and/or digital rectal examination

Table 2. Weekly intake of 68 food and beverage items and rotated factor loadings for items^a

Food and beverage items	Servings per week (SD)	Rotated factor loadings		
		Pattern 1 Healthy	Pattern 2 Modified Western – Salty	Pattern 3 Modified Western – Sweet
Banana	2,7 (2,73)	0,16	-0,19	0,32^b
Apple, pear	2,8 (3,40)	0,32	-0,14	0,14
Orange, grapefruit, tangerine, clementine	2,3 (2,94)	0,35	-0,12	0,08
Peach, nectarine	0,6 (1,34)	0,33	-0,08	-0,06
Canned fruit, fruit sauce, fruit salad	0,7 (1,60)	-0,02	0,06	0,30
Apricot	0,2 (0,88)	0,34	-0,07	-0,07
Cantaloupe	0,5 (0,90)	0,45	-0,03	0,02
Watermelon, honeydew melon	0,4 (0,66)	0,41	-0,03	-0,03
Strawberry, raspberry, blueberry	1,1 (1,50)	0,32	-0,05	0,23
Other fresh fruit	1,6 (1,89)	0,47	-0,05	0,22
Potato, fried or pan fried	0,8 (1,00)	-0,08	0,52	-0,04
Potato, not fried	2,6 (2,30)	-0,12	0,30	0,42
Sweet potato	0,2 (0,61)	0,07	-0,02	0,16
Baked bean, other legume or lentil	0,9 (1,16)	0,33	-0,06	0,09
Broccoli	1,3 (1,36)	0,44	-0,07	0,31
Carrot	2,1 (1,89)	0,29	0,03	0,49
Spinach	0,5 (0,76)	0,46	-0,09	0,04
Coleslaw, cabbage, cauliflower, Brussel sprout	0,9 (1,10)	0,35	0,05	0,18
Dark lettuce	2,4 (2,26)	0,62	0,08	0,05
Tomato	3,0 (2,36)	0,52	0,18	0,05
Sweet red pepper	0,9 (1,35)	0,47	0,06	0,04
Other vegetable	2,8 (2,16)	0,39	0,11	0,13
Tomato soup or cream of tomato	0,4 (0,70)	0,04	0,23	0,28
Vegetable soup	1,3 (1,51)	0,22	0,10	0,40
Tofu, soybean	0,2 (0,62)	0,16	-0,17	0,17
Ketchup, salsa	0,8 (1,32)	-0,08	0,36	0,24
Salad dressing, mayonnaise (excl, low fat)	2,3 (2,31)	0,45	0,26	0,09
Beef	1,9 (1,42)	-0,09	0,50	0,13
Pork	1,1 (0,90)	0,03	0,32	0,13
Chicken, turkey or other poultry	1,9 (1,07)	0,21	0,15	0,13
Veal, lamb	0,4 (0,60)	0,38	0,04	-0,16
Liver	0,2 (0,30)	0,14	0,12	0,07
Hot-dog or sausage	0,4 (0,60)	-0,05	0,44	-0,03

BBQ	1,1 (1,41)	0,21	0,35	-0,12
Cold cuts	1,3 (1,66)	-0,01	0,40	0,04
Bacon, breakfast sausage	0,5 (0,94)	-0,10	0,51	0,05
Fish, seafood	1,3 (1,00)	0,41	-0,13	0,08
Egg, omelet or quiche	1,8 (1,74)	0	0,30	0,14
Cheese	3,9 (2,79)	0,26	0,26	0,11
Pasta with tomato sauce	1,1 (0,93)	0,13	0,30	-0,07
Pasta with cheese without tomato sauce	0,2 (0,43)	-0,03	0,14	-0,01
Pizza	0,4 (0,57)	0,03	0,25	-0,07
Cookie, muffin	2,5 (3,40)	-0,15	0,11	0,34
White bread	6,0 (8,55)	-0,25	0,30	-0,15
Brown bread	5,7 (7,09)	0,11	-0,27	0,28
Rice	1,6 (1,74)	0,20	-0,13	0,04
Donut, cake, pastry and pie	1,5 (2,37)	-0,21	0,26	0,33
Oatmeal or cream of wheat	0,5 (1,30)	0,06	-0,14	0,30
Breakfast cereal	2,0 (2,52)	0,09	-0,19	0,40
Real fruit juice	3,8 (4,23)	0,03	0,02	0,19
Tomato or vegetable juice	1,2 (1,90)	0,03	0,22	0,25
Glass of milk or milk in cereal	4,7 (5,95)	0,03	-0,10	0,42
Cream or milk in coffee or tea	12,0 (14,14)	-0,11	0,31	0
Dark carbonated soft drink	2,6 (6,93)	-0,17	0,37	0,06
Other carbonated soft drink	0,9 (2,65)	-0,07	0,09	0,01
Fried food	0,3 (0,57)	0,04	0,20	0
Nut or peanut butter	2,8 (2,87)	0,15	-0,04	0,33
Chips, corn chips, popcorn, tortilla	0,9 (1,61)	-0,02	0,38	0,08
Chocolate	0,8 (1,75)	0,04	0,18	0,17
Yogurt	2,4 (3,00)	0,20	-0,17	0,31
Ice cream	0,8 (1,42)	-0,01	0,23	0,27
Fat of beef or pork	1,6 (34,92)	-0,04	-0,08	0
Meat slightly blackened	1,0 (1,82)	0,12	0,47	-0,05
Coffee	15,3 (14,91)	-0,05	0,28	-0,05
Black tea	2,6 (7,01)	0	0,05	0,12
Green tea	1,3 (4,16)	0,15	-0,09	0,14
Beer	3,8 (9,82)	-0,08	0,18	-0,09
Wine	4,3 (7,02)	0,32	0,02	-0,29
Proportion of variance explained (%)		7,0	5,4	3,2
Cumulative variance explained (%)		7,0	12,4	15,6

^a Variables were considered to load on a component if they had an absolute factor loading $\geq 0,2$ and are presented in bold,

^b Variables were considered to load on a component if they had an absolute factor loading $\geq 0,2$

Table 3. Selected sociodemographic and lifestyle characteristics of 1636 French-speaking male subjects by quartile of dietary pattern scores, Montreal, Canada, 2006-2011^a

Characteristics	Pattern 1 Healthy				Pattern 2 Modified Western - Salty				Pattern 3 Modified Western - Sweet			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
Age in years , mean (SD)	65 (7)	65 (7)	64 (7)	65 (7)	66 (7)	65 (7)	65 (7)	63 (7)	64 (7)	65 (7)	64 (7)	66 (7)
			p = 0,10 ^b				p < 0,001 ^b				p < 0,007 ^b	
Ancestry, %			p < 0,001 ^c						p < 0,001 ^c			
Sub-Saharan	3	4	4	6	12	3	2	0	7	5	3	2
Asian	1	1	2	1	4	1	1	0	2	2	1	0
French	80	75	68	58	54	70	75	82	47	70	80	84
Other European	13	13	18	25	17	18	19	16	32	15	13	10
Greater Middle East	2	4	4	7	9	6	2	1	9	5	2	2
Latino	1	2	3	2	3	2	2	1	2	2	2	1
Other	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1
Annual household income in \$ CAD, %			p < 0,001 ^c						p = 0,16 ^c			
< 20,000	22	12	9	5	20	13	9	5	13	12	9	14
20,000-29,999	15	15	10	11	15	15	11	10	14	13	12	13
30,000-49,999	27	27	24	18	25	24	25	21	21	25	25	25
50,000-79,999	16	22	23	25	17	19	24	25	19	21	23	23
>80,000	11	15	25	33	12	18	23	32	22	23	23	16
Other	8	11	9	8	11	11	8	7	11	7	8	10
Education, %			p < 0,001 ^c						p = 0,28 ^c			
Primary school or less	35	27	18	13	23	25	25	20	24	20	24	25
High school	38	32	31	20	27	28	31	34	27	29	29	35
College	14	18	19	24	20	18	16	21	16	22	18	18
University	13	24	33	44	30	30	28	26	32	30	29	23
BMI in kg/m², mean (SD)			p = 0,05 ^c						p < 0,001 ^c			
Underweight < 18,5	3	1	2	1	4	1	1	1	2	2	1	2
Normal weight [18,5-24,9]	32	26	29	31	37	29	26	25	30	31	26	30
Pre-obesity [25,0-29,9]	41	50	49	47	43	50	50	45	45	44	54	45
Obesity class 1 [30,0-34,9]	18	18	14	18	12	14	19	23	19	19	14	16
Obesity class 2 [35,0-39,9]	5	5	5	2	3	4	4	5	3	4	4	5
Obesity class 3 > 40	2	1	1	2	1	2	1	2	1	1	1	2
Number of cigarettes in pack-years			p < 0,001 ^c						p = 0,11 ^c			
Tertile 1 [1-3,9]	23	33	33	43	44	34	26	28	30	30	34	38

Tertile 2 [3,9-31,5]	25	29	41	36	31	33	37	30	33	33	35	30
Tertile 3 > 31,5	51	38	26	21	24	34	36	42	37	36	31	32
Physical activity, recreational, %			$p < 0,001^c$				$p = 0,03^c$				$p = 0,28^c$	
Not very active	50	37	25	19	38	36	28	29	36	33	29	33
Moderately active	35	44	53	56	45	44	50	49	46	48	49	44
Very active	15	20	22	25	17	20	23	23	18	18	22	23
Physical activity, occupational, %			$p = 0,05^c$				$p = 0,75^c$				$p = 0,31^c$	
Not very active	15	19	22	24	18	22	19	22	17	22	22	21
Moderately active	33	32	32	33	34	32	32	32	30	32	34	33
Very active	51	50	46	43	48	46	49	46	52	46	44	47
Physical activity, residential, %			$p < 0,001^c$				$p < 0,006^c$				$p = 0,24^c$	
Not very active	42	29	22	19	33	33	24	23	30	30	28	24
Moderately active	42	52	56	56	46	46	57	57	51	52	50	52
Very active	16	19	23	25	21	22	20	21	19	18	23	24
Timing of last prostate screening test^d, %			$p < 0,0003^c$				$p = 0,19^c$				$p = 0,57^c$	
< 2 years ago	69	75	79	82	76	79	74	75	72	78	75	78
2-5 years ago	8	9	8	6	6	9	8	7	9	5	8	9
≥ 5 years ago	4	4	3	5	4	4	4	4	5	4	4	3
Had screening but do not know when	3	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1
Do not know if ever screened	2	2	2	1	3	1	1	2	2	1	2	2
Never screened	14	10	8	6	11	6	11	11	12	10	10	7
Number of screening tests in previous 5 years^e, %			$p < 0,001^c$				$p = 0,32^c$				$p = 0,49^c$	
0	20	15	13	12	16	11	15	17	17	15	16	12
1-4	29	32	32	29	29	30	30	33	30	30	30	33
≥ 5	37	42	48	52	45	49	49	41	42	46	46	45
Unknown	15	11	8	7	10	10	10	10	11	9	9	11
Ever use of vitamins or mineral supplements, %			$p = 0,07^c$				$p = 0,47^c$				$p < 0,001^c$	
No	67	66	60	58	61	61	63	66	73	64	58	57
Yes	33	34	40	42	39	39	37	34	27	36	42	44

^aNumbers within table may not sum to one hundred percent due to missing data and participants who did not know,

^b P-value resulting from ANOVA comparing means across the four quartiles

^c P-value resulting from chi-square test comparing proportions across the four quartiles

^d Screening test by prostate-specific antigen (PSA) and/or digital rectal exam (DRE)

^e Screening test by PSA

5.1.9 Supplementary material

Supplementary Table 1: List of participating institutions

Hospital Name
Notre-Dame Hospital
St-Luc Hospital
Hôtel-Dieu de Montréal Hospital
Maisonneuve-Rosemont Hospital
Jean-Talon Hospital
Charles-Lemoyne Hospital
Centre hospitalier Fleury

Supplementary material

Supplementary Table 2. Studies on dietary patterns of adult Caucasian men published between 1981 and 2017

Author (year) Country	Type of study Number of participants Year of recruitment or interview	Study population	Dietary assessment	Statistical analysis	Number of dietary patterns	Names of dietary patterns	Variance explained by each dietary pattern	Total variance explained
Cross-sectional								
Pryer <i>et al</i> , (2001) Great Britain	Cross-sectional study from the Dietary and Nutritional Survey of British Adults 1087 men Oct 1986-Aug 1987	Men aged 16-64 years (mean=50 years) Sample recruitment by a multi-stage random probability design, using electoral roll as the sampling frame	7-days weighted dietary records	Cluster analysis on all men	4	Beer and convenience food Traditional British diet Healthier but sweet Healthier	34% 18% 17,5% 17%	86,50%
Perrin <i>et al</i> , (2005) France	Cross-sectional study from the final MONICA population survey 976 men 1995-1997	Men aged 45-64 years from 3 French centres Random sample, stratified by town size, obtained from electoral rolls	3-days food intake record interviewer- administered	Principal component analysis on all men	2	Western Prudent	13,6% 13,1%	26,70%
Lau <i>et al</i> , (2008) Denmark	Cross-sectional study from the Inter99 cohort 3191 men 1999-2001	Men aged 30-60 years living in Copenhagen County	198-item food frequency questionnaire self- administered	Principal component analysis on all men	2	Modern Traditional	17,4% 15,1%	32,50%

Charreire <i>et al.</i> , (2011) France	Cross-sectional study from the SU,VI,MAX study 701 men Oct 1994-June 1995	Men aged 45 years or older in 1998 (mean= 54,2 years) living in France	24-hour dietary recall self-administered	Principal component analysis on all men	3	Alcohol/meat Healthy food Convenience food	Not available	17,60%
Ruusunen <i>et al.</i> , (2014) Finland	Cross-sectional study from the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor study 1003 men Mar 1991-Dec 1993	Stratified balanced random sample of men aged 42, 48, 54 or 60 years living in the city of Kuopio or one of the 6 neighboring rural communities (mean age= 56,1 years)	25-item food frequency questionnaire self-administered	Principal component analysis on all men	3	Prudent Western Mixed	11,5% 9,1% 6,9%	27,50%
Bai <i>et al.</i> , (2015) Australia	Cross-sectional study from the Men Androgen Inflammation Lifestyle Environment and Stress study 1527 men 2000-2010	Men aged 39-84 years randomly selected, community-dwelling adults in metropolitan Adelaide, Australia	128-item food frequency questionnaire self-administered	Principal component analysis on all men	2	Prudent Western	Not available	16,90%
Shin <i>et al.</i> , (2015) United States	Cross-sectional study from NHANES I Epidemiological Follow-Up Study 2277 men 2007-2008	Men aged 25-75 years 72% Caucasian National probability sample of the noninstitutionalized civilian population of the United States, excluding Alaska, Hawaii, and Native American reservation lands	24-hour dietary recall interviewer-administered	Principal component analysis on all men	3	Non-whole grains and cheese Dairy and sugary snacks Fruits and vegetables	18,21% 7,37% 7,26%	32,84%

Thorpe <i>et al.</i> , (2016) Australia	Cross-sectional study from the Wellbeing Eating and Exercise for a Long Life study 1888 men 2009	Men aged 55-65 years from the Australian Electoral Commission's electoral roll 79% were born in Australia	111-item food frequency questionnaire self-administered	Principal component analysis on all men	4	Factor 1: vegetable dishes, fruit, fish and poultry Factor 2: spreads, biscuits, cakes and confectionery Factor 3: processed meat, red meat, white-bread and hot chips Factor 4: vegetable	5,8% 5,7% 5,6% 5,6%	22,70%
Ax <i>et al.</i> , (2016) Sweden	Swedish dietary survey Riskmaten 778 men May 2010-July 2011	Men aged 18-80 years Population-based sampling by proportional allocation based on vital statistics and in strata for sex, age and region	Self-reported estimated web-based food record during 4 consecutive days	Principal component analysis on all men	2	Healthy Swedish traditional	7,3% 6,0%	13,30%
Case-control Randall <i>et al.</i> , (1990) United States	Population-based case-control study 1475 controls 1975 and 1986	Men aged 40-90 years from the Western New York Diet Study conducted in Erie, Niagara and Monroe counties Caucasians matched to neighborhood control subjects on the variables of age, gender and race	110-item food frequency questionnaire interviewer-administered	Principal component analysis on controls	9	Salad Fruit Staple vegetables Healthful Eastern European Dessert Fast foods Southern European Health foods	5,6% 3,3% 2,5% 2,1% 1,9% 1,8% 1,7% 1,6% 1,5%	22,00%

Walker <i>et al.</i> , (2005) Canada	Hospital-based case-control study 334 controls 1997-1999	Men aged 50-80 years Urology clinic controls in Kingston, Ontario	67-item food frequency questionnaire self-administered	Principal component analysis on controls	4	Healthy living Traditional western Processed Beverages	3,80% 2,58% 2,41% 1,72%	10,51%
Campbell <i>et al.</i> , (2008) Canada	Population-based case-control study 1201 controls 796 cases 1995-1997	Men aged 20-74 years Controls identified from provincial health plan rolls (Prince Edward Island, Nova Scotia, Manitoba, Saskatchewan, and British Columbia), property assessment files (Ontario), or random digit dialing (Newfoundland and Alberta),	69-item semi-quantitative food frequency questionnaire self-administered	Principal component analysis on cases and controls	2	Prudent Western	4,42% 3,61%	8,03%
Ambrosini <i>et al.</i> , (2008) Australia	Population-based case-control study 447 controls 2001-2002	Men aged 40 to 75 years Men randomly selected from the West Australian Electoral Roll	101-item food frequency questionnaire self-administered	Principal component analysis on controls	3	Vegetable Western Health-conscious	11,2% 9,2% 8,8%	29,20%

Chan <i>et al</i> , (2013) United States	Population-based case– control study 883 controls 291 cases 1996-1998	Men aged 21-85 years 80% Caucasians from the San Francisco Bay Area counties	131-item semi- quantitative food frequency questionnaire interviewer- administered	Principal component analysis on cases and controls	2	Prudent Western	9,3% 7,8%	17,10%
Rosato <i>et al</i> , (2014) Italy	Hospital-based case– control study 1451 controls 1294 cases 1991-2002	Men aged 46-74 years in the greater Milan area, in the provinces of Pordenone, Gorizia, Latina, and in the urban area of Naples	78-item food frequency questionnaire interviewer- administered	Principal component factor analysis on cases and controls	5	Animal products Vitamins and fiber Starch-rich Vegetable unsaturated fatty acids Animals unsaturated fatty acids	22,82% 16,74% 14,12% 13,29% 11,30%	78,27%
Cohort Schulze <i>et</i> <i>al</i> , (2001) Germany	German European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Potsdam study 8975 men Aug 1994- Sept 1998	Men aged 40-64 years Random sample of individuals provided by the registration offices of the selected municipalities in the Potsdam region	148-item food frequency questionnaire self- administered	Principal component analysis on all men	7	Plain cooking Sweets Cereals Fruits and vegetables Alcohol High-fat dairy Bread and sausage	7,2% 5,4% 4,6% 3,9% 3,6% 3,2% 3,0%	30,90%

Tseng <i>et al</i> , (2004) United States	NHANES I Epidemiological Follow- Up Study 3779 men 1982-1984 to 1994	Men aged 25-75 years 89% Caucasian National probability sample of the noninstitutionalized civilian population of the United States, excluding Alaska, Hawaii, and Native American reservation lands	105-item food frequency questionnaire interviewer- administered in 1982-1984, 1986, 1987 and 1992	Principal component analysis on all men	3	Vegetable-fruit Red meat- starch Southern	5,2% 3,3% 2,3%	10,80%
Balder <i>et al</i> , (2005) Netherlands	Netherlands cohort study 2190 men 1986	Men aged 55-69 years Enrollment using computerized population registries	150-item semi- quantitative food frequency questionnaire self- administered	Principal component analysis on all men	5	Salad vegetables Cooked vegetables Pork, processed meat and potatoes Sweet foods Brown/white bread substitution Ethnic foods and alcohol Mixed	5,6% 4,8% 4,3% 4,3% 4,1%	23,10%
McNaughton <i>et al</i> , (2006) United Kingdom	1946 British Birth Cohort 569 men 1982, 1989 and 1999	Men aged 36, 43 and 53 years Random sample of 5362 singleton births in England, Scotland, or Wales during the 1st week of March, 1946	5-days food diary at 3 occasions during adult life	Principal component analysis on all men	2	Ethnic foods and alcohol Mixed	Not available	Not available

Wu <i>et al</i> , (2009) Varraso <i>et al</i> , (2007) Van Dam <i>et al</i> , (2002) Hu <i>et al</i> , (2001) United States	Health Professionals Follow-Up Study 47 725 men 1986-Jan 2000	Men aged 40-75 years 67% Caucasian Dentists, veterinarians, pharmacists, optometrists, osteopathic, physicians and podiatrists	131-item food frequency questionnaire self-administered every 4 years between 1986-1998	Principal component analysis on all men	2	Prudent Western	Not available	Not available
Muller <i>et al</i> , (2009) Australia	Melbourne Collaborative Cohort Study 14 627 men 1990-1994	Men aged 34-75 years from Melbourne, Australia 30% are migrants from southern Europe	121-item food frequency questionnaire self-administered	Principal component analysis on all men	4	Mediterranean Vegetable Meat & potatoes Fruit & salad	Not available	67,00%
Arabshahi <i>et al</i> , (2016) Australia	Nambour Skin Cancer Study 504 men 1992 and 2007	Men aged 25-75 99,7% Caucasian Community-based sample randomly selected from the electoral roll of the Nambour township in Queensland, Australia	129-item semi-quantitative food frequency questionnaire self-administered	Principal component analysis on all men	2	Meat & fat Fruit & vegetable	10% 8%	18,00%

5.2 Article 2. Dietary patterns are associated with risk of prostate cancer in a population-based case-control study in Montreal, Canada

Article publié dans *Nutrients* (2020), 12(7), p1907

Karine Trudeau^{1,2}, **Marie-Claude Rousseau**^{1,2,3}, **Christine Barul**¹, **Ilona Csizmadi**^{4,5}
and Marie-Élise Parent^{1,2,3,*}

¹ Epidemiology and Biostatistics Unit, Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Institut national de la recherche scientifique, University of Quebec, Laval, Quebec, Canada, H7V 1B7; karine.trudeau@iaf.inrs.ca (K.T.); marie-claude.rousseau@iaf.inrs.ca (M.-C.R.); christine.barul@iaf.inrs.ca (C.B.)

² School of Public Health, Department of Social and Preventive Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada, H3N 1X9

³ University of Montreal Hospital Research Centre, Montreal, Quebec, Canada, H2X 0A9

⁴ Department of Surgery, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, 90048, USA; ilona.csizmadi@csmc.edu (I.C.)

⁵ Department of Community Health Sciences, Cumming School of Medicine, Calgary, Alberta, T2N 4N1, Canada

* Correspondence: marie-elise.parent@iaf.inrs.ca; (M.-E.P.)

5.2.1 Contribution des auteurs

Karine Trudeau a réalisé le traitement et l'analyse des données, l'interprétation des résultats et la rédaction du manuscrit, Marie-Élise Parent a créé et dirigé l'étude PROtEuS, Marie-Élise Parent, Marie-Claude Rousseau, Christine Barul et Ilona Csizmadi ont participé à l'interprétation des données et à la rédaction du manuscrit.

5.2.2 Abstract

This study describes the association between dietary patterns and prostate cancer (PCa) risk in a population-based case-control study conducted in Montreal, Canada (2005-2012). Cases (n=1919) were histologically-confirmed, aged ≤ 75 years. Controls (n=1991) were randomly selected from the electoral list and frequency-matched to cases by age (± 5 years). During face-to-face interviews, a 63-item food frequency questionnaire focusing on the 2 years before diagnosis/interview was administered. Three dietary patterns were identified from principal component analysis. Unconditional logistic regression estimated the association between dietary patterns and PCa, adjusting for age, ethnicity, education, family history, and timing of last PCa screening. When comparing scores in the highest vs lowest quartiles, the Healthy Eating pattern was associated with a decreased risk of overall PCa (Odds ratio [OR] = 0,76, 95% confidence interval [CI] = 0,61-0,93); this association was stronger for high-grade cancers (OR = 0,66, 95% CI = 0,48-0,89). By contrast, the Western Sweet & Beverages pattern was associated with an elevated risk of overall PCa (OR = 1,35, 95% CI = 1,10-1,66). The Western Salty & Alcohol pattern was not associated with PCa risk. These findings suggest that some dietary patterns influence PCa development.

Keywords: prostate cancer; case-control study; dietary patterns; Healthy Eating pattern; Western Salty and Alcohol pattern; Western Sweet and Beverages pattern; principal component analysis

5.2.3 Introduction

A role for diet in the development of prostate cancer (PCa) has long been suspected. It has been proposed as an explanation for the persistent geographic distribution of the incidence of this cancer and by studies of migrant populations (Hsing et Chokkalingam, 2006; Rebbeck, 2017; Schottenfeld et Fraumeni, 2006; Wilson et al., 2012; World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2018b). However, the evidence on this issue remains weak and inconsistent (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2018b). Several methodological issues may have hampered the ability to identify associations with dietary factors, including limited exposure assessment and study size, as well as the lack of consideration of tumour aggressiveness. Moreover, many case-control and prospective studies may have been subject to detection bias, as latent, undiagnosed cancers may have been included among non-cases. PCa screening, which may be associated with lifestyle and diet (Giovannucci, 2007), has been largely overlooked in previous studies.

The most common approach used in epidemiological investigations of diet in PCa has involved the study of a single nutrient or food group at a time. (Masko et al., 2013; Platz, 2002; World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2018b). An analytical approach based on dietary patterns has recently been proposed, which may be more relevant from an etiological point of view (Hu, 2002; Jacobs et Tapsell, 2007). A dietary pattern includes all food products and nutrients consumed by a person and therefore allows to consider that these are not consumed one at the time but often together with the rest of the diet (Hu, 2002). A number of studies have been published on the association between

dietary patterns derived with data-driven or a posteriori methods (Hoffmann et al., 2004) and risk of PCa (Ambrosini et al., 2008; Bosire et al., 2013; Capurso et Vendemiale, 2017; Castello, Boldo, et al., 2018; De Stefani et al., 2010; Jackson et al., 2013; Jalilpiran et al., 2018; Muller et al., 2009a; Niclis et al., 2015; Rosato et al., 2014; Schwingshackl et Hoffmann, 2015; Shin et al., 2018; Tseng et al., 2004; Walker et al., 2005; Wu et al., 2006). Some found that dietary patterns characterized by consumption of meat or a Western pattern were associated with an increased risk of PCa (Ambrosini et al., 2008; Jalilpiran et al., 2018; Niclis et al., 2015; Shin et al., 2018; Walker et al., 2005), while others observed that a Healthy pattern or Mediterranean diet reduced its risk (Capurso et Vendemiale, 2017; Castello, Boldo, et al., 2018; Jalilpiran et al., 2018; Schwingshackl et Hoffmann, 2015). In a few studies, PCa risk was analyzed according to the aggressiveness of the PCa, and results vary widely, documenting the absence of an association (Ambrosini et al., 2008; Muller et al., 2009a), more pronounced associations for non-aggressive PCa (Ambrosini et al., 2008; Jackson et al., 2013), or they suggested that high adherence to a Mediterranean diet could have a protective effect against aggressive PCa (Castello, Boldo, et al., 2018).

Montreal, Canada harbors a distinct cultural heritage with a majority of residents of French descent. This is reflected in the diet, with traditional dishes borrowed from their founders, mixed with multicultural influences. It is thus of interest to study dietary patterns among Montrealers in relation to PCa, which is the most common cancer among men in this population, after non-melanoma skin cancer (Société canadienne du cancer, 2019a).

The hypothesis is that dietary pattern more traditional rich in red meat will be associated with an higher risk of prostate cancer and a dietary pattern rich in fruits and vegetable will by

associated with a lower risk of prostate cancer. The objective of the current study was to evaluate the role of dietary patterns on the risk of PCa in the context of a large population-based case-control study conducted in Montreal, Canada.

5.2.4 Materials and Methods

5.2.4.1 Study population

The current analyses are based on the Prostate Cancer & Environment Study (PROtEuS). This investigation, described earlier (Blanc-Lapierre et al., 2015), aims at identifying environmental, occupational, lifestyle and genetic factors in the development of PCa. Eligibility criteria for cases and controls included Canadian citizenship, registration on the provincial electoral list, residence in the Montreal metropolitan area, and being ≤ 75 years at diagnosis or time of interview (index date). Cases were diagnosed with primary, histologically-confirmed PCa between September 2005 and December 2009, ascertained through pathology departments across 7 of 9 French-language hospitals in Montreal. Comparisons with the provincial tumour registry showed that ascertained cases represented 80% of all cases diagnosed in the area during the accrual period. Concurrently, population controls were randomly selected from Quebec's permanent electoral list of French electors and frequency-matched to cases by age group (± 5 years). Eligible controls had no history of PCa at the time of recruitment. In all, 1932 cases and 3026 controls were ascertained. Among eligible subjects, responses rates were 79% for cases and 56% for controls. Reasons for non-participation were refusal (94% and 86%), unable to contact (3% and 11%), death (2% and 1%), or too sick to participate with no proxy available (1% of controls), and language barrier

(1% and 1%), among cases and controls, respectively. For less than 4% of subjects, the interview was conducted with a proxy respondent, usually the spouse.

PROtEuS was approved by the Comité d'éthique en recherche avec les êtres humains of the Institut national de la recherche scientifique (CÉR-02-036, from October 8, 2002 till present), as well as by the ethics boards of all participating hospitals. All subjects provided written informed consent.

