

Université de Montréal

Obésité et cancer de la prostate : rôle individuel et agrégation familiale

par Eric Vallières

Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique

Thèse présentée
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en Santé publique
option Épidémiologie

Août 2023

© Eric Vallières, 2024

Université de Montréal
Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique

Cette thèse intitulée

Obésité et cancer de la prostate: rôle individuel et agrégation familiale

Présentée par
Eric Vallières

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Helen Trottier
Présidente-rapporteuse

Marie-Élise Parent
Directrice de recherche

Marie-Hélène Roy-Gagnon
Codirectrice

Claudie Laprise
Membre du jury

Anaïs Lacasse
Examinatrice externe

Résumé

Le cancer de la prostate est l'un des cancers les plus fréquents chez les hommes. Le rôle de l'obésité dans son étiologie revêt un intérêt grandissant. Les associations observées sont souvent contradictoires selon le type d'obésité (générale ou abdominale), la durée ou le moment de l'exposition et l'agressivité du cancer. L'obésité abdominale figure parmi les pistes de recherche particulièrement prometteuses. L'objectif général de cette thèse était d'examiner la relation entre l'obésité et le cancer de la prostate, tant au niveau individuel que familial.

Nous avons utilisé les données de PROtEuS, une étude cas-témoins populationnelle conduite en 2005-2012 à Montréal. Cette étude comprend un large éventail d'informations anthropométriques et liées aux habitudes de vie, recueillies chez 1931 cas et 1994 témoins de la population générale, ainsi que des informations anthropométriques relatives aux membres de leurs familles respectives.

Les deux premiers objectifs spécifiques de la thèse visaient à explorer la corrélation entre différents indicateurs d'obésité et à développer une approche alternative à la mesure directe pour décrire l'obésité abdominale au moyen de modèles prédictifs. Les résultats suggèrent que les silhouettes de Stunkard et Sorensen sont étroitement liées à l'indice de masse corporelle (IMC) et au poids rapporté, tant au moment de l'entrevue que dans le passé. Nous avons montré qu'il était possible de prédire l'obésité abdominale relativement bien ($R^2=0.64$), plus particulièrement la circonférence de la taille, à partir de l'IMC, la silhouette et la taille de pantalon.

Les objectifs spécifiques 3 et 4 visaient à examiner l'association entre différents indicateurs d'obésité individuelle à plusieurs âges, ainsi que les trajectoires adultes d'obésité générale et abdominale, et le risque de cancer de la prostate. Nos résultats suggèrent un risque réduit de cancer de la prostate chez les personnes en surpoids ou obèses (rapport de cotes (RC) 0,71; intervalle de confiance à 95% (IC 95%) 0,59 - 0,85). À l'opposé, l'obésité abdominale récente, basée sur plusieurs indicateurs, était associée à un risque accru de

cancer de haut grade (RC 1,33; IC 95% 1,03 - 1,71 pour une circonférence de la taille \geq 102 cm).

Les objectifs spécifiques 5 et 6 visaient à évaluer le risque de récurrence familiale d'obésité en fonction du nombre de membres de la famille atteints d'un cancer de la prostate et d'évaluer la co-agrégation familiale de l'obésité et du cancer de la prostate, indépendamment des agrégations familiales de l'obésité et du cancer de la prostate elles-mêmes. Le risque de récurrence familiale d'obésité était plus élevé lorsque deux cas ou plus de cancer de la prostate étaient observés dans la famille qu'en l'absence de cancer et ce, peu importe le nombre de cas d'obésité dans la famille. Pour les familles avec 3 parents présentant une obésité, le risque de récurrence d'obésité était de 0,35 (IC 95% 0,32 – 0,37) pour ceux n'ayant aucun cas de cancer dans la famille et de 0,38 (IC 95% 0,33 – 0,43) pour ceux avec au moins 2 cas de cancer dans la famille. La différence entre les risques de récurrence était encore plus marquée lorsque les familles issues du témoin index étaient comparées à celles dont le cas index avaient une tumeur de grade élevé au diagnostic. Pour les familles avec 3 parents présentant une obésité, le risque de récurrence d'obésité était de 0,35 (IC 95% 0,32 – 0,37) pour ceux dont le participant index était un témoin et de 0,41 (IC 95% 0,36 – 0,45) pour ceux dont le cas index avait une tumeur de grade élevé au moment du diagnostic.

Nous n'avons pas observé de co-agrégation familiale entre obésité et cancer de la prostate dans son ensemble. Toutefois, cette co-agrégation était présente pour les cancers apparaissant avant l'âge de 55 ans (RC 1,35; IC 95% 1,11 - 1,65).

Les résultats de cette thèse renforcent l'hypothèse d'un rôle important de l'obésité dans le développement du cancer de la prostate. Observation fort novatrice, l'obésité semble plus fréquente dans les familles avec plusieurs diagnostics précoces ou tumeurs agressives. La confirmation du rôle de l'obésité, facteur modifiable, dans l'étiologie de ce cancer très répandu aurait des retombées substantielles sur la santé publique.

Mots-clés : cancer de la prostate, obésité, agrégation familiale, cas-témoins, régression logistique

Abstract

Prostate cancer is among the most frequently diagnosed solid tumor among men. The role of obesity in its etiology is of mounting interest. The associations observed have been sometimes contradictory, varying according to the type of obesity (general or abdominal), the duration or the moment of exposure, and cancer aggressiveness. Abdominal obesity represents a promising research avenue. The general objective of this thesis was to examine the relationship between obesity and prostate cancer, both at the individual and familial levels.

The main data source used was PROtEuS, a population-based case-control study conducted in 2005-2012 in Montreal. It collected a wide range of anthropometric and lifestyle information from 1,931 cases and 1,994 population controls, as well as information on obesity among their respective family members.

The first two specific objectives of the thesis aimed to explore the correlation between different obesity indicators, and to develop an alternative approach to direct measurement to describe abdominal obesity using predictive models. Results suggested that Stunkard and Sorensen's silhouettes were closely related to body mass index (BMI) and reported weight, both at the time of the interview and in the past. The comparison of different predictive models showed that it was possible to estimate abdominal obesity relatively well ($R^2=0.64$), more particularly waist circumference, from BMI, silhouette, and trousers size.

Specific objectives 3 and 4 of the thesis aimed at examining the association between different indicators of individual obesity at different ages and adult obesity trajectories, and the risk of prostate cancer. Our results suggest a reduced risk of prostate cancer among overweight and obese people (odds ratio (OR) 0.71, 95% confidence interval (CI) 0.59 - 0.85). In contrast, recent abdominal obesity, estimated from various indices, was associated with an increased risk of high-grade prostate cancer (OR 1.33, 95% CI 1.03 – 1.71 for waist circumference ≥ 102 cm).

Specific objectives 5 and 6 aimed to assess the familial recurrence risk of obesity according to the number of family members with prostate cancer and to assess the familial coaggregation of obesity and prostate cancer, independently of familial aggregations of obesity and prostate cancer themselves. The familial recurrence risk of obesity was higher when two or more cases of prostate cancer were observed in the family, than in the absence of cancer, regardless of the number of persons with obesity in the family. For families with 3 parents with obesity, the obesity recurrence risk was 0.35 (95% CI 0.32 – 0.37) for those with no cases of cancer in the family and 0.38 (95% CI 0.33 – 0.43) for those with at least 2 cases of cancer in the family. The difference in recurrence risks was even more marked when families whose index participant was a control were compared to those whose index case had a high-grade tumor at diagnosis. For families with 3 parents with obesity, the recurrence risk of obesity was 0.35 (95% CI 0.32 – 0.37) for those whose index participant was a control and 0.41 (95% CI 0.36 – 0.45) for those whose index case had a high-grade tumor at diagnosis.

We did not observe familial co-aggregation between obesity and prostate cancer. However, this co-aggregation was present for cancers appearing before the age of 55 (OR 1.35; 95% CI 1.11 - 1.65).

Results of this thesis reinforce the hypothesis of an important role of obesity in the development of prostate cancer. A particularly novel observation, obesity seems to be more frequent in families with several early-onset or aggressive tumours. Confirmation of a role of obesity, a modifiable risk factor, in the etiology of this very common cancer, would have substantial implications for public health.

Keywords : prostate cancer, obesity, familial aggregation, case-control, logistic regression

Table des matières

Résumé	i
Abstract	iii
Table des matières	v
Liste des tableaux	x
Liste des figures	xii
Liste des sigles et abréviations	xv
Remerciements	xviii
1. Introduction	20
1.1. Introduction générale	20
1.2. Organisation de la thèse	21
2. Revue de la littérature.....	23
2.1. Description et histoire naturelle du cancer de la prostate.....	23
2.2. Épidémiologie descriptive du cancer de la prostate	29
2.3. Facteurs de risque confirmés du cancer de la prostate	32
2.3.1. Âge	32
2.3.2. Ethnicité	33
2.3.3. Histoire familiale de cancer de la prostate	34
2.3.4. Gènes rares confirmés	35
2.4. Facteurs de risque soupçonnés du cancer de la prostate	36
2.4.1. Facteurs anthropométriques	36
2.4.1.1. <i>Taille</i>	36
2.4.1.2. <i>Obésité générale</i>	37
2.4.1.3. <i>Obésité abdominale</i>	39
2.4.1.4. <i>Obésité durant la jeunesse</i>	43
2.4.1.5. <i>Changement de poids</i>	45
2.4.2. Activité physique.....	46
2.4.3. Tabagisme	47

2.4.4.	Consommation d'alcool	48
2.4.5.	Alimentation	48
2.4.6.	Autres facteurs.....	52
2.5.	Évaluation des expositions d'intérêt	52
2.5.1.	Facteurs anthropométriques	52
2.5.1.1.	<i>Poids et taille</i>	52
2.5.1.2.	<i>Obésité générale</i>	53
2.5.1.3.	<i>Obésité abdominale</i>	55
2.5.2.	Histoire familiale d'obésité	58
2.5.3.	Histoire familiale du cancer de la prostate.....	58
3.	Objectifs	60
3.1.	Objectifs généraux	60
3.2.	Objectifs spécifiques	60
4.	Méthodologie	61
4.1.	Devis d'étude	61
4.2.	Population de l'étude	61
4.2.1.	Définition et sélection des cas	62
4.2.2.	Définition et sélection des témoins	63
4.3.	Collecte de données.....	66
4.3.1.	Variables décrivant l'obésité individuelle	66
4.3.2.	Variables décrivant l'obésité dans la famille	67
4.3.3.	Variables décrivant l'histoire familiale de cancer de la prostate	68
4.4.	Analyses statistiques.....	68
4.4.1.	Objectifs spécifiques 1 et 2 (Article 1)	68
4.4.1.1.	<i>Exclusion des répondants proxy</i>	68
4.4.1.2.	<i>Graphiques et corrélations</i>	69
4.4.1.3.	<i>Modèles prédictifs</i>	69
4.4.1.4.	<i>Graphique de Bland-Altman</i>	70
4.4.2.	Objectifs spécifiques 3 et 4 (Article 2)	70

4.4.2.1.	<i>Imputation</i>	70
4.4.2.2.	<i>Régression logistique</i>	71
4.4.2.3.	<i>Covariables</i>	72
4.4.2.4.	<i>Trajectoires</i>	74
4.4.3.	Objectifs spécifiques 5 et 6 (Article 3)	75
4.4.3.1.	<i>Agrégation et récurrence familiale</i>	75
4.4.3.2.	<i>Caractéristiques des membres de la famille et trajectoires d'obésité</i>	77
4.4.3.3.	<i>Agressivité du cancer de la prostate chez les membres de la famille</i>	78
5.	Article 1 - Body shape and pants size as surrogate measures of obesity among males in epidemiologic studies	80
5.1.	Contribution des auteurs	81
5.2.	Abstract	81
5.3.	Introduction	82
5.4.	Methods.....	84
5.4.1.	Statistical analysis	85
5.5.	Results.....	87
5.6.	Discussion.....	89
5.7.	Conclusion.....	93
5.8.	Declarations	93
5.9.	Tables and figures	94
5.10.	Supplementary tables and figures	108
6.	Article 2 - General and abdominal obesity trajectories across adulthood, and risk of prostate cancer: results from the PROtEuS study, Montreal, Canada	113
6.1.	Contribution des auteurs	114
6.2.	Abstract.....	114
6.3.	Introduction	115
6.4.	Methods.....	116
6.5.	Results.....	122
6.6.	Discussion.....	124

6.7.	Conclusion.....	129
6.8.	Declarations	129
6.9.	Tables and figures	131
6.10.	Supplementary tables and figures	140
7.	Article 3 - Familial coaggregation of prostate cancer and obesity in the PROtEuS study, Montreal, Canada.....	143
7.1.	Contribution des auteurs	143
7.2.	Abstract.....	143
7.3.	Introduction	144
7.4.	Methods.....	145
7.5.	Results.....	152
7.6.	Discussion.....	154
7.7.	Conclusion.....	158
7.8.	Tables and figures	160
7.9.	Supplementary tables and figures	172
8.	Discussion générale.....	174
8.1.	Rappel des principaux résultats et mise en contexte avec la littérature	174
8.2.	Mécanismes potentiels.....	178
8.3.	Limites de l'étude.....	180
8.3.1.	Validité interne	180
8.3.1.1.	<i>Biais de sélection.....</i>	<i>180</i>
8.3.1.2.	<i>Biais d'information.....</i>	<i>181</i>
8.3.1.3.	<i>Confusion</i>	<i>184</i>
8.3.2.	Validité externe.....	185
8.3.3.	Autres limites de l'étude.....	186
8.4.	Forces de l'étude.....	187
8.5.	Contribution à l'avancement des connaissances	190
8.6.	Perspectives pour les recherches futures.....	193
9.	Conclusion	195

Bibliographie	196
Annexe 1 : Approbation par les comités d'éthique et de la recherche	i
Annexe 2 : Liste des hôpitaux participants dans la région métropolitaine de Montréal	ii
Annexe 3 : Extrait du questionnaire servant à mesurer l'obésité et l'historique familial de cancer	iii
Annexe 4 : Caractéristiques des participants et non participants, PROtEuS, 2005-2012	ix
Annexe 5 : Activités complémentaires et reconnaissances pendant le parcours doctoral	xi

Liste des tableaux

PREMIER ARTICLE

Table 5-1	Selected characteristics of study population from PROtEus, Montreal, Canada, 2005-2012	94
Table 5-2	Pearson correlation coefficient between the various anthropometric indicators and across different age points	95
Table 5-3	Goodness-of-fit statistics for the different prediction linear regression models for waist and waist-hip ratio, averaged across 10-fold cross-validation samples	96
Table 5-4	International pants size conversion chart, for men	108
Table 5-5	List of participating hospitals	109
Table 5-6	Number and percentage of missing values for the various anthropometric indicators	110
Table 5-7	Body mass index and weight (n, median, 25 th and 75 th percentile), by Stunkard's silhouette	111
Table 5-8	Mean weight and body mass index (BMI), with associated standard deviations (sd), corresponding to each silhouette at 5 different age points	112

DEUXIÈME ARTICLE

Table 6-1	Selected characteristics of cases and controls, Prostate Cancer & Environment Study, Montreal, Canada, 2005-2012	131
Table 6-2	Association between body fatness indicators and prostate cancer at the time of the interview, overall and by cancer aggressiveness	133
Table 6-3	Association between body fatness indicators and prostate cancer at 4 different time points in life, overall and by cancer aggressiveness	135
Table 6-4	Associations between body-mass index and waist circumference trajectories, and prostate cancer risk, overall and by cancer aggressiveness	139
Table 6-5	Model selections using BIC, Log Bayes Factor, and group proportions	142

TROISIÈME ARTICLE

Table 7-1	Selected characteristics of cases and controls, PROtEuS, Canada, 2005-2012 ..	160
Table 7-2	Prostate cancer and obesity prevalences among probands and their first-degree relatives, PROtEuS, Canada, 2005-2012	161
Table 7-3	Prostate cancer and obesity prevalences among male first-degree relatives, PROtEuS, Montreal, Canada, 2005-2012	162
Table 7-4	Familial aggregation of prostate cancer and obesity, in multivariate proband and family predictive models, PROtEuS, Canada, 2005-2012	170
Table 7-5	Familial aggregation of prostate cancer and the highest obesity trajectories in multivariate proband and family predictive models, PROtEuS, Canada, 2005-2012	171
Table 7-6	Sensitivity analyses for the familial aggregation of prostate cancer and obesity, PROtEuS, Canada, 2005-2012	172
Table 7-7	Sensitivity analyses for the familial aggregation of prostate cancer and the highest trajectory of obesity, PROtEuS, Canada, 2005-2012	173

ANNEXES

Tableau A-1	Caractéristiques des participants et non participants, sur la base des données de recensement de 2006 autour de la zone de résidence, PROtEuS, 2005-2012	ix
Tableau A-2	Caractéristiques des participants et non participants, sur la base des données de recensement de 2006 autour de la zone de résidence, selon le statut cas-témoins, PROtEuS, 2005-2012	x

Liste des figures

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Figure 2-1	Appareil reproducteur masculin	23
Figure 2-2	Zones de la prostate.....	24
Figure 2-3	Incidence du cancer de la prostate ajustée pour l'âge (pour 100 000 hommes), Canada, 1984-2023	30
Figure 2-4	Mortalité du cancer de la prostate ajustée pour l'âge (pour 100 000 hommes), Canada, 1994-2023	31
Figure 2-5	Incidence du cancer de la prostate (par 100 000) selon l'ethnicité aux États-Unis, 2000-2019, ajustée pour l'âge	34
Figure 2-6	Échelle de silhouettes, tel que proposé par Stunkard, Sorensen <i>et al</i> , 1983, pour les hommes.....	55
Figure 2-7	Échelle de silhouettes, tel que proposé par Stunkard, Sorensen <i>et al</i> , 1983, pour les femmes.....	55

MÉTHODOLOGIE

Figure 4-1	Diagramme de flux de la sélection des cas incidents diagnostiqués entre 2005 et 2012, PROtEuS	63
Figure 4-2	Diagramme de flux de la sélection des témoins sélectionnés entre 2005 et 2012, PROtEuS	65
Figure 4-3	Graphique acyclique dirigé (DAG) de la relation entre l'obésité et le cancer de la prostate.....	73

PREMIER ARTICLE

Figure 5-1	Body silhouettes scale (as first proposed by Stunkard, Sorensen <i>et al</i> , 1983)....	97
Figure 5-2a	Box-and-whisker plot of the distribution of body mass index (BMI) by silhouettes, at the time of the interview.....	98

Figure 5-2b	Box-and-whisker plot of the distribution of weight by silhouettes, at the time of the interview.....	99
Figure 5-3a	Mean weight for each silhouette at five different age points.....	100
Figure 5-3b	Mean BMI for each silhouette at five different age points.....	101
Figure 5-4a	Mean waist circumference (in cm) corresponding to each pants size (US chart), at the time of interview.....	102
Figure 5-4b	Mean waist-hip ratio corresponding to each pants size (US chart), at the time of interview.....	103
Figure 5-5a	Receiver operating characteristic (ROC) curve for identifying obese subjects (body mass index ≥ 30 kg/m ²), from the silhouette scale.....	104
Figure 5-5b	Receiver operating characteristic (ROC) curve for identifying obese subjects (waist circumference ≥ 102 cm), from the pants size.....	105
Figure 5-6a	Bland-Altman plot of the difference between predicted and professionally measured waist circumference.....	106
Figure 5-6b	Bland-Altman plot of the difference between predicted and professionally measured waist-hip ratio.....	107

DEUXIÈME ARTICLE

Figure 6-1	Body mass index trajectories, Prostate Cancer & Environment Study, Montreal, Canada, 2005-2012.....	137
Figure 6-2	Waist circumference trajectories, based on measured and predicted values, Prostate Cancer & Environment Study, Montreal, Canada, 2005-2012.....	138
Figure 6-3	Body silhouettes of the figure rating scale (as first proposed by Stunkard, Sorensen <i>et al.</i> , 1983).....	140
Figure 6-4	Directed acyclic graph for the association between obesity and prostate cancer risk.....	141

TROISIÈME ARTICLE

Figure 7-1	Body silhouettes scale for men (as first proposed by Stunkard, Sorensen et al., 1983)	163
Figure 7-2	Body silhouettes scale for women (as first proposed by Stunkard, Sorensen et al., 1983)	164
Figure 7-3	Silhouette trajectories for all family members, Prostate Cancer & Environment Study, Montreal, Canada, 2005–2012	165
Figure 7-4a	Recurrence risk of obesity for an individual with at least k affected (ever obese) relatives, stratified by the number of prostate cancer cases in the family.....	166
Figure 7-4b	Recurrence risk of obesity for an individual with at least k affected (ever obese) relatives, stratified by the proband’s prostate cancer Gleason grade	167
Figure 7-5a	Recurrence risk of obesity for an individual with at least k relatives affected with the highest obesity trajectory, stratified by the number of prostate cancer cases in the family.....	168
Figure 7-5b	Recurrence risk of obesity for an individual with at least k relatives affected with the highest obesity trajectory, stratified by the proband’s prostate cancer Gleason grade	169

ANNEXES

Figure A-1	Extrait du questionnaire sur les caractéristiques corporelles familiales chez les hommes, PROtEuS, 2005-2012	vi
Figure A-2	Extrait du questionnaire sur les caractéristiques corporelles familiales chez les femmes, PROtEuS, 2005-2012	vii
Figure A-3	Extrait du questionnaire sur l’histoire familiale de cancer de prostate, PROtEuS, 2005-2012	viii

Liste des sigles et abréviations

95% CI : *95% confidence interval*

ABSI : *A body shape index*

AIC : *Akaike information criterion*

APS : Antigène prostatique spécifique

BMI : *Body mass index*

CMQ : Collège des médecins du Québec

DAG : *Directed acyclic graph*

ERSPC : *European Randomized study of Screening for Prostate Cancer*

FRQS : Fonds de recherche du Québec – Santé

GEE : *Generalized estimating equations*

GWAS : *Genome Wide Association Study*

HR : *Hazard ratio*

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

IGF-1 : *Insulin-like growth factor-1*

IMC : Indice de masse corporelle

IQR : *Inter-quartile range*

ng/ml : nanogramme / millilitre

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : *Odd ratio*

PCa : *Prostate cancer*

PLCO : *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial*

Pre : Professeure

PROtEuS : *Prostate Cancer & Environment Study*

PSA : *Prostatic specific antigen*

R² : Coefficient de détermination

RC : Rapport de cote

ROC : *Receiver operating characteristic*

TNM : Tumeur, Nodes, Métastases

TR : Toucher rectal

WC : *Waist circumference*

WHR : *Waist-hip ratio*

WHtR : *Waist-to-height ratio*

À ma chère Maman, qui n'a jamais pu lire mes travaux de la 3^e année du primaire au doctorat, mais qui m'a tout de même accompagné à travers ce long chemin

Remerciements

Je tiens tout d’abord à remercier ma directrice de thèse, Marie-Élise Parent, qui a réussi à me convaincre de la rejoindre dans la magnifique famille d’épidémiologie du Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie de l’INRS. Grâce à ta passion, ta rigueur et ton professionnalisme, j’ai eu la force de terminer ce long projet. Malgré la distance causée par la pandémie, mon emploi ou mes enfants, tu restais toujours disponible et tellement compréhensive.

Un grand merci également à ma co-directrice Marie-Hélène Roy-Gagnon, qui a accepté de main de maître de se joindre au projet, lorsque nous avons constaté qu’une expertise en épidémiologie génétique était grandement nécessaire. Je suis très heureux de t’avoir rencontrée et reconnaissant d’avoir pu bénéficier de ton expertise sur le sujet.

Même si je n’ai pas eu la chance de côtoyer le reste de l’équipe ces dernières années, je tiens à remercier la grande famille d’épidémiologie et biostatistique du Centre Armand-Frappier, ceux toujours présents comme ceux qui nous ont quittés au fil des années. Je garderai toujours en mémoire nos rires, particulièrement ceux du vendredi, ainsi que d’innombrables lunchs où l’on discutait de tout et de rien. Je pense particulièrement à Marie-Claude Rousseau et Hugues Richard, que j’avais le bonheur de connaître déjà et qui m’ont fait me sentir chez moi. Merci à Hugues pour ta patience, ta connaissance encyclopédique de la base de données, en plus de nos discussions sur le jardinage et le ski de fond!

Merci à mes amis et collègues de l’ESPUM, j’ai eu bien du plaisir à étudier, discuter avec vous et bien sûr, d’avoir pu se retrouver dans quelques 5 à 7 bien mérités. Vous avez rendu les premières années bien plus amusantes.

Je remercie les organismes qui ont permis de financer ces études, soit les Fonds de recherche du Québec – Santé, le programme GREPEC de la Société de recherche sur le cancer et la Fédération des associations étudiantes du campus de l’Université de Montréal (FAÉCUM).

Sans les encouragements et le soutien infaillible de ma famille, j'aurais eu beaucoup plus de difficulté à terminer cette thèse. Mon père Gilles, ma sœur Julie et mon frère Marc étaient toujours là pour m'encourager, même s'ils ont dû entendre un peu trop souvent la phrase « J'ai presque terminé ».

En gardant la meilleure pour la fin, je remercie du fond du cœur ma conjointe Stéphanie Trottier, tant pour son soutien que pour ses sacrifices. Plusieurs années et trois enfants parfaits plus tard, tu es toujours à côté de moi dans ce projet et je t'en suis tellement reconnaissant.