5.2.4.2 Data collection

In-person interviews, conducted between 2005 and 2012, elicited information on sociodemographic, environmental, medical and lifestyle factors including smoking history, alcohol use, coffee and tea consumption, and diet. Dietary information was obtained with a 63-item food frequency questionnaire (FFQ) which is based on a validated instrument originated by The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group, with slight modifications to reflect the specificity of the study population (Pan et al., 2004). Diet was assessed for the period two years prior to the index date and reflected food consumed at home, work and restaurants. Dietary data were missing for 13 cases (0,7%) and 3 controls (0,01%) interviewed, and 42 controls became cases of PCa during the ascertainment period, leaving 1919 cases and 1991 controls for analyses. The consumption of food items was queried in terms of the frequency per day, week or month, based on commonly-used portion sizes. Participants were also asked about seasonal variations in the consumption of various fresh fruits. Additional questions probed for further details, such as the consumption of fat from meat, skin of poultry and cooking methods. Use of coffee, black tea, green tea, beer, wine and spirits two years before the index date was also determined. A separate set of questions

inquired whether subjects had modified their intake of fruits, vegetables, red meats, other meats, cereal products, dairy products, fat (butter, oil), sweets and deserts, alcohol, coffee and tea in the period between 20 years and 2 years before the index date.

Information on the frequency of PCa screening by prostate specific antigen (PSA) and digital rectal examination (DRE) in the previous 5 years was recorded. Gleason scores, used to indicate tumour aggressiveness, were extracted from diagnostic biopsy pathology reports. A Gleason scores of 6 or lower, or a score of 7 with primary score of 3, corresponding to a low-grade tumour, indicated a non-aggressive cancer; a Gleason score of 7 with a primary score of 4, or 8 or higher, reflecting a high-grade tumour, was indicative of an aggressive cancer (Wright et al., 2009).

5.2.4.3 Statistical analysis

Principal component analysis (PCA) was used to identify dietary patterns using the control series, as previously described in Trudeau et al. (Trudeau et al., 2019), albeit based on a slightly different study population. The analysis was performed on the correlation matrix comprised of the 72 following variables: the 63 items from the FFQ, the consumption of coffee, black tea, green tea, beer, wine and spirits and three complementary questions related to the consumption of fat from meat, skin of poultry, and cooking methods. Since the distribution of the variables was skewed, log transformation was compared to untransformed data and judged to be preferable. A component was retained when it met all of the following criteria: eigenvalue $> 2,0$, identification of a breaking point in the scree plot, a sufficient proportion of variance explained and factor interpretability (Norman et Streiner, 2008).

Variables with an absolute factor loading $\geq 0,2$ were considered to load on a component (Norman et Streiner, 2008). Dietary patterns were labelled according to the main food items loaded on a retained component. As an additional assessment of the robustness of the dietary patterns identified, we re-ran the analysis by randomly placing subjects into one of two equal sized groups, or split-samples, which led to comparable results. We assessed the effect of changes in food consumption over the last 20 years on our estimates, using a set of questions specifically designed to capture dietary changes. Based on dietary survey data from Quebec residents (Québec., 2009), we converted the weekly frequency of use of all items according to the reported corresponding changes (increase, decrease, same) in food consumption over the last 20 years. We then ran an analysis with a model taking into account the changes in foods habits over the previous 20 years; the data did not provide a different solution. The factor score for each dietary pattern was computed by determining the optimal regression weights, multiplying subjects' answers to the questionnaire items by these weights and summing the products. Each dietary pattern factor score was categorized into quartiles based on the distribution among controls.

Unconditional logistic regression was used to estimate odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for the association between the score for each dietary pattern, and PCa risk. Unconditional polytomous logistic regression was used to estimate risks by cancer aggressiveness. Dose-response relationships were tested by modeling each category as a continuous variable.

In order to identify potential confounders, we drew a directed acyclic graph (DAG) for the association between dietary patterns and PCa (Figure 1), to represent total effects (Textor et

al., 2011). Variables considered in the DAG include age at diagnosis for cases or age at interview for controls (continuous), ethnicity (Asian, Sub-Saharan, European, Greater Middle Eastern, Latino), education (elementary or less, high school, college, university, other), first-degree family history of PCa (yes, no, do not know), timing of the last prostate screening by PSA and/or DRE (≤ 2 years before index date, > 2 years before index date, never screened, do not know), marital status (married and common law, separated and divorced, single, widower, member of a religious order, do not know), income ($< 20,000$ \$CAD, 20,000-29,999 \$CAD, 30,000-49,999 \$CAD, 50,000-79,999 \$CAD, $> 80,000$ \$CAD), diabetes (yes, no, do not know), body mass index (BMI, continuous), total calories (kcal/day, continuous), and physical activity (not very active, moderately active and very active). Total effect (shown in pink), which is more commonly presented, closes all biasing paths and leaves all causal paths opened. A minimal model included age, education, ethnicity and marital status. We chose to present here results based on a more complete and etiologically-relevant model, which includes age, education, ethnicity, first-degree family history of PCa and timing of last PCa screening test.

Finally, we conducted a sensitivity analysis excluding controls who had not been screened for PCa in the previous 2 years and who were more likely to have a latent, undiagnosed PCa.

All analyses were performed using SAS (version 9.4; SAS Institute, Cary, NC.). A p-value of less than 0.05 indicated statistical significance.

5.2.5 Results

5.2.5.1 Study population

Table 1 shows selected characteristics of the 1919 cases and 1991 controls. The mean ages of cases and controls were 64 and 65 years, respectively, owing to the slightly longer time required to recruit controls into the study. Most subjects were of European ancestry. Subjects were overweight, on average, two years prior the index date, based on the World Health Organization classification for obesity (World Health Organization, 2000). Compared to controls, cases were less educated, more often of European or African ancestry, while less often of Asian or Greater Middle Eastern ancestry and had more often a first-degree family history of PCa. Nearly all cases and 76% of controls had undergone prostate screening by PSA testing and/or DRE in the two years prior the index date. Cases and controls did not differ in terms of family income, cigarette smoking, physical activity, use of vitamin or mineral supplements, and total caloric intake two years before the index date.

Based on data derived from the Canadian Census for 2008, the percentages of subjects living in areas with a greater proportion of recent immigrants were 5% and 6%, for participants and non-participants, respectively. Corresponding values were 7% and 7% for higher unemployment rate, 19% and 20% of adults without a high school diploma, and 22% and 25% in the lowest quintile of household income, suggesting a very slight trend towards higher socio-economic status among participants.

5.2.5.2 *Identification of dietary patterns*

The determinant of the correlation matrix, derived from PCA, was 9,19E-06, indicating that the correlation matrix was neither a singular matrix nor an identity matrix. Furthermore, Bartlett's test of sphericity was statistically significant ($p < 0,0001$), against the hypothesis that the correlation matrix is an identity matrix (Norman et Streiner, 2008). The global MSA was 0.84 which is meritorious according to Kaiser (Kaiser et Rice, 1974). Four variables (margarine on bread, potatoes or vegetables; butter on bread, potatoes or vegetables; consumption of skin on poultry; and black tea) had a $MSA < 0.5$ and were not retained for subsequent analyses, leaving 68 dietary variables. After an orthogonal rotation, a three-component solution emerged; results are shown in Table 2.

The eigenvalues for those three components were 5,86, 4,92 and 2,48 and the variance explained was 8,6%, 7,3% and 3,7%, for a total of 19,5% of the variance in the diet accounted for in the study population. The three retained components were identified as distinct dietary patterns, labelled as Healthy Eating, Western Salty & Alcohol, and Western Sweets & Beverages, respectively. The Healthy Eating pattern was characterized by a high consumption of fruits, vegetables, tofu, soybeans, fish, brown bread, nuts or peanut butter, yogurt and no consumption of white bread. The Western Salty & Alcohol pattern included high loadings for beef, pork, chicken, veal, lamb, hot-dogs or sausages, cold cuts, bacon, breakfast sausage, barbecue cooking, white bread, fat of beef or pork, meat slightly blackened, beer, wine, spirits, and no consumption of brown bread, tofu or soybeans. The third pattern, Western Sweets & Beverages, reflected high loadings of pasta with tomato sauce, pasta with cheese, pizza, cookies, muffins, donuts, cakes, pastries, pies, oatmeal or cream of wheat, breakfast cereal,

chips, corn chips, popcorn, tortillas, chocolate, ice cream, tomato or vegetable juice, glass of milk or milk in cereal, dark carbonated soft drinks, and other carbonated soft drinks.

5.2.5.3 *Association between dietary patterns and PCa risk*

Table 3 present results for the association between dietary pattern scores, in quartiles, and the risk of PCa overall and by tumour grade based on total effect, as identified with the DAG. Analyses were also conducted using the minimal model, but results were virtually the same and are not presented here.

In analyses comparing scores in the highest versus the lowest quartiles, the Healthy Eating pattern was consistently associated with ORs below unity, e.g., overall PCa, OR = 0,76 (95% CI = 0,61-0,93); low-grade PCa, OR = 0,89 (95% CI = 0,71-1,12); high-grade PCa, OR = 0,66 (95% CI = 0,48-0,89), suggesting a protective effect of this dietary pattern, particularly pronounced for aggressive cancers. Moreover, the closer subjects adhered to the Healthy Eating pattern, the stronger the inverse association was for overall (p-trend = 0.004) and high-grade (p-trend = 0,008) PCa. Conversely, ORs for the Western Sweet & Beverages pattern were higher in the fourth quartiles as compared to the first, suggesting an increase in PCa risk associated with this pattern: overall PCa, OR = 1,34 (95% CI = 1,09-1,65); low-grade PCa, OR = 1,15 (95% CI 0,91-1,08); high-grade PCa, OR = 1,33 (95% CI = 0,98-1,80). There was also evidence that increasing adherence to this pattern was associated with increasing risk, especially for overall (p-trend = 0,002) and high-grade (p-trend = 0,02) cancers. Lastly, the Western Salty & Alcohol pattern was not associated with PCa risk.

In sensitivity analyses excluding controls not screened for PCa in the previous two years, thereby limiting the likelihood of latent PCa in the control series, results were similar to those in the main analyses (data not shown).

5.2.6 Discussion

In this study, we observed an inverse association between adherence to the Healthy Eating pattern and overall, as well as high-grade PCa, with evidence of an exposure-response pattern. Contrastingly, adherence to the Western Sweet & Beverages pattern was associated with a higher PCa risk, overall and for high-grade tumours. Increasing adherence to this pattern increased risk. No association was found in relation to the Western Salty & Alcohol pattern.

5.2.6.1 Previous studies

5.2.6.1.1 Cohort studies

To date, five prospective cohort studies conducted in the US (Bosire et al., 2013; Tseng et al., 2004; Wu et al., 2006), Japan (Shin et al., 2018) and Australia (Muller et al., 2009a) have investigated the role of dietary patterns in PCa risk. Three were suggestive of no association (Muller et al., 2009a; Tseng et al., 2004; Wu et al., 2006). The first negative study, the Health Professionals Follow-up study (3002 cases), assessed adherence to Prudent and Western patterns (Wu et al., 2006). The second, the Melbourne Collaborative Cohort study (1018 cases), reported no association with four dietary patterns, e.g., Mediterranean, Vegetable, Meat & Potatoes, and Fruit & Salad (Muller et al., 2009a). In the third cohort study, the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiological Follow-up Study (136 cases), there were no associations with a Vegetable & Fruit and a Red Meat & Starch pattern, although men

in the highest tertile of adherence to the Southern dietary pattern had a non-significant lower risk of PCa (Tseng et al., 2004).

In contrast, two other cohort studies document associations between dietary patterns and PCa. The largest, the National Institutes of Health (NIH)-AARP Diet and Health Study (Bosire et al., 2013), included 23,453 cases. Men in the highest quintile of the Healthy Eating index-2005 and of the alternate eating index-2010 had a reduced risk of PCa, but no association emerged with the Mediterranean diet score. In the second study, conducted in Japan (1,156 cases), men adhering to a Western pattern had an elevated PCa risk, those adhering to a Prudent pattern had a lower risk and there was no association with a Traditional pattern.

5.2.6.1.2 *Case-control studies*

In all, nine case-control studies have investigated the role of dietary patterns in PCa. The largest (1294 cases, 1451 controls) identified five nutrient-based dietary patterns (Rosato et al., 2014). Elevated risks were associated with Animal Products, Starch-rich and Unsaturated Fatty Acids patterns while no association was found with Vitamins & Fiber and Vegetable Unsaturated Fatty Acids patterns. The second largest case-control study (Castello, Boldo, et al., 2018), the MCC-Spain study (733 cases and 1229 controls), suggested a protective effect of the Mediterranean diet among men with Gleason scores > 6. The Western and Prudent patterns were not associated with PCa risk (Castello, Boldo, et al., 2018). Of note, in that study dietary patterns were derived from dietary intakes reported by women in another Spanish study (Castello et al., 2014). The third largest study (546 cases and 447 controls) was conducted in Western Australia (Ambrosini et al., 2008). The Western pattern was associated

with an increased risk of PCa while the Vegetable and Health-Conscious patterns were not associated with risk.

Six other smaller case-control studies, including less than 500 PCa cases, have documented positive associations with various dietary patterns, including Refined Carbohydrates and Sweet Baked Foods (Jackson et al., 2013), traditional Uruguayan and Western (De Stefani et al., 2010), Processed Diet (Walker et al., 2005), Carbohydrate and Traditional (Nicolis et al., 2015). Interestingly, none of these studies observed inverse associations with the dietary patterns identified.

In summary, results from three studies are consistent with a protective effect of “healthier” diets against PCa (Bosire et al., 2013; Castello, Boldo, et al., 2018; Shin et al., 2018) while six studies suggest a harmful effect of diets rich in meat, such as the Western diet, on overall or aggressive PCa (Ambrosini et al., 2008; De Stefani et al., 2010; Jalilpiran et al., 2018; Niclis et al., 2015; Rosato et al., 2014; Shin et al., 2018). Our findings of a protective association with the Healthy Eating pattern, and of a positive association with the Western Sweet & Beverages pattern, with respect to overall and high-grade cancer, thus re-inforce the general tendencies already observed.

5.2.6.2 Methodological considerations

Our study, including 1919 cases and 1991 controls, is the largest population-based case-control study to date to assess the role of dietary patterns among middle-aged Caucasian men in PCa risk. It was conducted in Montreal, which harbors a dietary culture with a strong French influence. The dietary patterns identified here, as those in all other studies, reflect local

cultural heritages, so perfect alignment of patterns across various study populations is not expected.

In studies of diet and chronic diseases, prospective designs are usually preferred, provided that sufficient number of cases have been accrued. This may pose a challenge to the study of PCa more specifically, which generally develops at advanced age, thus requiring prolonged follow-up. Unlike for case-control studies, which are subject to reporting bias, the prospective nature of previous cohort studies conducted on this issue alleviates concerns for recall bias based on disease status. However, in cohort studies investigating dietary patterns, assessments were typically conducted at study baseline among men of various ages, sometimes ranging as far apart as from ages in the 20s to the 80s, without accounting for changes in food consumption over time. The timing of the assessment in cohort studies may thus have reflected remote or recent intakes, depending on the study, whereas in all case-control studies, including ours, reports focused on recent diet, which may be more relevant to cancer progression. We were also able to capture changes in dietary intake of several key food groups within the 20 years preceding the index date. In analyses restricting subjects to those reporting no major changes in intakes over this period, results were not altered (data not shown).

There necessarily was some degree of misclassification of dietary exposures in our study. Like in previous investigations, we used a FFQ, previously validated, recognized as a superior method to food records to assess usual food habits (Willet, 2012). The questionnaire focused on the two years before diagnosis/interview to reduce the likelihood that cancer patients would report diets reflecting their current health condition.

The majority of previous studies (Ambrosini et al., 2008; Muller et al., 2009a; Rosato et al., 2014; Tseng et al., 2004; Wu et al., 2006), like ours, used PCA to derive dietary patterns. Others used exploratory factor analysis (Shin et al., 2018) or pre-defined patterns such as eating indices (Bosire et al., 2013). Our sample size was sufficiently large to use PCA with 72 dietary items which presented several advantages. PCA alleviates the problems of collinearity between the foods consumed concurrently (Newby et Tucker, 2004). Moreover, it enables the use of continuous variables, which are estimated with FFQs, without having to create categorical variables, thereby reducing exposure misclassification.

In our study, the pattern explaining the highest percentage of variance of the food intake was Healthy Eating (8,6%), followed by Western Salty & Alcohol (7,3%) and Western Sweet & Beverages (3,7%), resulting in 19,5% of the total variance explained. This is similar to several other investigations where patterns explained around 11-38% of the total variance (Ambrosini et al., 2008; Jackson et al., 2013; Shin et al., 2018; Walker et al., 2005), albeit less than in the study on nutrient-based patterns, explaining 78% of variance in nutrient intake (Rosato et al., 2014). Of interest, the food items constituting the Health Eating pattern are aligned with the recommendations from Canada's Food Guide (Health Canada, 2019).

Participation rates were imperfect albeit relatively good as compared to several previous investigations (Xu et al., 2018). Our comparison of participants and non-participants, separately for cases and controls, according to census-derived variables indicated minimal differences between groups, in line with the absence of a major selection bias. Selection bias based on food consumption is implausible as there was no mention to potential participants that the study included a dietary component.

Two large cohort studies suggest a protective effect of a “healthy or prudent” diet in PCa risk (Bosire et al., 2013; Shin et al., 2018). This is the first case-control study to report a similar finding, in further support of WHO's recommendations of eating fruits and vegetables to reduce the risk of disease (World Health Organization, 2003). Since they consider that foods are eaten together, and not alone, food patterns may be more easily amenable to health promotion interventions and chronic disease prevention.

Our findings document stronger associations, either protective (Healthy Eating) or harmful (Western Sweet & Beverages) with high-grade cancers, as compared to low-grade ones. Other studies also suggest associations that are specific to aggressive or advanced cancers, such as a lower risk with a Mediterranean pattern (Castello, Boldo, et al., 2018) and a higher risk with a Western pattern (De Stefani et al., 2010). Ambrosini et al. found a higher risk among men with a Western pattern; results were attenuated for non-aggressive cancers (Ambrosini et al., 2008). By contrast, Jackson et al. observed a higher risk with a Refined Carbohydrate pattern and results were more pronounced for low-grade PCa (Jackson et al., 2013). There is evidence that less aggressive and more aggressive cancers may have different sets of risk factors and etiology (Demoury et al., 2016; World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2018b). Indeed, low-grade and high-grade cancer foci progress largely in parallel, diverging early from a common progenitor (VanderWeele et al., 2014).

At the time our study was conducted, there was a very high uptake of PCa screening in the study base, despite the absence of a screening program. Screening was often integrated in routine yearly exams in this population with a free, universal access to healthcare. This distinguishes this study from many others, as detection issues can bias associations between

exposures, including diet, and PCa (Giovannucci, 2007). For instance, health conscious individuals may tend to have both a healthier diet and undergo more closely medical follow-ups, including disease screening. Our high screening rate thus translates into a lower likelihood of bias by PCa detection than many other studies. Moreover, we had the ability to conduct a sensitivity analysis excluding controls who were not recently screened to reduce the potential of latent cases in our controls series. This had a minimal impact on our findings given the high proportions of screened controls. In a cohort study conducted by Shin et al., associations with dietary patterns differed when screening or subjective symptoms were considered (Shin et al., 2018).

5.2.7 Conclusion

We observed that men adhering to a Healthy Eating pattern had a lower risk of overall and high-grade PCa, while the Western Sweet & Beverages pattern was associated with increased risks. These associations followed exposure-response patterns. Since as yet no modifiable risk factor has been clearly identified for this cancer, our findings provide valuable evidence towards the establishment of preventive measures.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/1907/s1>, Table S1: Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for the association between dietary patterns scores and prostate cancer risk, overall and by tumour grade, based on a minimal model for adjustment, PROtEuS, Montreal, Canada, 2005-20121., Table S2: Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for the association between dietary patterns score and prostate cancer risk, overall and by tumour grade, excluding

controls who had not been screened for PCa in the previous 2 years, PROtEuS, Montreal, Canada, 2005-20121.

Author Contributions: K.T. devised and conducted the analysis, interpreted the results and prepared the manuscript. M.-É.P. designed and conducted the PROtEuS study. M.-É.P., I.C., C.B., and M.-C.R. contributed to the interpretation of data and to the writing of the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported financially through grants from the Canadian Cancer Society (13149,19500,19864,19865), the Cancer Research Society, the Fonds de la recherche du Québec—Santé (FRQS), the FRQS-RRSE, and the Ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation du Québec. Marie-Claude Rousseau held a New Investigator Award from the Canadian Institutes of Health Research. Marie-Elise Parent and Marie-Claude Rousseau held career awards from the FRQS. Karine Trudeau held a doctoral training award from the FRQS.

Acknowledgments: The authors would like to acknowledge the entire fieldwork team at the Institut national de la recherche scientifique who were involved in the data collection of PROtEuS.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

5.2.8 References

- Hsing, A.W.; Chokkalingam, A.P. Prostate cancer epidemiology. *Front. Biosci.* **2006**, *11*, 1388–1413.
- Rebbeck, T.R. Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Semin. Radiat. Oncol.* **2017**, *27*, 3–10.
- Schottenfeld, D.; Fraumeni, J.F. *Cancer Epidemiology and Prevention*, 3rd ed.; Oxford University Press: Oxford, UK, 2006.
- Wilson, K.M.; Giovannucci, E.L.; Mucci, L.A. Lifestyle and dietary factors in the prevention of lethal prostate cancer. *Asian J. Androl.* **2012**, *14*, 365–374.
- World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018*; World Cancer Research Fund International: London, UK, 2018.
- Giovannucci, E. Does prostate-specific antigen screening influence the results of studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer risk? *J. Natl. Cancer Inst.* **2007**, *99*, 1060–1062.
- Masko, E.M.; Allott, E.H.; Freedland, S.J. The Relationship Between Nutrition and Prostate Cancer: Is More Always Better? *Eur. Urol.* **2013**, *63*, 810–820.
- Platz, E.A. Energy imbalance and prostate cancer. *J. Nutr.* **2002**, *132* (Suppl. 11), 3471S–3481S.

- Hu, F.B. Dietary pattern analysis: A new direction in nutritional epidemiology. *Curr. Opin. Lipidol.* **2002**, 13, 3–9.
- Jacobs, D.R., Jr.; Tapsell, L.C. Food, not nutrients, is the fundamental unit in nutrition. *Nutr. Rev.* **2007**, 65, 439–450.
- Hoffmann, K.; Schulze, M.B.; Schienkiewitz, A.; Nothlings, U.; Boeing, H. Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. *Am. J. Epidemiol.* **2004**, 159, 935–944.
- Ambrosini, G.L.; Fritschi, L.; de Klerk, N.H.; Mackerras, D.; Leavy, J. Dietary patterns identified using factor analysis and prostate cancer risk: a case control study in Western Australia. *Ann. Epidemiol.* **2008**, 18, 364–370.
- Bosire, C.; Stampfer, M.J.; Subar, A.F.; Park, Y.; Kirkpatrick, S.I.; Chiuve, S.E.; Hollenbeck, A.R.; Reedy, J. Index-based dietary patterns and the risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Am. J. Epidemiol.* **2013**, 177, 504–513.
- Capurso, C.; Vendemiale, G. The Mediterranean Diet Reduces the Risk and Mortality of the Prostate Cancer: A Narrative Review. *Front. Nutr.* **2017**, 4, 38.
- Castello, A.; Boldo, E.; Amiano, P.; Castano-Vinyals, G.; Aragones, N.; Gomez-Acebo, I.; Peiro, R.; Jimenez-Moleon, J.J.; Alguacil, J.; Tardon, A.; et al. Mediterranean Dietary Pattern is Associated with Low Risk of Aggressive Prostate Cancer: MCC-Spain Study. *J. Urol.* **2018**, 199, 430–437.

- De Stefani, E.; Ronco, A.L.; Deneo-Pellegrini, H.; Bo_etta, P.; Aune, D.; Acosta, G.; Brennan, P.; Ferro, G.; Mendilaharsu, M. Dietary patterns and risk of advanced prostate cancer: A principal component analysis in Uruguay. *Cancer Causes Control*. **2010**, 21, 1009–1016.
- Jackson, M.; Tulloch-Reid, M.; Walker, S.; McFarlane-Anderson, N.; Bennett, F.; Francis, D.; Coard, K. Dietary patterns as predictors of prostate cancer in Jamaican men. *Nutr. Cancer* **2013**, 65, 367–374.
- Jalilpiran, Y.; Dianatinasab, M.; Zeighami, S.; Bahmanpour, S.; Ghiasvand, R.; Mohajeri, S.A.R.; Faghieh, S. Western Dietary Pattern, But not Mediterranean Dietary Pattern, Increases the Risk of Prostate Cancer. *Nutr. Cancer* **2018**, 70, 851–859.
- Muller, D.C.; Severi, G.; Baglietto, L.; Krishnan, K.; English, D.R.; Hopper, J.L.; Giles, G.G. Dietary Patterns and Prostate Cancer Risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2009**, 18, 3126–3129.
- Niclis, C.; Roman, M.D.; Osella, A.R.; Eynard, A.R.; Diaz Mdel, P. Traditional Dietary Pattern Increases Risk of Prostate Cancer in Argentina: Results of a Multilevel Modeling and Bias Analysis from a Case-Control Study. *J. Cancer Epidemiol.* **2015**, 2015, 179562.
- Rosato, V.; Edefonti, V.; Bravi, F.; Bosetti, C.; Bertuccio, P.; Talamini, R.; Dal Maso, L.; Montella, M.; Ferraroni, M.; La Vecchia, C. Nutrient-based dietary patterns and prostate cancer risk: A case-control study from Italy. *Cancer Causes Control CCC* **2014**, 25, 525–532.

- Schwingshackl, L.; Ho_mann, G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med.* **2015**, 4, 1933–1947.
- Shin, S.; Saito, E.; Sawada, N.; Ishihara, J.; Takachi, R.; Nanri, A.; Shimazu, T.; Yamaji, T.; Iwasaki, M.; Sasazuki, S.; et al. Dietary patterns and prostate cancer risk in Japanese: The Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study). *Cancer Causes Control* **2018**, 29, 589–600.
- Tseng, M.; Breslow, R.A.; DeVellis, R.F.; Ziegler, R.G. Dietary patterns and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiological Follow-up Study cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2004**, 13, 71–77.
- Walker, M.; Aronson, K.J.; King, W.; Wilson, J.W.; Fan, W.; Heaton, J.P.; MacNeily, A.; Nickel, J.C.; Morales, A. Dietary patterns and risk of prostate cancer in Ontario, Canada. *Int. J. Cancer* **2005**, 116, 592–598.
- Wu, K.; Hu, F.B.; Willett, W.C.; Giovannucci, E. Dietary patterns and risk of prostate cancer in U.S. men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2006**, 15, 167–171.
- Société Canadienne du Cancer: Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2019; Société canadienne du cancer: Toronto, ON, Canada, 2019.
- Blanc-Lapierre, A.; Spence, A.; Karakiewicz, P.I.; Aprikian, A.; Saad, F.; Parent, M.E. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health* **2015**, 15, 913.

- Pan, S.Y.; Ugnat, A.M.; Mao, Y.; Wen, S.W.; Johnson, K.C.; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research, G. A case-control study of diet and the risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2004**, *13*, 1521–1527.
- Wright, J.L.; Salinas, C.A.; Lin, D.W.; Kolb, S.; Koopmeiners, J.; Feng, Z.; Stanford, J.L. Prostate cancer specific mortality and Gleason 7 disease differences in prostate cancer outcomes between cases with Gleason 4 + 3 and Gleason 3 + 4 tumors in a population based cohort. *J. Urol.* **2009**, *182*, 2702–2707.
- Trudeau, K.; Rousseau, M.C.; Csizmadi, I.; Parent, M.E. Dietary patterns among French-speaking men residing in Montreal, Canada. *Prev Med. Rep.* **2019**, *13*, 205–213.
- Norman, G.R.; Streiner, D.L. *Biostatistics: The Bare Essentials*; B.C. Decker: New York, NC, USA, 2008.
- Blanchet, C.; Plante, C.; Rochette, L. *La Consommation Alimentaire et les Apports Nutritionnels des Adultes Québécois*; Institut national de santé publique du Québec: Quebec City, QC, Canada, 2009; p. 140.
- Textor, J.; Hardt, J.; Knuppel, S. DAGitty: A graphical tool for analyzing causal diagrams. *Epidemiology* **2011**, *22*, 745.
- World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*; Report of a WHO consultation. World Health Organ. Tech. Report Series 894; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2000; p. 9.
- Kaiser, H.F.; Rice, J. Little J_iy, Mark Iv. *Educ. Psychol. Meas.* **1974**, *34*, 111–117.

- Castello, A.; Pollan, M.; Buijsse, B.; Ruiz, A.; Casas, A.M.; Baena-Canada, J.M.; Lope, V.; Antolin, S.; Ramos, M.; Munoz, M.; et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br. J. Cancer* **2014**, *111*, 1454–1462.
- Willet, W. *Nutritional Epidemiology*, 3rd ed.; Oxford University Press: New York, NY, USA, 2012.
- Newby, P.K.; Tucker, K.L. Empirically derived eating patterns using factor or cluster analysis: A review. *Nutr. Rev.* **2004**, *62*, 177–203.
- Canada's Food Guide. Eat Well. Live Well. Available online: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/food-guidealiment/index-eng.php> (accessed on 7 March 2019).
- Xu, M.; Richardson, L.; Campbell, S.; Pintos, J.; Siemiatycki, J. Response rates in case-control studies of cancer by era of fieldwork and by characteristics of study design. *Ann. Epidemiol.* **2018**, *28*, 385–391.
- Shephard, R.J. Physical activity and prostate cancer: An updated review. *Sports Med.* **2017**, *47*, 1055–1073.
- Joseph, M.S.; Tincopa, M.A.; Walden, P.; Jackson, E.; Conte, M.L.; Rubenfire, M. The impact of structured exercise programs on metabolic syndrome and its components: A systematic review. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* **2019**, *12*, 2395–2404.
- Streiner, D.L.; Norman, G.R. Correction for multiple testing: Is there a resolution? *Chest* **2011**, *140*, 16–18.

Rothman, K.J. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* **1990**, 1, 43–46.

World Health Organization. WHO Fruit and Vegetable Promotion Initiative—Report of the Meeting; WHO: Geneva, Switzerland, 2003; p. 29.