1. Introduction

1.1. Introduction générale

Le cancer de la prostate est le type de cancer le plus répandu chez les hommes au Canada depuis plusieurs années (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2023). Bien que, dans la plupart des cas, ce type de cancer affiche un meilleur pronostic et un meilleur taux de survie que d'autres sites de cancer, un nombre important d'hommes subissent des effets délétères psychologiques et physiologiques importants suite au diagnostic de la maladie ou à son traitement. Les seuls facteurs de risque confirmés à ce jour pour le cancer de la prostate sont l'âge élevé, l'ethnicité (principalement une origine africaine sub-saharienne) et une histoire familiale positive (Tangen *et al.*, 2017). La recherche visant à comprendre l'étiologie de ce cancer n'a pas permis d'identifier de façon claire les facteurs de risque modifiables qui pourraient mener à sa prévention (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2023; Pernar *et al.*, 2018). Cependant, la distribution géographique de l'incidence de ce cancer, qui présente des différences marquées, ainsi que les résultats d'études sur des populations migrantes, suggèrent fortement que son étiologie serait influencée, du moins en partie, par des facteurs environnementaux ou liés aux habitudes de vie (Klassen *et al.*, 2006).

L'obésité est probablement l'un des facteurs de risque modifiables les plus prometteurs pour la prévention de ce cancer. Les résultats d'études ne sont toutefois pas entièrement cohérents selon le type d'obésité, la fenêtre d'exposition à l'obésité ou l'agressivité de la tumeur. Selon le *World Cancer Research Fund*, il existe de forts indices que le fait d'être en surpoids ou obèse à l'âge adulte, sur la base de l'indice de masse corporelle, la circonférence de la taille ou le rapport taille-hanches, augmente le risque de cancer de la prostate avancé ou de haut grade et en serait donc une cause probable. Ce groupe ne se prononce toutefois pas en ce qui a trait au cancer de la prostate non-agressif (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). Par ailleurs, certaines études suggèrent une association inverse entre l'obésité plus tôt au cours de la vie et le cancer de la

prostate agressive alors que d'autres suggèrent que les hommes demeurant minces, mais qui développent une obésité abdominale, ont un risque particulièrement élevé de cancer de la prostate agressive (Giovannucci, 2020). Le portrait complexe qui se dessine entre l'obésité et le cancer de la prostate porte à croire que cette relation pourrait être mieux expliquée par une approche qui tient compte des changements survenant au cours de la vie.

L'obésité pouvant caractériser certaines familles plus que d'autres (Chaput *et al.*, 2014; Waalen, 2014), il est possible qu'elle puisse expliquer, du moins en partie, que certaines familles présentent aussi plusieurs cas de cancer de la prostate (Abdel-Rahman, 2019; Hemminki *et al.*, 2002). Il est donc pertinent d'étudier la co-agrégation de l'obésité et celle du cancer de la prostate, et ce, au niveau familial. Ces résultats pourront servir à mieux orienter les études futures s'intéressant à définir la part des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux partagés qui créent la co-agrégation de ces deux conditions.

Enfin, compte tenu du rôle important présumé ou démontré de l'obésité sur de nombreuses issues de santé, incluant le cancer de la prostate, le développement d'outils méthodologiques permettant de la décrire à différentes périodes de la vie dans le cadre d'études épidémiologiques mérite une attention toute particulière.

1.2. Organisation de la thèse

Cette thèse est organisée en neuf chapitres. Le présent chapitre introduit le sujet de recherche et mène à une description de la problématique ainsi que des hypothèses. Le deuxième chapitre est constitué de la revue de la littérature, présentant notamment les facteurs de risque du cancer de la prostate et, plus spécifiquement, son association avec les différentes caractéristiques de l'obésité. Le troisième chapitre décrit les objectifs de la thèse, tant généraux que spécifiques. Le quatrième chapitre porte sur la méthodologie de l'étude, incluant la collecte des données et les outils de mesure de l'obésité individuelle et familiale. Les chapitres cinq à sept présentent les résultats de la thèse à travers trois articles, dont deux ont été publiés et l'autre à être soumis sous peu pour publication. Le premier article, intitulé

« Body shape and pants size as surrogate measures of obesity among males in epidemiologic studies », décrit le lien entre différents indicateurs d'obésité et présente, par le biais de modèles prédictifs, des approches alternatives aux mesures directes pour décrire l'obésité générale et abdominale dans le cadre d'études épidémiologiques. Le deuxième article, intitulé « General and abdominal obesity trajectories across adulthood, and risk of prostate cancer: results from the PROtEuS study, Montreal, Canada », décrit l'association entre l'obésité générale ou abdominale, estimées à partir de différents indicateurs pendant la vie adulte ou représentées par des trajectoires de poids, et le risque de cancer de la prostate. Le troisième article, dont le titre est « Familial coaggregation of prostate cancer and obesity in the PROtEuS study, Montreal, Canada », évalue la co-agrégation familiale du cancer de la prostate et de l'obésité. Le chapitre huit est consacré à une discussion générale de l'ensemble des travaux de recherche effectués ainsi que de leurs forces et limites méthodologiques, suivie d'une discussion sur les principales contributions de la thèse à l'avancement des connaissances en santé publique et des perspectives de recherche. Finalement, le chapitre neuf clôt la thèse avec la conclusion.

2. Revue de la littérature

2.1. Description et histoire naturelle du cancer de la prostate

La prostate est une glande de la grosseur d'une noix qui fait partie de l'appareil reproducteur masculin, situé sous la vessie et devant le rectum (Figure 2-1). La fonction principale de cette glande est de produire du mucus et le liquide prostatique, qui se mélangent par la suite aux spermatozoïdes pour former le sperme.

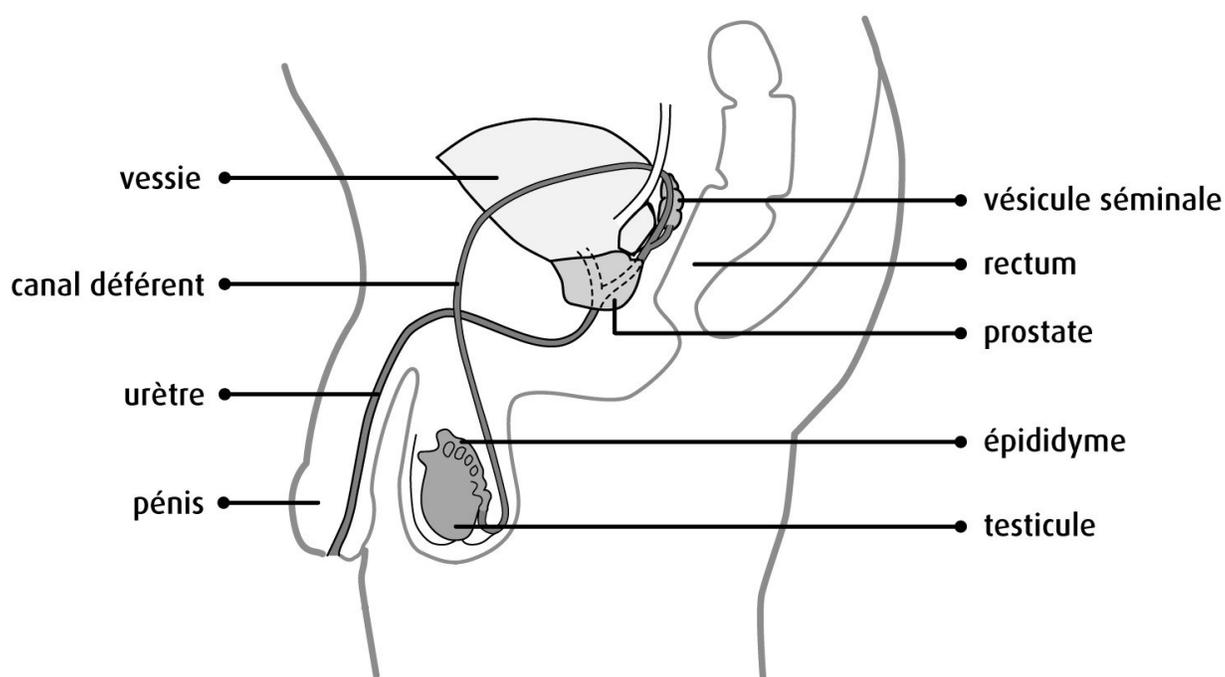


Figure 2-1 Appareil reproducteur masculin
(Figure adaptée de la Société canadienne du cancer, 2020)

La prostate comporte quatre parties (Figure 2-2) : la zone périphérique (plus grande et palpable lors d'un toucher rectal), la zone transitionnelle (qui entoure l'urètre et grossit avec l'âge), la zone centrale (qui entoure les canaux éjaculateurs) et la zone du stroma fibromusculaire antérieur (un épaississement de tissu entourant l'apex de la prostate). À

partir de la fin de la quarantaine, la zone de transition augmente généralement de taille, affection appelée hyperplasie bénigne de la prostate.

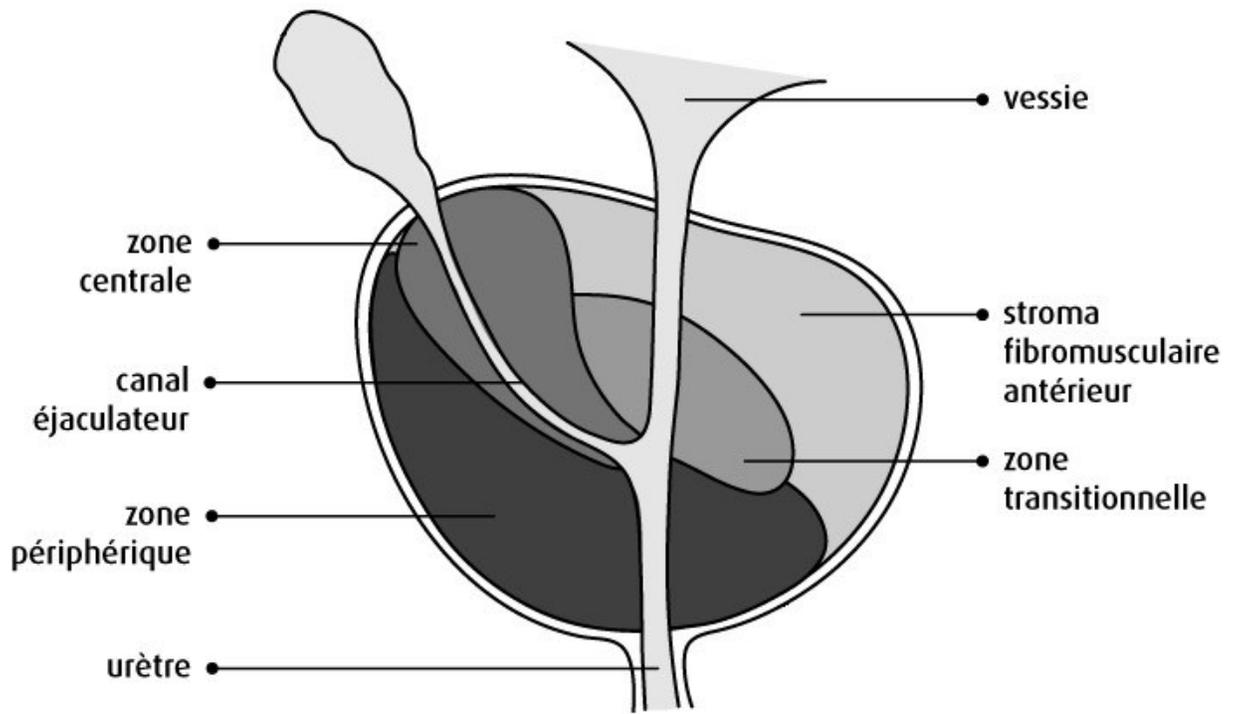


Figure 2-2 Zones de la prostate

(Figure adaptée de la Société canadienne du cancer, 2020)

Une anomalie au niveau des cellules de la prostate survient parfois, provoquant par la suite la prolifération et la croissance de cellules anormales. Les affections et maladies de la prostate provoquées par ces anomalies peuvent être bénignes (hyperplasie), précancéreuses (néoplasie intra-épithéliale ou atrophie inflammatoire) ou malignes (Platz *et al.*, 2006; Zelefsky *et al.*, 2008). La tumeur cancéreuse se forme le plus souvent dans la zone périméridique (Ramon *et al.*, 2007) et peut envahir les tissus avoisinants, les détruire et se propager à d'autres parties du corps. L'adénocarcinome est la forme de cancer le plus courant, représentant environ 95% de tous les cancers de la prostate. Il prend habituellement naissance dans les cellules glandulaires et peut apparaître à plus d'un foyer dans la prostate. Les autres tumeurs cancéreuses de la prostate, plus rares, sont le carcinome

urothélial, le sarcome, le carcinome à petites cellules, la tumeur carcinoïde et le carcinome épidermoïde.