Demoury, C.; Karakiewicz, P.; Parent, M.E. Association between lifetime alcohol consumption and prostate cancer risk: A case-control study in Montreal, Canada. *Cancer Epidemiol.* **2016**, 45, 11–17.

VanderWeele, D.J.; Brown, C.D.; Taxy, J.B.; Gillard, M.; Hatcher, D.M.; Tom, W.R.; Stadler, W.M.; White, K.P. Low-grade prostate cancer diverges early from high grade and metastatic disease. *Cancer Sci.* **2014**, 105, 1079–1085.

5.2.9 Tables and figure

Table 1. Selected characteristics of cases and controls participating in the PROtEuS, Montreal, Canada, 2005-2012.

Characteristics	Cases (n=1919)		Controls (n=1991)		p-Value
Age in years, mean (SD)	64	(6,8)	65	(6,9)	<0,001
Ancestry, n (%)					<0,001
Black	128	(6,7)	89	(4,5)	
Asian	24	(1,3)	72	(3,6)	
European	1693	(88,2)	1699	(85,3)	
Greater Middle East	45	(2,3)	100	(5,0)	
Latino	29	(1,5)	31	(1,6)	
Family income in \$ CAD, n (%)					0,54
< 20,000	223	(11,6)	245	(12,3)	
20,000-29,999	262	(13,7)	252	(12,7)	
30,000-49,999	445	(23,2)	462	(23,2)	
50,000-79,999	422	(22,0)	410	(20,6)	
>80,000	425	(22,1)	428	(21,5)	
Unknown	142	(7,4)	194	(9,7)	
Education, n (%)					0,34
Primary school of less	443	(23,1)	426	(21,4)	
High school	572	(29,8)	578	(29,0)	
College	313	(16,3)	375	(18,8)	
University	588	(30,6)	610	(30,6)	
Other	3	(0,2)	2	(0,1)	
BMI 2 yrs ago (kg/m ²), mean (SD)	26,8	(4,0)	27,2	(4,4)	0,003
Ever smoked, n (%)					0,23
No	514	(26,8)	514	(25,8)	
Yes	1404	(73,2)	1477	(74,2)	
Overall physical activity , n (%)					0,55
Not very active	432	(22,5)	488	(24,5)	
Moderately active	522	(27,2)	558	(28,0)	
Very active	965	(50,3)	945	(47,5)	
Last prostate screening test, n (%)					<0,001
≤2 yrs before index date	1903	(99,2)	1510	(75,8)	
>2 yrs before index date	1	(0,02)	235	(11,8)	
Never screened	2	(0,1)	190	(9,5)	
Unknown	13	(0,7)	56	(2,8)	
First-degree relative with prostate cancer, n (%)					<0,001

No	1409	(73,4)	1736	(87,2)	
Yes	447	(23,3)	199	(10,0)	
Unknow	63	(3,3)	56	(2,8)	
Use of vitamins or mineral supplements, n (%)					0,08
No	1184	(61,7)	1222	(61,4)	
Yes	735	(38,3)	768	(38,6)	
Total calories 2 yrs ago (cal/day), mean (SD)	1989,0	(663,4)	1916,9	(645,6)	0,08
Proxy respondent, n (%)	49,0	(2,6)	76,0	(3,8)	0,16

Table 2. Weekly intake of 68 food and beverage items and rotated factor loadings for food and beverage items loadings having absolute values of $\geq 0,2$ for any factor

Food and beverage items	Servings per week ¹	Rotated factor loadings		
		Pattern 1	Pattern 2	Pattern 3
Banana	2,69 ± 2,71	0,29		0,22
Appel, pear	2,84 ± 3,38	0,55		
Orange, grapefruit, etc	2,32 ± 2,94	0,47		
Peaches, Nectarine	0,61 ± 1,31	0,54		
Canned fruit, fruit sauce, fruit salad	0,62 ± 1,50			0,45
Apricots	0,26 ± 0,95	0,44		
Cantaloupe	0,48 ± 0,89	0,52		
Watermelon, honeydew melon	0,38 ± 0,65	0,48		
Strawberries, raspberries, blueberries	1,10 ± 1,52	0,45		0,28
Other fresh fruit	1,58 ± 1,84	0,50		
Potatoes, fried or pan fried	0,72 ± 0,98		0,43	0,28
Potatoes, not fried	2,51 ± 2,24			0,33
Sweet potatoes	0,17 ± 0,59	0,29		
Baked beans, other legumes or lentils	0,86 ± 1,16	0,37		
Broccoli	1,27 ± 1,34	0,50		
Carrots	2,01 ± 1,87	0,33		0,28
Spinach	0,51 ± 0,81	0,56		
Coleslaw, cabbage, cauliflower, brussel sprouts	0,93 ± 1,12	0,35		
Dark lettuce	2,42 ± 2,26	0,48		
Tomatoes	3,08 ± 2,45	0,37		
Sweet red peppers	0,97 ± 1,43	0,49		
Other vegetables	2,81 ± 2,16	0,34		
Tomato soup or cream of tomato	0,34 ± 0,68			0,40
Vegetable soup	1,25 ± 1,50	0,22		0,30
Tofu, soybeans	0,17 ± 0,66	0,26	-0,23	
Ketchup, salsa	0,83 ± 1,35		0,22	0,43
Salad dressing, mayonnaise (excl, low fat)	2,24 ± 2,36		0,27	0,27
Beef	1,89 ± 1,42		0,49	
Porc	1,03 ± 0,90		0,46	
Chicken, turkey or other poultry	1,89 ± 1,10		0,21	
Veal, lamb	0,40 ± 0,61	0,39	0,26	
Liver	0,17 ± 0,29			
Hot-dogs or sausage	0,42 ± 0,66		0,50	0,27
BBQ	1,14 ± 1,40	0,23	0,48	
Cold cuts	1,23 ± 1,64		0,48	0,28
Bacon, breakfast sausage	0,49 ± 0,90		0,46	0,31

Fish, seafood	1,29 ± 1,02	0,43		
Eggs, omelets or quiche	1,79 ± 1,87			0,28
Cheese	3,80 ± 2,76	0,22	0,26	
Pasta with tomato sauce	1,07 ± 0,93		0,25	0,29
Pasta with cheese without tomato sauce	0,23 ± 0,41			0,21
Pizza	0,40 ± 0,56		0,35	0,23
Cookies, muffins	2,44 ± 3,31			0,50
White bread	5,52 ± 8,16	-0,30	0,35	
Brown bread	5,86 ± 7,33	0,45	-0,24	
Rice	1,68 ± 1,91	0,37		
Donuts, cakes, pastries and pies	1,39 ± 2,24			0,50
Oatmeal or cream of wheat	0,63 ± 1,48		-0,23	0,32
Breakfast cereal	1,92 ± 2,49	0,21	-0,23	0,43
Real fruit juice	3,76 ± 4,05			0,28
Tomato or vegetable juice	1,07 ± 1,84			0,39
Glass of milk or milk in cereal	4,64 ± 5,74		-0,23	0,45
Cream or milk in coffee or tea	12,07 ± 13,89		0,20	
Dark carbonated soft drinks	2,46 ± 6,50	-0,27	0,26	0,31
Other carbonated soft drinks	0,85 ± 2,66			0,21
Fried food	0,28 ± 0,58		0,21	
Nuts or peanuts butter	2,74 ± 2,86	0,26		0,23
Chips, corn chips, popcorn, tortillas	0,82 ± 1,55		0,32	0,40
Chocolate	0,83 ± 1,75			0,35
Yogourt	2,33 ± 2,97	0,42		0,20
Ice cream	0,82 ± 1,38			0,40
Fat of beef or pork	1,44 ± 31,66		0,28	
Meat slightly blackened	1,01 ± 1,77		0,42	
Coffee	14,90 ± 14,58		0,33	
Green tea	1,31 ± 4,23	0,29		
Beer	3,52 ± 9,21		0,38	
Wine	4,05 ± 6,99	0,35	0,39	
Spirits	1,08 ± 4,72	0,21	0,27	
Proportion of variance explained (%)		8,6	7,2	3,7
Cumulative variance explained (%)		8,6	15,8	19,5

¹ No, of servings per week ± standard deviation

Table 3. Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) for the association between dietary patterns score (quartiles) and prostate cancer, overall and by tumor grade, PROtEuS, Montreal, Canada (2005-2009)¹

Quartiles of dietary pattern score	1 991 controls	<u>All prostate cancers</u>		<u>Low-grade prostate cancers²</u>		<u>High-grade prostate cancers³</u>	
	n	1 917 cases n cases	OR (95% CI)	1385 cases n cases	OR (95% CI)	529 cases n cases	OR (95% CI)
Healthy eating							
1	497	499	1,00 (reference)	335	1,00 (reference)	163	1,00 (reference)
2	499	505	0,95 (0,78-1,15)	378	1,07 (0,86-1,32)	126	0,75 (0,57-0,99)
3	497	477	0,84 (0,68-1,02)	343	0,91 (0,73-1,14)	133	0,77 (0,58-1,02)
4	498	436	0,76 (0,61-0,93)	329	0,90 (0,71-1,13)	107	0,66 (0,49-0,89)
			P _{trend} = 0,004		P _{trend} = 0,16		P _{trend} = 0,008
Western salty and alcohol							
1	498	457	1,00 (reference)	325	1,00 (reference)	132	1,00 (reference)
2	498	482	0,92 (0,76-1,13)	331	0,88 (0,70-1,10)	149	0,99 (0,75-1,32)
3	497	482	0,87 (0,71-1,06)	355	0,88 (0,71-1,10)	126	0,82 (0,61-1,10)
4	498	496	0,89 (0,72-1,09)	374	0,91 (0,73-1,14)	122	0,78 (0,58-1,06)
			P _{trend} = 0,021		P _{trend} = 0,59		P _{trend} = 0,05
Western sweet and beverages							
1	498	388	1,00 (reference)	285	1,00 (reference)	103	1,00 (reference)
2	498	442	1,01 (0,82-1,24)	325	0,96 (0,76-1,20)	117	0,96 (0,70-1,30)
3	498	494	1,12 (0,91-1,38)	360	1,01 (0,80-1,27)	134	1,06 (0,78-1,45)
4	497	593	1,35 (1,10-1,66)	415	1,14 (0,91-1,44)	175	1,32 (0,98-1,80)
			P _{trend} = 0,002		P _{trend} = 0,23		P _{trend} = 0,02

¹Adjusted for age, ancestry, education, first-degree family history of prostate cancer, and timing of last prostate screening

²Prostate cancer cases with a Gleason score ≤ 6, or of 7 with a primary score of 3

³Prostate cancer cases with a Gleason score of 7 with a primary score of 4, or ≥ 8. Information on the primary or secondary score was missing for 3 cases.

Figure 1. Directed acyclic graph for the association between dietary patterns and prostate cancer.

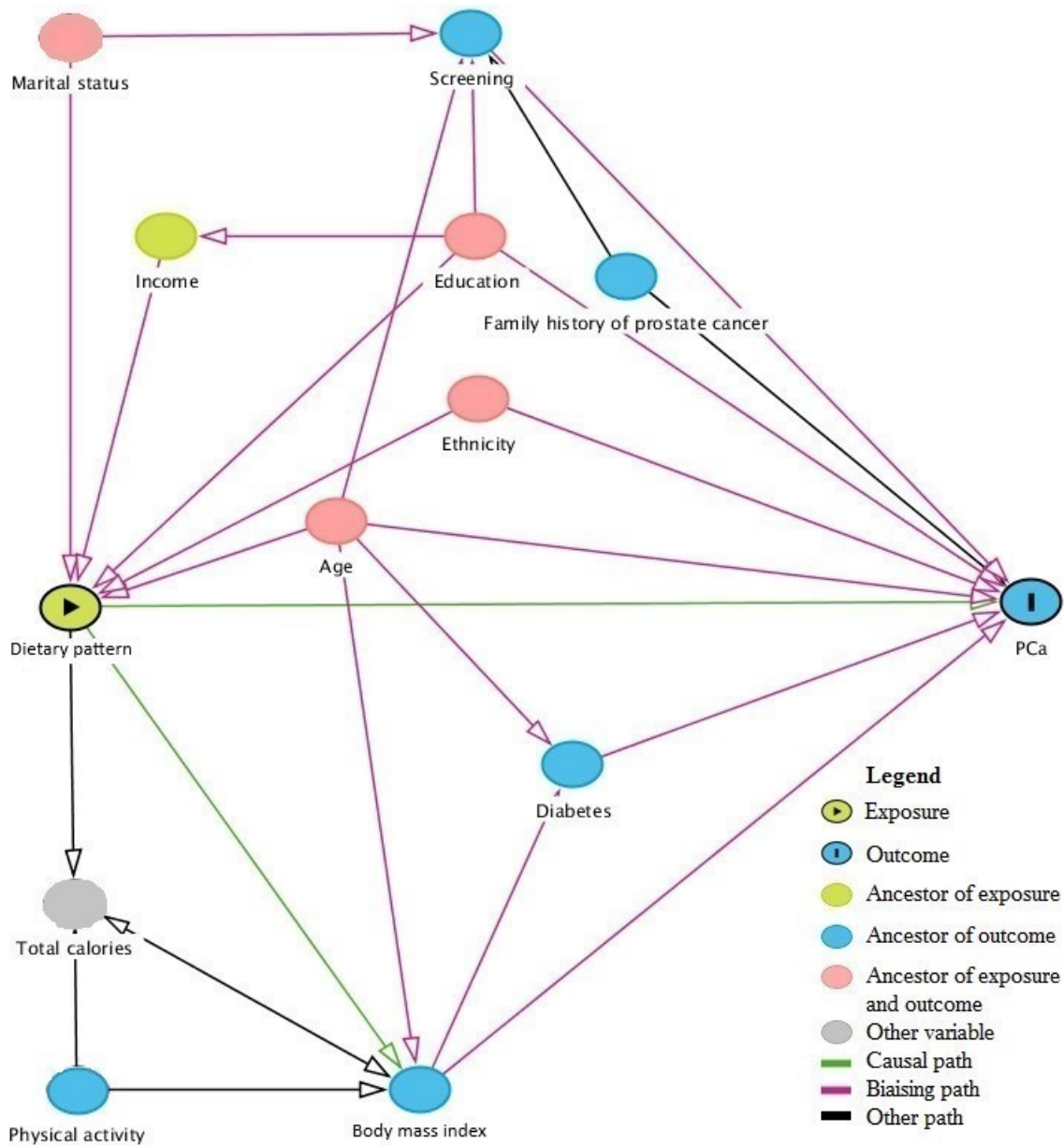


Table S1: Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for the association between dietary patterns scores and prostate cancer risk, overall and by tumour grade, based on a minimal model for adjustment, PROtEuS, Montreal, Canada, 2005-2012¹

Quartiles of dietary pattern score	1 991 controls n	<u>All prostate cancers</u> 1917 cases		<u>Low-grade prostate cancers²</u> 1385 cases		<u>High-grade prostate cancers³</u> 529 cases	
		n cases	OR (95% CI)	n cases	OR (95% CI)	n cases	OR (95% CI)
Healthy Eating							
1	497	499	1,00 (reference)	335	1,00 (reference)	163	1,00 (reference)
2	499	505	1,06 (0,88-1,29)	378	1,19 (0,96-1,46)	126	0,80 (0,61-1,10)
3	497	477	0,99 (0,81-1,21)	343	1,07 (0,86-1,34)	133	0,82 (0,62-1,01)
4	498	436	1,01 (0,82-1,24)	329	1,10 (0,89-1,39)	107	0,86 (0,64-1,15)
			$P_{\text{trend}} = 0,87$		$P_{\text{trend}} = 0,71$		$P_{\text{trend}} = 0,27$
Western Salty & Alcohol							
1	498	457	1,00 (reference)	325	1,00 (reference)	132	1,00 (reference)
2	498	482	0,87 (0,72-1,06)	331	0,81 (0,65-1,00)	149	1,04 (0,78-1,39)
3	497	482	1,00 (0,82-1,22)	355	1,00 (0,80-1,24)	126	0,98 (0,73-1,33)
4	498	496	0,84 (0,69-1,03)	374	0,82 (0,65-1,02)	122	0,89 (0,66-1,21)
			$P_{\text{trend}} = 0,23$		$P_{\text{trend}} = 0,35$		$P_{\text{trend}} = 0,24$
Western Sweet & Beverages							
1	498	388	1,00 (reference)	285	1,00 (reference)	103	1,00 (reference)
2	498	442	1,14 (0,93-1,38)	325	1,13 (0,92-1,41)	117	1,14 (0,84-1,53)
3	498	494	1,16 (0,96-1,41)	360	1,17 (0,94-1,45)	134	1,15 (0,85-1,56)
4	497	593	1,32 (1,09-1,61)	415	1,24 (1,00-1,55)	175	1,50 (1,12-2,03)
			$P_{\text{trend}} = 0,007$		$P_{\text{trend}} = 0,05$		$P_{\text{trend}} = 0,006$

¹Adjusted for age, ancestry, education, and marital status.

²Prostate cancer cases with a Gleason score ≤ 6 , or 7 with a primary score of 3.

³Prostate cancer cases with a Gleason score of 7 with a primary score of 4, or ≥ 8 .

Table S2: Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for the association between dietary patterns score and prostate cancer risk, overall and by tumour grade, excluding controls who had not been screened for PCa in the previous 2 years, PROtEuS, Montreal, Canada, 2005-2012¹

Quartiles of dietary pattern score	1 242 controls n	<u>All prostate cancers</u> 1816 cases		<u>Low-grade prostate cancers²</u> 1311 cases		<u>High-grade prostate cancers³</u> 502 cases	
		n cases	OR (95% CI)	n cases	OR (95% CI)	n cases	OR (95% CI)
Healthy Eating							
1	270	436	1,00 (reference)	287	1,00 (reference)	148	1,00 (reference)
2	311	481	0,95 (0,76-1,17)	363	1,08 (0,86-1,36)	117	0,70 (0,52-0,94)
3	322	440	0,83 (0,67-1,04)	323	0,91 (0,71-1,15)	116	0,67 (0,50-0,91)
4	339	459	0,84 (0,67-1,04)	338	0,91 (0,71-1,17)	121	0,69 (0,51-0,94)
			$P_{\text{trend}} = 0,06$		$P_{\text{trend}} = 0,18$		$P_{\text{trend}} = 0,01$
Western Salty & Alcohol							
1	306	462	1,00 (reference)	336	1,00 (reference)	126	1,00 (reference)
2	333	429	0,80 (0,65-0,99)	292	0,74 (0,59-0,94)	135	0,94 (0,70-1,27)
3	286	469	0,98 (0,79-1,22)	349	0,99 (0,78-1,25)	119	0,95 (0,69-1,29)
4	317	456	0,82 (0,65-1,02)	334	0,80 (0,63-1,01)	122	0,84 (0,61-1,15)
			$P_{\text{trend}} = 0,26$		$P_{\text{trend}} = 0,43$		$P_{\text{trend}} = 0,24$
Western Sweet & Beverages							
1	308	415	1,00 (reference)	303	1,00 (reference)	112	1,00 (reference)
2	321	443	1,03 (0,84-1,28)	326	1,05 (0,83-1,32)	117	1,03 (0,76-1,41)
3	307	469	1,17 (0,90-1,39)	348	1,14 (0,90-1,45)	121	1,09 (0,79-1,50)
4	306	489	1,21 (0,98-1,51)	334	1,16 (0,91-1,47)	152	1,39 (1,02-1,91)
			$P_{\text{trend}} = 0,06$		$P_{\text{trend}} = 0,20$		$P_{\text{trend}} = 0,01$

¹ Adjusted for age, ancestry, education, first-degree family history of prostate cancer, and timing of last prostate cancer screening.

² Prostate cancer cases with a Gleason score ≤ 6 , or 7 with a primary score of 3.

³ Prostate cancer cases with a Gleason score of 7 with a primary score of 4, or ≥ 8 .

5.3 Article 3. Extend of food processing and risk of prostate cancer: the PROtEuS study in Montreal, Canada

Article publié dans *Nutrients* (2020), 12(3), p637

Karine Trudeau^{1,2}, **Marie-Claude Rousseau**^{1,2,3} and **Marie-Élise Parent**^{1,2,3,*}

¹Epidemiology and Biostatistics Unit, Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Institut national de la recherche scientifique, University of Quebec, Laval, QC H7V 1B7, Canada

²School of Public Health, Department of Social and Preventive Medicine, University of Montreal, Montreal, QC H3N 1X9, Canada

³University of Montreal Hospital Research Centre, Montreal, QC H2X 0A9, Canada

* Author to whom correspondence should be addressed.

5.3.1 Contribution des auteurs

Karine Trudeau a réalisé le traitement et l'analyse des données, l'interprétation des résultats et la rédaction du manuscrit, Marie-Élise Parent a créé et dirigé l'étude PROtEuS, Marie-Élise Parent et Marie-Claude Rousseau ont participé à l'interprétation des résultats et à la rédaction du manuscrit.

5.3.2 Abstract

We studied the association between food intake, based on the extent of processing, and prostate cancer risk in a population-based case-control study conducted in Montreal, Canada in 2005-2012. Incident prostate cancer cases ($n = 1919$) aged ≤ 75 years were histologically confirmed. Population controls ($n = 1991$) were randomly selected from the electoral list and frequency-matched to cases by age (± 5 years). A 63-item food frequency questionnaire focusing on the two years prior to diagnosis/interview was administered by interviewers. The NOVA classification was used to categorize foods based on processing level. Unconditional logistic regression estimated the association between food intake and prostate cancer risk, adjusting for age, education, ethnicity, family history, and timing of last prostate cancer screening. Consumption of unprocessed or minimally processed foods showed a slight, inverse association (Odds ratio [OR] 0,86, 95% confidence interval [CI] 0,70-1,07; highest vs lowest quartile) with prostate cancer. An increased risk was observed with higher intake of processed foods (OR 1,29, 95%CI 1,05-1,59; highest vs lowest quartile), but not with consumption of ultra-processed food and drinks. The associations with unprocessed/minimally processed foods and processed foods were slightly more pronounced for high-grade cancers (ORs 0,80 and 1,33, respectively). Findings suggest that food processing may influence prostate cancer risk.

Keywords: prostate cancer; case-control study; NOVA; food processing; ultra-processed food; unprocessed or minimally processed foods; processed culinary ingredients; processed foods

5.3.3 Introduction

Prostate cancer was the most commonly diagnosed cancer, after non-melanoma skin cancer, among Canadian men in 2019, accounting for 22,900 estimated new cases (Société canadienne du cancer, 2019a). It was the third cause of cancer death with 4,100 estimated deaths. The burden will increase in this country, with 33,063 new cases projected for 2023 (Poirier et al., 2019). The only definitively established risk factors for prostate cancer are advancing age, family history of prostate cancer, and African ancestry (Hsing et Chokkalingam, 2006; Schottenfeld et Fraumeni, 2006; World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014). Despite extensive research to understand its etiology, there are still no known modifiable risk factors for this cancer (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014). The geographic distribution of the incidence of prostate cancer and studies of migrant populations strongly suggest that its etiology is at least partially influenced by environmental factors and lifestyle habits, possibly diet (Wilson et al., 2012). Most previous studies focusing on the latter have evaluated the role of a single food or nutrient at a time, with contradictory findings (Masko et al., 2013; Platz, 2002). According to the World Cancer Research Fund, there is only limited evidence that dairy products, diets high in calcium, low-plasma tocopherol concentrations and low plasma selenium concentrations increase the risk of prostate cancer (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014).

Several factors can influence nutritional quality, including education and occupation. Although education may help make healthier choices, busy lifestyles can push people with lower or higher educational levels to consume ready-to-eat meals, including ultra-transformed

food (Deschasaux et al., 2018). Ultra-transformed foods are formulations made mostly or entirely from substances derived from foods and additives, with little if any intact unprocessed or minimally processed food (Monteiro et al., 2016; Monteiro et al., 2018). Their consumption might be linked to chronic conditions such as type 2 diabetes, obesity and cancers (Rauber et al., 2018). Surveys in Europe, the US, Canada, Brazil and New Zealand on individual food intake, household food expenses, or supermarket sales show that ultra-processed food products represent 25% to 50% of the total daily energy intake (Fiolet et al., 2018; Moubarac et al., 2013). Understanding the health impact of ultra-processed foods has gained in interest as the global consumption of ultra-processed foods increases (Monge et Lajous, 2018). To our knowledge, only one published study to date has reported on the frequency of ultra-processed foods consumption in relation with cancer risk. It found no association with prostate cancer, albeit based on relatively few cases (Fiolet et al., 2018). A recent study suggests a higher risk of all-cause mortality associated with a greater consumption of ultra-processed foods (Monteiro et al., 2016; Ruthann A. Rudel et al., 2011; Schnabel et al., 2019).

Several aspects of foods undergoing processing justify studying them in relation to cancer risk: their nutritional composition (e.g., high contents of saturated fat, sugar, salt), the presence of some contaminants and additives (e.g. acrylamide, heterocyclic amines, polycyclic aromatic hydrocarbons, emulsifiers, artificial sweeteners), and their packaging (e.g., bisphenol A) (Fiolet et al., 2018; Monteiro et al., 2016; Ruthann A. Rudel et al., 2011). By contrast, the consumption of unprocessed foods such as fruits and vegetables is linked with a reduced risk of several cancers notably cancers of the esophagus, stomach, colon, rectum, breast, endometrium, kidneys, mouth, throat, and liver (World Health Organization, 2000).

The objective of the present study was to evaluate the association between the extent of processing of food in the diet and prostate cancer risk, overall and by tumour aggressiveness.

5.3.4 Materials and Methods

5.3.4.1 Study population

We used data from the Prostate Cancer & Environment Study (PROtEuS), a large population-based case-control study conducted in Montreal, Canada aimed at identifying environmental, occupational, lifestyle and genetic factors involved in the development of prostate cancer. This study has been described previously (Blanc-Lapierre et al., 2015). In brief, eligible cases and controls were Canadian citizens registered on the provincial electoral list, residents of the Montreal metropolitan area and aged < 76 years at diagnosis or interview (index date). Cases were diagnosed with primary, histologically confirmed prostate cancer between September 2005 and December 2009. They were actively ascertained through pathology departments across 7 of the 9 French-language hospitals that diagnose prostate cancer in the Montreal area, thus covering at least 80% of all cases diagnosed in the area according to registry information. Concomitantly, population controls were randomly selected from the electoral list among French-speaking men residing in the same geographical area as cases, and were frequency-matched to cases by age (± 5 years). Eligible controls had no history of prostate cancer. In all, 1932 cases and 2036 controls aged 39-75 years were recruited. Participation rates were 79% among eligible cases and 56% among eligible controls. Using 2006 Census data, we established that the percentages of subjects living in areas with a greater proportion of recent immigrants were 5% and 6%, for participants and non-participants, respectively. Corresponding values were 7% and 7% for higher unemployment rate, 19% and 20% of adults

without a high school diploma, and 22% and 25% in the lowest quintile of household income. These observations are in line with a very slight trend towards higher socio-economic status among participants, a feature commonly encountered, but reassure against the possibility of a strong selection bias. Proxy respondents, usually the spouse, provided information for 3% of cases and 4% of controls.

PROtEuS was approved by the Comité d'éthique en recherche avec les êtres humains of the Institut national de la recherche scientifique (CÉR-02-036, from October 8, 2002 till present), as well as by the ethics boards of all participating hospitals. All subjects provided written informed consent.

5.3.4.2 Data collection

Face-to-face interviews were conducted between 2005 and 2012, mainly in the house of participants, collecting a wide range of information on sociodemographic, environmental, lifestyle and medical factors. Of particular interest here, these included education, ethnicity, family history of prostate cancer, diet, alcohol, coffee and tea consumption, and smoking history. In addition, the prostate cancer screening history by prostatic specific antigen (PSA) and/or digital rectal exam (DRE) was collected. Tumour Gleason scores were extracted from pathology reports of prostate biopsies at diagnosis.

Dietary information was collected using a 63-item food frequency questionnaire (FFQ) based on a validated instrument used by the Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group, with slight modifications to reflect the specificity of the study population (Pan et al., 2004). Cases and controls were asked to report their consumption of food at home, at work and restaurants two years prior to the index date. The consumption of food items, expressed in

commonly-used portions, was recorded in terms of the frequency of use per day, week or month. Dietary data were missing for 13 case and 3 controls, and 42 controls became cases of prostate cancer leaving 1919 cases and 1991 controls for the analysis. Participants were asked how many months per year they ate various fresh fruits in order to take into account seasonal variations. Data on lifelong use of coffee, black tea, green tea, beer, wine, and spirits were collected; levels of use two years before the index date were retained for the present analyses.

5.3.4.3 Statistical analysis

Each item from the FFQ and the beverage questions (coffee, black tea, green tea, beer, wine and spirits consumption) was classified into one of four groups based on the NOVA food classification (Monteiro et al., 2016; Monteiro et al., 2019), as shown in Table 1.

The first group contains unprocessed or minimally processed foods such as fresh fruits and vegetables, pasta and pasteurized milk. The second group includes processed culinary ingredients such as salt, sugar, maple syrup, vegetable oils, and butter. The third group consists of processed foods such as cheese, fruits in syrup, beer, cider, and wine. The fourth group is constituted of ultra-processed foods and drink products such as breakfast cereals, soft drinks, fruit yoghurt, ice cream, chocolate, candies, pasta dishes, and pizza. As we only had one item in group 2 (butter), we excluded this grouping from our analysis.

We calculated a consumption score for each of groups 1, 3 and 4. This was done by summing the weekly frequency of use of foods in the FFQ corresponding to a given group, then dividing by the frequency of use of all FFQ food items consumed per week. Scores were categorized into quartiles based on distributions among controls.

Variables were treated as continuous after confirming the linearity of the logits, or categorical otherwise. Unconditional logistic regression was used to estimate odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for the association between each food group score, in quartiles, and prostate cancer risk, overall and by tumour aggressiveness. The latter was defined using the Gleason score. Risk of low-grade (Gleason scores <7 or 7 with a primary grade of 3) and high-grade (Gleason scores of 7 with a primary grade of 4, or higher) cancers (Gleason et Mellinger, 1974) were estimated using polytomous model.

Categories were treated as continuous in the regression model to obtain p-values for trends.

Figure 1 presents a directed acyclic graph (DAG) for the association between the extent of food processing in the diet and prostate cancer. Variables considered in the DAG include age at diagnosis for cases or age at interview for controls (continuous), ethnicity (Asian, Sub-Saharan, European, Greater middle east, Latino), education (elementary or less, high school, college, university, other), first-degree family history of prostate cancer (yes, no, do not know), timing of the last prostate screening by PSA and/or DRE (≤ 2 years before index date, > 2 years before index date, never screened, do not know), marital status (married and common law, separated and divorced, single, widower, member of a religious order, do not know), income (< 20,000\$CAD, 20,000-29,999\$CAD, 30,000-49,999\$CAD, 50,000-79,999\$CAD, $> 80,000$ \$CAD), diabetes (yes, no, do not know), body mass index (BMI, continuous), total calories (kCal/day, continuous), and physical activity (not very active, moderately active and very active). The total effect (shown in pink in Figure 1) closes all biasing paths and leaves all causal paths opened. A minimal model included age, education, ethnicity and marital status. We chose to present here results based on a more etiologically relevant model, which includes

age, education, ethnicity, first-degree family history of prostate cancer and timing of last prostate screening test.

In order to evaluate the possible impact of latent prostate cancers in our control series, we conducted a sensitivity analysis excluding controls that were not screened for prostate cancer within the previous two years.

5.3.5 Results

5.3.5.1 Study population

The characteristics of 1919 cases and 1991 controls are displayed in Table 2. Compared to controls, cases were slightly younger by about one year (owing to the longer time to recruit controls), less educated, more often of European or African ancestries, while less often of Asian or Greater Middle East ancestries, and a greater proportion had a first-degree family history of prostate cancer. Most controls (76%) had had a screening test by PSA and/or DRE within the previous two years. There were little differences in terms of family income, education, cigarette smoking, physical activity, and total calories intake two years before the index date.

5.3.5.2 Association between food classification and prostate cancer risk

Table 3 present results for the association between the consumption of foods according to different categories of food processing and the risk of prostate cancer, overall and by disease aggressiveness, after adjusting for potential confounders identified in the DAG.

Consumption of unprocessed or minimally processed foods showed a slight, inverse association with prostate cancer overall (OR=0,86, 95%CI 0,70-1,07, comparing the fourth

quartile of the consumption score to the first). There was a consistent downward trend of risk estimates for increasing consumption scores of foods from this group (p-trend=0,04). By contrast, a higher consumption of processed foods was associated with a higher risk of overall prostate cancer (OR=1,29 and 95%CI = 1,05-1,59, comparing the fourth to the first quartile, p-trend=0,04). Finally, consumption of ultra-processed foods and drinks was not associated with risk, although some trend of decreasing risk with increasing use was apparent.

Results from analyses based on cancer aggressiveness showed a slightly lower risk of high-grade cancers with consumption of unprocessed/minimally processed foods, as compared to low-grade tumours (p-trend=0,04). Contrastingly, the risk estimate associated with higher consumption of processed foods was slightly more pronounced for high- than for low-grade cancers (p-trend=0,04).

In the sensitivity analysis excluding controls not screened for prostate cancer in the previous two years (24%), thereby more likely to have an undiagnosed prostate cancer than those recently screened, results remained largely unchanged (data not shown).

5.3.6 Discussion

In this study, we observed that consumption of processed foods was associated with a higher risk of prostate cancer. There was also a trend for higher levels of consumption of unprocessed or minimally processed foods to be associated with a lower risk of this cancer. To our knowledge, this is the first study to document such associations.

As the consumption of ultra-processed food increases in industrialized countries, such as Canada (Moubarac et al., 2013), the overall quality of diets decreases. Based on this, we

would have expected that the consumption of ultra-processed foods would have been associated with an increased risk of prostate cancer. However, similarly to our study, the NutriNet-Santé prospective cohort of 104 980 participants, including 281 incident cases of prostate cancer, observed no association (Fiolet et al., 2018). In the latter study, the only one to assess links with cancer, ultra-processed food consumption was associated with higher overall and breast cancer risks. We expanded on this by examining not only the ultra-processed NOVA food group but also the unprocessed/minimally processed and processed food groups.

We found that consumption of processed foods was associated with a higher risk of prostate cancer. This is an original finding. Processed foods are industrial products made by adding salt, sugar, fat and other foods found in group 2 (processed culinary ingredients) to unprocessed or minimally processed foods (group 1). Thus, our result pertaining to processed foods might be explained by the presence of fat, salt, sugar, in processed food along with low fibre and vitamin density. The absence of an association with ultra-processed foods in our study may possibly indicate that the food items listed in our FFQ under this food group contained limited amounts of contaminants and additives such as acrylamide, heterocyclic amines, polycyclic aromatic hydrocarbons, emulsifiers, artificial sweeteners, and bisphenol A, although it is not possible for us to confirm this.

5.3.6.1 Potential mechanisms

It is noteworthy that consumption of unprocessed or minimally processed foods in our population included a lot of fruits and vegetables, meat, poultry, fish or seafood, rice, and milk. This would result in a diet rich in vitamins and antioxidants, with better nutritional value

than a diet rich in ultra-processed food and drink products (Moubarac et al., 2013). Vitamins are essential nutrients for human metabolism (Mamede et al., 2011). In in vitro and in vivo experiments (Lotan, 1995), vitamin A and retinoids were shown to modulate malignant cell growth by apoptosis, growth arrest and redifferentiation and in prostate cancer, the homeostasis of vitamin A and retinoids is altered (Fontana et Rishi, 2002). Vitamin C is an antioxidant that prevents the formation of reactive oxygen species (ROS), and has an action on tumor cells (Heaney et al., 2008; Parent et al., 2018). It is possible that 1,25-dihydroxy vitamin D3 decreases cell proliferation in the prostate (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014). Vitamin E might play a role in cancer defenses by preventing DNA damage, enhancing DNA repair, and by enhancing the immune response (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014). Vitamin K may initiate apoptosis through a nonoxidative mechanism and might involve transcription factors (Cantoni et al., 1991; Mamede et al., 2011). Finally, phenolic compounds, which include a wide family of molecules bearing one or more phenolic rings, such as polyphenols and phenolic acids, may have a role in the prevention of cancer by reducing oxidative stress and inflammation (Silva et Pogacnik, 2020).

On the other hand, a higher consumption of processed foods was associated with a higher risk of overall prostate cancer. According to the World Cancer Research Fund and the American Institute for Research on Cancer, there is as yet limited, inconclusive evidence that saturated fatty acids, mono-unsaturated fatty acids and poly-unsaturated fatty acids influence the risk of prostate cancer (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014). Nevertheless, prostate cancer development could be related to abnormal steroid receptor signaling which are composed of lipids. Indeed, recent studies using human

prostate regeneration models have shown a carcinogenic effect of steroids (Testa et al., 2019). Thus, a diet rich in fat, compatible with a diet high in processed foods, could perhaps contribute to the pathogenesis of prostate cancer.

5.3.6.2 Methodological considerations

The sample size of our study, including 1919 incident cases, is a definite advantage, thereby improving the ability to detect potentially modest associations with dietary factors. Despite this, sub-group analyses such as those based on high-grade cancers might have been hampered by limited statistical power. The participation rate was relatively good as compared to several previous similar investigations (Xu et al., 2018). Nevertheless, non-response could have introduced a selection bias although comparisons of participants and non-participants in terms of census-derived indicators suggested that this would have been minimal.

Given the retrospective nature of the study, differential recall bias between cases and controls might have occurred, whereas cases could have been more attentive to their food consumption before their diagnosis, and over or under-reported it. The FFQ focused on the two years prior to the index date, thereby reflecting recent intakes. These would be especially relevant for cancer progression and for initiation if they reflected stable intakes over several years. While the FFQ necessarily entailed some degree of misclassification, it is a superior method to food records to assess usual food habits (Willet, 1998). Misclassification might have occurred when categorizing items from the dietary questionnaire into the processed food group and the ultra-processed food and drink products group. Indeed, we decided to classify spaghetti, lasagna, or other pasta with tomato sauce into the processed food group because we assumed that these foods were a combination of unprocessed or minimally processed foods group and processed

culinary ingredients group, but it might occur that these foods were ultra-processed in reality. If misclassification occurred, the ORs for ultra-processed food would have leaned towards the null value. Another example is that we chose to classify yoghurt into the ultra-processed food because we assumed that it was most often “fruit” yoghurt with sugar instead of plain yoghurt. As the plain yoghurt is an unprocessed or minimally processed food, misclassification would have attenuated associations with ultra-processed foods.

From a nutritional point of view, an advantage of studying food processing through food groups is that it considers that foods are ingested together, as part of meals, rather than being consumed individually. Nutrients and food combinations can result in food synergy and interactions (Jacobs et al., 2009) which in turn may be associated with health and outcomes. Moreover, food processing may be more amenable to health promotion and disease prevention than individual nutrients, since food processing is more closely aligned with overall dietary habits. As a result, it may be more easily translated into public health recommendations.

In conclusion, our study documents that higher intakes of processed foods are associated with an increased risk of prostate cancer. This is a noteworthy finding given that food processing is ubiquitous. There was also suggestion that consumption of unprocessed or minimally processed foods was associated with a lower risk of this cancer. Finally, these findings are important as they enhance the understanding of the relation between dietary habits and prostate cancer, which can inform public health recommendations.

Author Contributions

K.T. devised and conducted the analysis, interpreted the results and prepared the manuscript. M.-É.P. designed and conducted the PROtEuS study. M.-É.P. and M.-C.R. contributed to the

interpretation of data and to the writing of the manuscript. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Funding

This work was supported financially through grants from the Canadian Cancer Society (13149,19500,19864,19865), the Cancer Research Society, the Fonds de la recherche du Québec—Santé (FRQS), the FRQS-RRSE, and the Ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation du Québec. Marie-Claude Rousseau held a New Investigator Award from the Canadian Institutes of Health Research. Marie-Elise Parent and Marie-Claude Rousseau held career awards from the FRQS. Karine Trudeau holds a doctoral training award from the FRQS.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the entire fieldwork team at the Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie of the Institut national de la recherche scientifique who were involved in the data collection for PROtEuS.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

5.3.7 References

- Société Canadienne du Cancer. Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. In *Statistiques Canadiennes sur le Cancer 2019*; Société Canadienne du Cancer: Toronto, ON, Canada, 2019.
- Poirier, A.E.; Ruan, Y.; Walter, S.D.; Franco, E.L.; Villeneuve, P.J.; King, W.D.; Volesky, K.D.; O’Sullivan, D.E.; Friedenreich, C.M.; Brenner, D.R. The future burden of cancer in Canada: Long-term cancer incidence projections 2013–2042. *Cancer Epidemiol.* **2019**, *59*, 199–207.
- Hsing, A.W.; Chokkalingam, A.P. Prostate cancer epidemiology. *Front. Biosci.* **2006**, *11*, 1388–1413.
- Schottenfeld, D.; Fraumeni, J.F. *Cancer Epidemiology and Prevention*, 3rd ed.; Oxford University Press: Oxford, UK, 2006.
- World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. *Diet, Nutrition, Physical Activity, and Prostate Cancer; Continuous Update Project Report*; World Cancer Research Fund International: London, UK, 2014.
- Wilson, K.M.; Giovannucci, E.L.; Mucci, L.A. Lifestyle and dietary factors in the prevention of lethal prostate cancer. *Asian J. Androl.* **2012**, *14*, 365–374.
- Masko, E.M.; Allott, E.H.; Freedland, S.J. The Relationship between Nutrition and Prostate Cancer: Is More Always Better? *Eur. Urol.* **2013**, *63*, 810–820.
- Platz, E.A. Energy imbalance and prostate cancer. *J. Nutr.* **2002**, *132* (Suppl. 11), 3471S–3481S.
- Deschasaux, M.; Huybrechts, I.; Murphy, N.; Julia, C.; Hercberg, S.; Srouf, B.; Kesse-Guyot, E.; Latino-Martel, P.; Biessy, C.; Casagrande, C.; et al. Nutritional quality of food as

- represented by the FSAm-NPS nutrient profiling system underlying the Nutri-Score label and cancer risk in Europe: Results from the EPIC prospective cohort study. *PLoS Med.* **2018**, 15, e1002651.
- Monteiro, C.A.; Cannon, G.; Levy, R.B.; Moubarac, J.-C.; Jaime, P.; Martins, A.P.; Canella, D.; Louzada, M.L.; Parra, D.; Ricardo, C.; et al. NOVA. The star shines bright. *World Nutr.* **2016**, 7, 28–38.
- Monteiro, C.A.; Cannon, G.; Moubarac, J.C.; Levy, R.B.; Louzada, M.L.C.; Jaime, P.C. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr.* **2018**, 21, 5–17.
- Rauber, F.; da Costa Louzada, M.L.; Steele, E.M.; Millett, C.; Monteiro, C.A.; Levy, R.B. Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008–2014). *Nutrients* **2018**, 10, 587.
- Fiolet, T.; Srour, B.; Sellem, L.; Kesse-Guyot, E.; Alles, B.; Mejean, C.; Deschasaux, M.; Fassier, P.; Latino-Martel, P.; Beslay, M.; et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: Results from NutriNet-Sante prospective cohort. *BMJ* **2018**, 360, k322.
- Moubarac, J.C.; Martins, A.P.; Claro, R.M.; Levy, R.B.; Cannon, G.; Monteiro, C.A. Consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health. Evidence from Canada. *Public Health Nutr.* **2013**, 16, 2240–2248.
- Monge, A.; Lajous, M. Ultra-processed foods and cancer. *BMJ* **2018**, 360, k599.
- Schnabel, L.; Kesse-Guyot, E.; Alles, B.; Touvier, M.; Srour, B.; Hercberg, S.; Buscail, C.; Julia, C. Association between ultraprocessed food consumption and risk of

- mortality among middle-aged adults in France. *JAMA Intern. Med.* **2019**, 179, 490–498.
- Rudel, R.A.; Gray, J.M.; Engel, C.L.; Rawsthorne, T.W.; Dodson, R.E.; Ackerman, J.M.; Rizzo, J.; Nudelman, J.L.; Brody, J.G. Food Packaging and Bisphenol A and Bis(2-Ethyhexyl) Phthalate Exposure: Findings from a Dietary Intervention. *Environ. Health Perspect.* **2011**, 119, 914–920.
- World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Wholegrains, Vegetables and Fruit and the Risk of Cancer; Continuous Update Project Expert Report; World Cancer Research Fund International: London, UK, 2018.
- Blanc-Lapierre, A.; Spence, A.; Karakiewicz, P.I.; Aprikian, A.; Saad, F.; Parent, M.E. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health* **2015**, 15, 913.
- Pan, S.Y.; Ugnat, A.M.; Mao, Y.; Wen, S.W.; Johnson, K.C. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research G: A case-control study of diet and the risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2004**, 13, 1521–1527.
- Monteiro, C.A.; Cannon, G.; Levy, R.B.; Moubarac, J.C.; Louzada, M.L.; Rauber, F.; Khandpur, N.; Cediel, G.; Neri, D.; Martinez-Steele, E.; et al. Ultra-processed foods: What they are and how to identify them. *Public Health Nutr.* **2019**, 22, 936–941.
- Gleason, D.F.; Mellinger, G.T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J. Urol.* **1974**, 111, 58–64.
- Chan, T.Y.; Partin, A.W.; Walsh, P.C.; Epstein, J.I. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* **2000**, 56, 823–827.

- Mamede, A.C.; Tavares, S.D.; Abrantes, A.M.; Trindade, J.; Maia, J.M.; Botelho, M.F. The role of vitamins in cancer: A review. *Nutr. Cancer* **2011**, *63*, 479–494.
- Lotan, R. Retinoids and apoptosis: Implications for cancer chemoprevention and therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* **1995**, *87*, 1655–1657.
- Fontana, J.A.; Rishi, A.K. Classical and novel retinoids: Their targets in cancer therapy. *Leukemia* **2002**, *16*, 463–472.
- Heaney, M.L.; Gardner, J.R.; Karasavvas, N.; Golde, D.W.; Scheinberg, D.A.; Smith, E.A.; O'Connor, O.A. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res.* **2008**, *68*, 8031–8038.
- Parent, M.-E.; Richard, H.; Rousseau, M.-C.; Trudeau, K. Vitamin C intake and risk of prostate cancer: The Montreal PROtEuS Study. *Front. Physiol.* **2018**, *9*, 1218.
- Cantoni, O.; Fiorani, M.; Cattabeni, F.; Bellomo, G. DNA breakage caused by hydrogen peroxide produced during the metabolism of 2-methyl-1,4-naphthoquinone (menadione) does not contribute to the cytotoxic action of the quinone. *Biochem. Pharmacol.* **1991**, *42* (Suppl. 1), S220–S222.
- Silva, R.F.M.; Pogacnik, L. Polyphenols from food and natural products: Neuroprotection and safety. *Antioxidants* **2020**, *9*, 61.
- Ramirez-Garza, S.L.; Laveriano-Santos, E.P.; Marhuenda-Munoz, M.; Storniolo, C.E.; Tresserra-Rimbau, A.; Vallverdu-Queralt, A.; Lamuela-Raventos, R.M. Health effects of resveratrol: Results from human intervention trials. *Nutrients* **2018**, *10*, 1892.
- Testa, U.; Castelli, G.; Pelosi, E. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Prostate Cancer Development: Therapeutic Implications. *Medicines* **2019**, *6*, 82.

- Labbé, D.P.; Zadra, G.; Yang, M.; Reyes, J.M.; Lin, C.Y.; Cacciatore, S.; Ebot, E.M.; Creech, A.L.; Giunchi, F.; Fiorentino, M.; et al. High-fat diet fuels prostate cancer progression by rewiring the metabolome and amplifying the MYC program. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 4358.
- Xu, M.; Richardson, L.; Campbell, S.; Pintos, J.; Siemiatycki, J. Response rates in case-control studies of cancer by era of fieldwork and by characteristics of study design. *Ann. Epidemiol.* **2018**, *28*, 385–391.
- Willet, W. *Nutritional Epidemiology*, 2nd ed.; Oxford University Press: New York, NY, USA, 1998.
- Jacobs, D.R., Jr.; Gross, M.D.; Tapsell, L.C. Food synergy: An operational concept for understanding nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* **2009**, *89*, 1543S–1548S.
- Barker, D. J. et Osmond, C. (1986). Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*, vol. 1, n° 8489, p. 1077-1081. doi:10.1016/s0140-6736(86)91340-1
- Cormier, L. (2002). *Dépistage du cancer de la prostate: perception et facteurs d'adhésion chez les hommes à risque familial*. Université Henri Poincaré - Nancy 1,
- Ékoé, J., Goldenberg, R., Kartz, P. (2018). Diabetes Canada 2018 Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada: screening dor diabetes in adults. *Can J Diabetes*, vol. 42, n° Suppl 1, p. S16-S19.
- Fardet, A. (2016). Minimally processed foods are more satiating and less hyperglycemic than ultra-processed foods: a preliminary study with 98 ready-to-eat foods. *Food Funct*, vol. 7, n° 5, p. 2338-2346. doi:10.1039/c6fo00107f
- Fuloria, S., Subramaniyan, V., Karupiah, S., Kumari, U., Sathasivam, K., et al. (2021). Comprehensive Review of Methodology to Detect Reactive Oxygen Species (ROS) in Mammalian Species and Establish Its Relationship with Antioxidants and Cancer. *Antioxidants (Basel)*, vol. 10, n° 1. doi:10.3390/antiox10010128

Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs. (2021). Consulté le 12 mars 2021, Cancer de la prostate-Résumé graphique. Retrieved from <https://canadiantaskforce.ca/tools-resources/cancer-de-la-prostate-resume-graphique/?lang=fr>

Institut national de santé publique du Québec. (2009). *La consommation alimentaire et les apports nutritionnels des adultes québécois*. Retrieved from

Santé Canada. (1998). *Produits nutraceutiques/aliments fonctionnels et les allégations relatives aux effets sur la santé liées aux aliments*. Retrieved from

Santé Canada. (2019). *Guide alimentaire canadien*.

Wang, M., Yang, Y. et Liao, Z. (2020). Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes*, vol. 11, n° 6, p. 227-238. doi:10.4239/wjd.v11.i6.227

5.3.8 Tables and figure

Table 1. NOVA food groups¹ and corresponding foods from the food frequency questionnaire in PROtEuS

NOVA food group 1: unprocessed or minimally processed foods	
Examples of foods in NOVA group	Fresh fruits and vegetables, herbs, legumes, meat, poultry, fish, eggs, pasteurized milk, tea, coffee, oats
Foods from the FFQ ²	Banana, apple, orange, peaches, apricots, cantaloupe, watermelon, berries, potatoes, sweet potatoes, legumes, broccoli, carrots, spinach, cabbage, cauliflower, dark lettuce, tomatoes, sweet red pepper, beef, pork, chicken, veal, lamb, liver, fish, eggs, rice, oatmeal, milk, cream, tea, coffee
NOVA food group 2: processed culinary ingredients	
Examples of foods in NOVA group	Salt, sugar, maple syrup, vegetable oils, butter
Foods from the FFQ	Butter
NOVA food group 3: processed foods	
Examples of foods in NOVA group	Cheese, fruits in syrup, beer, cider, wine
Foods from the FFQ	Tomato soup, vegetable soup, tofu, meat grilled on the BBQ, spaghetti, cheese, nuts, beer, wine
NOVA food group 4: ultra-processed foods	
Examples of foods in NOVA group	Breakfast cereals, soft drinks, spirits, fruit yoghurt, ice cream, chocolate, candies, pasta dishes, pizza, sausages, pastries, cakes, pre-prepared pasta
Foods from the FFQ	Fried potatoes, ketchup, salsa, salad dressing, mayonnaise, hot-dog, cheese macaroni, pizza, cookies, muffins, white bread, brown bread, breakfast cereal, real juice, tomato juice, dark carbonated soft, drinks, other carbonated soft drinks, margarine, fried food, chips, chocolate, yoghurt, ice cream

¹ Monteiro, C.A.; Cannon, G.; Levy, R.B.; Moubarac, J.-C.; Jaime, P.; Martins, A.P.; Canella, D.; Louzada, M.L.; Parra, D.; ; with Ricardo, C., et al. NOVA. The star shines bright. [Food classification.Public health]. World Nutrition 2016, 7, 28-38

² FFQ, food frequency questionnaire in PROtEuS

Table 2. Selected characteristics of cases and controls participating in PROtEuS, Montreal, Canada (2005-2012)

Characteristics	Cases (<i>n</i> =1919)	Controls (<i>n</i> =1991)
Age in years, mean (SD)	64 (7)	65 (7)
Ancestry, n (%)		
French	1316 (69)	1154 (58)
Black	126 (7)	86 (4)
Asian	22 (1)	67 (3)
Other European	371 (19)	530 (27)
Greater Middle East	42 (2)	100 (5)
Latino	33 (2)	31 (2)
Family income in \$ CAD, n (%)		
< 20 000	223 (12)	245 (12)
20 000- 29 999	262 (14)	252 (13)
30 000- 49 999	445 (23)	462 (23)
50 000- 79 999	422 (22)	410 (21)
>80 000	425 (22)	428 (22)
Unknow	142 (7)	194 (10)
Education, n (%)		
Primary school of less	443 (23)	426 (21)
High school	572 (30)	578 (29)
College	313 (16)	375 (19)
University	588 (31)	610 (31)
Other	3 (0,2)	2 (0,1)
Body mass index 2 yrs ago (kg/m ²), mean (SD)	26,8 (4,0)	27,1 (4,4)
Ever smoked, n (%)		
No	514 (27)	514 (26)
Yes	1404 (73)	1477 (74)
Overall physical activity, n (%)		
Not very active	431 (23)	488 (25)
Moderately active	522 (27)	558 (28)
Very active	965 (50)	945 (47)
Last prostate screening test by PSA ¹ or DRE ² , n (%)		
≤2 yrs before index date	1903 (99)	1510 (76)
2-5 yrs before index date	1 (0,05)	154 (8)
>2 yrs before index date	0 (0)	81 (4)
Never screened	2 (0,1)	190 (10)
Unknow	13 (0,7)	56 (3)
First-degree relative with prostate cancer, n (%)		
No	1409 (73)	1736 (87)
Yes	447 (23)	199 (10)

Total calories 2 yrs before index date (cal/day)	1989 (663)	1917 (646)
History of type 2 diabetes, n (%)		
No	1627 (85)	1593 (80)
Yes	289 (15)	395 (20)

¹ PSA, prostatic specific antigen

² DRE, digital rectal exam

Table 3. Adjusted¹ ORs (95% CI) for the association between food processing scores and prostate cancer risk in PROtEuS, Montreal, Canada (2005-2012)

Consumption score by category of food processing ²	1 991	<u>All prostate cancers</u>		<u>Low-grade prostate cancers⁴</u>		<u>High-grade prostate cancers⁵</u>	
	controls	1 917 cases ³		1386 cases		530 cases	
	n	n cases	OR (95% CI)	n cases	OR (95% CI)	n cases	OR (95% CI)
Unprocessed / minimally processed foods							
Q1 (lower score)	498	527	1,00 (reference)	376	1,00 (reference)	150	1,00 (reference)
Q2	497	509	0,98 (0,80-1,19)	362	0,97 (0,78-1,20)	146	1,01 (0,77-1,32)
Q3	498	497	0,93 (0,77-1,14)	366	0,98 (0,79-1,21)	130	0,88 (0,67-1,17)
Q4 (higher score)	498	386	0,85 (0,69-1,05)	282	0,90 (0,71-1,12)	104	0,80 (0,59-1,08)
Processed foods							
Q1 (lower score)	498	416	1,00 (reference)	298	1,00 (reference)	118	1,00 (reference)
Q2	497	486	1,20 (0,98-1,48)	346	1,18 (0,94-1,47)	140	1,20 (0,90-1,61)
Q3	498	484	1,10 (0,89-1,36)	361	1,13 (0,90-1,41)	121	1,13 (0,90-1,41)
Q4 (higher score)	498	533	1,32 (1,07-1,62) ⁴	381	1,27 (1,02-1,60)	151	1,33 (0,99-1,78)
Ultra-processed foods							
Q1 (lower score)	498	429	1,00 (reference)	313	1,00 (reference)	116	1,00 (reference)
Q2	497	495	0,86 (0,66-1,12)	367	0,85 (0,64-1,13)	128	0,87 (0,59-1,27)
Q3	499	479	0,96 (0,74-1,23)	342	0,98 (0,75-1,29)	135	0,87 (0,61-1,26)
Q4 (higher score)	497	516	0,92 (0,72-1,17)	364	0,89 (0,68-1,16)	151	0,97 (0,68-1,38)

¹ Adjusted for age, ancestry, education, first-degree family history of prostate cancer, and timing of last prostate screening

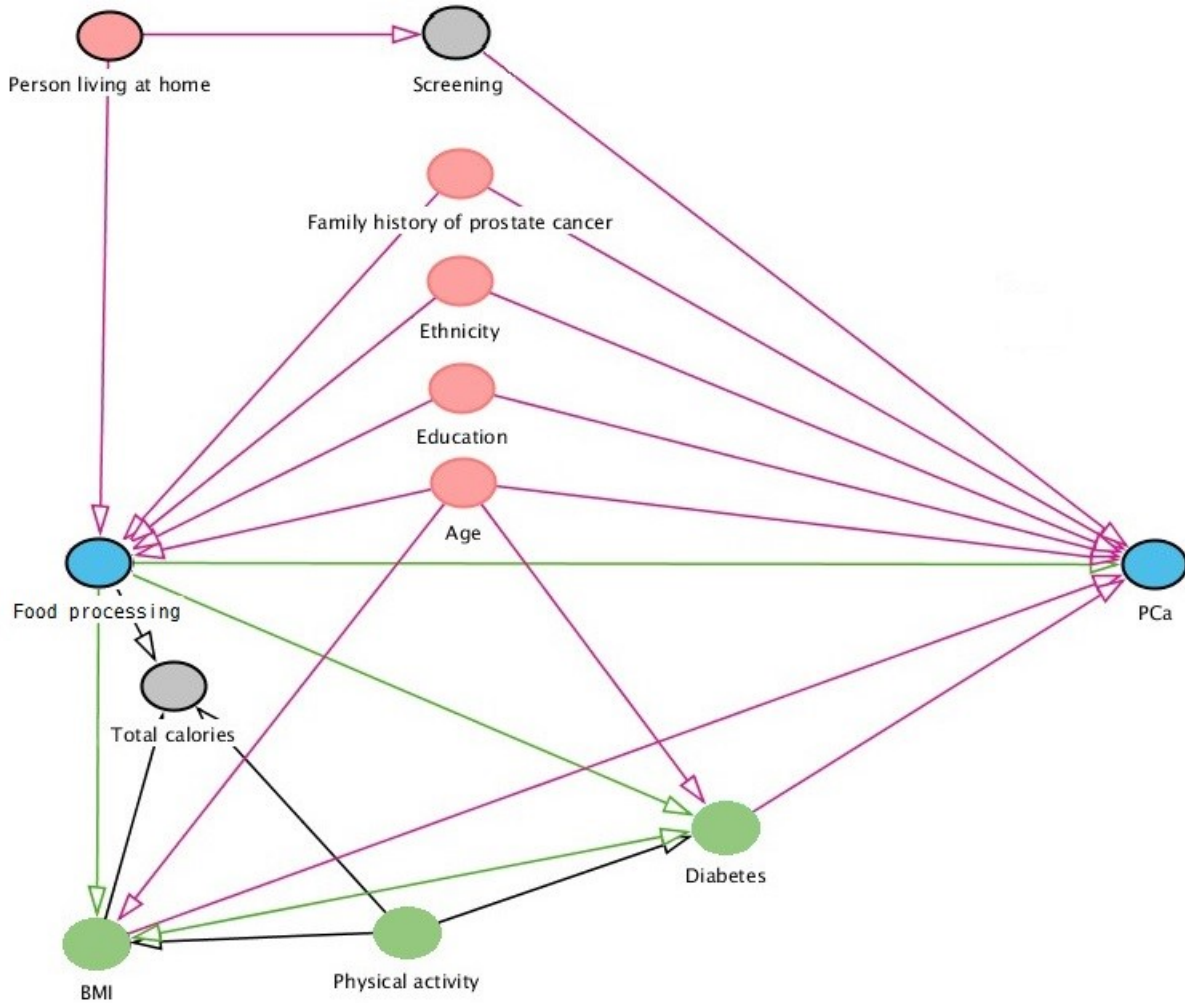
² Score taking into account the portions consumed by category of the NOVA classification presented by quartiles.