Le temps de latence, période qui désigne le délai entre l'initiation de la maladie et sa détection, est influencé par la progression normale de la maladie ainsi que par le dépistage, lorsque disponible. Le cancer de la prostate, étant une tumeur à croissance lente, est considéré comme ayant une longue période de latence. Les études qui se penchent sur le sujet sont assez rares, comme il s'agit d'une mesure difficile à évaluer et à risque de biais, selon la variabilité des habitudes de dépistages. L'étude de Salinas *et al.* propose des estimations de période de latence dans la population américaine, selon l'année du diagnostic et l'âge du cas (Salinas *et al.*, 2014). En tenant compte de l'introduction du test de dépistage par l'antigène prostatique spécifique (APS) et l'augmentation de son utilisation, il a été estimé que la période de latence serait d'environ 8 à 10 ans pour les hommes âgés de 70 ans et plus, mais que chez les moins de 50 ans, cette période serait en moyenne de deux ans ou moins. Une période de latence moyenne si courte, chez les hommes plus jeunes, pourrait suggérer que les tumeurs à croissance rapide surviennent plus fréquemment lors de cancer précoce (Salinas *et al.*, 2014).

Lors des premiers stades d'un cancer de la prostate, les symptômes sont généralement inexistantes. Ceux-ci apparaissent lorsque la tumeur croît et modifie les habitudes urinaires ou cause d'autres problèmes tels que des mictions plus fréquentes la nuit, des mictions pressantes, une difficulté à commencer à uriner, un jet faible ou lent, un jet d'urine qui s'interrompt, une incapacité à vider complètement la vessie, l'incontinence, la présence de sang dans l'urine ou le sperme, une éjaculation douloureuse, un dysfonctionnement érectile, des douleurs dans les os des hanches, du dos ou de la poitrine, un engourdissement dans les jambes, une toux qui ne disparaît pas ou une perte du contrôle des intestins (Société canadienne du cancer, 2021).

Comme il s'agit d'une maladie qui évolue souvent lentement et dont le succès dans la guérison dépend de la rapidité à débiter le traitement, une détection plus rapide devrait théoriquement améliorer le pronostic des personnes touchées. Les méthodes courantes de

dépistage du cancer de la prostate sont le test sanguin du niveau APS et le toucher rectal (TR). L'APS est une glycoprotéine sécrétée par les cellules épithéliales de la prostate et dont la concentration augmente avec la progression de la maladie. Un niveau d'APS égal ou inférieur à 4 ng/ml a longtemps été considéré comme étant normal dans une population générale (Cookson, 2001). En utilisant ce point de coupure de 4 ng/ml, une revue systématique et méta-analyse recensant la validité du test d'APS comme outil de dépistage a trouvé une mesure sommaire de sensibilité élevée de 0,93 (IC 95% 0,88 – 0,96) et de spécificité faible de 0,20 (IC 95% 0,12 – 0,33) (Merriel *et al.*, 2022). Ces tests sont plus efficaces lorsqu'ils sont employés l'un avec l'autre, et une confirmation par biopsie est généralement nécessaire (Société canadienne du cancer, 2021). Le toucher rectal et le test de l'APS peuvent aider à détecter le cancer de la prostate à un stade précoce, mais leur précision est imparfaite. Pour cette raison, le dépistage du cancer de la prostate a fait l'objet de nombreuses controverses. Plusieurs études ont en effet tenté d'évaluer l'impact du dépistage systématique sur une population précise, dont l'European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) (Hugosson *et al.*, 2019) et le Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) (Pinsky *et al.*, 2017). Ces études, l'une européenne et l'autre américaine, ont généré des conclusions contradictoires quant à l'efficacité du dépistage par le test d'APS pour réduire la mortalité. À la suite de ces publications, le Collège des Médecins du Québec (CMQ) a procédé en 2013 à une mise à jour de ses lignes directrices sur le dépistage du cancer de la prostate et de l'utilisation du test de l'APS (Collège des médecins du Québec, 2013). Le dépistage systématique n'y est pas recommandé; il est plutôt fortement conseillé d'informer les patients, au moyen d'outils d'aide à la décision, afin qu'ils puissent décider de faire le dépistage ou non, après avoir bien pesé les risques et bénéfices, notamment sur la base de l'âge, l'histoire familiale de cancer, l'ethnicité, les co-morbidités, etc. Au-delà de l'impact faible, mais présent, sur la mortalité par cancer, le dépistage du cancer de la prostate peut entraîner le surdiagnostic ainsi que le surtraitement, qui est associé à plusieurs effets indésirables potentiels (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2017).

Les recommandations concernant le dépistage ne sont pas uniformes de par le monde. Par exemple, en date de 2018 aux États-Unis, l'*U.S. Preventive Services Task Force* déconseille d'utiliser ce test de dépistage chez les hommes âgés de 70 ans et plus, mais recommande une discussion et décision éclairée et individuelle entre le médecin et le patient pour son application chez les hommes entre 55 et 69 ans (Fenton *et al.*, 2018; Force, 2018). Des recherches sont en cours afin d'améliorer la prédiction du cancer de la prostate en utilisant le niveau d'APS en combinaison avec d'autres facteurs tels que l'âge, des facteurs génétiques et des facteurs cliniques (Aladwani *et al.*, 2020a; Kachuri *et al.*, 2023). L'identification de biomarqueurs nouveaux et émergents ou le développement de tests génétiques sont aussi en cours, mais leur implantation à l'échelle de populations n'ont pas encore démontré leurs effets (Aladwani *et al.*, 2020a).

Comme les tumeurs cancéreuses ne sont pas identiques, un système de classification selon le grade a été établi pour différencier l'apparence et le comportement des cellules cancéreuses de ceux des cellules normales. Ce grade sert également à établir le pronostic et à prévoir comment le cancer pourrait réagir au traitement. Le système le plus souvent employé est la classification de Gleason (Gleason *et al.*, 1974). Cette classification est basée sur le degré de différenciation des cellules cancéreuses et leur modèle de croissance dans la prostate. Le score est établi par un pathologiste en examinant des échantillons de tissu prélevés dans la prostate et peut correspondre à l'un des 5 modèles de croissance (1 à 5). La plupart des tumeurs cancéreuses ont un score entre 3 et 5. Le score de Gleason est calculé à partir de l'étude de deux zones (primaire et secondaire). Les scores de ces deux zones, lorsqu'additionnés ensemble, forment le score 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) est considéré comme non-agressif ou de bas niveau, tandis qu'un score plus grand ou égal à 7 (avec un score primaire de 4 et secondaire de 3) est considéré comme agressif ou de haut niveau (Société canadienne du cancer, 2021). Dans le cadre d'études épidémiologiques, l'information concernant le score primaire et secondaire n'est pas toujours recueillie. Dans ce cas, il est recommandé de considérer un score de Gleason de 8 ou plus comme indicateur

d'un cancer agressif, ce qui facilite la comparaison entre les résultats d'études (Hurwitz *et al.*, 2021).

À la suite de la découverte d'un cancer de la prostate confirmé pathologiquement, généralement sur la base d'une biopsie, l'étape de la stadification décrit ou classe un cancer en fonction de son étendue, soit la quantité de cancer présente dans le corps et son emplacement, sur la base de tests subséquents. Le système de stadification le plus fréquemment utilisé est le TNM (pour Tumeur, Nodes, Métastases) (Amin *et al.*, 2017). Ce système fournit ainsi une description de la tumeur, la propagation du cancer dans les ganglions lymphatiques et la présence de métastases. Le cancer de la prostate comporte 4 stades (I à IV) où un chiffre plus élevé correspond à un cancer qui s'est davantage propagé. Selon le Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program du National Cancer Institute (Ruhl *et al.*, 2023), le stade est considéré local lorsque le cancer est confiné à la prostate, régional s'il y a extension directe vers les structures locales et les ganglions lymphatiques locaux, et distant lorsque l'extension directe se fait au-delà des structures locales et il y a présence de métastases.

Il existe plusieurs traitements contre le cancer de la prostate. Le choix dépend du type et du stade du cancer, du score de Gleason, des effets secondaires des traitements, de l'état de santé du patient, de son âge et de ses préférences personnelles. Les plus courants sont la prostatectomie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, ainsi que la surveillance active, qui est mise en place lorsque le cancer est localisé et que le risque de progression est faible. La surveillance active, proposée entre autres pour éviter les effets secondaires associés aux traitements, est caractérisée par un suivi régulier du niveau d'APS sanguin aux 3-6 mois, d'un toucher rectal annuel ainsi que d'une biopsie de confirmation chaque 3 à 5 ans, selon les directives canadiennes (Litwin *et al.*, 2017; Morash *et al.*, 2015).

2.2. Épidémiologie descriptive du cancer de la prostate

L'incidence du cancer de la prostate varie énormément entre différentes régions du monde; en 2020, les incidences les plus élevées se trouvaient en Guadeloupe (391 cas pour 100 000 hommes), Nouvelle-Zélande, Scandinavie, Europe de l'Ouest et Amérique du Nord, alors que les plus basses se retrouvaient dans les populations asiatiques (par exemple, 15.6 cas pour 100 000 hommes en Chine) (Sung *et al.*, 2021). Ces différences ne sont pas entièrement explicables par les pratiques de dépistage et les études de populations migrantes indiquant que les migrants acquièrent les mesures d'incidence de leur pays d'adoption, appuient de surcroît le rôle d'influences environnementales dans l'étiologie de ce cancer (Klassen *et al.*, 2006).

Le cancer de la prostate était le cancer, parmi les tumeurs solides, le plus fréquent chez les hommes canadiens en 2023, représentant environ 20,8% de tous les nouveaux cancers diagnostiqués projetés, soit environ 120,8 cas par 100 000 personnes) (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2023). L'incidence normalisée selon l'âge du cancer de la prostate a beaucoup varié entre 1984 et 2023. Deux pics d'incidence ont été observés, autour des années 1993 et 2001, où l'incidence normalisée selon l'âge a augmenté à près de 200 cas par 100 000 personnes (Figure 2-3). Ces pics d'incidence, suivis dans chaque cas d'un déclin, coïncident avec deux vagues d'intensification du dépistage par le test de l'APS. Celui de 1993 suivait la mise en marché massive du test d'APS alors que celui de 2001 faisait suite à l'annonce du Ministre de la santé canadien, Allan Rock, qui encouragea la population à se faire tester pour détecter les cancers de la prostate précocement, tel que fut le cas pour lui-même (Fradet *et al.*, 2009). Depuis 2006, les incidences annuelles sont à la baisse.

Incidence du cancer de la prostate ajustée pour l'âge, hommes,
Canada, 1984-2023



Figure 2-3 Incidence du cancer de la prostate ajustée pour l'âge (pour 100 000 hommes), Canada, 1984-2023

Adapté des données de Statistique Canada

En ce qui concerne la mortalité, le cancer de la prostate se retrouve au troisième rang de la mortalité par cancers chez les hommes en 2023, soit 23,0 décès pour 100 000 personnes. Depuis 1994, la mortalité a diminué de façon significative (-2,8% par année entre 1994 et 2012 et -1,6% par année entre 2012 et 2021), reflétant l'amélioration des traitements (Figure 2-4).

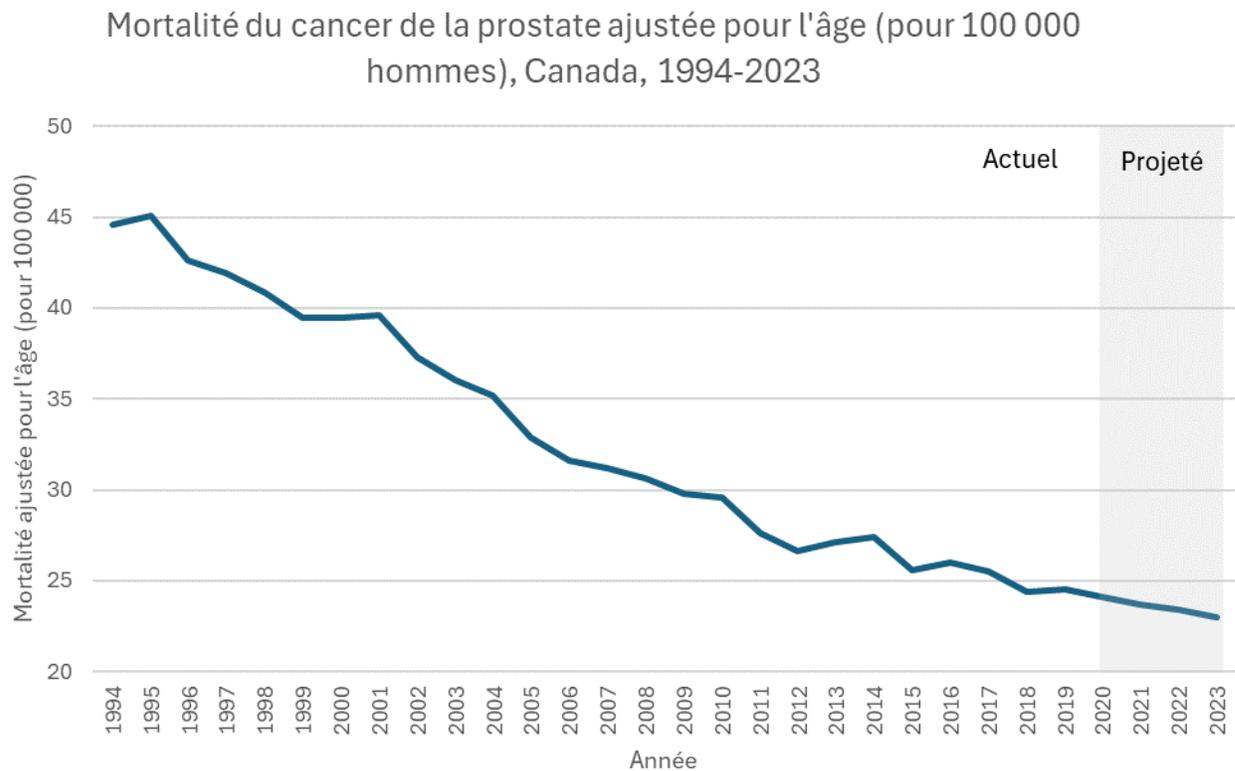


Figure 2-4 Mortalité du cancer de la prostate ajustée pour l'âge (pour 100 000 hommes), Canada, 1994-2023

Adapté des données de Statistique Canada

La survie relative à 5 ans du cancer de la prostate s'établissait à 91% en 2023 (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2023). Bien que la survie associée au cancer de la prostate soit favorable, plusieurs patients, suite à leur diagnostic ou traitement, devront faire face à des effets indésirables affectant sérieusement leur qualité de vie (Wasson *et al.*, 1993). Ces effets indésirables varient selon le traitement ou si la surveillance active est mise en place, mais peuvent inclure l'anxiété et la détresse psychologique, l'incontinence urinaire ou la dysfonction érectile (pour la prostatectomie radicale et la radiothérapie), ainsi que la dysurie, la cystite et la rectite pour la radiothérapie. L'hormonothérapie et la chimiothérapie entraînent, quant à elles, une diminution de la libido, des bouffées de chaleur, de la nausée, de l'alopecie, de l'anémie, etc. (Carter *et al.*, 2015; Michaelson *et al.*, 2008; Société

canadienne du cancer, 2021). Il est donc important de continuer d'identifier les facteurs de risque modifiables afin de prévenir le développement du cancer en premier lieu.