³ For one case, we had no information on Gleason's primary and secondary patterns precluding classification into low- or high-grade cancer.

⁴ Prostate cancer cases with a Gleason score of 6 or lower or of 7 with a primary score of 3

⁵ Prostate cancer cases with a Gleason score of 7 with a primary score of 4 or 8 or higher

Figure 1. Directed acyclic graph (DAG) for the association between food processing and prostate cancer



Chapitre 6. Discussion

6.1 Discussion sur les résultats principaux

«Les lois de la science ne distinguent pas le passé du futur.»

Stephen Hawking

Le premier objectif de cette thèse consistait à identifier les profils alimentaires des témoins francophones de l'étude PROtEuS à partir d'une analyse en composantes principales. L'hypothèse sous-jacente était que des profils alimentaires uniques allaient émerger. La littérature rapporte 22 études sur les profils alimentaires des hommes âgés en moyenne de 50 ans (Ambrosini et al., 2008; Arabshahi et al., 2016; Ax et al., 2016; P. Y. Bai et al., 2015; Balder et al., 2005; Campbell et al., 2008; Chan et al., 2013; Charreire et al., 2011; Hu et al., 2000; Lau et al., 2008; McNaughton et al., 2007; Muller et al., 2009a; Perrin et al., 2005; Pryer et al., 2001; Randall et al., 1990; Rosato et al., 2014; Ruusunen et al., 2014; Schulze et al., 2001; Shin et al., 2015; Thorpe et al., 2016; Tseng et al., 2004; van Dam et al., 2002; Varrasso et al., 2007; Walker et al., 2005; Wu et al., 2006). Les deux profils alimentaires les plus fréquemment rencontrés sont le profil alimentaire Santé ou alimentation saine et le profil alimentaire Occidental. Ainsi, bien que le profil alimentaire Santé soit couramment retrouvé dans les populations occidentales, les profils alimentaires Occidental - Modifié Salé et Occidental - Modifié Sucré, observés dans notre étude, sont nouveaux. En effet, il s'agit de la toute première fois qu'une préférence pour des aliments salés ou des aliments sucrés est observée en association avec le profil alimentaire Occidental. Étant donné que le profil alimentaire Santé était associé à un niveau plus élevé de revenu et d'éducation, nous pouvons penser que les participants plus éduqués ont des connaissances les incitant à adopter une saine alimentation. Nous pouvons penser également qu'ils connaissent l'importance des fruits et des

légumes dans la prévention des maladies (GBD 2017 Diet Collaborators, 2019; World Health Organization, 2003) et accordent donc une importance plus grande à la qualité de leur alimentation. Finalement, l'âge était inversement associé au profil alimentaire Occidental - Modifié Salé, ce qui est en accord avec le fait que les hommes plus âgés mangent plus de viande et que la consommation de viande diminue au profit des protéines de source végétale comme le tofu et les légumineuses (Institut national de santé publique du Québec, 2009).

Le deuxième objectif était d'estimer l'association entre les profils alimentaires et le risque de cancer de la prostate, sous l'hypothèse qu'un profil alimentaire riche en fruits et en légumes aurait un effet protecteur alors qu'un profil alimentaire riche en viandes rouges augmenterait le risque de cancer de la prostate. Nos résultats corroborent la première partie de l'hypothèse, à savoir qu'un profil alimentaire riche en fruits et légumes, que nous avons surnommé profil alimentaire Santé, serait associé à une diminution du risque de cancer de la prostate. Nous avons en effet observé un RC de 0,76 (95% CI = 0,61-0,93, quartile le plus élevé vs le plus faible). La deuxième partie de l'hypothèse s'avère toutefois invalidée, car le profil alimentaire Occidental - Salé et Alcool est riche en viande, mais il n'était pas associé au risque de cancer de la prostate (RC= 0,92 [IC 95% =0,74-1,13], quartile le plus élevé vs le plus faible). Il s'agit de la première étude cas-témoins étudiant les profils alimentaires et le risque de cancer de la prostate et rapportant un résultat significatif quant au profil alimentaire Santé. Il est possible que la taille d'échantillon des études précédentes n'ait pas été suffisante pour détecter une telle association. En effet, leur taille variait entre 60-1451 témoins et entre 60-1294 cas de cancer de la prostate (Ambrosini et al., 2008; Castello, Boldo, et al., 2018; De Stefani et al., 2010; Jackson et al., 2013; Jalilpiran et al., 2018; Niclis et al., 2015; Rosato et al., 2014; Walker et al., 2005), comparativement à 1991 contrôles et 1919 cas de cancer de la prostate dans notre

étude. Un mécanisme proposé pour expliquer ce résultat est que comme ce profil alimentaire est riche en fruits et en légumes, ces aliments pourraient contribuer à la bonne santé de la prostate en protégeant son ADN grâce aux vitamines et antioxydants (GBD 2017 Diet Collaborators, 2019; World Health Organization, 2003). Comme tous les aliments sont pris en compte grâce à l'analyse en composantes principales, il devient possible de détecter un potentiel effet synergique entre les vitamines (Jacobs et Tapsell, 2007). Bien que les études épidémiologiques ne soient pas cohérentes quant au rôle des vitamines en lien avec le risque de cancer de la prostate chez l'humain, il existe des mécanismes mis en lumière dans des études précliniques sur les animaux et des études *in vitro* qui pourraient expliquer un effet bénéfique des vitamines. Finalement, il est intéressant de noter qu'un nouveau profil alimentaire a été identifié, c.-à-d., le profil alimentaire Occidental - Sucré et Boissons. Ce profil alimentaire était associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate dans son ensemble (RC= 1,35 [IC 95% =1,10-1,66], quartile le plus élevé vs le plus faible). Comme il s'agit d'un profil alimentaire riche en aliments transformés et ultra-transformés, l'hypothèse est que ces aliments contribuent au risque de cancer de la prostate. Cette hypothèse a été testée dans le troisième objectif de cette thèse.

En effet, ce dernier objectif était d'évaluer l'association entre le niveau de transformation des aliments, tel qu'établi selon la classification NOVA, et le risque de cancer de la prostate. L'hypothèse était qu'un niveau accru de transformation des aliments serait associé à un risque plus élevé de cancer de la prostate. Ainsi, cette hypothèse est appuyée par nos résultats suivants : les aliments minimalement transformés étaient associés à une réduction du risque de cancer de la prostate et les aliments transformés étaient associés à une augmentation du risque de cancer de la prostate. Toutefois, à l'encontre de nos attentes, la consommation d'aliments

ultra-transformés n'était pas associée avec le risque de cancer de la prostate. Compte tenu que le profil alimentaire Santé était associé à une diminution (non significative) du risque de cancer de la prostate et qu'il soit très riche en aliments minimalement transformés, il n'est pas surprenant d'observer une réduction du risque de cancer de la prostate avec les aliments minimalement transformés. Il serait indiqué de tester cette hypothèse à nouveau dans une étude ayant une taille d'échantillon plus grande. Par contre, les aliments transformés et ultra-transformés sont généralement associés à une augmentation des risques de maladies, comme l'obésité et les cancers (Fiolet et al., 2018; Moubarac et al., 2013; Nardocci et al., 2019).

6.2 Originalité de la recherche

D'abord, il s'agit de la première étude à décrire les profils alimentaires des hommes montréalais, âgés en moyenne de 65 ans. En effet, une étude antérieure de Allès et al. (2016) avait décrit les profils alimentaires sur une population plus âgée de Montréalais (74 ans, en moyenne), et elle combinait les hommes et les femmes lors des analyses. Ensuite, ces travaux rapportent pour une première fois l'association entre les profils alimentaires ainsi obtenus et le risque de cancer de la prostate à Montréal, Québec. En effet, des études sur les profils alimentaires et le risque de cancer de la prostate ont été basées sur des populations à travers le monde, dont la plus près à Kingston en Ontario (Walker et al., 2005). Il est possible que cette population majoritairement anglophone soit caractérisée par des habitudes alimentaires différentes de celle de Montréal. Suite à l'estimation de l'association entre les profils alimentaires et le risque de cancer de la prostate observée ici, une hypothèse nouvelle a émergé. En effet, le profil alimentaire Santé contient beaucoup d'aliments naturels ou peu transformés alors que le profil alimentaire Occidental - Sucré et Boissons contient des

aliments transformés ou ultra-transformés. Nous avons en effet vu une association avec les aliments transformés dans notre population. Finalement, l'analyse du niveau de transformation des aliments selon la classification NOVA en association avec le risque de cancer de la prostate n'a été effectuée qu'une seule fois dans le cadre d'une étude menée en France (Fiolet et al., 2018). L'étude NutriNet-Santé évaluait le rôle des aliments ultra-transformés sur un nombre restreint de sujets atteints de cancer de la prostate (281 cas), ainsi que sur d'autres formes de cancer. Un HR de 1,12 (IC 95% = 1,02-1,18) a été observé pour tous les cancers alors que celui pour le cancer de la prostate était de 0,98 (IC 95% = 0,83-1,16), suggérant l'absence d'une association pour ce dernier. Des analyses secondaires n'ont observé aucune association entre le risque de cancers et la consommation d'ingrédients culinaires transformés (groupe 2 de la classification NOVA) et d'aliments transformés (groupe 3 de la classification NOVA). Également, un HR de 0.91 (IC 95% = 0.87-0.95) a été observé pour tous les cancers et la consommation d'aliments minimalement transformés ou non transformés. Une différence méthodologique entre PROtEuS et l'étude NutriNet-Santé résidait dans l'instrument utilisé pour mesurer la consommation alimentaire. En effet, dans PROtEuS un QFA fut utilisé alors que dans l'étude NutriNet-Santé il s'agissait de rappels de 24 heures. Ainsi, l'étude NutriNet-Santé avait une description plus détaillée de la consommation alimentaire des participants. Finalement, cette étude ne rapportait pas de résultats sur les associations en fonction du degré d'agressivité du cancer de la prostate.

6.3 Mécanismes physiopathologiques

Bien qu'il s'agit d'hypothèses, plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent être mis de l'avant afin d'expliquer les résultats obtenus. D'abord, il est reconnu que la qualité

nutritionnelle des aliments transformés et ultra-transformés est faible (Moubarac et al., 2013). Ainsi, les profils alimentaires riches en aliments transformés et ultra-transformés sont riches en énergie, en sel, en gras et en sucre et plus faible en fibres et en micronutriments. Ils ont un faible pouvoir rassasiant et induisent une réponse glycémique plus élevée (Fardet, 2016). Compte tenu de la haute teneur en énergie et en sucre des aliments transformés et ultra-transformés, il y a une augmentation du risque d'obésité. Or, l'obésité est un facteur de risque associé au cancer de la prostate. D'un autre côté, le profil alimentaire Santé est riche en fruits et en légumes et contient plusieurs vitamines et antioxydants. Les antioxydants protègent les cellules et les tissus du corps humain contre les radicaux libres. Les radicaux libres sont libérés lorsque notre corps utilise de l'oxygène et peuvent endommager les cellules, en particulier l'ADN. Ainsi, lorsqu'il y a des mutations dans l'ADN, il y a un risque de développer un cancer. Or, les antioxydants pourraient prévenir l'apparition d'un cancer en captant les radicaux libres (Fuloria et al., 2021).

6.4 Validité interne

6.4.1 Biais de sélection

L'étude de la consommation alimentaire à partir d'une étude cas-témoins peut avoir amené des biais. L'alimentation n'était qu'un des nombreux facteurs étudiés et il n'y avait pas mention lors du recrutement que cet aspect serait examiné. Un biais de sélection sur la base de l'exposition est donc peu probable. L'inclusion de patients récemment diagnostiqués aurait aussi pu influencer le recrutement chez ces derniers, possiblement en excluant certains patients plus malades. L'utilisation de répondants alternatifs (proxys) pour 3% des cas a pu pallier, du moins en partie, à ce problème. Le taux de réponse chez ces derniers était d'environ 80%,

ouvrant ainsi la porte à un biais de sélection. Le taux de réponse chez les témoins (56%) était plus faible. En utilisant des adresses résidentielles lors du recrutement, nous avons comparé nos participants et nos non-participants, globalement et par statut pathologique, en utilisant des indicateurs socio-économiques fondés sur les données de recensement et pouvant avoir un lien avec l'alimentation. Ces facteurs comprenaient l'éducation, le revenu, le chômage et la proportion d'immigrants récents (5 dernières années). Seules des différences minimales ont été observées, dissipant ainsi des inquiétudes quant à la possibilité qu'un biais de sélection important ait pu influencer nos résultats.

6.4.2 Biais d'information

6.4.2.1 Biais de rappel

Dans les études cas-témoins, il peut y avoir des erreurs de rappel différentielles où le rappel de l'alimentation de façon rétrospective par les cas aurait pu être influencé par leur maladie. Les témoins n'étaient toutefois pas exempts de d'autres maladies, ce qui aurait aussi pu influencer l'information qu'ils rapportaient. De par leur intérêt de la recherche sur leur maladie, les cas peuvent avoir eu tendance à rapporter leur alimentation avec plus de précision que les témoins. Il est aussi possible que des cas aient sur- ou sous-rapporté leur consommation sur la base de leur croyance que certains aliments seraient protecteurs ou délétères pour le cancer de la prostate. Afin de limiter le biais de rappel inhérent à toute étude cas-témoins, les intervieweurs et les participants ne connaissaient pas les hypothèses de recherche quant à l'importance de l'alimentation dans l'étiologie du cancer de la prostate.

6.4.2.2 Erreurs de classement pour les mesures d'exposition

Des erreurs dans la mesure de la consommation des sujets sont inévitables. Le QFA était basé sur un instrument validé mais nous ne connaissons pas la consommation réelle chez les sujets. De plus, il y a certainement eu des erreurs dans la catégorisation des aliments selon la classification NOVA. À titre d'exemple, nous avons estimé que les aliments du type prêts-à-manger ou de restauration rapide comme la pizza étaient consommés dans des restaurants et qu'ils appartenaient au groupe aliments ultra-transformés et boissons et qu'ils n'étaient pas faits à la main, auquel cas ils auraient réellement fait partie de la catégorie des aliments transformés. Toutefois, cette situation n'aurait pas dû différer entre les cas et les témoins, amenant un biais potentiel d'information non différentiel.

6.4.2.3 Erreurs de classement pour l'issue

Un biais de classement chez les cas était improbable compte tenu de la recherche et vérification active des cas dans les hôpitaux et de l'accès à leurs rapports de pathologie. Des comparaisons avec les registres de cancer nous rassurent aussi que nous avons accès au nombre attendu de cas. Un mauvais classement selon le statut des cas et des témoins pourrait avoir amené à une sous-estimation des associations étudiées, par exemple si des cas non dépistés figuraient parmi les témoins. Bien qu'il n'y a jamais eu de programme de dépistage formel au Québec, les résidents ont un accès gratuit aux soins de santé et le dépistage faisait souvent partie des examens de routine annuels au moment où cette étude a été menée. Conséquemment, le dépistage pour cancer de la prostate était remarquablement régulier et uniforme dans la population d'étude. En effet, presque tous les cas et 76% des témoins avaient reçu un test de dépistage dans les 2 ans précédant leur participation. Les témoins devenus des

cas pendant la période de recrutement ont été considérés comme des cas lors des analyses. Les témoins qui ont rapporté un cancer de la prostate mais chez qui il ne nous était pas possible d'obtenir une confirmation pathologique ont été retirés des analyses.

Dans une étude cas-témoins comme celle-ci, et c'est aussi possible pour une étude de cohorte, il se peut que le groupe témoins (ou les non-cas) inclue des hommes avec un cancer de la prostate non diagnostiqué, particulièrement chez les hommes plus âgés. Ceci aurait pour effet d'atténuer une association réelle. Afin d'évaluer l'impact possible d'une telle situation, des analyses de sensibilité en excluant les participants non soumis à un dépistage récent ont été réalisées. Les résultats obtenus étant sensiblement les mêmes avant et après les exclusions, ceci suggère que les associations observées n'étaient pas fortement atténuées en raison d'une proportion importante de cancers de la prostate non diagnostiqués chez les témoins.

Finalement, compte tenu que le QFA portait sur la période de deux ans avant le diagnostic ou l'entrevue, il est probable que des biais de classification non différentiels aient opéré. En effet, il est difficile de se rappeler exactement quelle était la nourriture habituelle consommée deux ans auparavant, sauf dans le cas où les habitudes alimentaires n'avaient aucunement varié. Il existe un risque que les participants aient oublié certains aliments consommés et ainsi aient sous-rapporté leur alimentation habituelle ce qui est souvent le cas lors de l'utilisation de QFA pour des études cas-témoins (Garriguet, 2008). Dans le QFA, une question portait sur les modifications ou non de l'alimentation par rapport à une période 20 ans plus tôt, qui pourrait être plus pertinente au plan étiologique. Les analyses en composantes principales qui considéraient les changements ou non de l'alimentation ont donné sensiblement les mêmes résultats que celles qui ne les considéraient pas.

6.4.2.4 *Biais de désirabilité sociale*

Il est possible d'observer des différences entre les profils alimentaires obtenus pour les témoins francophones et ceux de tous les témoins de l'étude. Globalement, les témoins francophones avaient une alimentation un peu moins saine. Ils consommaient plus de boissons et de sucreries. Or, ceci n'est pas observé lorsqu'on considère tous les témoins, suggérant ainsi que les hommes non francophones ont de meilleures habitudes alimentaires. De plus, le profil Occidental modifié - Salé a été associé avec des ethnicités d'origine française, européenne (autre que française) ou latine alors que le profil Occidental modifié - Sucré était plus commun chez les hommes d'origine française. Compte tenu que les témoins francophones et les témoins non francophones avaient un niveau socioéconomique semblable, nous pouvons spéculer que les témoins francophones et les témoins non francophones jugeaient que les boissons et les sucreries ne sont pas des aliments sains. Il est possible qu'il y ait eu un biais de désirabilité sociale chez les témoins non francophones et que ceux-ci aient sous-rapporté leur consommation de boissons et de sucreries.

6.4.2.5 *Facteurs de confusion*

Compte tenu que le questionnaire de l'étude PROtEuS portait sur une large gamme de facteurs, nous avons pu prendre en compte les principaux facteurs de confusion. Une confusion résiduelle demeure toutefois possible si des facteurs importants ont été omis ou que les facteurs de confusion n'étaient pas mesurés avec précision ou encore qu'ils ont été modélisés de façon sous-optimale.

6.5 Validité externe

Étant donné que l'étude a été menée sur une population spécifique et que des profils alimentaires nouveaux et uniques ont été observés dans cette population, il est possible que les résultats obtenus ne soient pas généralisables à d'autres populations ayant des habitudes alimentaires différentes. En effet, il s'agit de la première fois que les profils alimentaires suivants sont documentés : Occidental - modifié Salé, Occidental - modifié Sucré, Occidental - Salé et Alcool et Occidental - Sucré et Boissons.

Compte tenu que les profils alimentaires mis en lien avec le risque de cancer de la prostate étaient identifiés à partir de tous les témoins de l'étude PROtEuS, et non d'une autre population ou sous-population (les sujets francophones uniquement, par exemple), les résultats devraient être généralisables pour tous les Montréalais de moins de 76 ans. Globalement, les témoins francophones avaient une alimentation un peu moins saine et ils consommaient plus de boissons et de sucreries. De plus, seules des différences minimales ont été observées entre les participants et les non-participants en termes des caractéristiques socio démographiques relevées dans leurs aires de recensement. Ainsi, la population observée est représentative de la population cible, soit les Montréalais de moins de 76 ans.

La concordance entre les habitudes alimentaires observées ici et celles rapportées dans des enquêtes menées précédemment dans cette population suggèrent par ailleurs que nos observations sont conformes aux attentes.

6.6 Limites de l'étude

Comme pour bien des cancers, la période de latence du cancer de la prostate est probablement très longue. En interrogeant les participants sur leur consommation alimentaire seulement

deux ans avant le cancer de la prostate, il est peu probable qu'il s'agisse d'une période d'initiation de la maladie. Donc, il est spéculé que les associations mesurées seraient plausiblement associées à un effet de promotion du cancer de la prostate plutôt qu'un effet d'initiation surtout dans le cas où l'alimentation aurait changé substantiellement avec les années. Par contre, lorsqu'interrogés sur les changements majeurs survenus dans leur alimentation au cours des 20 dernières années, les sujets ont rapporté relativement peu de changements importants. Il s'agit bien sûr d'une observation rudimentaire. Elle suggère toutefois que l'alimentation récente de nos sujets reflétait sensiblement bien celle 20 ans plus tôt

6.6.1 Limites du questionnaire de fréquence alimentaire

Comme le QFA comprenait seulement 63 aliments ou groupes d'aliments, il pourrait y avoir eu des erreurs d'omission. Par exemple, la consommation de fruits exotiques comme les fruits de la passion et les papayes et la consommation de viandes sauvages comme le cerf, le chevreuil, l'orignal, le wapiti, le sanglier, la pintade, l'oie et l'autruche n'étaient pas prises en compte. De plus, la présence d'aliments regroupés sous un même énoncé a probablement entraîné des erreurs de classification puisque ceci exigeait que le sujet rapporte une consommation moyenne pour tous les aliments figurant ensemble.

6.6.2 Limites de l'analyse en composantes principales

Bien qu'elle soit comparable à la variance obtenue dans les études précédentes sur l'association entre le cancer de la prostate et les profils alimentaires, la proportion de la variance expliquée dans notre étude était faible. Il s'agit d'une limite de cette étude qui reflète probablement la complexité de mesurer la consommation alimentaire et l'hétérogénéité des

profils alimentaires de la population à l'étude. Nous pouvons donc conclure que nous n'avons pu qu'estimer, à travers les profils, qu'une partie de la consommation alimentaire réelle.

6.7 Forces de l'étude

6.7.1 Taille de l'étude

Cette étude est la plus vaste étude cas-témoins à base populationnelle menée à ce jour sur l'association entre les profils alimentaires et le risque de cancer de la prostate. En effet, les autres études cas-témoins incluaient de 60 à 1451 témoins et de 60 à 1294 cas de cancers de la prostate (Ambrosini et al., 2008; Castello, Boldo, et al., 2018; De Stefani et al., 2010; Jackson et al., 2013; Jalilpiran et al., 2018; Niclis et al., 2015; Rosato et al., 2014; Walker et al., 2005), comparativement à 1991 témoins et 1919 cas de cancers de la prostate dans notre étude. Elle dispose aussi d'une taille d'échantillon plus grande que la seule étude ayant paru à ce jour sur le rôle des aliments ultra-transformés, une étude de cohorte qui se basait sur 281 cas de cancers de la prostate et où l'agressivité des tumeurs n'a pas pu être étudiée (Fiolet et al., 2018).

Dans cette étude, comme le nombre de participants à l'étude est très élevé, il était possible de faire des analyses en composantes principales avec un nombre élevé de composantes, soit les 63 éléments du QFA, les trois questions alimentaires complémentaires, le café, le thé noir, le thé vert, la bière, le vin et les spiritueux.

De plus, la taille de l'étude et l'accessibilité aux informations pathologiques ont permis de faire des analyses selon le degré d'agressivité du cancer de la prostate.

6.7.2 Utilisation de l'analyse en composante principale

La capacité d'identifier des profils alimentaires dépend des aliments inclus dans un QFA et de la manière dont ces aliments sont regroupés. Ainsi, en ayant seulement 63 aliments ou groupes d'aliments déjà regroupés selon la similitude des valeurs nutritives, il est possible d'obtenir un meilleur regroupement par analyse en composantes principales. De plus, les questions sur la préparation des aliments, notamment le mode de cuisson des viandes, ont permis de faire des analyses encore inédites.

Finalement, dans ce type d'analyse, tous les aliments sont considérés en même temps, permettant une prise en compte implicite d'effets synergiques possibles entre les aliments et les nutriments, ce qui aurait été plus difficile dans le contexte d'analyses traditionnelles.

6.8 Contribution à la santé publique

*«Les rires éclatent mieux lorsque la nourriture est bonne.»
Proverbe Irlandais*

Les nouvelles informations obtenues seront utiles pour la santé publique. Nos résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'alimentation joue un rôle dans le développement du cancer de la prostate. La caractérisation des profils alimentaires des Montréalais francophones pourrait servir à mettre en place des mesures encourageant l'adoption de saines habitudes alimentaires dans cette population. Dans l'article 1, le profil alimentaire santé était associé à un niveau plus élevé de revenu et d'éducation, à de l'activité physique modérée et à un tabagisme faible. Ainsi, les hommes adhérant au profil Santé semblent déjà avoir de saines

habitudes de vie. Compte tenu des avantages d'un profil alimentaire riche en fruits et en légumes dans la réduction du risque de maladies cardiovasculaires et de certains cancers (World Health Organization, 2003) nos observations renforcent les recommandations déjà en place selon lesquelles des saines habitudes alimentaires sont favorables à la santé en général. Nos résultats suggèrent que certains groupes pourraient être davantage ciblés par des campagnes de santé publique visant une saine alimentation, notamment les hommes ayant un niveau plus faible de revenu et d'éducation. Des interventions ayant pour objectif d'augmenter l'offre d'aliments sains dans des quartiers défavorisés seraient aussi justifiées par nos observations.

Les hommes adhérant au profil Occidental - Salé et au profil Occidental - Sucré gagneraient à viser une alimentation similaire au profil alimentaire Santé à des fins de prévention du cancer de la prostate. De plus, le profil alimentaire Occidental - Sucré et Boissons devrait être évité, car il s'agit d'un profil alimentaire qui semble associé à une augmentation du risque de ce cancer. Une augmentation de la consommation d'aliments minimalement transformés et une réduction de ceux qui sont transformés est aussi recommandée. Ceci serait particulièrement bénéfique pour la prévention des cancers de la prostate agressifs, qui sont cliniquement plus importants.

Il est à noter que les résultats de l'article 2 ont déjà fait l'objet de vulgarisation scientifique dans les médias au Québec dont le Journal de Montréal qui a plus de 1 638 000 lecteurs (<https://www.journaldemontreal.com/2020/07/25/confirme-une-saine-alimentation-peut-aider-a-prevenir-le-cancer-de-la-prostate>).

Pendant des années, l'évaluation d'un seul aliment ou nutriment en association avec une seule issue de santé était réalisée. Ainsi, une multitude de recherches pour la prévention du cancer de la prostate ont attirés l'attention des médias, notamment la consommation de lycopène, la vitamine D et le sélénium pour nommer que ceux-ci. Plus largement, les nombreuses études en épidémiologie nutritionnelle ont favorisé la diffusion de connaissance et de croyances vers le grand public. Les compagnies ont saisi cette opportunité pour commercialiser des nutraceutiques. Selon Santé Canada, un produit nutraceutique est fabriqué à partir d'aliment, mais vendu sous forme de pilules, poudres ou sous d'autres formes médicinales qui ne sont pas généralement associées à des aliments et il s'est avéré avoir un effet physiologique bénéfique ou assurer une protection contre les maladies chroniques (Santé Canada, 1998). Les consommateurs sont se retrouvés devant une multitude de faits à considérer pour faire des choix alimentaires sains. Des croyances ont émergées à savoir qu'il existerait des aliments miracles ou des nutraceutiques permettant de prévenir l'apparition des cancers. Les compagnies profitent présentement du manque de consensus scientifique dans le rôle des aliments dans la prévention des maladies chroniques. Afin de rassurer les consommateurs et leur permettre de faire des choix sains, un message de santé publique simplifié serait bénéfique. L'utilisation des profils alimentaires vient grandement clarifier la situation à savoir que le profil Santé riche en fruits et en légumes est associé à une diminution du risque de cancer de la prostate. Cette thèse contribue donc à renforcer, préciser et simplifier les messages de santé publique promouvant une alimentation saine.

De plus, il est intéressant d'observer que nos résultats suggèrent un effet protecteur d'une alimentation saine, sans aliments transformés, ce qui recoupe grandement les lignes directrices du Guide alimentaire canadien (Santé Canada, 2019). En effet, il est suggéré de manger des

légumes et des fruits en abondance et de limiter la consommation de boissons, d'aliments transformés ou préparés. Le guide alimentaire canadien recommande également de prendre conscience de nos habitudes alimentaires afin de faire des choix plus sains. Ainsi, les résultats de cette thèse, ayant trait à la prévention du cancer de la prostate, appuient les recommandations canadiennes déjà en place qui ont été élaborées sur la base d'une prévention d'autres conditions telles que les maladies cardiovasculaires et autres cancers.

Enfin, les résultats obtenus dans l'article 2, à savoir l'effet protecteur du profil alimentaire Santé contre le cancer de la prostate (RC= 0,76 [IC 95% = 0,61-0,93], quartile le plus élevé vs quartile le plus faible) ainsi qu'une association plus prononcée chez les cancers de la prostate agressifs (RC= 0,66 [IC 95% = 0,49-0,89], quartile le plus élevé vs le plus faible) pourraient venir appuyer la théorie de Barker (Barker et Osmond, 1986). Cette théorie propose qu'une alimentation défavorable au début de la vie, y compris durant la vie intra-utérine, augmente le risque de développer le syndrome métabolique, l'obésité, le diabète, la résistance à l'insuline, l'hypertension, l'hyperlipidémie, les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux et même certains cancers (Barker et Osmond, 1986). Ainsi, un cancer de la prostate qui aurait sa phase d'initiation durant la période intra-utérine ou durant l'enfance serait moins influencé par l'effet de l'alimentation à l'âge adulte alors qu'un cancer de la prostate agressif dont la phase d'initiation aurait lieu à l'âge adulte serait beaucoup plus susceptible d'être influencé par l'alimentation. En pavant la voie vers une meilleure compréhension de l'étiologie du cancer de la prostate, les travaux de cette thèse permettront de mieux orienter la prévention du cancer. Ils pourront soutenir la formulation des recommandations spécifiques basées sur les profils alimentaires. De plus, il est rassurant d'observer que nos résultats suggèrent un effet protecteur du profil Santé, qui recoupe

grandement les lignes directrices du Guide alimentaire canadien. Ce dernier a été développé sur la base de conditions de santé autres que le cancer de la prostate, mais il semble aussi applicable à la prévention de ce dernier. Nos résultats suggèrent que le risque de cancer de la prostate globalement mais également de cancer de la prostate agressif pourrait être modifié en adoptant une saine alimentation. Étant donné qu'aucun des facteurs de risque établis jusqu'à maintenant n'est modifiable, les contributions de cette thèse peuvent avoir des répercussions importantes du point de vue de la santé publique. Elles soulèvent notamment la grande pertinence de messages et d'interventions visant une saine alimentation afin de prévenir le cancer de la prostate.

6.9 Perspectives de recherche

*«La motivation est, pour l'esprit, semblable à de la nourriture.
Une assiette seule ne suffit pas.»
Peter J. Davis*

Les résultats des travaux réalisés dans cette thèse suggèrent des pistes pour des études futures. Pour les analyses basées sur les profils alimentaires, il serait intéressant de refaire les mêmes analyses en composantes principales en utilisant les calories comme unité de mesure plutôt que les fréquences de consommation d'aliments en portion usuelle. Ceci permettrait d'évaluer l'effet des profils alimentaires en considérant l'apport calorique des aliments par rapport à la consommation alimentaire totale. Il serait aussi intéressant de faire des analyses en utilisant des scores de profils alimentaires connus comme le profil méditerranéen ou le profil Occidental pour voir comment les Montréalais se situent par rapport à ces profils alimentaires connus. Il serait également indiqué de faire des analyses avec des méthodes hybrides comme la régression des rangs réduits et la régression des moindres carrés partiels en lien avec les

questions alimentaires complémentaires. Plus les profils alimentaires seront bien caractérisés, plus ils pourront être utiles dans la recherche sur l'étiologie du cancer de la prostate, dans la promotion de saines habitudes de vie et dans la prévention du cancer de la prostate. Enfin, de nouvelles études devraient être menées en étudiant l'ensemble des catégories de la classification NOVA en les mettant en lien avec le risque de cancer de la prostate afin de confirmer nos observations, plusieurs d'entre elles n'ayant jamais été étudiées.

6.10 Conclusion générale

«Je pense qu'aucun frisson pouvant traverser le cœur d'un homme n'est comparable à ce que ressent un inventeur lorsqu'une création de son esprit se réalise avec succès. De telles émotions font oublier à un homme la nourriture, le sommeil, les amis, l'amour, tout.»
Nikola Tesla

Les résultats obtenus pavent la voie vers une meilleure compréhension de l'étiologie du cancer de la prostate et de sa prévention. Les travaux soulignent le rôle de l'alimentation dans le développement du cancer de la prostate. Ils soutiennent qu'un profil alimentaire Santé doit être encouragé dans le cadre des recommandations de santé publique, non seulement pour de nombreuses maladies chroniques, mais aussi pour le cancer de la prostate. Nous avons observé que le profil alimentaire Occidental - Sucré et Boissons était associé à une augmentation du risque de tous les cancers de la prostate. Une hypothèse possible pour expliquer ce résultat est la présence d'une grande quantité d'aliments transformés ou ultra-transformés dans ce profil alimentaire. D'autres études seront nécessaires afin d'appuyer les résultats obtenus dans le cadre de cette thèse.

Bibliographie

- Akerman, J. P., Allard, C. B., Tajzler, C. et Kapoor, A. (2018). Prostate cancer screening among family physicians in Ontario: An update on attitudes and current practice. *Can Urol Assoc J*, vol. 12, n° 2, p. E53-E58. doi:10.5489/cuaj.4631
- Alles, B., Samieri, C., Lorrain, S., Jutand, M. A., Carmichael, P. H., et al. (2016). Nutrient Patterns and Their Food Sources in Older Persons from France and Quebec: Dietary and Lifestyle Characteristics. *Nutrients*, vol. 8, n° 4, p. 225-226. doi:10.3390/nu8040225
- Ambrosini, G. L., Fritschi, L., de Klerk, N. H., Mackerras, D. et Leavy, J. (2008). Dietary patterns identified using factor analysis and prostate cancer risk: a case control study in Western Australia. *Ann Epidemiol*, vol. 18, n° 5, p. 364-370. doi:10.1016/j.annepidem.2007.11.010
- Antwi, S. O., Steck, S. E., Zhang, H., Stumm, L., Zhang, J., et al. (2015). Plasma carotenoids and tocopherols in relation to prostate-specific antigen (PSA) levels among men with biochemical recurrence of prostate cancer. *Cancer Epidemiol*, vol. 39, n° 5, p. 752-762. doi:10.1016/j.canep.2015.06.008
- Arabshahi, S., Ibiebele, T. I., Hughes, M. C., Lahmann, P. H., Williams, G. M., et al. (2016). Dietary patterns and weight change: 15-year longitudinal study in Australian adults. *Eur J Nutr*, vol. 56, n° 4, p. 1455-1465. doi:10.1007/s00394-016-1191-3
- Ax, E., Warensjö Lemming, E., Becker, W., Andersson, A., Lindroos, A. K., et al. (2016). Dietary patterns in Swedish adults; results from a national dietary survey. *Br J Nutr*, vol. 115, n° 1, p. 95-104. doi:10.1017/s0007114515004110
- Bai, P. Y., Wittert, G. A., Taylor, A. W., Martin, S. A., Milne, R. W., et al. (2015). The association of socio-demographic status, lifestyle factors and dietary patterns with total urinary phthalates in Australian men. *PLoS One*, vol. 10, n° 4, p. e0122140. doi:10.1371/journal.pone.0122140
- Bai, X. Y., Qu, X., Jiang, X., Xu, Z., Yang, Y., et al. (2015). Association between Dietary Vitamin C Intake and Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis Involving 103,658 Subjects. *J Cancer*, vol. 6, n° 9, p. 913-921. doi:10.7150/jca.12162
- Balder, H. F., Goldbohm, R. A. et van den Brandt, P. A. (2005). Dietary patterns associated with male lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 14, n° 2, p. 483-490. doi:10.1158/1055-9965.epi-04-0353
- Beaudry, M., Galibois, I. et Chaumette, P. (1998). Dietary patterns of adults in Quebec and their nutritional adequacy. *Can J Public Health*, vol. 89, n° 5, p. 347-351. doi:https://doi.org/10.1007/s12603-014-0562-9
- Bherer, C., Labuda, D., Roy-Gagnon, M. H., Houde, L., Tremblay, M., et al. (2011). Admixed ancestry and stratification of Quebec regional populations. *Am J Phys Anthropol*, vol. 144, n° 3, p. 432-441. doi:10.1002/ajpa.21424

- Bhupathiraju, S. N. et Tucker, K. L. (2011). Coronary heart disease prevention: nutrients, foods, and dietary patterns. *Clin Chim Acta*, vol. 412, n° 17-18, p. 1493-1514. doi:10.1016/j.cca.2011.04.038
- Bistulfi, G., Foster, B. A., Karasik, E., Gillard, B., Miecznikowski, J., et al. (2011). Dietary folate deficiency blocks prostate cancer progression in the TRAMP model. *Cancer Prev Res (Phila)*, vol. 4, n° 11, p. 1825-1834. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0140
- Blanc-Lapierre, A., Rousseau, M. C., Weiss, D., El-Zein, M., Siemiatycki, J., et al. (2017). Lifetime report of perceived stress at work and cancer among men: A case-control study in Montreal, Canada. *Prev Med*, vol. 96, n°, p. 28-35. doi:10.1016/j.ypmed.2016.12.004
- Blanc-Lapierre, A., Spence, A., Karakiewicz, P. I., Aprikian, A., Saad, F., et al. (2015). Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*, vol. 15, n° 1, p. 913. doi:10.1186/s12889-015-2260-x
- Bosire, C., Stampfer, M. J., Subar, A. F., Park, Y., Kirkpatrick, S. I., et al. (2013). Index-based dietary patterns and the risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Am J Epidemiol*, vol. 177, n° 6, p. 504-513. doi:10.1093/aje/kws261
- Brenner, D. R., Weir, H. K., Demers, A. A., Ellison, L. F., Louzado, C., et al. (2020). Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ*, vol. 192, n° 9, p. E199-E205. doi:10.1503/cmaj.191292
- Campbell, P. T., Sloan, M. et Kreiger, N. (2008). Dietary patterns and risk of incident gastric adenocarcinoma. *Am J Epidemiol*, vol. 167, n° 3, p. 295-304. doi:10.1093/aje/kwm294
- Cantin, J. (2014). *Validité et fiabilité d'un questionnaire de fréquence alimentaire visant à évaluer l'adhésion à la diète méditerranéenne*. (Master), Université de Montréal, Retrieved from <http://hdl.handle.net/1866/12108>
- Cantoni, O., Fiorani, M., Cattabeni, F. et Bellomo, G. (1991). DNA breakage caused by hydrogen peroxide produced during the metabolism of 2-methyl-1,4-naphthoquinone (menadione) does not contribute to the cytotoxic action of the quinone. *Biochem Pharmacol*, vol. 42 Suppl, n°, p. S220-222.
- Capurso, C. et Vendemiale, G. (2017). The Mediterranean Diet Reduces the Risk and Mortality of the Prostate Cancer: A Narrative Review. *Front Nutr*, vol. 4, n°, p. 38. doi:10.3389/fnut.2017.00038
- Castello, A., Boldo, E., Amiano, P., Castano-Vinyals, G., Aragones, N., et al. (2018). Mediterranean Dietary Pattern is Associated with Low Risk of Aggressive Prostate Cancer: MCC-Spain Study. *J Urol*, vol. 199, n° 2, p. 430-437. doi:10.1016/j.juro.2017.08.087
- Castello, A., Fernandez de Larrea, N., Martin, V., Davila-Batista, V., Boldo, E., et al. (2018). High adherence to the Western, Prudent, and Mediterranean dietary patterns and risk of gastric adenocarcinoma: MCC-Spain study. *Gastric Cancer*, vol. 21, n° 3, p. 372-382. doi:10.1007/s10120-017-0774-x

- Castello, A., Pollan, M., Buijsse, B., Ruiz, A., Casas, A. M., et al. (2014). Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer*, vol. 111, n° 7, p. 1454-1462. doi:10.1038/bjc.2014.434
- Chan, J. M., Gong, Z., Holly, E. A. et Bracci, P. M. (2013). Dietary patterns and risk of pancreatic cancer in a large population-based case-control study in the San Francisco Bay Area. *Nutr Cancer*, vol. 65, n° 1, p. 157-164. doi:10.1080/01635581.2012.725502
- Chan, T. Y., Partin, A. W., Walsh, P. C. et Epstein, J. I. (2000). Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology*, vol. 56, n° 5, p. 823-827. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(00)00753-6
- Charbonneau, H., Desjardins, B., Légaré, J. and Denis, H. (2000). *A Population History of North America* (M. R. Haines & R. H. Steckel Eds.). New York: Cambridge University Press. 736 p.
- Charreire, H., Kesse-Guyot, E., Bertrais, S., Simon, C., Chaix, B., et al. (2011). Associations between dietary patterns, physical activity (leisure-time and occupational) and television viewing in middle-aged French adults. *Br J Nutr*, vol. 105, n° 6, p. 902-910. doi:10.1017/s000711451000440x
- Chen, X., Zhang, Z., Yang, H., Qiu, P., Wang, H., et al. (2020). Consumption of ultra-processed foods and health outcomes: a systematic review of epidemiological studies. *Nutr J*, vol. 19, n° 1, p. 86. doi:10.1186/s12937-020-00604-1
- Cosset, J.-M., Cussenot, O. et Haab, F. (2007). *Cancer de la prostate : prise en charge de la maladie et de ses séquelles*. Montrouge: John Libbey Eurotext. viii, 119 p.
- De Stefani, E., Ronco, A. L., Deneo-Pellegrini, H., Boffetta, P., Aune, D., et al. (2010). Dietary patterns and risk of advanced prostate cancer: a principal component analysis in Uruguay. *Cancer Causes Control*, vol. 21, n° 7, p. 1009-1016. doi:10.1007/s10552-010-9527-4
- Demoury, C., Karakiewicz, P. et Parent, M. E. (2016). Association between lifetime alcohol consumption and prostate cancer risk: A case-control study in Montreal, Canada. *Cancer Epidemiol*, vol. 45, n°, p. 11-17. doi:10.1016/j.canep.2016.09.004
- Deschasaux, M., Huybrechts, I., Murphy, N., Julia, C., Hercberg, S., et al. (2018). Nutritional quality of food as represented by the FSAm-NPS nutrient profiling system underlying the Nutri-Score label and cancer risk in Europe: Results from the EPIC prospective cohort study. *PLoS Med*, vol. 15, n° 9, p. e1002651. doi:10.1371/journal.pmed.1002651
- Eeles, R., Goh, C., Castro, E., Bancroft, E., Guy, M., et al. (2014). The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol*, vol. 11, n° 1, p. 18-31. doi:10.1038/nrurol.2013.266
- Fiolet, T., Srour, B., Sellem, L., Kesse-Guyot, E., Alles, B., et al. (2018). Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Sante prospective cohort. *BMJ*, vol. 360, n°, p. k322. doi:10.1136/bmj.k322

- Fontana, J. A. et Rishi, A. K. (2002). Classical and novel retinoids: their targets in cancer therapy. *Leukemia*, vol. 16, n° 4, p. 463-472. doi:10.1038/sj.leu.2402414
- Freudenheim, J. L. (1993). A review of study designs and methods of dietary assessment in nutritional epidemiology of chronic disease. *J Nutr*, vol. 123, n° 2 Suppl, p. 401-405. doi:10.1093/jn/123.suppl_2.401
- Garriguet, D. (2008). Under-reporting of energy intake in the Canadian Community Health Survey. *Health Rep*, vol. 19, n° 4, p. 37-45.
- GBD 2017 Diet Collaborators. (2019). Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, n°. doi:10.1016/s0140-6736(19)30041-8
- Gibson, R. S. (1990). *Principles of nutritional assessment*. New York, Oxford: Oxford university press. 691 p.
- Giovannucci, E. (2007). Does prostate-specific antigen screening influence the results of studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer risk? *J Natl Cancer Inst*, vol. 99, n° 14, p. 1060-1062. doi:10.1093/jnci/djm048
- Gleason, D. F. et Mellinger, G. T. (1974). Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*, vol. 111, n° 1, p. 58-64.
- Health Canada. (2019). Consulté le May 7, 2015, Canada's Food Guide. Eat well. Live well. Retrieved from <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/food-guide-aliment/index-eng.php>
- Heaney, M. L., Gardner, J. R., Karasavvas, N., Golde, D. W., Scheinberg, D. A., et al. (2008). Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res*, vol. 68, n° 19, p. 8031-8038. doi:10.1158/0008-5472.Can-08-1490
- Hoffmann, K., Schulze, M. B., Schienkiewitz, A., Nothlings, U. et Boeing, H. (2004). Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. *Am J Epidemiol*, vol. 159, n° 10, p. 935-944.
- Hori, S., Butler, E. et McLoughlin, J. (2011). Prostate cancer and diet: food for thought? *BJU Int*, vol. 107, n° 9, p. 1348-1359. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09897.x
- Hsing, A. W. et Chokkalingam, A. P. (2006). Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*, vol. 11, n°, p. 1388-1413.
- Hu, F. B. (2002). Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*, vol. 13, n° 1, p. 3-9.
- Hu, F. B., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Ascherio, A., Spiegelman, D., et al. (2000). Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr*, vol. 72, n° 4, p. 912-921.
- Institut national de santé publique du Québec. (2009). *La consommation alimentaire et les apports nutritionnels des adultes québécois*.

- Jackson, M., Tulloch-Reid, M., Walker, S., McFarlane-Anderson, N., Bennett, F., et al. (2013). Dietary patterns as predictors of prostate cancer in Jamaican men. *Nutr Cancer*, vol. 65, n° 3, p. 367-374. doi:10.1080/01635581.2013.757631
- Jacobs, D. R., Jr., Gross, M. D. et Tapsell, L. C. (2009). Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *Am J Clin Nutr*, vol. 89, n° 5, p. 1543S-1548S. doi:10.3945/ajcn.2009.26736B
- Jacobs, D. R., Jr. et Tapsell, L. C. (2007). Food, not nutrients, is the fundamental unit in nutrition. *Nutr Rev*, vol. 65, n° 10, p. 439-450.
- Jalilpiran, Y., Dianatinasab, M., Zeighami, S., Bahmanpour, S., Ghiasvand, R., et al. (2018). Western Dietary Pattern, But not Mediterranean Dietary Pattern, Increases the Risk of Prostate Cancer. *Nutr Cancer*, vol. 70, n° 6, p. 851-859. doi:10.1080/01635581.2018.1490779
- Kaiser, H. F. et Rice, J. (1974). Little Jiffy, Mark Iv. *Educational and Psychological Measurement*, vol. 34, n° 1, p. 111-117. doi:10.1177/001316447403400115
- Key, T. J., Appleby, P. N., Travis, R. C., Albanes, D., Alberg, A. J., et al. (2015). Carotenoids, retinol, tocopherols, and prostate cancer risk: pooled analysis of 15 studies. *Am J Clin Nutr*, vol. 102, n° 5, p. 1142-1157. doi:10.3945/ajcn.115.114306
- Khan, N., Adhami, V. M. et Mukhtar, H. (2010). Apoptosis by dietary agents for prevention and treatment of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*, vol. 17, n° 1, p. R39-52. doi:10.1677/ERC-09-0262
- Klassen, A. C. et Platz, E. A. (2006). What can geography tell us about prostate cancer? *Am J Prev Med*, vol. 30, n° 2 Suppl, p. S7-15. doi:10.1016/j.amepre.2005.09.004
- Klein, E. A., Thompson, I. M., Jr., Tangen, C. M., Crowley, J. J., Lucia, M. S., et al. (2011). Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, vol. 306, n° 14, p. 1549-1556. doi:10.1001/jama.2011.1437
- Kristal, A. R., Till, C., Song, X., Tangen, C. M., Goodman, P. J., et al. (2014). Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 23, n° 8, p. 1494-1504. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0115
- Lau, C., Glumer, C., Toft, U., Tetens, I., Carstensen, B., et al. (2008). Identification and reproducibility of dietary patterns in a Danish cohort: the Inter99 study. *Br J Nutr*, vol. 99, n° 5, p. 1089-1098. doi:10.1017/s0007114507837494
- Lin, P. H., Aronson, W. et Freedland, S. J. (2015). Nutrition, dietary interventions and prostate cancer: the latest evidence. *BMC Med*, vol. 13, n° 3. doi:10.1186/s12916-014-0234-y
- Lotan, R. (1995). Retinoids and apoptosis: implications for cancer chemoprevention and therapy. *J Natl Cancer Inst*, vol. 87, n° 22, p. 1655-1657.
- Madathil, S., Blaser, C., Nicolau, B., Richard, H. et Parent, M.-É. (2018). Disadvantageous Socioeconomic Position at Specific Life Periods May Contribute to Prostate Cancer

- Risk and Aggressiveness. *Frontiers in oncology*, vol. 8, n°, p. 515-515. doi:10.3389/fonc.2018.00515
- Mamede, A. C., Tavares, S. D., Abrantes, A. M., Trindade, J., Maia, J. M., et al. (2011). The role of vitamins in cancer: a review. *Nutr Cancer*, vol. 63, n° 4, p. 479-494. doi:10.1080/01635581.2011.539315
- Mandair, D., Rossi, R. E., Pericleous, M., Whyand, T. et Caplin, M. E. (2014). Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. *Nutr Metab (Lond)*, vol. 11, n°, p. 30. doi:10.1186/1743-7075-11-30
- Masko, E. M., Allott, E. H. et Freedland, S. J. (2013). The Relationship Between Nutrition and Prostate Cancer: Is More Always Better? *Eur Urol*, vol. 63, n° 5, p. 810-820. doi:10.1016/j.eururo.2012.11.012
- McNaughton, S. A., Mishra, G. D., Stephen, A. M. et Wadsworth, M. E. (2007). Dietary patterns throughout adult life are associated with body mass index, waist circumference, blood pressure, and red cell folate. *J Nutr*, vol. 137, n° 1, p. 99-105.
- Michels, K. B. (2003). Nutritional epidemiology—past, present, future. *International Journal of Epidemiology*, vol. 32, n° 4, p. 486-488. doi:10.1093/ije/dyg216
- Monge, A. et Lajous, M. (2018). Ultra-processed foods and cancer. *BMJ*, vol. 360, n°, p. k599. doi:10.1136/bmj.k599
- Monteiro, C. A., Cannon, G., Levy, R. B., Moubarac, J.-C., Jaime, P., et al. (2016). NOVA. The star shines bright. [Food classification.Public health]. *World Nutrition*, vol. 7, n° 1-3, p. 28-38.
- Monteiro, C. A., Cannon, G., Levy, R. B., Moubarac, J. C., Louzada, M. L., et al. (2019). Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr*, n°, p. 1-6. doi:10.1017/s1368980018003762
- Monteiro, C. A., Cannon, G., Moubarac, J. C., Levy, R. B., Louzada, M. L. C., et al. (2018). The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr*, vol. 21, n° 1, p. 5-17. doi:10.1017/S1368980017000234
- Moubarac, J. C., Martins, A. P., Claro, R. M., Levy, R. B., Cannon, G., et al. (2013). Consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health. Evidence from Canada. *Public Health Nutr*, vol. 16, n° 12, p. 2240-2248. doi:10.1017/s1368980012005009
- Muller, D. C., Severi, G., Baglietto, L., Krishnan, K., English, D. R., et al. (2009a). Dietary Patterns and Prostate Cancer Risk. *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.*, vol. 18, n° 12. Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved., p. 3126-3129. doi:10.1158/1055-9965.epi-09-0780
- Muller, D. C., Severi, G., Baglietto, L., Krishnan, K., English, D. R., et al. (2009b). Dietary Patterns and Prostate Cancer Risk. *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.*, vol. 18, n° 12, p. 3126-3129. doi:10.1158/1055-9965.epi-09-0780

- Nardocci, M., Leclerc, B. S., Louzada, M. L., Monteiro, C. A., Batal, M., et al. (2019). Consumption of ultra-processed foods and obesity in Canada. *Can J Public Health*, vol. 110, n° 1, p. 4-14. doi:10.17269/s41997-018-0130-x
- Newby, P. K. et Tucker, K. L. (2004). Empirically derived eating patterns using factor or cluster analysis: a review. *Nutr Rev*, vol. 62, n° 5, p. 177-203.
- Niclis, C., Roman, M. D., Osella, A. R., Eynard, A. R. et Diaz Mdel, P. (2015). Traditional Dietary Pattern Increases Risk of Prostate Cancer in Argentina: Results of a Multilevel Modeling and Bias Analysis from a Case-Control Study. *J Cancer Epidemiol*, vol. 2015, n°, p. 179562. doi:10.1155/2015/179562
- Nimptsch, K., Rohrmann, S., Kaaks, R. et Linseisen, J. (2010). Dietary vitamin K intake in relation to cancer incidence and mortality: results from the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). *Am J Clin Nutr*, vol. 91, n° 5, p. 1348-1358. doi:10.3945/ajcn.2009.28691
- Norman, G. R. et Streiner, D. L. (2008). *Biostatistics: The Bare Essentials*: B.C. Decker. p.
- Pan, S. Y., Ugnat, A. M., Mao, Y., Wen, S. W., Johnson, K. C., et al. (2004). A case-control study of diet and the risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 13, n° 9, p. 1521-1527.
- Parent, M.-E., Richard, H., Rousseau, M.-C. et Trudeau, K. (2018). Vitamin C Intake and Risk of Prostate Cancer: The Montreal PROtEuS Study. *Frontiers in Physiology*, vol. 9, n° 1218. doi:10.3389/fphys.2018.01218
- Pernar, C. H., Ebot, E. M., Wilson, K. M. et Mucci, L. A. (2018). The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*, vol. 8, n° 12. doi:10.1101/cshperspect.a030361
- Perrin, A. E., Dallongeville, J., Ducimetiere, P., Ruidavets, J. B., Schlienger, J. L., et al. (2005). Interactions between traditional regional determinants and socio-economic status on dietary patterns in a sample of French men. *Br J Nutr*, vol. 93, n° 1, p. 109-114. doi:10.1079/BJN20041280
- Platz, E. A. (2002). Energy imbalance and prostate cancer. *The Journal of nutrition*, vol. 132, n° 11 Suppl, p. 3471S-3481S.
- Poirier, A. E., Ruan, Y., Walter, S. D., Franco, E. L., Villeneuve, P. J., et al. (2019). The future burden of cancer in Canada: Long-term cancer incidence projections 2013-2042. *Cancer Epidemiol*, vol. 59, n°, p. 199-207. doi:10.1016/j.canep.2019.02.011
- Porta, M. (2008). *A dictionary of epidemiology, Fifth edition*. New York: Oxford University Press. 289 p.
- Preacher, K.J. et MacCllum, R.C. (2003) Repairing Tom Swift's electric factor analysis machine. **Understanding Statistics**, 2(1), 13-43. https://doi.org/10.1207/S15328031US0201_02
- Pryer, J. A., Nichols, R., Elliott, P., Thakrar, B., Brunner, E., et al. (2001). Dietary patterns among a national random sample of British adults. *J Epidemiol Community Health*, vol. 55, n° 1, p. 29-37.

- Québec., I. n. d. s. p. d. (2009). *La consommation alimentaire et les apports nutritionnels des adultes québécois*.
- Ramon, J. et Denis, L. (2007). *Prostate cancer*. Berlin; New York: Springer. 271 p. p. doi:10.1007/978-3-540-40901-4
- Randall, E., Marshall, J. R., Graham, S. et Brasure, J. (1990). Patterns in food use and their associations with nutrient intakes. *Am J Clin Nutr*, vol. 52, n° 4, p. 739-745.
- Rauber, F., da Costa Louzada, M. L., Steele, E. M., Millett, C., Monteiro, C. A., et al. (2018). Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008(-)2014). *Nutrients*, vol. 10, n° 5. doi:10.3390/nu10050587
- Rebbeck, T. R. (2017). Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Semin Radiat Oncol*, vol. 27, n° 1, p. 3-10. doi:10.1016/j.semradonc.2016.08.002
- Rosato, V., Edefonti, V., Bravi, F., Bosetti, C., Bertuccio, P., et al. (2014). Nutrient-based dietary patterns and prostate cancer risk: a case-control study from Italy. *Cancer Causes Control*, vol. 25, n° 4, p. 525-532. doi:10.1007/s10552-014-0356-8
- Roswall, N., Larsen, S. B., Friis, S., Outzen, M., Olsen, A., et al. (2013). Micronutrient intake and risk of prostate cancer in a cohort of middle-aged, Danish men. *Cancer Causes Control*, vol. 24, n° 6, p. 1129-1135. doi:10.1007/s10552-013-0190-4
- Roy-Gagnon, M. H., Moreau, C., Bherer, C., St-Onge, P., Sinnett, D., et al. (2011). Genomic and genealogical investigation of the French Canadian founder population structure. *Hum Genet*, vol. 129, n° 5, p. 521-531. doi:10.1007/s00439-010-0945-x
- Rudel, R. A., Gray, J. M., Engel, C. L., Rawsthorne, T. W., Dodson, R. E., et al. (2011). Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethyhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ Health Perspect*, vol. 119, n° 7, p. 914-920. doi:10.1289/ehp.1003170
- Rudel, R. A., Gray, J. M., Engel, C. L., Rawsthorne, T. W., Dodson, R. E., et al. (2011). Food Packaging and Bisphenol A and Bis(2-Ethyhexyl) Phthalate Exposure: Findings from a Dietary Intervention. *Environ Health Perspect*, vol. 119, n° 7, p. 914-920. doi:doi:10.1289/ehp.1003170
- Ruusunen, A., Lehto, S. M., Mursu, J., Tolmunen, T., Tuomainen, T. P., et al. (2014). Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. *J Affect Disord*, vol. 159, n°, p. 1-6. doi:10.1016/j.jad.2014.01.020
- Schnabel, L., Kesse-Guyot, E., Alles, B., Touvier, M., Srour, B., et al. (2019). Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France. *JAMA Intern Med*, n°. doi:10.1001/jamainternmed.2018.7289
- Schottenfeld, D. et Fraumeni, J. F. (2006). *Cancer epidemiology and prevention* (3rd ed.). Oxford: Oxford University Press. xviii, 1392 p. p.