2.3. Facteurs de risque confirmés du cancer de la prostate

L'étiologie du cancer de la prostate reste mal comprise, malgré les nombreuses recherches menées jusqu'ici, l'importante prévalence de la maladie et le fardeau qui y est associé. Les recherches sur les facteurs de risque associés à cette maladie (comportement et caractéristiques de la personne, son mode de vie, sa génétique) ont mené à la confirmation de quelques associations, mais il reste encore beaucoup d'incertitudes. Les seuls facteurs de risque clairement établis jusqu'à maintenant sont des facteurs non modifiables; il s'agit de l'âge, l'ascendance africaine sub-saharienne et une histoire familiale au premier degré de ce cancer (Hsing *et al.*, 2006; Wilson *et al.*, 2012; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018).

2.3.1. Âge

Le facteur de risque le plus fortement associé au cancer de la prostate est l'âge, comme pour plusieurs autres types de cancers. Ce cancer est plutôt rare avant l'âge de 40 ans, mais après 55 ans, son incidence augmente de façon exponentielle. On le diagnostique le plus souvent chez les hommes de plus de 65 ans (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2023; Wilson *et al.*, 2012). Ces tendances peuvent être observées tant au niveau de l'incidence globale dans le monde, que dans les pays en développement et industrialisés (Pernar *et al.*, 2018). Des données d'autopsies ont montré que la prévalence du cancer de la prostate serait aussi élevée que 80-90% chez les hommes âgés de 70 à 90 ans, alors que nombreux d'entre eux sont décédés d'autres causes (Bostwick *et al.*, 2004; Wilson *et al.*, 2012).

2.3.2. Ethnicité

L'origine ethnique, reflétant l'ascendance génétique et des facteurs culturels, est un facteur de risque bien établi pour le cancer de la prostate. Il s'agit d'un facteur de risque qui peut représenter différentes influences : des différences au niveau de l'exposition (facteurs exogènes), de la génétique (facteurs endogènes) ou de la détection de la maladie (Bostwick *et al.*, 2004). Il est donc probable que l'ethnicité, en tant que facteur de risque, soit expliquée par un amalgame plus ou moins important de ces caractéristiques.

Il est reconnu que le risque de développer un cancer de la prostate est environ deux fois plus élevé chez les hommes d'origine africaine sub-saharienne que chez les hommes d'origine européenne et d'origine asiatique (Wilson *et al.*, 2012). Par exemple, aux États-Unis, la différence de l'incidence entre les personnes « Blanches » et « Noires » est restée stable entre les années 2000 et 2019, malgré la tendance générale à la baisse. En 2019, l'incidence ajustée pour l'âge du cancer de la prostate chez les hommes d'origine caucasienne était estimée à 118,9 cas pour 100 000 personnes, tandis que les natifs asiatiques présentaient une incidence de 68,7 cas pour 100 000 personnes. L'incidence observée chez les hommes afro-américains était cependant beaucoup plus élevée, avec 199,6 cas pour 100 000 personnes pour la même année (Figure 2-5) (Surveillance Research Program, 2023).

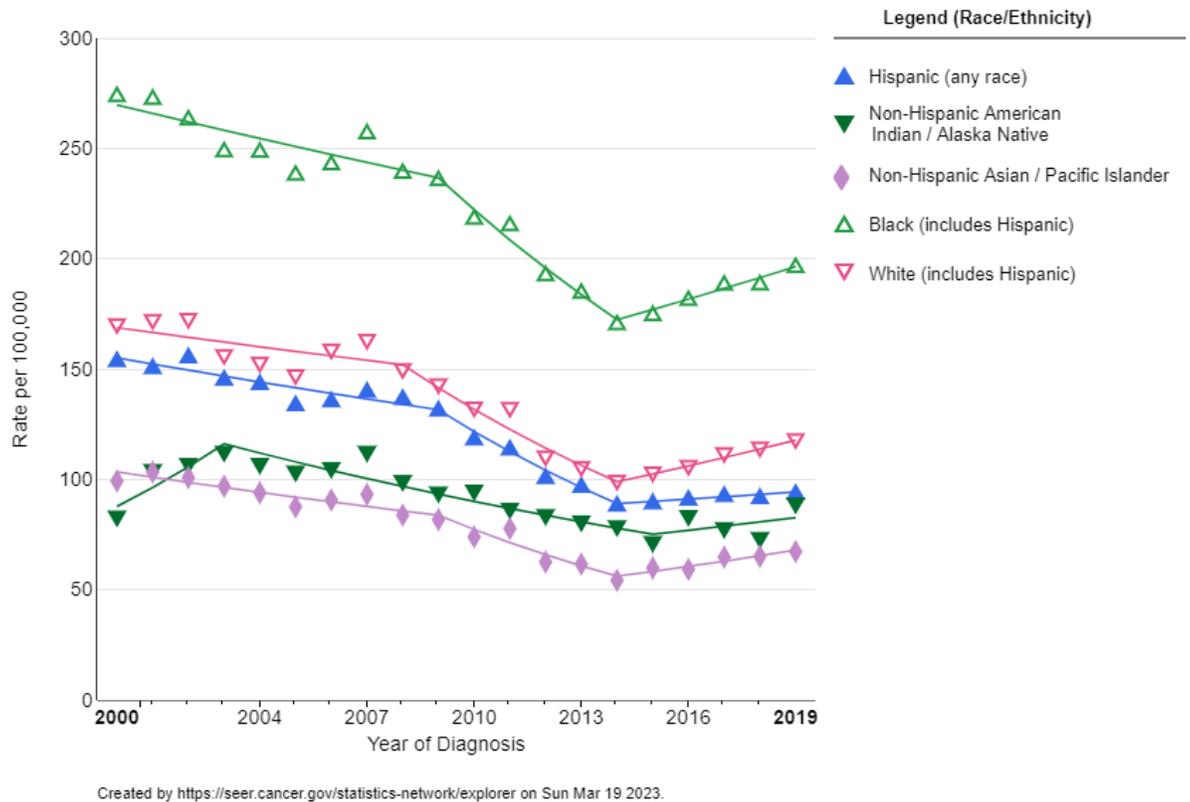


Figure 2-5 Incidence du cancer de la prostate (par 100 000) selon l’ethnicité aux États-Unis, 2000-2019, ajustée pour l’âge

(<https://seer.cancer.gov/>) (Surveillance Research Program, 2023)

2.3.3. Histoire familiale de cancer de la prostate

Les études épidémiologiques rapportent systématiquement un risque accru des sujets (risque relatif entre 2 et 3 dans plusieurs études) lorsqu’au moins un membre de la famille au premier degré (père, frère, fils) est atteint (Grill *et al.*, 2015; Kicinski *et al.*, 2011; Rodriguez *et al.*, 1997). Ce risque augmente lorsque plus d’un membre de la famille est atteint (Abdel-Rahman, 2019; Whittemore *et al.*, 1995). Par exemple, à partir de la *Swedish Family Cancer Database*, Grill *et al.* ont trouvé que le risque relatif de développer un cancer de la prostate était de 2,47 (intervalle de confiance (IC) 95% 2,20 - 2,79) chez les hommes avec un parent au premier degré diagnostiqué avant 60 ans et 5,68 (IC 95% 2,75 - 11,74) avec 2 parents au

premier degré, ou plus, diagnostiqués avant l'âge de 60 ans, par rapport aux hommes sans histoire familiale (Grill *et al.*, 2015). Le risque dépend aussi de l'âge auquel le membre de la famille a reçu son diagnostic; il sera plus élevé si ce membre de la famille a reçu le diagnostic avant l'âge de 65 ans (Platz *et al.*, 2006). Une étude de cohorte s'intéressant à la mortalité par cancer de la prostate a montré un risque relatif de 2,03 (IC 95% 1,33 - 3,09) pour ceux dont un membre de la famille a été diagnostiqué avant l'âge de 65 ans, comparé à un risque relatif de 1,50 (IC 95% 1,17 - 1,91) pour ceux dont le membre de la famille a été diagnostiqué à un âge plus élevé (Rodriguez *et al.*, 1997).

L'agrégation de cancers de la prostate dans une même famille peut résulter de plusieurs causes telles que la présence de gènes rares conférant un risque élevé, la susceptibilité génétique associée à des mutations communes conférant un faible risque, l'exposition à des facteurs environnementaux partagés, un mélange de ces causes ou simplement de la chance, étant donnée la prévalence élevée de cette maladie (Gronberg, 2003). La proportion de concordance du cancer de la prostate a été comparée entre jumeaux monozygotes et dizygotes dans plusieurs cohortes, rendant possible la distinction entre facteurs génétiques et environnementaux. Ces études d'héritabilité ont suggéré que l'influence de la génétique pourrait expliquer environ 33% du risque familial de cancer de la prostate, une héritabilité supérieure aux autres types de cancer (Al Olama *et al.*, 2014; Eeles *et al.*, 2013; Hoffmann *et al.*, 2015; Mucci *et al.*, 2016). Ceci laisse croire que le risque familial pourrait être associé, du moins en partie, à des causes autres qu'héritées génétiquement.

2.3.4. Gènes rares confirmés

Des études de *linkage* et *GWAS* (étude d'association à l'échelle du génome) basées sur des analyses pangénomiques ont indiqué que la majorité des cancers de la prostate, familiaux ou non, ont une part de prédisposition génétique polygénique, combinaison issue du mélange du patrimoine génétique des parents. À ce jour, 268 variants de susceptibilité génétique conférant un faible risque ont été identifiés (Nyberg *et al.*, 2023). Plusieurs

variants de susceptibilité génétique peuvent être combinés pour former des scores de risque génétique. Un score de risque génétique élevé, qui englobe entre 20-25% de la population masculine, confère un risque de développer un cancer de deux à trois plus élevé (Plym *et al.*, 2021; Seibert *et al.*, 2023). Des mutations rares, mais cette fois conférant des risques élevés (BRCA2, HOXB13), ont aussi été identifiées (Attard *et al.*, 2016; Seibert *et al.*, 2023).

2.4. Facteurs de risque soupçonnés du cancer de la prostate

Même si seulement trois facteurs de risque sont généralement considérés comme étant établis, plusieurs autres sont néanmoins soupçonnés d'être associés au cancer de la prostate. Ces facteurs sont considérés « soupçonnés » car les preuves ne sont pas aussi fortes ou constantes que pour les autres facteurs. Certains de ces facteurs de risque sont plus spécifiquement associés aux cancers plus agressifs.

2.4.1. Facteurs anthropométriques

2.4.1.1. Taille

Les facteurs développementaux qui favorisent une plus grande croissance linéaire et donc une grande taille à l'âge adulte sont une cause probable de cancer de la prostate (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). Dans une méta-analyse de 58 études sur l'association entre l'augmentation de 10 cm de taille et le cancer de la prostate, des risques relatifs de 1,09 (IC 95% 1,06-1,12) pour ce cancer dans son ensemble et de 1,12 (IC 95% 1,05-1,19) pour les cancers agressifs ont été rapportés (Zuccolo *et al.*, 2008). Même si la taille n'est pas un facteur de risque modifiable, son association possible avec le cancer de la prostate permet d'envisager certains mécanismes derrière cette maladie. La taille atteinte à l'âge adulte est liée à la vitesse de croissance, à la santé et à l'alimentation au cours de la vie fœtale ou durant l'enfance. Ces processus modifient l'environnement hormonal, pouvant ainsi influencer le niveau de facteurs de croissance,

d'insuline ou d'autres médiateurs endocriniens qui peuvent augmenter le risque de cancer (Rolland-Cachera, 2005; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018).