- Schulze, M. B., Hoffmann, K., Kroke, A. et Boeing, H. (2001). Dietary patterns and their association with food and nutrient intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Br J Nutr*, vol. 85, n° 3, p. 363-373. doi:10.1079/BJN2000254
- Schwerin, H. S., Stanton, J. L., Riley, A. M., Jr., Schaefer, A. E., Leveille, G. A., et al. (1981). Food eating patterns and health: a reexamination of the Ten-State and HANES I surveys. *Am J Clin Nutr*, vol. 34, n° 4, p. 568-580.
- Schwingshackl, L. et Hoffmann, G. (2015). Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med*, vol. 4, n° 12, p. 1933-1947. doi:10.1002/cam4.539
- Shin, D., Song, S., Krumhar, K. et Song, W. O. (2015). Snack patterns are associated with biomarkers of glucose metabolism in US men. *Int J Food Sci Nutr*, vol. 66, n° 5, p. 595-602. doi:10.3109/09637486.2015.1064873
- Shin, S., Saito, E., Sawada, N., Ishihara, J., Takachi, R., et al. (2018). Dietary patterns and prostate cancer risk in Japanese: the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study). *Cancer Causes Control*, vol. 29, n° 6, p. 589-600. doi:10.1007/s10552-018-1030-3
- Silva, R. F. M. et Pogacnik, L. (2020). Polyphenols from Food and Natural Products: Neuroprotection and Safety. *Antioxidants (Basel)*, vol. 9, n° 1. doi:10.3390/antiox9010061
- Société canadienne du cancer. (2018). *Comité consultatif de la Société canadienne du cancer : Statistiques canadiennes sur le cancer 2018*. (1494-5789). Toronto (Ontario): Société canadienne du cancer Retrieved from <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/publications/Canadian%20Cancer%20Statistics%20special%20report/Canadian-Cancer-Statistics-2018-FR.pdf>
- Société canadienne du cancer. (2019a). *Comité consultatif de la Société canadienne du cancer : Statistiques canadiennes sur le cancer 2019*. Toronto (Ontario): Société canadienne du cancer Retrieved from <https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-FR.pdf?la=fr-CA>
- Société canadienne du cancer. (2019b). Consulté le Comité consultatif de la Société canadienne du cancer : *Statistiques canadiennes sur le cancer 2019*. Retrieved from <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/signs-and-symptoms/?region=qc>
- Société canadienne du cancer. (2019c). Consulté le 25 mars 2019, La prostate. Retrieved from <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/prostate-cancer/the-prostate/?region=qc>
- Statistiques Canada. (2020). Consulté le Guide de référence sur l'origine ethnique, Enquête nationale auprès des ménages, 2011. Retrieved from <https://www12.statcan.gc.ca/nhs-enm/2011/ref/guides/99-010-x/99-010-x2011006-fra.cfm>

- Testa, U., Castelli, G. et Pelosi, E. (2019). Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Prostate Cancer Development: Therapeutic Implications. *Medicines (Basel)*, vol. 6, n° 3. doi:10.3390/medicines6030082
- Textor, J., Hardt, J. et Knuppel, S. (2011). DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. *Epidemiology*, vol. 22, n° 5, p. 745. doi:10.1097/EDE.0b013e318225c2be
- Thorpe, M. G., Milte, C. M., Crawford, D. et McNaughton, S. A. (2016). A comparison of the dietary patterns derived by principal component analysis and cluster analysis in older Australians. *Int J Behav Nutr Phys Act*, vol. 13, n°, p. 30. doi:10.1186/s12966-016-0353-2
- Tio, M., Andrici, J., Cox, M. R. et Eslick, G. D. (2014). Folate intake and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, vol. 17, n° 3, p. 213-219. doi:10.1038/pcan.2014.16
- Trudeau, K., Rousseau, M. C., Csizmadi, I. et Parent, M. E. (2019). Dietary patterns among French-speaking men residing in Montreal, Canada. *Prev Med Rep*, vol. 13, n°, p. 205-213. doi:10.1016/j.pmedr.2018.12.017
- Tseng, M., Breslow, R. A., DeVellis, R. F. et Ziegler, R. G. (2004). Dietary patterns and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiological Follow-up Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 13, n° 1, p. 71-77.
- van Dam, R. M., Rimm, E. B., Willett, W. C., Stampfer, M. J. et Hu, F. B. (2002). Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med*, vol. 136, n° 3, p. 201-209. doi:10.7326/0003-4819-136-3-200202050-00008
- VanderWeele, D. J., Brown, C. D., Taxy, J. B., Gillard, M., Hatcher, D. M., et al. (2014). Low-grade prostate cancer diverges early from high grade and metastatic disease. *Cancer Sci*, vol. 105, n° 8, p. 1079-1085. doi:10.1111/cas.12460
- Varraso, R., Fung, T. T., Hu, F. B., Willett, W. et Camargo, C. A. (2007). Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US men. *Thorax*, vol. 62, n° 9, p. 786-791. doi:10.1136/thx.2006.074534
- Vogt, W. P. (1999). *Dictionary of Statistics & Methodology: A Nontechnical Guide for the Social Sciences*: SAGE Publications.
- Walker, M., Aronson, K. J., King, W., Wilson, J. W., Fan, W., et al. (2005). Dietary patterns and risk of prostate cancer in Ontario, Canada. *International Journal of Cancer*, vol. 116, n° 4, p. 592-598. doi:10.1002/ijc.21112
- Wang, L., Sesso, H. D., Glynn, R. J., Christen, W. G., Bubes, V., et al. (2014). Vitamin E and C supplementation and risk of cancer in men: posttrial follow-up in the Physicians' Health Study II randomized trial. *Am J Clin Nutr*, vol. 100, n° 3, p. 915-923. doi:10.3945/ajcn.114.085480
- Wasson, J. H., Cushman, C. C., Bruskewitz, R. C., Littenberg, B., Mulley, A. G., Jr., et al. (1993). A structured literature review of treatment for localized prostate cancer.

- Prostate Disease Patient Outcome Research Team. *Arch Fam Med*, vol. 2, n° 5, p. 487-493.
- Willet, W. (1998). *Nutritional epidemiology 2nd Edition*. New York: Oxford University Press. 514 p.
- Willet, W. (2012). *Nutritional epidemiology 3rd Edition*. New York: Oxford University Press. 552 p.
- Wilson, K. M., Giovannucci, E. L. et Mucci, L. A. (2012). Lifestyle and dietary factors in the prevention of lethal prostate cancer. *Asian J. Androl.*, vol. 14, n° 3, p. 365-374.
- World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. (2014). *Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Prostate Cancer. 2014*. Retrieved from Available at: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Prostate-Cancer-2014-Report.pdf>
- World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. (2018a). *Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Prostate Cancer. Revised 2018*. Retrieved from Available at <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Prostate-cancer-report.pdf>
- World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. (2018b). *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018*. Retrieved from Available at: <https://www.wcrf.org/dietandcancer>
- World Health Organization. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, vol. 894, n°, p. i-xii, 1-253.
- World Health Organization. (2003). *WHO Fruit and Vegetable Promotion Initiative – report of the meeting, Geneva, 25–27 August 2003*. Retrieved from
- Wright, J. L., Salinas, C. A., Lin, D. W., Kolb, S., Koopmeiners, J., et al. (2009). Prostate cancer specific mortality and Gleason 7 disease differences in prostate cancer outcomes between cases with Gleason 4 + 3 and Gleason 3 + 4 tumors in a population based cohort. *J Urol*, vol. 182, n° 6, p. 2702-2707. doi:10.1016/j.juro.2009.08.026
- Wu, K., Hu, F. B., Willett, W. C. et Giovannucci, E. (2006). Dietary patterns and risk of prostate cancer in U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 15, n° 1, p. 167-171. doi:15/1/167 [pii]10.1158/1055-9965.EPI-05-0100
- Xu, M., Richardson, L., Campbell, S., Pintos, J. et Siemiatycki, J. (2018). Response rates in case-control studies of cancer by era of fieldwork and by characteristics of study design. *Ann Epidemiol*, vol. 28, n° 6, p. 385-391. doi:10.1016/j.annepidem.2018.04.001
- Young, N. J., Metcalfe, C., Gunnell, D., Rowlands, M.-A., Lane, J. A., et al. (2012). A cross-sectional analysis of the association between diet and insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, IGF-binding protein (IGFBP)-2, and IGFBP-3 in men in the United

Kingdom. *Cancer Causes & Control*, vol. 23, n° 6, p. 907-917. doi:10.1007/s10552-012-9961-6

Zhang, F., Tapera, T. M. et Gou, J. (2018). Application of a new dietary pattern analysis method in nutritional epidemiology. *BMC medical research methodology*, vol. 18, n° 1, p. 119-119. doi:10.1186/s12874-018-0585-8

Annexe 1. Vitamin C intake and risk of prostate cancer: the Montreal PROtEus study

Article publié dans *Frontiers in physiology*, (2018), vol 9, p1-9.

Marie-Elise Parent^{1,2,3*}, Hugues Richard¹, Marie-Claude Rousseau^{1,2,3} and Karine Trudeau^{1,2}

¹ INRS-Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Laval, QC, Canada

² School of Public Health, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

³ Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

Correspondence:

Marie-Elise Parent, Ph.D.

INRS-Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie

Institut national de la recherche scientifique

Université du Québec

531, Boul, des Prairies

Laval, Québec, Canada H7V 1B7

email : marie-elise.parent@inrs.ca

Contribution des auteurs

Karine Trudeau a participé à l'interprétation des données et à la rédaction du manuscrit. Marie-Élise Parent a créé et conduit l'étude PROtEuS, a contribué de façon majeure à l'analyse des données, l'interprétation des résultats et la rédaction du manuscrit. Hugues Richard a conduit les analyses. Marie-Claude Rousseau et Hugues Richard ont participé à l'interprétation des données et à la rédaction du manuscrit.

Abstract

Background: Vitamin C is a reducing agent and free radical scavenger, acting as antioxidant in plasma membranes and within cells. Based on these properties, a role for vitamin C in cancer incidence has been suspected. There are as yet few large population-based studies focusing on prostate cancer, with the preponderant evidence leaning toward the absence of an association. Nevertheless, many previous studies overlooked prostate cancer aggressiveness, as well as screening and detection issues, which could bias potential associations.

Methods: The Prostate Cancer and Environment Study (PROtEuS) is a population based case-control study conducted in Montreal, Canada. In-person interviews, conducted with 1916 histologically confirmed prostate cancer cases and 1985 population controls, elicited information on a wide range of socio-demographic, lifestyle, and medical factors, including PSA screening. Usual frequency of consumption of 63 food items two years prior to diagnosis/interview was collected, along with use of dietary supplements. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) between vitamin C intake and prostate cancer were estimated using logistic or polytomous regression, adjusting for potential confounders.

Results: We observed no association between dietary intakes of vitamin C (OR for upper vs, lower tertile: 0,95, 95%CI 0,77, 1,18), estimated using the residual method to account for energy intake, or between regular use of vitamin C supplements and/or multivitamins (OR 0,90, 95%CI 0,76–1,05), and overall prostate cancer. Analyses considering disease aggressiveness, or restricted to subjects recently screened with PSA, thereby limiting the potential for undiagnosed cancers in non-cases, generated results consistent with those from the main analyses.

Conclusion: Our findings document the absence of an association between recent dietary vitamin C intake, or supplementation, and prostate cancer incidence overall or prostate cancer grade at diagnosis, Based on this, and other available evidence, vitamin C intake does not seem to hold promises with regard to prostate cancer prevention.

Keywords: vitamin C, prostate cancer, diet, supplements, case-control, population-based, etiology, prevention

Introduction

Prostate cancer is the most frequently diagnosed solid-tumor cancer among men in the world (Ferlay et al, 2013). The only clearly established factors to date are age, a family history of the disease and ancestry. The identification of modifiable risk factors, which would be amenable to prevention, would represent a major scientific achievement. The suspicion that diet plays a role in prostate cancer development has led to the conduct of several studies on this issue. In its 2014 update on prostate cancer, the World Cancer Research Fund reported on the evidence

for several dietary factors (WCRF and AICR, 2014). Based on studies at the time, there was limited evidence, albeit suggestive, that high intakes of dairy products, and low plasma levels of alpha-tocopherol and selenium, are associated with increased risk of prostate cancer. For vitamin C, data were judged to be either of too low quality, too inconsistent, or the number of studies too few for conclusions to be reached. This led to the classification of vitamin C, in relation to prostate cancer, as “Limited-no conclusion.” Since then, two studies focusing on dietary supplements have been published. A Swedish case-control study observed no association with use of vitamin C supplements and prostate cancer overall, or by aggressiveness (Russnes et al., 2016). Moreover, in a US randomized trial, vitamin C supplementation had no effect on the risk of overall or lethal prostate cancer (Wang et al., 2014). A salient characteristic of prostate cancer is that some cancers are aggressive, with a poorer prognosis, while others are not. The reason for this remains elusive. Aggressive cancers are particularly important from a clinical standpoint whereas identification and treatment of unaggressive ones bear consequences that significantly alter the quality of life. There is indeed mounting evidence that these two types do not necessarily share the same risk factors. For example, body fatness appears to be related to advanced prostate cancer more specifically (WCRF and AICR, 2014). Moreover, there is evidence that alcohol intake might be associated with high-grade prostate cancer and not with the less aggressive form of the disease (Demoury et al., 2016). This points out to the need to consider tumor aggressiveness in etiological studies of prostate cancer. To our knowledge, only a handful of studies investigating the potential association between vitamin C and prostate cancer have done so (Andersson et al., 1996; Cohen et al., 2000; Kristal et al., 2010; Roswall et al., 2013; Russnes et al., 2016). Another major caveat of previous investigations of diet in prostate cancer is that many overlooked

important features of the disease. One such issue relates to cancer detection. Many prostate cancers are latent and asymptomatic. Epidemiological studies have rarely considered the possible presence of prostate cancer in subjects considered as non-cases in cohort or case-control studies. A misclassification of outcome could have led to a decreased opportunity to observe associations. Moreover, not taking into account prostate cancer screening practices might have obscured associations. For instance, adherents to a healthy diet and lifestyle may be more prone to seek prostate cancer screening. Conversely, individuals under close medical follow up for an illness that may be related to diet might be screened more frequently, and thus be more likely to be diagnosed with prostate cancer. In both situations, if screening patterns are not considered, the associations observed will be distorted (Giovannucci, 2007; Garcia-Closas and Berrington de Gonzalez, 2015). In order to provide new evidence on this issue, we examined the relationship between dietary intake of vitamin C, as well as of intake of vitamin C supplements and multivitamins, and the risk of incident prostate cancer in a large population-based case-control study, specifically addressing the issues of cancer aggressiveness and screening patterns.

Materials and methods

Study Population and Data Collection

Study Population

The Prostate Cancer & Environment Study (PROtEuS), described previously (12), is a population-based case-control study conducted in Montreal, Canada, to assess the role of environmental and lifestyle factors in prostate cancer risk. Eligible subjects were men, younger than 76 years of age at the time of diagnosis or selection, residents of the greater

Montreal area, registered on Quebec's permanent electoral list (continually updated) and Canadian citizens.

Cases were all patients newly diagnosed with primary histologically confirmed prostate cancer, actively ascertained through pathology departments across seven French-speaking hospitals in the Montreal area between 2005 and 2009. This covered over 80% of all prostate cancers diagnosed in the region of Montreal during the study period according to registry information. Concurrent to case recruitment, controls were randomly selected from the electoral list of French-speaking men residing in the Montreal area and frequency-matched to cases in 5-year age groups.

Study participants represented 79.4% of eligible cases and 55.5% of eligible controls. For less than 4% of subjects who were not available (e.g., deceased or too ill), the interview was conducted with a proxy respondent, usually the spouse. Reasons for non-participation, among cases and controls, were refusal (94 and 86%), unable to trace (3 and 11%), death (2 and 1%) or too sick to participate (1% of controls) with no proxy available, and language barrier (1 and 1%), respectively.

Data collection

During face-to-face interviews, subjects provided information on socio-demographic and anthropometric characteristics, and medical factors such as history of type II diabetes and family history of cancer. The screening history by prostate-specific antigen (PSA) in the recent 5 years was elicited. Information was also collected about lifestyle factors such as lifetime alcohol consumption, smoking habits, and diet. Tumor grades, defined by the Gleason score, were extracted from prostate biopsy pathology reports.

This study was approved by the Ethics Committees of the following institutions: Institut national de la recherche scientifique, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Hôpital Jean-Talon, Hôpital Fleury, and Hôpital Charles-LeMoyne. All subjects provided written informed consent.

Dietary intake

Diet was assessed using a food frequency questionnaire (FFQ) adapted from the instrument developed by the Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group (13), which was based on two extensively validated questionnaires: the National Cancer Institute's Block Questionnaire (14) and the Nurses' Health Study FFQ (15). Minor modifications were made to reflect the specificity of the study population (16). The FFQ was pre-tested for face-validity in a subgroup of the target population to ensure that questions were well understood. Subjects were asked about their consumption of food at home, at work, and restaurants, two years prior to diagnosis for cases or interview for controls. Data pertaining to lifetime consumption of beer, wine and spirits were also collected.

The FFQ covered 63 food items. Food intake was recorded in terms of the frequency of use per day, week or month of commonly used portions. Given the seasonal variations in consumption of fruits, participants were asked how many months per year they ate various fruits. Additional questions were asked to help refine the intake assessment. These included the frequency of eating fat when consuming beef, pork and chicken, the degree of doneness when eating beef, the typical portion of meat consumed, the frequency of consumption of charred meat, the type of fat usually used for cooking meat, the types of breakfast cereals and of milk most often consumed. In order to assess general changes in consumption patterns over

time, subjects were asked whether they tended to consume less, the same or more of 10 food categories, including fruits and vegetables, as compared to 20 years earlier. The nutrient content of foods was extracted from the 2010 Canadian Nutrient File (17).

Vitamin supplements

Subjects were asked to report whether, throughout their adult life, they had taken vitamin or mineral supplements at least once a week. A list of 12 pre-specified supplements, including vitamin C and multivitamins, along with an open-ended item for supplements not on the list, was provided. Commonly used multivitamins were presumed to have contained vitamin C. For each item, possible answers were “yes, regularly (defined as at least once a week)”, “yes, occasionally”, “no”, or “don’t know”.

Statistical Analyses

Unconditional logistic regression models were used to estimate odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for the risk of overall prostate cancer associated with dietary intake of vitamin C, as well as with vitamin C/multivitamin supplements. Polytomous regression models were applied to estimate the association between vitamin C intake and prostate cancer according to tumor grade. Gleason grades ≥ 8 or 7[4+3] were considered as indicative of aggressive cancers, whereas lower grades were classified as unaggressive (18).

Individual daily intakes of micro and macro nutrients, including vitamin C, were calculated by multiplying the weekly frequency of intake of each food by the nutrient content of the specified portion size, then summing the contributions from all foods and dividing by seven. These are subsequently referred to here as absolute intakes. A second approach, the residual

method, was also applied to derive the predicted intake of each nutrient based on the median daily energy intake among men in the sample (19). The latter method reduces measurement error for specific nutrients and removes extraneous variation, allowing the direct evaluation of variation due to dietary composition rather than absolute nutrient intakes. Vitamin C intake values were then categorized into tertiles based on the frequency distribution among controls, established separately for the absolute and residual methods.

In all, 17 subjects (0.4%) were excluded from the dietary analyses either because they had not filled in the dietary section or because they had answered less than 50% of the dietary questions. It has indeed been observed previously that it is reasonable to exclude subjects for whom 50% or more of items on a food frequency questionnaire are left unanswered, if missing values are randomly distributed across the questionnaire (20).

Regression models included the following a priori potential confounders: age (continuous), ancestry (European, Asian, Sub-Saharan African, other, don't know), first-degree family history of prostate cancer (no, yes, don't know), education (elementary, high school, college, university, other), income in Canadian dollars (<\$20,000\$, \$20,000-29,999, \$30,000-49,999, \$50,000-79,999\$, \geq \$80,000, prefers not to respond / don't know), physical activity level (not very active, moderately active, very active, don't know), body mass index (BMI) two years prior to interview (continuous), type II diabetes (no, yes, don't know), frequency of PSA screening in the previous 5 years (0, 1-4, \geq 5 tests, don't know), cigarette-years (continuous), respondent status (self, proxy), lifetime beer intake in drink-years (4 categories), daily intakes of red meat (3 categories), saturated fats (3 categories), energy and daily dietary intakes (continuous) of beta-carotene, polyunsaturated fatty acids, alpha-tocopherol, folates, selenium,

lycopene, and calcium. Continuous variables were entered as such after confirming linearity of the logit, otherwise they were broken down into categories.

Several sensitivity analyses were conducted: a) limiting the list of potential confounders to those factors clearly recognized as risk factors for prostate cancer i.e., age, ancestry, family history of the disease, as well as for energy intake; b) excluding controls not screened for prostate cancer in the previous two years to reduce the likelihood of undiagnosed cancers among controls; and c) restricting analyses to self-respondents.

We could not calculate the total vitamin intake from diet and supplements owing to the semi-quantitative nature of the latter. We thus explored effect modification by regular use of vitamin C supplements and/or multivitamins by including cross products in the multivariate models along with dietary vitamin C intake.

The final sample for analysis consisted of 3,897 subjects, i.e., 1,916 prostate cancer cases and 1,985 population controls. Three cases had missing information on the primary or the secondary Gleason grade and these were excluded from analyses based on disease aggressiveness, leaving 430 high-grade and 1483 low-grade cancers for analysis.

Statistical analyses were performed using SAS version 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

Results

Study participants are described in Table 1. Controls were slightly older (64.8 years, on average) than cases (63.5 years) owing to the slightly longer period required to secure interviews with controls. The majority of subjects were of European descent. As expected,

based on the only confirmed risk factors for prostate cancer, cases tended to be more often of African origin and less often of Asian descent than controls. Also, about twice as many cases as controls had a first-degree family history of the disease. There were small, albeit not statistically significant, differences between cases and controls in terms of education and family income, overall physical activity level, mean cumulative smoking and beer consumption. In agreement with previous evidence (21), type II diabetes was less common among cases. Cases had a slightly lower mean BMI than controls and had undergone more PSA tests in the preceding 5 years.

The different foods contributing to vitamin C intake were as follows, in descending order for a typical portion: cantaloupe, orange, red pepper, strawberry, vegetable juice, clementine, tomato, orange juice, broccoli, apple juice, tomato juice, honeydew melon, cabbage, kiwi, banana, grapefruit, tomato ketchup, tomato soup, sweet potato, spinach, coleslaw, apple, peach, mango, pizza (from tomato sauce and vegetable toppings), and vegetable soup.

Table 1 also presents the mean daily dietary intakes of selected nutrients among cases and controls. Mean absolute dietary vitamin C intakes were higher among cases (151 mg) than controls (146 mg). However, this difference was no longer significant when vitamin C intake was calculated applying the residual method. The mean daily dietary intakes of other nutrients tended to be generally slightly higher among cases than controls, although only for calcium, lycopene, folates, saturated fatty acids, and energy did differences achieve statistical significance. Ten percent of cases and nine percent of controls reported using vitamin C supplements regularly. Corresponding values for multivitamin supplements were 19% and

20%, respectively. Case-control differences in supplements use were not statistically significant.

The ORs for prostate cancer across tertiles of dietary vitamin C intake based on absolute amounts and when applying the residual method are shown in Table 2. Irrespective of the approach used, there was no evidence of an association between intake levels and prostate cancer risk. This held true considering all cases or by cancer aggressiveness. No dose-response patterns emerged nor was there evidence of a U-shape relationship.

Regular use of vitamin C supplements and/or multivitamins was not associated with prostate cancer risk (OR 0.90, 95%CI 0.76-1.05). Moreover, analyses including a variable for regular use of vitamin C and/or multivitamin supplement and a cross-product term between this variable and dietary vitamin C intake based on the residual method indicated no significant interaction (p-value for interaction term = 0.06).

To evaluate the impact of including several lifestyle and dietary factors on risk estimates, we ran additional models including only age, ancestry, family history of the disease, and energy intake. This had only a marginal effect on risk estimates (data not shown). Excluding controls not screened for prostate cancer in the previous two years, and restricting analyses to self-respondents also generated results similar to the main findings (data not shown).

Discussion

Findings from our study, consistent across different sub-analyses, support the notion that recent vitamin C intake from dietary sources is not associated with incident prostate cancer, irrespective of its aggressiveness. There was no evidence of dose-response or U-shape

relationships, and results were unchanged when considering vitamin C or multivitamin supplements.

There has long been an interest in identifying possible lifestyle or environmental factors that could be modified in order to prevent prostate cancer. Evidence from migrant studies and the geographic distribution of the disease indeed suggest that its development is not strictly under genetic influences and that environmental and lifestyle factors likely play an important role (22-24). Defining the actual factors actually involved has, however, proven to be challenging. Several studies investigating the role of dietary factors in prostate cancer risk have been conducted. In a recent review (25), low carbohydrate intake, soy protein, omega-3 fatty acids, green tea, tomato products were judged of potential interest for reducing prostate cancer risk and progression. By contrast, there were indications that elevated intakes of animal fat and higher β -carotene status might increase risk. The authors further raised the possibility of a U-shape relationship between intakes of folates, vitamin D, calcium, vitamin C, and prostate cancer risk, whereas both deficiency and high intakes would be associated with increased risk of the disease (26).

The mechanisms through which vitamin C could be involved in prostate cancer prevention have been reviewed (27), mainly involving the protection of cytosolic and cell membranes from oxidative damage. Vitamin C would act primarily in the cytosol of cells by scavenging free radicals generated during cellular metabolism, and indirectly, by protecting cells membranes from free radical-induced damage (28). In vitro studies using androgen-dependent and androgen-independent cell lines have demonstrated that vitamin C causes a dose- and time-dependent decrease in cell number, viability and DNA synthesis (29). Also, the

combination of vitamin K3 and vitamin C appears to exert a synergistic antitumor effect on certain androgen-dependent cell lines (30, 31).

Based on the observation of a dose-dependent relationship in an early and smaller study of vitamin C supplementation (32) it has been proposed that the lack of association in many epidemiological studies of vitamin C intake might be explained by the fact that study subjects may not have had sufficient vitamin C levels to observe such an association (27). However, subsequent studies of vitamin C supplementation (500 mg daily in the Physician' Health Study II trial) at doses often higher than those typically encountered in the diet (mean intake of about 150 mg in our study) failed to demonstrate an association between vitamin C and prostate cancer. Dietary intakes in our population were comparable to those (median of 93 mg) observed in a Danish cohort (9).

A meta-analysis including studies published between 1992 and 2013 reported an inverse relationship between dietary vitamin C and risk of prostate cancer (33). Both cohort (RR 0.92, 95%CI 0.86-0.99, 6 studies) and case-control (RR 0.80, 95%CI 0.71-0.89, 12 studies) investigations were consistent with reduced risks among men classified in the highest exposure categories. There were, however, several issues with this analysis. For instance, it included two studies of benign prostate hyperplasia and one study focusing on vitamin supplements while these studies were explicitly ineligible based on exposure or outcome. Nevertheless, what stands out from the list of studies included is that of the 15 studies of dietary intake and prostate cancer, nine were based on less than 500 cases, often much less. Moreover, prostate cancer screening was taken into account in only two of these studies and only two studies examined advanced or aggressive prostate cancer.

Investigations subsequent to those included in the meta-analysis include a post-trial follow-up of a randomized trial in the Physicians' Health Study II (4), suggesting no immediate or long-term effects of vitamin C supplementation on the risk of incident or lethal prostate cancer. There was also no evidence that use of vitamin C or multivitamin supplements were associated with prostate cancer (all cancers, deaths, grade and advancement) in a Swedish case-control study including 1499 cases and 1112 controls (3).

Two other meta-analyses have been conducted, this time focusing on vitamin C supplementation. One included two randomized controlled trials (RCT) (34) while the other included one RTC, one cohort and one case-control study (35). Findings were consistent with the absence of an association with prostate cancer risk.

Vitamin C from supplements and diet might differ in terms of absorption and biological activity. However, several studies document little difference in steady-state plasma and/or urine bioavailability of synthetic vitamin C and that found in different fruits, fruit juices and vegetables (36-38). It may be that users of dietary supplements tend to have more health issues (39) or conversely, harbor more health-seeking behaviors (40). We had information on several such factors, thought to relate to prostate cancer risk, including type II diabetes, obesity, physical activity, dietary intake of several nutrients, and prostate cancer screening. Adjusting for these in our models had a minimal influence on risk estimates.

As in any study assessing dietary intakes, measurement error inevitably occurred in the study. Our food frequency questionnaire was adapted from widely-used validated questionnaires (14, 20), which served to develop other FFQs validated and used in various Canadian and Québec populations (13, 41). As exposure misclassification resulting from the use of the FFQ was

likely non-differential with respect to case-control status, this may have resulted in a spurious attenuation of associations. Reporting bias is always of concern in retrospective studies. While the diet questionnaire focused on the period two years prior to diagnosis, reports among cases might have been influenced by their illness when reporting their dietary habits. This could have been in the direction of an inflation of recent intakes among cases, who had increased their fruit and vegetable consumption, or of a reduced intake as the result of illness, treatment or psychological issues. Nevertheless, reporting bias is also possible among controls, who may have been dealing with health conditions other than prostate cancer. We compared the frequency of use of fruit and vegetables in our control series to that of controls in a Canadian-wide population-based study (42) and found nearly identical mean and median intakes in both populations.

The food-frequency questionnaire focused on recent diet (two years before diagnosis or interview). This time point may not reflect the relevant etiological period with respect to prostate cancer. Recent intakes would be particularly relevant if vitamin C acted to prevent cancer at the promotion stage of the disease whereas remote intakes would likely be more relevant to cancer initiation. We did not have information on past intake of vitamin C-contributing foods, i.e., fruit and vegetables. However, we had a crude, semi-quantitative assessment as to whether subjects had changed their frequency of use of fruit and vegetables over the last 20 years. Regarding the frequency of fruit use, 52% of subjects indicated using similar levels 20 years earlier, as compared to recent use, while 34% used less and 14% used more in the past. The corresponding figures for vegetables were 50%, 28% and 12%, respectively. The proportion of subjects who could not recall whether they had changed their consumption patterns was less than one percent for both food groups. These observations

suggest that our intake assessment cannot be thought to reflect accurately vitamin C intake in the remote past, as about half of our subjects indicated having changed their intake patterns over the previous 20 years. Nevertheless, given the timing of our dietary assessment, our finding suggests the absence of a role for vitamin C in prostate cancer at the promotion stage.

The use of vitamin supplements is typically hard to recall and estimate, as these can be used on a sporadic basis and over short periods. Moreover, the contents in vitamin C varies according to the product used. Based on this, our assessment was conducted in a crude way, eliciting prior, regular use of vitamin C and or multivitamin supplements. We can reasonably presume, based on the formulas readily available on the market in the study area, that the multivitamins contained vitamin C, but at lower levels (typically around 100 mg) than in supplements containing exclusively vitamin C (typically 500 mg). Our study compares well to a Swedish population-based study (3), where the proportions of vitamin C (12-15%) and multivitamin (16-22%) supplements users were similar to ours. Both population-based studies found no association between supplements use and prostate cancer risk.

Participations rates were relatively high (79%) in cases and more modest (56%) in controls, raising the possibility of selection bias. Using residential addresses at recruitment, we ran a comparison of our participants and non-participants, overall and by disease status, using census-based socio-economic indicators that could relate to diet. These included education, income, unemployment and the proportion of recent immigrants. Only minimal differences were observed, alleviating concerns against the possibility that selection bias could have had a strong influence on our findings. We can also rule out selection bias based on subjects'

vitamin C intake as the study was presented to potential participants as focusing on environmental factors, without specific mention of diet as one of its exposures of interest.

Our study also entails several methodological strengths. One is the population-based design of the study, which provides results that are likely to be more generalizable to the general population than those based on a selected sample participating in a randomized trial. The large sample size is also noteworthy, as this is, to our knowledge, the largest population-based study to ever evaluate the vitamin C-prostate cancer association. Another advantage is the use of incident, histologically-confirmed primary prostate cancer cases. We had information on a wide range of potential confounders, including dietary, and could investigate whether associations varied according to tumor grade at diagnosis. Our study is one of the few to have investigated the role of vitamin C according to cancer aggressiveness or to have explored the role of prostate cancer detection issues in the associations under study.

The study was conducted in Montreal, Canada, where healthcare is universal and free. Although there was no screening program in place, PSA testing was frequently performed in the study population. Many subjects, cases and controls, reported five tests in the previous 5 years, suggesting that a PSA testing was likely often integrated as part of routine yearly medical exams. In situations where more than five tests were reported in the previous five years, we did not consider those in excess of five as these were probably diagnosis, not screening tests, especially for cases. Information on PSA testing allowed us to adjust for the frequency of screening, which may relate to both diet and prostate cancer diagnosis. Moreover, we were able to conduct an analysis restricting controls to subjects screened in the previous two years (76% of the control series), thereby reducing the potential for

misclassification of latent cancers, a recurrent issue in both prospective and retrospective studies of this cancer type. Few studies to date assessing the role of vitamin C in prostate cancer took screening into account (7, 32, 43). While consideration of screening practices did not alter our findings, the ability to explore their influence on associations was an advantage over many previous investigations.

Conclusion

This study found no association between recent dietary intakes of vitamin C and risk of overall prostate cancer, or according to disease aggressiveness. Based on this, and other available evidence, vitamin C does not seem to hold promises with regard to prostate cancer prevention.

Ethics statement

This study was carried out in accordance with the recommendations of the Ethics Committees of the following institutions: Institut national de la recherche scientifique, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Hôpital Jean-Talon, Hôpital Fleury, and Hôpital Charles-LeMoyne. The protocol was approved by the all of the aforementioned institutions. All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

Authors contributions

MEP led the conception and data acquisition of the PROtEuS study, and prepared the manuscript. HR conducted the data analysis. MEP, HR, MCR and KT contributed to the interpretation of the data and critical revision of the manuscript. All authors read and approved the final version to be published.

Acknowledgements

The authors wish to sincerely thank the entire Epidemiology and Biostatistics team at INRS-Institut Armand-Frappier for their contribution to the study. Jennifer Yu and Louise Nadon, who were closely involved in the assessment of nutrient intakes, are gratefully acknowledged. Additional thanks go to study participants and to the many urologists who provided access to their patients.

Funding

This study was supported financially through grants from the Canadian Cancer Society (grants no. 13149, 19500, 19864, 19865), the Cancer Research Society, the Fonds de Recherche du Québec - Santé (FRQS), FRQS—RRSE, and the Ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation du Québec. Marie-Élise Parent and Marie-Claude Rousseau held career awards from the FRQS and the Canadian Institutes of Health Research. Karine Trudeau held a FRQS doctoral fellowship.

Conflict of interest statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 Lyon, France: GLOBOCAN; 2013 [Available from: <http://globocan.iarc.fr>].
- WCRF, AICR. Diet, nutrition, physical activity and prostate cancer. World Cancer Research Fund International, American Institute to Cancer Research; 2014.
- Russnes KM, Moller E, Wilson KM, Carlsen M, Blomhoff R, Smeland S, et al. Total antioxidant intake and prostate cancer in the Cancer of the Prostate in Sweden (CAPS) study. A case control study. *BMC Cancer*. 2016;16:438.
- Wang L, Sesso HD, Glynn RJ, Christen WG, Bubes V, Manson JE, et al. Vitamin E and C supplementation and risk of cancer in men: posttrial follow-up in the Physicians' Health Study II randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(3):915-23.
- Demoury C, Karakiewicz P, Parent ME. Association between lifetime alcohol consumption and prostate cancer risk: A case-control study in Montreal, Canada. *Cancer Epidemiol*. 2016;45:11-7.
- Andersson SO, Wolk A, Bergstrom R, Giovannucci E, Lindgren C, Baron J, et al. Energy, nutrient intake and prostate cancer risk: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer*. 1996;68(6):716-22.
- Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and Vegetable Intakes and Prostate Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(1):61-8.

- Kristal AR, Arnold KB, Neuhauser ML, Goodman P, Platz EA, Albanes D, et al. Diet, supplement use, and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol.* 2010;172(5):566-77.
- Roswall N, Larsen SB, Friis S, Outzen M, Olsen A, Christensen J, et al. Micronutrient intake and risk of prostate cancer in a cohort of middle-aged, Danish men. *Cancer Causes Control.* 2013;24(6):1129-35.
- Garcia-Closas M, Berrington de Gonzalez A. Invited commentary: screening and the elusive etiology of prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 2015;182(5):390-3.
- Giovannucci E. Does prostate-specific antigen screening influence the results of studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer risk? *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(14):1060-2.
- Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent ME. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health.* 2015;15(1):913.
- Pan SY, Ugnat A-M, Mao Y, Wen SW, Johnson KC, The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. A Case-Control Study of Diet and the Risk of Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2004;13(9):1521-7.
- Block G, Hartman AM, Dresser CM, Carroll MD, Gannon J, Gardner L. A data-based approach to diet questionnaire design and testing. *Am J Epidemiol.* 1986;124(3):453-69.

- Hu FB, Satija A, Rimm EB, Spiegelman D, Sampson L, Rosner B, et al. Diet Assessment Methods in the Nurses' Health Studies and Contribution to Evidence-Based Nutritional Policies and Guidelines. *Am J Public Health*. 2016;106(9):1567-72.
- Pan SY, Ugnat AM, Mao Y, Wen SW, Johnson KC, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research G. A case-control study of diet and the risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(9):1521-7.
- Health Canada. Canadian Nutrient File Ottawa: Health Canada; 2010 [Available from: www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/fiche-nutri-data/licence-eng.php]
- Wright JL, Salinas CA, Lin DW, Kolb S, Koopmeiners J, Feng Z, et al. Differences in prostate cancer outcomes between cases with Gleason 4+ 3 and Gleason 3+ 4 tumors in a population-based cohort. *The Journal of urology*. 2009;182(6):2702-7.
- Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(4 Suppl):1220S-8S; discussion 9S-31S.
- Willett W. *Nutritional Epidemiology* 2nd Edition. New York: Oxford University Press; 1998
- 1998.
- Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2056-62.
- Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1968;40(1):43-68.
- Haas GP, Sakr WA. Epidemiology of prostate cancer. *CA Cancer J Clin*. 1997;47(5):273-87.

- Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci.* 2006;11:1388-413.
- Lin PH, Aronson W, Freedland SJ. An update of research evidence on nutrition and prostate cancer. *Urol Oncol.* 2017.
- Morris MC, Tangney CC. A potential design flaw of randomized trials of vitamin supplements. *JAMA.* 2011;305(13):1348-9.
- Willis MS, Wians FH. The role of nutrition in preventing prostate cancer: a review of the proposed mechanism of action of various dietary substances. *Clin Chim Acta.* 2003;330(1-2):57-83.
- Scarpa M, Rigo A, Maiorino M, Ursini F, Gregolin C. Formation of alpha-tocopherol radical and recycling of alpha-tocopherol by ascorbate during peroxidation of phosphatidylcholine liposomes. An electron paramagnetic resonance study. *Biochim Biophys Acta.* 1984;801(2):215-9.
- Maramag C, Menon M, Balaji KC, Reddy PG, Laxmanan S. Effect of vitamin C on prostate cancer cells in vitro: effect on cell number, viability, and DNA synthesis. *Prostate.* 1997;32(3):188-95.
- Jamison JM, Gilloteaux J, Venugopal M, Koch JA, Sowick C, Shah R, et al. Flow cytometric and ultrastructural aspects of the synergistic antitumor activity of vitamin C-vitamin K3 combinations against human prostatic carcinoma cells. *Tissue Cell.* 1996;28(6):687-701.

- Jamison JM, Gilloteaux J, Taper HS, Summers JL. Evaluation of the in vitro and in vivo antitumor activities of vitamin C and K-3 combinations against human prostate cancer. *J Nutr.* 2001;131(1):158S-60S.
- Kristal AR, Stanford JL, Cohen JH, Wicklund K, Patterson RE. Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(10):887-92.
- Bai XY, Qu X, Jiang X, Xu Z, Yang Y, Su Q, et al. Association between Dietary Vitamin C Intake and Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis Involving 103,658 Subjects. *J Cancer.* 2015;6(9):913-21.
- Jiang L, Yang KH, Tian JH, Guan QL, Yao N, Cao N, et al. Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Cancer.* 2010;62(6):719-27.
- Stratton J, Godwin M. The effect of supplemental vitamins and minerals on the development of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract.* 2011;28(3):243-52.
- Pelletier O, Keith MO. Bioavailability of synthetic and natural ascorbic acid. *J Am Diet Assoc.* 1974;64(3):271-5.
- Mangels AR, Block G, Frey CM, Patterson BH, Taylor PR, Norkus EP, et al. The bioavailability to humans of ascorbic acid from oranges, orange juice and cooked broccoli is similar to that of synthetic ascorbic acid. *J Nutr.* 1993;123(6):1054-61.

- Carr AC, Bozonet SM, Pullar JM, Simcock JW, Vissers MC. A randomized steady-state bioavailability study of synthetic versus natural (kiwifruit-derived) vitamin C. *Nutrients*. 2013;5(9):3684-95.
- Bender MM, Levy AS, Schucker RE, Yetley EA. Trends in prevalence and magnitude of vitamin and mineral supplement usage and correlation with health status. *J Am Diet Assoc*. 1992;92(9):1096-101.
- Kirk SF, Cade JE, Barrett JH, Conner M. Diet and lifestyle characteristics associated with dietary supplement use in women. *Public Health Nutr*. 1999;2(1):69-73.
- Boucher B, Cotterchio M, Kreiger N, Nadalin V, Block T, Block G. Validity and reliability of the Block98 food-frequency questionnaire in a sample of Canadian women. *Public Health Nutr*. 2006;9(1):84-93.
- Villeneuve PJ, Johnson KC, Kreiger N, Mao Y. Risk factors for prostate cancer: Results from the Canadian National Enhanced Cancer Surveillance System. *Cancer Causes Control*. 1999;10(5):355-67.
- Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, Chatterjee N, Subar AF, Dixon LB, et al. Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(4):245-54.

Tables

Table 1. Selected characteristics of study subjects

	Cases (n=1,916)	Controls (n=1,985)	
Age in years, mean ± std	63,5 ± 6,8	64,8 ± 6,9	<,0001
Ancestry, n (%)			<,0001
African	128 (6,7)	86 (4,3)	
Asian	24 (1,3)	69 (3,5)	
European	1,677 (87,5)	1,683 (84,8)	
Other	75 (3,9)	133 (6,7)	
Don't know	12 (0,6)	14 (0,7)	
First-degree family history of prostate cancer, n (%)			<,0001
No	1,402 (73,2)	1,730 (87,2)	
Yes	446 (23,3)	196 (9,9)	
Don't know	68 (3,5)	59 (3,0)	
Education, n (%)			0,2522
Elementary	445 (23,2)	426 (21,5)	
High School	568 (29,6)	575 (29,0)	
College	313 (16,3)	375 (18,9)	
University	587 (30,6)	607 (30,6)	
Don't know	3 (0,2)	2 (0,1)	
Family income in CAN\$, n (%)			0,1453
< 20,000	222 (11,6)	243 (12,2)	
20,000-29,999	262 (13,7)	251 (12,6)	
30,000-49,999	444 (23,2)	460 (23,2)	
50,000-79,999	422 (22,0)	410 (20,7)	
≥ 80,000	424 (22,1)	428 (21,6)	
Prefers not to respond / don't know	142 (7,4)	193 (9,7)	
Body mass index 2 years ago in kg/m², mean ± std	26,8 ± 4,0	27,2 ± 4,4	0, 0019
Physical activity, n (%)			0,1701
Not very active	430 (22,4)	485 (24,4)	
Moderately active	521 (27,2)	557 (28,1)	
Very active	964 (50,4)	943 (47,5)	
Smoking in cigarettes-years,^a mean ± std	610,4 ± 539,01	649,8 ± 546,78	0,0549
Beer consumption in drink-years,^b mean ± std	56,2 ± 101,25	54,9 ± 100,51	0,7500
History of type II diabetes, n (%)			<,0001
No	1,684 (87,9)	1,604 (80,8)	
Yes	229 (12,0)	393 (19,0)	
Don't know	3 (0,2)	3 (0,2)	

Number of PSA tests in previous 5 years^c, n (%)			<,0001
≥5	982 (51,3)	889 (44,7)	
1-4	797 (41,6)	657 (33,1)	
0	6 (0,3)	254 (12,8)	
Don't know	130 (6,8)	185 (9,3)	
Respondent status, n (%)			0,0242
Self	1867 (97,4)	1909 (96,2)	
Daily dietary intakes, mean ± std			
Vitamin C, mg (absolute amount)	150,8 ± 80,1	145,7 ± 74,8	0,0400
Vitamin C, mg (based on residual method)	145,3 ± 75,7	142,9 ± 70,0	0,3041
Vitamin E, mg	6,7 ± 2,4	6,6 ± 2,5	0,3317
Calcium, mg	1026,4 ± 422,7	1000,3 ± 405,1	0,0493
Selenium, µg	143,9 ± 47,4	141,2 ± 48,1	0,0791
Lycopene, µg	8770,0 ± 7044,2	7826,9 ± 6274,5	<0,0001
Beta-carotene, µg	4420,2 ± 2612,0	4334,7 ± 2820,6	0,3265
Folates, µg	472,1 ± 156,8	458,5 ± 157,1	0,0068
Saturated fatty acids, g	27,0 ± 11,6	26,0 ± 11,6	0,0053
Polyunsaturated fatty acids, g	14,1 ± 5,5	13,9 ± 5,5	0,2007
Red meat, g	132,7 ± 90,4	128,1 ± 93,0	0,1168
Energy, kcal	2243,9 ± 708,6	2172,5 ± 690,2	0,0015
Regular^d use of vitamin C supplement, n (%)	196 (10,2)	181 (9,1)	0,4273
Regular^d use of multivitamin supplement, n (%)	358 (18,7)	392 (19,7)	0,6904

^a Among ever smokers

^b Among subjects who reported ever consuming alcohol once a month for one year or more

^c PSA: prostate-specific antigen

^d Defined as at least once a week

Table 2. Adjusted^a OR for the association between dietary vitamin C and risk of prostate cancer, for all cancers and by disease aggressiveness

Model 1 – Dietary intakes expressed as absolute amounts

Tertiles of intake, mg/day ^b	Controls n	All cases			Non-aggressive cases ^c			Aggressive cases ^c		
		n	OR	95% CI	n	OR	95% CI	n	OR	95% CI
T1 : ≤ 107.7	656	613	(ref.)		471	(ref.)		141	(ref.)	
T2 : >107.7-167.6	655	611	0.93	0.78, 1.11	471	0.93	0.77, 1.13	139	0.95	0.71, 1.26
T3 : >167.6	674	692	0.95	0.77, 1.18	541	0.98	0.79, 1.23	150	0.89	0.64, 1.24

Model 2 – Dietary intakes calculated using the residual method

Tertiles of intake, mg/day ^b	Controls n	All cases			Non-aggressive cases ^c			Aggressive cases ^c		
		n	OR	95% CI	n	OR	95% CI	n	OR	95% CI
T1 : ≤ 109.8	655	638	(ref.)		491	(ref.)		146	(ref.)	
T2 : >109.8-164.9	656	609	0.96	0.80, 1.14	465	0.94	0.78, 1.14	143	1.00	0.76, 1.33
T3 : >164.9	674	669	0.97	0.79, 1.19	527	0.99	0.80, 1.23	141	0.91	0.66, 1.27

CI, confidence interval; n, number of subjects; OR, odds ratio; (ref.), reference category.

^aAdjusted for age (continuous), ancestry (Caucasian, Asian, Sub-Saharan African, other, don't know), first-degree family history of prostate cancer (no, yes, don't know), education (elementary, high school, college, university, other), income (5 categories), physical activity level (sedentary, moderately active, very active), body mass index in kg/m² (continuous), type II diabetes (no, yes, don't know), respondent status (self, proxy),

number of PSA tests in the previous 5 years (0, 1-4, ≥5, don't know), cigarette-years (4 categories), beer-years (4 categories), red meat consumption in grams/day (3 categories), saturated fat in grams/day (continuous), energy intake in Kcal/day (continuous), selenium (3 categories), and dietary intakes (continuous) of calcium, lycopene, folates, alpha-tocopherol and beta-carotene.

^bTertiles based on the frequency distribution of energy-adjusted vitamin C intake among controls.

^cGleason grades ≥8 or 7[4+3] were considered as indicative of aggressive cancers, whereas lower grades were classified as non-aggressive cancers. Excludes 3 subjects for whom the primary or the secondary Gleason grade is missing

Annexe 2. Liste des études utilisant l'analyse en composantes principales pour étudier l'association entre les profils alimentaires et le risque de cancer de la prostate

Auteur (année) Pays	Devis de l'étude Nombre de participants Année de recrutement	Population de l'étude pour l'exposition d'intérêt (âge et origine ethnique)	Instrument de collecte	Analyses statistiques	Nombre de PA	Nom des PAs	Variance expliquée par PA	Variance totale expliquée	Description des profils alimentaires	Covariables
Cas-témoins										
Walker et al. (2005) Canada	Cas-témoins hospitalière 334 témoins Recrutement de 1997-1999	Témoins d'hôpitaux de Kingston, Ontario, Canada entre 50-80 ans	QFA de 67 items auto-administré	Analyse en composantes principales portant sur les témoins	4	1-Mode de vie sain 2-Traditionnel occidental 3-Aliments transformés 4-Boissons	3,80% 2,58% 2,41% 1,72%	10,51%	1-Fruits, légumes, grains entiers, poisson, poulet 2-Viandes rouges, viandes transformées, lait, sucreries et spiritueux 3-Charcuterie, viandes rouges, abats, céréales raffinées, pains blancs, jus, boissons gazeuses 4-Eau, boissons gazeuses, jus de fruits, pommes de terre, volaille et margarine tercile élevé vs faible	Âge, revenu, race, histoire familiale de cancer de la prostate ou de cancer du sein, histoire médicale, activité physique durant l'adolescence, IMC, consommation d'alcool, de protéines, calcium, vitamine A et de fibres
Ambrosini et al. (2008) Australie	Cas-témoins populationnelle 546 cas 447 témoins Recrutement de 2001-2002	Participants âgés entre 40 et 75 ans Cas proviennent du registre de cancer de l'Australie de l'Est Témoins sélectionnés aléatoirement à partir de la liste électorale de l'Australie de l'Est	QFA auto-administré de 101 items	Analyse en composantes principales	3	1-Légumes 2-Occidental 3-Soucieux de leur santé	11,2% 9,2% 8,8%	29,2%	1-Fruits et légumes et confitures 2-Viandes, pain blanc, gâteaux, patates frites 3-Poisson, poulet, tofu, légumineuses, ail, champignons quartile élevé vs faible	Âge, IMC, calorie totale, histoire paternelle de cancer de la prostate, tabagisme, activité physique

Jackson <i>et al.</i> (2012) Jamaïque	Cas-témoins hospitalière 243 cas 273 témoins Entrevues de mars 2005 à juillet 2007	Témoins des hôpitaux de la région métropolitaine de Kingston, Jamaïque ayant un toucher rectal non suspect pour le cancer de la prostate et un APS > 0.4 µg/L Entre 40-80 ans	Entrevue face à face avec un QFA	Analyse en composantes principales portant sur les cas et les témoins	4	1-Légumes et légumineuses 2-Aliments prêts-à-manger 3-Viandes 4-Sucre raffiné	9,4% 7,2% 6,0% 5,2%	27,8%	1-Fruits, légumes 2-Aliments de restauration rapide 3-Viande 4-Sucre raffiné tercile élevé vs faible	Âge, IMC, tabagisme, histoire familiale de cancer de la prostate, éducation, calories totales, activité physique
Askari <i>et al.</i> (2014) Iran	Cas-témoins hospitalière 50 cas 100 témoins	Cas âgés entre 40 et 78 ans Témoins âgés de 43-71 ans de la province de Téhéran en Iran	QFA semi-quantitatif de 125 items			1-Occidental 2-Santé	17,1% 14,6%	31,7%	1-Sucreries, thés, desserts, boissons gazeifiées, collations, cafés, patates frites, sel, viandes rouges, viandes transformées, abats 2-Légumes, poissons, produits laitiers, fruits, pommes de terre bouillies, grains entiers et œufs) Au-dessus de la médiane vs en-dessous de la médiane	Diabète, calories totales
Rosato <i>et al.</i> (2014) Italie	Cas-témoins hospitalière 1294 cas 1451 témoins Entrevues de 1991-2002	Cas âgés entre 46 et 74 ans Témoins âgés de 46-74 ans de la grande région de Milan, des provinces de Pordenone, Goritz, Latina et de la région urbaine de Naples	Entrevue face à face avec un QFA de 78 items	Analyse en composantes principales avec les témoins et les cas pour 28 nutriments sélectionnés	5	1-Produits d'origine animale 2-Vitamines et fibres 3-Riche en amidon 4-Légumes et acides gras insaturés 5-Produits d'origine animale et acides gras insaturés	22,82% 16,74% 14,12% 13,26% 11,30%	78,27%	1-Vitamines et fibres 2-Légumes et acides gras insaturés 3-Amidon 4-Produits d'origine animal 5-Produits et acides gras insaturés d'origine animal quintile élevé vs faible	Âge, hôpital, consommation d'alcool, éducation, tabagisme, histoire familiale de cancer de la prostate

De Stefani <i>et al.</i> (2010) Uruguay	Cas-témoins hospitalière 345 cas de cancer de la prostate agressifs Recrutement de 1996-2004	Cas et témoins âgés entre 45 et 89 ans. Recrutement dans les 4 principaux hôpitaux de Montevideo, Uruguay. Cas avec un cancer de la prostate agressif avec un score de Gleason égal ou supérieur à 6	Entrevue face à face avec un QFA de 64 items	Analyse en composantes principales avec les témoins	5	1-Prudent 2-Traditionnel uruguayen 3-Viandes et substituts 4-Alcool 5-Occidental	9,8% 8,6% 6,7% 6,3% 6,1%	37,5%	1-Légumes, agrumes, fruits, et thé 2-Agneau, produits laitiers, légumes cuits, tubercules 3-Poulet et poisson 4-Bière, vin, spiritueux, maté 5-Bœuf, viande transformée, œufs bouillis, œufs frits, grains entiers quartile élevé vs faible	Âge, lieu de résidence, histoire familiale de cancer de la prostate, éducation, IMC, statut de tabagisme, énergie totale
Niclis <i>et al.</i> (2015) Argentine	Cas-témoins 147 cas 300 témoins Janvier 2008 à décembre 2013	Cas de 48 à 89 ans et témoins de 46 à 89 ans provenant de la province de Córdoba, Argentine	QFA de 127 items administré par des nutritionnistes	Analyse en composantes principales avec les témoins	4	1-Traditionnel 2-Prudent 3-Glucides 4-Fromages	11,81% 7,29% 6,53% 5,89%	31,52%	1-Viandes rouges grasses, abats, viande transformée, sucre ajouté et friandises 2-Légumes, grains entiers, 3-Boissons gazeuses, jus, pâtisseries 4-Fromage quartile élevé vs faible	Âge, histoire familiale de cancer de la prostate, calories totales, IMC, exposition professionnelle
Castello <i>et al.</i> (2018) Espagne	Cas-témoins 733 cas 1229 témoins Recrutement de septembre 2008 à décembre 2013	Cas et témoins âgés de 38 à 85 ans provenant de 7 provinces de l'Espagne	QFA de 154 items auto-administré	Score d'adhésion de PAS obtenus par analyse en composantes principales dans une étude précédente sur le cancer du sein	3	1-Occidental 2-Prodent 3-Méditerranéen	Non applicable	Non applicable	1-Produits laitiers riches en gras, viandes transformées, boissons à haute teneur en calorie, sucreries 2-Produits laitiers faibles en gras, grains entiers, légumes, fruits, et jus 3-Poisson, pomme de terre bouillie, légumineuses, légumes, fruits, huile d'olives quartile élevé vs faible	Âge, calories totales, IMC, éducation, histoire familiale de cancer de la prostate

Cohorte										
Tseng <i>et al.</i> (2004) États-Unis	Étude de suivi épidémiologique de la cohorte NHANES I 3779 participants 136 cas incidents Suivi de 1982-1992	Participants âgés entre 25 à 75 ans 89% Caucasiens	QFA de 105 items administré en 1982-1984	Analyse en composantes principales	3	1- Fruits et légumes 2- Occidental avec viandes rouges et féculents 3- Profil du Sud des États-Unis	5,2% 3,3% 2,3%	10,8%	1- Fruits, légumes, poissons et fruits de mer 2- Viandes, pommes de terre, collations salées, fromage, sucreries et desserts 3- Haricots, riz, pain de maïs, gruau, patates douces et okra tertile élevé vs faible	Âge, race, calories totales, IMC, région des États-Unis, lieu de résidence, éducation, exposition au soleil, activité physique, consommation d'alcool et tabagisme
Muller <i>et al.</i> (2009) Australie	Cohorte populationnelle de Melbourne 14 627 hommes Recrutement entre 1990-1994	Participants âgés entre 34 à 75 ans provenant de Melbourne, Australie, dont 30% d'immigrants du sud de l'Europe	QFA auto-administré de 121 items	Analyse en composantes principales	4	1- Méditerranée 2-Légumes 3-Viandes et pommes de terre 4-Fruits et salade	Non disponible	67,0%	1-Un peu de viandes, beaucoup de fruits et légumes et pas de gâteaux et de biscuits 2-Légumes 3-Salade et fruits 4-Viandes et pommes de terre cuites dans le gras quintile élevé vs faible	Âge, race, calories totales, IMC, activité physique, consommation d'alcool, tabagisme et éducation
Wu <i>et al.</i> (2009) États-Unis	Cohorte populationnelle HPFS 47 725 participants 3002 cas Recrutement en 1986 Diagnostic 1986-2000	Participants âgés entre 40 à 75 ans Plus de 67% Caucasiens	QFA de 131 items auto-administré tous les 4 ans entre 1986-1998	Analyse en composantes principales	2	1-Prudent 2-Occidental	Non disponible	Non disponible	1-Fruits et légumes, grains entiers, poissons et volailles 2-Produits à base de viande (viande rouge et de viande transformée), céréales raffinées et de produits laitiers riches en matières grasses quintile élevée vs faible	Âge, calories totales, IMC, histoire familiale de cancer de la prostate, activité physique, race, vasectomie, calories totales et consommation d'alcool

Shin <i>et al.</i> (2018) Japon	Cohorte populationnelle 43 469 participants 1156 cas Suivi de 1995-2012	Participants âgés de 40- 69 ans 100% Japonais	QFA de 138 items	Analyse en composantes principales	3	1-Prudent 2-Occidental 3-Traditionnel japonais	19,1% 5,4% 4,2%	28,7%	1-Fruits, nouilles, pomme de terre, produits du soya, champignons, algues 2-Viande et viandes transformées, produits laitiers, jus de fruits, café, thé, boissons gazeuses, sauces et alcool 3-Cornichons, fruits de mer, poissons, poulet et saké quintile élevé vs faible	Âge, centre de santé publique, IMC, statut de tabagisme, utilisation de vitamines, statut marital
---------------------------------------	---	---	---------------------	--	---	---	-----------------------	-------	---	--

Annexe 3. Liste des hôpitaux participants

Nom de l'hôpital

Centre hospitalier Fleury

Hôpital Charles-Lemoyne

Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal

Hôpital Jean-Talon

Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Hôpital Notre- Dame

Hôpital St-Luc

Annexe 4. Certificat d'éthique

INRS
Université d'avant-garde

CERTIFICAT D'ÉTHIQUE

Le Comité d'éthique en recherche avec des êtres humains a examiné le projet de recherche identifié ci-dessous

Titre du projet : Quebec Research Program for Prostate Cancer Prevention - Programme de recherche québécois pour la prévention du cancer

Nom du chercheur principal (ou de l'étudiant) : Marie-Élise Parent

Centre : INRS-IAF

Noms des étudiants inscrits à l'INRS dont les mémoires et/ou thèses découleront du projet, le cas échéant :

Christine Blaser	Karine Trudeau	
Jennifer Yu		

Nom du directeur de mémoire ou de thèse, le cas échéant :

Nom de l'organisme subventionnaire ou de commandite : Cancer Research Society - MDEIE
- Fonds de la recherche en santé du Québec

Le Comité d'éthique en recherche avec des êtres humains atteste que la recherche proposée impliquant des êtres humains répond aux normes de l'INRS en matière d'éthique.

Président du comité

Nom en lettres moulées

NICOLÉ GALLANT
Signature

30/11/2010
Date

CER-02-036