Des résultats d'études de randomisation mendélienne remettent toutefois en question les associations préalablement observées avec la taille. Selon cette méthode, des variants génétiques fortement associés à un facteur d'exposition (tel que la taille) sont utilisés afin d'examiner leur association avec une variable réponse. Comme les variants génétiques sont assignés de façon aléatoire à la conception, ils ne sont généralement pas associés à d'autres covariables qui pourraient confondre l'association entre le facteur d'exposition et la variable réponse. L'utilisation de variants génétiques comme variables instrumentales permet ainsi d'éliminer les problèmes de causalité inverse et de confusion et ceux-ci peuvent être utilisés pour examiner l'effet causal d'un facteur d'exposition (Davey Smith *et al.*, 2014). Lorsque cette approche fut utilisée pour étudier la relation entre la taille prédite génétiquement et le cancer dans l'étude *UK Biobank*, aucune association n'a été observée pour le cancer de la prostate (Vithayathil *et al.*, 2021). Similairement, lorsqu'appliquée aux sujets du consortium PRACTICAL, aucune association n'était associée entre les variants génétiques associés à la taille et l'incidence de cancer de la prostate (Davies *et al.*, 2015).

2.4.1.2. Obésité générale

On s'intéresse depuis longtemps au rôle de l'obésité sur la santé. L'indice de masse corporelle (IMC) est le moyen le plus fréquemment utilisé pour décrire le degré d'obésité générale. Il est généralement un bon indicateur de la masse adipeuse totale (Keys *et al.*, 2014; Sun *et al.*, 2010), mais il est mal adapté à certaines circonstances, par exemple pour une personne de faible stature. L'Organisation mondiale de la santé a groupé les valeurs d'IMC en plusieurs catégories, sur la base de l'effet de l'excès de masse adipeuse sur la morbidité et la mortalité : poids insuffisant ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), poids normal ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$),

excès de poids (25,0 – 29,9 kg/m²), obésité classe I (30,0 – 34,9 kg/m²), obésité classe II (35,0 – 39,9 kg/m²), obésité classe III (\geq 40 kg/m²) (World Health Organization, 2000).

L'obésité a été étudiée dans de nombreuses études en lien avec l'incidence du cancer de la prostate. Cependant, les associations avec ce cancer varient substantiellement en fonction, notamment, du type d'obésité, de l'agressivité du cancer ainsi que du moment et de la durée d'exposition. Plusieurs études n'ont en effet trouvé aucune association ou ont documenté des associations inverses avec le cancer de la prostate dans son ensemble (Baillargeon *et al.*, 2006; Batty *et al.*, 2011; Gong *et al.*, 2006). Discacciati *et al.* ont trouvé un risque relatif (RR) de 0,69 (IC 95% 0,52 - 0,92) pour l'incidence du cancer de la prostate associé à un poids de 35 kg/m² chez les adultes plus âgés, tandis que l'étude *Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort* a montré un RR de 0,84 (IC 95% 0,66 - 1,06) associé au cancer de bas grade pour les personnes avec un IMC semblable (Discacciati *et al.*, 2011; Rodriguez *et al.*, 2007).

D'autres études ont observé un risque accru, quoique modeste (Bassett *et al.*, 2012; Renehan *et al.*, 2008). Cependant, lorsque l'on différencie les cancers selon leur niveau d'agressivité, les associations suggèrent généralement un risque accru et souvent plus prononcé pour les cancers agressifs ou avancés que pour les cancers moins agressifs (Bassett *et al.*, 2012; Discacciati *et al.*, 2012; Stocks *et al.*, 2010; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). L'étude de Gong *et al.* montre un rapport de cotes (RC) pour les personnes avec un IMC \geq 30 kg/m² de 0,82 (IC 95% 0,69 - 0,98) pour le cancer de la prostate de bas grade, mais un RC de 1,29 (IC 95% 1,01 - 1,67) pour le cancer de haut grade (Gong *et al.*, 2006). Les résultats varient aussi selon l'âge à l'obésité, ce qui est abordé plus loin.

Les associations inverses observées entre une obésité générale au moment du diagnostic et le cancer de la prostate pourraient être expliquées, du moins en partie, par un biais de détection. Ce dernier résulterait de la dilution dans le sang de l'APS et de la difficulté à effectuer un toucher rectal menant à un diagnostic chez les personnes ayant un IMC élevé (Allott *et al.*, 2013; Freedland *et al.*, 2007). Pour ces raisons, les personnes ayant un IMC

élevé sont moins passibles d'être diagnostiquées d'un cancer de la prostate, particulièrement à un stage précoce, résultant ainsi en des associations négatives entre l'incidence du cancer de la prostate et l'obésité.

La plus récente méta-analyse du *World Cancer Research Fund* (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018) suggère un risque relatif de cancer de la prostate avancé de 1,08 (IC 95% 1,04 – 1,12) pour chaque incrément de 5 kg/m². Ce groupe de travail a conclu que l'obésité, estimée à partir de l'IMC, est une cause probable des cancers de la prostate avancés, mais ne pouvait statuer sur les cancers non-avancés, car les données sont trop divergentes. Dans cette méta-analyse, un cancer avancé était défini comme un cancer présentant n'importe laquelle des caractéristiques suivantes : haut grade ou stage, léthal ou métastatique.

2.4.1.3. Obésité abdominale

L'obésité abdominale, communément associée à l'accumulation de tissu adipeux viscéral, soit celui tapissant les organes internes, diffère sur le plan physiologique de l'obésité générale qui est caractérisée principalement par l'accumulation de tissu adipeux sous-cutané réparti à travers le corps (Mittal, 2019). Les cellules adipeuses abdominales sont métaboliquement plus actives dans la production d'hormones pouvant affecter la santé et leur emplacement près de la veine porte pourrait accentuer leurs effets (Calle *et al.*, 2004; Klein, 2004).

La distribution de ces deux types de tissus adipeux varie en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnicité, entre autres (Staiano *et al.*, 2012). Différents indicateurs ont été utilisés pour décrire une obésité centrale ou abdominale, notamment la circonférence de taille, le ratio taille-hanche (*waist-hip ratio*) ou le ratio circonférence de taille-grandeur (*waist-to-height ratio*). Comparés à l'IMC qui ne permet pas cette distinction, ces indicateurs reflètent habituellement mieux le dépôt de graisse viscérale au niveau de la région centrale du corps ou de l'abdomen et sont fortement corrélés à la graisse viscérale nuisible (Fox *et al.*, 2007).

L'obésité abdominale est aussi plus fortement associée aux facteurs de risque cardiométaboliques et au risque de maladies chroniques que l'obésité globale (Ashwell *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2005). De manière générale, une obésité centrale, ou l'augmentation de graisse viscérale à l'âge adulte, a été associée à un risque accru de cancer de la prostate avancé, quoique les résultats varient souvent entre les études et les indicateurs utilisés (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018).

La circonférence de la taille, utilisée pour refléter l'obésité abdominale, a été fréquemment mise en lien avec l'incidence du cancer de la prostate. Les résultats obtenus documentent souvent une absence d'association, ou encore une relation inverse, avec le cancer de la prostate en général (Guerrios-Rivera *et al.*, 2017; Moller *et al.*, 2016). Par exemple, l'étude EPICAP a trouvé un RC du cancer de la prostate de 1,20 (IC 95% 0,92 – 1,56) chez les hommes avec une circonférence de taille >102 cm au moment de l'entrevue et l'étude de cohorte *Malmö Diet and Cancer* a calculé un hazard ratio (HR) de 1,00 (IC 95% 0,75 – 1,34) associé au 5^e quintile de la circonférence de taille (Lavalette *et al.*, 2018; Wallstrom *et al.*, 2009).

En ce qui concerne l'association entre la circonférence de taille et le risque de cancer de la prostate avancé, la plupart des études ont rapporté des associations positives, quoique pas toujours statistiquement significatives (Gong *et al.*, 2006; Martin *et al.*, 2009; Perez-Cornago *et al.*, 2017; Pischon *et al.*, 2008; Wallstrom *et al.*, 2009). La méta-analyse du *World Cancer Research Fund* examinant l'effet dose-réponse a rapporté un RR de 1,12 (IC 95% 1,04 – 1,21) pour le cancer de la prostate avancé, pour chaque 10 cm supplémentaire de tour de taille. À la lumière des plus récentes études et de cette méta-analyse, le *World Cancer Research Fund* a conclu que l'obésité, notamment lorsque mesurée par la circonférence de taille, est une cause probable des cancers de la prostate avancés, mais il ne peut statuer pour les cancers non-avancés (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018).

Il a été proposé que la circonférence de la taille, lorsque combinée à l'IMC, permettrait de mieux capturer la relation entre la distribution de graisse corporelle et le

risque de cancer de la prostate. En effet, dans les études de Boehm *et al.* (Boehm *et al.*, 2015a) et Lavalette *et al.* (Lavalette *et al.*, 2018), une association positive avec une circonférence de taille élevée (> 102 cm) a été observée après stratification par catégorie d'IMC. Le rapport de cotes était, pour les cancers avancés, de 1,77 (IC 95% 1,11 – 2,82) chez les hommes dans la catégorie d'IMC ≥ 30 kg/m² et de 3,77 (IC 95% 1,32 – 10,72) chez ceux dans la catégorie d'IMC ≥ 25 kg/m², dans ces études, respectivement.

Le ratio taille-hanches a aussi été étudié en lien avec le cancer de la prostate, souvent dans les mêmes études qui se sont penchées sur la circonférence de taille. Les résultats sont divergents et se situent de part et d'autre de la valeur nulle, avec des études qui montrent un risque diminué de cancer de la prostate associé à un ratio taille-hanches > 1,0 (OR = 0,95, IC 95% 0,79 – 1,14) (Boehm *et al.*, 2015a; Dimitropoulou *et al.*, 2011), une absence d'association (RR = 0,98, IC 95% 0,73 – 1,32) (Martin *et al.*, 2009) ou encore un risque accru (OR = 1,13, IC 95% 0,81 – 1,57) (Lavalette *et al.*, 2018). Lorsque les études ont regardé l'association avec les cancers plus avancés spécifiquement, les risques relatifs étaient habituellement plus élevés (Boehm *et al.*, 2015a; Dimitropoulou *et al.*, 2011; Lavalette *et al.*, 2018). Une méta-analyse récente du *World Cancer Research Fund* a étudié l'effet dose-réponse par augmentation de 0,1 unité de ratio taille-hanches, pour les cancers avancés. Sur la base de quelques études, le risque relatif calculé était de 1,15 (IC 95% 1,03 – 1,28), menant à la conclusion que l'augmentation du ratio taille-hanches est une cause probable des cancers de la prostate avancés (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018).

D'autres indicateurs d'obésité ont par ailleurs été utilisés dans des études épidémiologiques, tels que le ratio circonférence de taille-grandeur (*waist-to-height*) et le ABSI (*body shape index*). Harding *et al.* ont en effet comparé différents indicateurs d'obésité en lien avec plusieurs cancers, dont le cancer de la prostate. Pour chaque augmentation d'un écart-type du ratio circonférence de taille-grandeur ou d'ABSI, ils ont observé des *hazard ratios* de 0,95 (IC 95% 0,92 – 0,99) et de 0,96 (IC 95% 0,92 – 1,00), respectivement (Harding *et al.*, 2015). Il est à noter que ces indicateurs n'ont pas été validés dans des populations

diverses et qu'ils ont été utilisés principalement dans des études de validation et d'évaluation comparative (Krakauer *et al.*, 2012; Petursson *et al.*, 2011), ou encore en lien avec la mortalité (Dhana *et al.*, 2016) et les maladies cardiovasculaires (Ashwell *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2018a).

Il existe trois mécanismes fréquemment proposés pour expliquer une association positive entre l'obésité à l'âge adulte et le cancer de la prostate agressive. Le premier est que l'obésité influence les niveaux de plusieurs hormones et facteurs de croissance (De Pergola *et al.*, 2013; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). Les niveaux d'insuline et de leptine étant plus élevés chez les personnes présentant un IMC élevé, ces hormones pourraient promouvoir la croissance de cellules cancéreuses. De plus, comme la résistance à l'insuline est accrue, particulièrement lors d'adiposité abdominale, le pancréas compense en augmentant la production d'insuline. Ce mécanisme augmenterait le risque de plusieurs autres formes de cancer.

Ensuite, les hormones sexuelles jouent aussi probablement un rôle dans l'association probable entre le cancer de la prostate et l'obésité (Allott *et al.*, 2013; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). Chez les hommes, l'obésité est reliée à une baisse du niveau de la testostérone sérique lequel, à son tour, pourrait être associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate avancé. Une baisse de testostérone affecte l'épithélium de la prostate et donc faciliterait la croissance de tumeurs plus agressives (Platz *et al.*, 2005).

Un troisième mécanisme biologique passe par l'association entre l'obésité et l'inflammation chronique. Les tissus adipeux des personnes ayant un IMC élevé sont caractérisés par la présence de macrophages, qui sont une source importante d'inflammation. Lorsque comparés aux personnes minces, les individus considérés comme étant obèses ont des concentrations élevées de TNF- α (facteur de nécrose tumorale), d'interleukine (IL)-6 et de protéine C réactive (CRP), qui jouent tous un rôle important dans les réactions inflammatoires et peuvent promouvoir le développement du cancer (Allott *et al.*, 2013; Calle *et al.*, 2004).

L'obésité abdominale est aussi considérée comme un facteur clé dans la définition du syndrome métabolique, qui a été associé au cancer de la prostate avancé (De Nunzio *et al.*, 2011). En outre, le régime alimentaire, des facteurs liés au mode de vie telle que l'inactivité physique, les hormones endogènes, les interactions entre la génétique et l'environnement sont tous susceptibles de jouer un rôle dans l'interrelation complexe entre l'obésité et le cancer de la prostate (Nemesure *et al.*, 2012).

2.4.1.4. Obésité durant la jeunesse

Afin de tenir compte de la période où l'obésité était présente, plusieurs études se sont intéressées à l'obésité en jeune âge et le risque subséquent de cancer de la prostate. Il est à noter que l'âge associé au terme « jeunesse » ne référerait pas toujours à la même période selon les études, mais désignait la plupart du temps la fin de l'adolescence ou le début de la vie adulte. Une mesure simple de l'obésité au début de l'âge adulte n'est probablement pas aussi révélatrice que des trajectoires de poids décrivant des changements complexes, mais il s'agit tout de même d'un indicateur qui a été souvent utilisé. Dans la cohorte *Health Professionals Follow-up Study*, avoir un IMC élevé à l'âge de 21 ans était associé à une diminution du risque de cancer de la prostate en général (RR = 0,89, IC 95% 0,80-0,98). Cette association inverse était encore plus forte pour les cancers fatals (RR = 0,73, IC 95% 0,55-0,98) et les cancers avancés (RR = 0,69, IC 95% 0,53-0,89). Lorsque les chercheurs ajustaient pour la silhouette du sujet durant l'enfance, ces associations étaient diminuées, suggérant que la puberté serait une période critique d'exposition à l'obésité en ce qui a trait au cancer de la prostate (Moller *et al.*, 2016). Plusieurs autres études ont trouvé des résultats similaires, suggérant une relation inverse, quel que soit le degré d'agressivité du cancer (Barba *et al.*, 2008; Giovannucci *et al.*, 1997; Robinson *et al.*, 2005), et rassurant que ces résultats n'étaient pas uniquement dus à des biais de détection. Une autre étude a observé que l'âge au diagnostic semblait être un modificateur d'effet (Genkinger *et al.*, 2020). L'obésité à 18-21 ans était inversement associée au diagnostic de cancer de la prostate avant 60 ans (RR = 0,65, IC 95% = 0,39-1,08), mais n'était pas associée au cancer

diagnostiqué après cet âge (RR = 0,97, IC 95% 0,84-1,11). D'autres études n'ont rapporté aucune association avec l'obésité durant la jeunesse (Aarestrup *et al.*, 2014; Hsing *et al.*, 2000).

Il existe très peu d'études s'intéressant à l'association entre l'obésité abdominale durant la jeunesse, mesurée par la circonférence de la taille ou le ratio taille-hanches, et le cancer de la prostate. La plupart des individus ne peuvent en effet auto-rapporter de mémoire la circonférence de la taille au moment présent ou encore au début de l'âge adulte, et des mesures physiques antérieures sont rarement disponibles, expliquant la rareté de ces études. Une étude cas-témoins a rapporté un risque accru de cancer de la prostate pour ceux dont la circonférence de taille rapportée à 21 ans était supérieure à 86 cm (OR = 1,20, IC 95% 0,95-1,53) (Giles *et al.*, 2003). Quelques autres études s'intéressant à l'obésité non-mesurée par l'IMC ont utilisé, par exemple, des pictogrammes de silhouettes ou la taille des pantalons. Par exemple, une taille de pantalon plus grande ou égale à 38, entre 20 ans et 29 ans, était inversement associée au risque de cancer de la prostate avancé (OR = 0,66, IC 95% 0,36-1,22) (Robinson *et al.*, 2005). L'utilisation de l'échelle de silhouettes de Stunkard (Stunkard *et al.*, 1983) pour représenter la corpulence à l'âge de 30 ans ou moins a fourni des résultats similaires (Aladwani *et al.*, 2020b; Moller *et al.*, 2016; Robinson *et al.*, 2005).

Les mécanismes suggérés pour expliquer des associations observées avec l'obésité avant ou durant la puberté sont complexes. Selon les trajectoires, si le gain de poids est rapide ou constant, différents facteurs associés à l'obésité générale semblent être en concurrence (Giovannucci, 2020). Le risque de cancer semble être plus élevé chez les hommes avec un IMC faible, mais une obésité abdominale plus élevée. Ce modèle peut être associé à des niveaux relativement élevés de facteurs associés à la résistance à l'insuline et aux anomalies métaboliques connexes (tissu adipeux viscéral), tout en évitant l'effet « protecteur » associé à l'obésité générale (tissu adipeux sous-cutané) (Giovannucci, 2020). Les raisons expliquant les différences de risque liées à l'âge ne sont pas claires, mais pourraient être liées à l'évolution des profils hormonaux. Les fluctuations de taux d'hormones induites par le poids corporel sont des facteurs de risque qui peuvent

possiblement influencer le développement de tumeurs sensibles aux hormones, comme celles de la prostate (Moller *et al.*, 2013). Les hormones principalement suspectées sont les hormones sexuelles, l'insuline, les adipokines et l'IGF-1 (*insuline-like growth factor-1*) (Allott *et al.*, 2013; Freedland *et al.*, 2007). La période la plus critique serait probablement avant ou durant la puberté (Moller *et al.*, 2013; Sakr *et al.*, 1993). Une association inverse entre l'obésité en jeune âge et le risque de cancer de la prostate peut aussi refléter, en partie, un biais de détection lors de tests à l'âge adulte, car l'obésité en jeune âge a tendance à perdurer avec les années.

2.4.1.5. Changement de poids

Les problèmes associés à ne considérer l'obésité qu'à un seul moment durant la vie peuvent être palliés en s'intéressant aux changements de poids durant la vie entière. L'utilisation de trajectoires permet de prendre en considération ces changements, ou non, dans le poids corporel. Cette méthodologie sera décrite plus en détail ultérieurement, notamment dans l'Article 2, mais brièvement, il s'agit de sélectionner le modèle qui permet d'identifier des agrégats de personnes partageant des trajectoires de poids relativement homogènes. Les critères permettant la sélection sont préétablis et incluent, notamment, la qualité de l'ajustement, la parcimonie et l'interprétabilité des résultats.

Les études s'intéressant au lien entre les trajectoires de poids et le cancer de la prostate sont relativement rares et assez récentes. Une des premières études sur le sujet, provenant de la cohorte *Health Professionals Follow-up Study*, a identifié cinq trajectoires distinctes, sur la base de silhouettes rapportées, entre l'âge de 5 et 60 ans. En comparant avec le groupe contrôle constitué d'hommes étant demeurés minces tout au long de leur vie, les hommes avec des silhouettes plus fortes toute leur vie avaient un risque réduit de cancer de la prostate avancé (HR = 0,67, IC 95% 0,47 – 0,95). Ceux ayant eu un gain de poids important n'avaient pas de réduction de risque (HR = 0,97, IC 95% 0,78 – 1,21) (Song *et al.*, 2016c). D'autres études ont montré des résultats concordants, c'est-à-dire une absence

d'association ou un risque réduit de cancer de la prostate général ou avancé, pour la plupart des trajectoires où un gain de poids était constaté, avec un HR de 0,79 (IC 95% 0,67 – 0,93) de l'incidence du cancer de la prostate pour les personnes de la trajectoire de poids « embonpoint vers obésité » (Kelly *et al.*, 2017; Kelly *et al.*, 2019). Une étude française a rapporté des résultats différents pour les trajectoires représentant une obésité croissant avec les années, ayant constaté une augmentation du risque de cancer agressif (OR=2,16, IC 95% 1,00 – 4,66) (Lavalette *et al.*, 2020). Finalement, une étude de cohorte basée sur les registres hospitaliers a aussi trouvé une augmentation de risque de cancer pour les trajectoires « poids normal/obésité » (HR = 1,76, IC 95% 1,25 – 2,48) et « obésité/gain de poids » (HR = 3,72, IC 95% 1,60 – 8,66) (Wang *et al.*, 2018b). La plupart des trajectoires dans ces études ont été estimées à partir de l'IMC ou de pictogrammes de silhouettes, et certaines de ces études ont vérifié s'il y avait modification d'effet par le tabagisme. Les trajectoires étaient plus fortement associées avec le risque de cancer de la prostate chez ceux n'ayant jamais fumé que chez les fumeurs ou ex-fumeurs (Kelly *et al.*, 2019; Lavalette *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2016c). Les mécanismes biologiques expliquant cette modification d'effet entre le tabagisme, l'obésité et le cancer de la prostate sont mal compris. La nicotine présente dans la fumée du tabac augmente la dépense énergétique et supprime l'appétit (Hofstetter *et al.*, 1986). Les personnes qui fument légèrement ont tendance à être plus minces, tandis que ceux qui fument le plus sont plus souvent associés à l'obésité. La cessation du tabagisme entraîne souvent un gain de poids (Chiolero *et al.*, 2008). Cette relation entre le tabac, l'obésité et les conséquences sur le métabolisme, aurait une influence directe sur les médiateurs de certains cancers, incluant le cancer de la prostate (Kelly *et al.*, 2019; Song *et al.*, 2016a).

2.4.2. Activité physique

Plusieurs études se sont intéressées au lien entre l'activité physique et le cancer de la prostate. Les mécanismes potentiels sous-jacents à un rôle de l'activité physique sont assez similaires à ceux expliquant le rôle de l'obésité. Il s'agit principalement de voies étiologiques

expliquées par l'action de certaines hormones et facteurs de croissance, comme l'insuline, la protéine IGF-1, la leptine, la vitamine D et la testostérone (Leitzmann, 2011).

Comme c'est le cas avec les autres facteurs de risque mentionnés précédemment, les résultats diffèrent parfois selon qu'il s'agisse de cancers plus ou moins agressifs. Une revue de 39 études sur le sujet a suggéré une réduction de 9% du risque de cancer de la prostate en comparant les personnes très actives aux personnes qui le sont le moins (Leitzmann, 2011). Lorsque les études ont été capables de discriminer l'activité physique récréative de celle du cadre professionnel, la réduction était encore plus prononcée pour ce dernier (Clarke *et al.*, 2000; Krishnadasan *et al.*, 2008). Les études ayant observé les associations inverses les plus fortes sont celles ayant considéré l'intensité de l'activité physique (Friedenreich *et al.*, 2004; Giovannucci *et al.*, 2005) et celles s'intéressant aux cancers agressifs ou avancés (Leitzmann, 2011). Cependant, les quelques études s'étant intéressées au moment de l'exposition n'ont pas trouvé d'association différente avec un plus haut niveau d'activité physique durant la jeunesse en lien avec le cancer à l'âge adulte (Giovannucci *et al.*, 2005).

2.4.3. Tabagisme

Le tabagisme est lié à une multitude de cancers, notamment ceux du poumon, de la gorge et de la bouche. Un rapport du *U.S. Surgeon General* de 2014 a conclu qu'il existe des preuves « suggestives » que le tabagisme augmente le risque de développer un cancer de la prostate et d'en décéder (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). En ce qui concerne l'incidence du cancer de la prostate, la force de l'association avec le tabagisme pourrait être liée à la période d'exposition. Dans une vaste étude de cohorte prospective, le nombre de cigarettes fumées dix ans avant le diagnostic de cancer était positivement associé au risque de cancer fatal de la prostate, alors que le nombre total de cigarettes au cours de la vie ne l'était pas (Giovannucci *et al.*, 1999). Le fait que les fumeurs sont souvent moins enclins au dépistage, ou que le tabagisme pourrait influencer la réponse à certains traitements, sont des mécanismes évoqués pour expliquer cette association (Byrne *et al.*,

2010; Joshu *et al.*, 2011). Les mécanismes biologiques proposés expliquant ces liens sont la promotion des tumeurs par les carcinogènes contenus dans la fumée du tabac, les changements du niveau de testostérone et les effets induits ou épigénétiques de la nicotine (Kenfield *et al.*, 2011).

2.4.4. Consommation d'alcool

Plusieurs études et méta-analyses ont été menées afin d'étudier l'association entre la consommation d'alcool et le cancer de la prostate, suggérant souvent une absence d'association (Bagnardi *et al.*, 2015; IARC, 2012; Zuccolo *et al.*, 2008). Cependant, des études plus récentes, prenant en compte les erreurs de classification potentiellement engendrées par la présence d'anciens consommateurs et de buveurs occasionnels, ont montré des résultats différents (Möller *et al.*, 2013; Watters *et al.*, 2010). Dans le cadre d'une méta-analyse et revue systématique, une augmentation du risque de cancer de la prostate faible, mais avec un effet dose-réponse clair, a été observée (Zhao *et al.*, 2016). Une étude réalisée sur des hommes montréalais dans l'étude PROtEuS a suggéré que des niveaux élevés de consommation d'alcool au cours de la vie, en particulier la consommation de bière (> 63 consommations-années), augmenteraient le risque de cancer de type agressif (Demoury *et al.*, 2016). Les mécanismes expliquant cette augmentation du risque de cancer ne sont pas encore clairs, mais pourraient impliquer l'effet génotoxique de l'acétaldéhyde ou encore l'augmentation de la concentration d'estrogènes (Baan *et al.*, 2007; Zhao *et al.*, 2016).

2.4.5. Alimentation

L'alimentation joue possiblement aussi un rôle dans la carcinogenèse du cancer de la prostate. De nombreuses études ont examiné le rôle de nutriments, aliments et profils alimentaires selon leur niveau de transformation.

Les aliments à forte teneur en calcium, dont font partie les produits laitiers, ont été associés positivement au cancer de la prostate dans certaines études (Huncharek *et al.*, 2008; Sargsyan *et al.*, 2021). Le *World Cancer Research Fund* a conclu à un niveau de preuves limité d'une association, compte tenu du manque de consensus entre les résultats d'études épidémiologiques (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018).

Les vitamines ont aussi été étudiées abondamment en lien avec le risque de cancer de la prostate. La vitamine D, mise en évidence par sa relation avec le calcium, pourrait jouer un rôle dans la prolifération cellulaire de la prostate (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). Malgré la plausibilité des mécanismes, la plupart des études sur le sujet ont obtenu des résultats variés, suggérant un effet protecteur, un effet néfaste, ou encore un effet dose-réponse en forme de U (Pernar *et al.*, 2018). La vitamine C est un pro-oxydant mais, dans sa forme réduite (acide ascorbique), est un antioxydant et capteur de radicaux libres. Cette relation complexe pourrait expliquer en partie pourquoi une méta-analyse a suggéré un effet protecteur de la vitamine C sous forme alimentaire sur le risque de cancer de la prostate (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018), tandis que des études de cohorte n'ont montré aucune association entre les suppléments de vitamine C et le risque de cancer de la prostate (Roswall *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2014). Les études portant sur d'autres types de vitamines n'ont pas généré, dans leur ensemble, des résultats concluants (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018).

La tomate et les produits à base de tomates (sauce tomate, ketchup, sauce à pizza, salsa) contiennent du lycopène, un antioxydant qui a souvent été étudié en lien avec le cancer de la prostate. Les études épidémiologiques ont plus souvent examiné la consommation de tomates et plusieurs ont montré une diminution du risque de cancer de la prostate, surtout les cancers plus agressifs (Key *et al.*, 2015; Pernar *et al.*, 2018). En plus d'empêcher le stress oxydatif grâce à son effet antioxydant, le lycopène présent dans la tomate pourrait être en mesure d'interrompre le cycle de certaines lignées de cellules du

cancer de la prostate et de diminuer la signalisation du facteur de croissance 1 (IGF-1) (Pernar *et al.*, 2018). Par contre, il n'existe pas encore de consensus suffisant au sein de l'Institut américain de la recherche sur le cancer et du *World Cancer Research Fund* pour qualifier ces preuves au-delà du statut de preuves limitées (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018).

La consommation de viande rouge très cuite ou brûlée entraîne une augmentation de l'ingestion de produits potentiellement cancérigènes comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les amines hétérocycliques. Ces composés cancérogènes, lorsqu'ingérés, pourraient induire des dommages à l'ADN et contribuer à la carcinogenèse de la prostate (Mandair *et al.*, 2014). Les preuves épidémiologiques ne sont toutefois pas suffisamment concluantes pour statuer sur le rôle de la consommation de viande rouge dans le risque du cancer de la prostate (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018).

La consommation de gras, animal ou végétal, a parfois été associée à la progression du cancer de la prostate (Mandair *et al.*, 2014). Le *World Cancer Research Fund* a conclu que les preuves d'association entre la consommation de gras saturés, d'acides gras mono-insaturés et d'acides gras polyinsaturés et le risque de cancer de la prostate étaient limitées et non concluantes (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018).

Des approches ciblant certains aspects de l'alimentation ont aussi été utilisées en lien avec le cancer de la prostate, en particulier les profils alimentaires et le degré de transformation des aliments. Les profils alimentaires sont caractérisés à partir d'une analyse en composantes principales, regroupant ainsi des hommes ayant un type d'alimentation semblable. Une telle analyse fut effectuée à partir du groupe témoins de l'étude PROtEuS, permettant en premier lieu d'identifier les profils alimentaires les plus courants et ensuite d'estimer les associations entre les profils alimentaires et le risque de cancer de la prostate (Trudeau *et al.*, 2020a; Trudeau *et al.*, 2019). Le profil alimentaire « Santé » était associé à une diminution du risque de cancer de la prostate, tandis que le profil « Occidental salé et

alcool », qui est riche en viande, n'était pas associé à une augmentation du risque du cancer de la prostate (Trudeau *et al.*, 2020a). D'autres études ont présenté des résultats pointant dans la même direction, où certains profils riches en légumes, fruits, nouilles, pommes de terre, soya, champignons et algues, au Japon, et un profil alimentaire du Sud, riche en haricots, riz, maïs, patates douces et okra, aux États-Unis étaient associés à une diminution non statistiquement significative du risque de cancer de la prostate (Shin *et al.*, 2018; Tseng *et al.*, 2004). Le profil alimentaire méditerranéen a aussi été associé à une diminution du risque du cancer de la prostate (Castello *et al.*, 2018). Finalement, le profil alimentaire occidental, dans la cohorte japonaise, a été associé à une augmentation du risque de ce cancer (Shin *et al.*, 2018). Le profil alimentaire occidental, riche en charcuteries, viandes rouges, céréales raffinées, jus, boissons gazeuses, etc. a d'ailleurs été associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate dans plusieurs autres études cas-témoins (Ambrosini *et al.*, 2008; De Stefani *et al.*, 2010; Jalilpiran *et al.*, 2018; Niclis *et al.*, 2015; Rosato *et al.*, 2014; Walker *et al.*, 2005).

Un système de classification des aliments en fonction de leur niveau de transformation (NOVA) a été développé au Brésil (Monteiro *et al.*, 2016; Monteiro *et al.*, 2019). Brièvement, cet outil classe les aliments en quatre groupes, soit les aliments peu ou pas transformés, les ingrédients culinaires transformés (tels le sucre, le sel, les huiles, etc.), les aliments transformés (le fromage, les fruits dans le sirop, la bière, le vin, etc.) et les produits ultra-transformés et les boissons (céréales déjeuners, crème glacée, pizza, plats préparés, etc.)(Monteiro *et al.*, 2016; Monteiro *et al.*, 2019). L'association entre la consommation d'aliments ultra-transformés et le cancer de la prostate a été évaluée dans quelques études; une n'a détecté aucune association (Fiolet *et al.*, 2018) et une autre, basée sur l'étude PROtEuS, a suggéré une augmentation du risque de cancer de la prostate chez ceux du 4^e quartile de consommation d'aliments transformés, mais pas pour les aliments ultra-transformés (Trudeau *et al.*, 2020b).

2.4.6. Autres facteurs

Malgré le manque d'évidences claires jusqu'à maintenant, plusieurs autres facteurs pourraient aussi jouer un rôle dans le développement du cancer de la prostate ou représenter des marqueurs de risque : les activités sexuelles et les infections transmises sexuellement, le statut socio-économique, le niveau d'éducation, l'état matrimonial, la vasectomie, la calvitie, l'inflammation chronique, certaines expositions professionnelles et environnementales (pesticides/herbicides, cadmium, émissions de moteurs, hydrocarbures aromatiques polycycliques, travail de nuit, travail de pompier, etc.) et certains phénomènes biologiques (enzymes du métabolisme des hormones, facteurs de croissance, hormones stéroïdes sexuelles, etc.) (Tangen *et al.*, 2017).

2.5. Évaluation des expositions d'intérêt

2.5.1. Facteurs anthropométriques

2.5.1.1. Poids et taille

Le poids et la taille auto-rapportés par les sujets sont largement utilisés dans les études épidémiologiques. Ceci a l'avantage d'être économique, rapide et l'information peut être recueillie chez un grand nombre de personnes.

La plupart des études de validation comparant le poids actuel auto-rapporté avec celui mesuré ont observé des coefficients de corrélation élevés entre les deux valeurs (Connor Gorber *et al.*, 2007; Okamoto *et al.*, 2017; Poston *et al.*, 2014). Pour la taille, la différence moyenne entre les variables rapportées et mesurées variait entre 0,5 cm et 2,3 cm chez les hommes (Alvarez-Torices *et al.*, 1993; Connor Gorber *et al.*, 2007; Kuczmarski *et al.*, 2001). On observe par ailleurs une tendance assez forte dans la plupart de ces études de validation du poids et de la taille : lorsqu'on observe une différence entre les mesures rapportées et mesurées, il s'agit souvent d'une légère sous-estimation du poids

(particulièrement chez les femmes) et d'une surestimation de la taille (particulièrement chez les hommes), entraînant une sous-estimation de l'IMC qui en est dérivé (Connor Gorber *et al.*, 2007; Pasalich *et al.*, 2014). On remarque aussi dans certaines études une tendance selon laquelle cette différence est plus marquée dans certains groupes de personnes, notamment les personnes âgées (Gunnell *et al.*, 2000; Kuczmarski *et al.*, 2001). Ces différences entre les mesures ne sont pas considérées comme problématiques lorsque les analyses concernent des populations, mais il faut être plus prudent lorsqu'on se fie aux mesures autorapportées pour estimer le risque individuel (Dahl *et al.*, 2013; Dekkers *et al.*, 2008; Pasalich *et al.*, 2014). Outre le biais de rappel, le biais de désirabilité sociale peut altérer la qualité des réponses.

Les mesures autorapportées du poids dans le passé sont, elles aussi, fiables. Certaines études ont montré que le rappel du poids au cours de la vie n'est que très peu affecté par le passage des années (Gunnell *et al.*, 2000; Must *et al.*, 1993; Stevens *et al.*, 1990). Cependant, les différences entre mesures rapportées et mesurées tendent à augmenter lorsque les souvenirs sont plus lointains (Olivarius *et al.*, 1997).

2.5.1.2. Obésité générale

Une définition simple du surpoids ou de l'obésité est de statuer qu'un individu a trop de graisse corporelle au point où ceci représente un risque pour sa santé (World Health Organization, 2000). Cependant, il s'agit d'un concept qui ne possède pas de définition opérationnelle parfaite. Il existe plusieurs façons d'établir la présence ou l'absence d'obésité chez des sujets d'étude, la plus fréquente étant d'utiliser l'indice de masse corporelle. Ce ratio du poids sur la taille au carré est un indicateur de l'ensemble de la masse tissulaire (graisse, muscles, os) et prend en compte le fait qu'une grande personne a plus de tissu qu'une plus petite et donc tend à peser davantage. Comme cet indice n'évalue pas directement le gras corporel, il est possible qu'un IMC élevé ne soit pas indicatif d'obésité, comme c'est souvent le cas chez les athlètes. Plusieurs études ont montré que l'IMC est généralement fortement corrélé avec la véritable mesure de gras corporel (Gallagher *et al.*,

1996; Gillum *et al.*, 2005) et a l'avantage d'être facilement mesurable, d'où la fréquente utilisation dans les études épidémiologiques. L'IMC est fréquemment catégorisé selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé, tel qu'évoqué plus tôt.

Il est souvent d'intérêt, comme ici, de s'intéresser à l'obésité générale à différentes périodes de la vie. Comme le rappel du poids plus tôt dans la vie, qui est utilisé pour dériver l'IMC, peut être affecté par le temps écoulé, il est utile de considérer des manières alternatives pour rapporter la corpulence à différents âges. Une échelle de silhouettes corporelles, telle que celle développée par Stunkard et Sorensen (Sorensen *et al.*, 1983; Stunkard *et al.*, 1983), peut servir d'aide visuelle. Cette échelle dépeint neuf degrés de corpulence de façon ordonnée, allant de très maigre à obèse, tant chez les hommes que chez les femmes (Figures 2-6 et 2-7). Ces silhouettes ont été utilisées dans de nombreuses études observationnelles (Er *et al.*, 2014; Moller *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2015), incluant dans le cadre de la *Health Professional Follow-up Study*, afin d'évaluer le rôle de l'obésité dans l'incidence du cancer de la prostate (Moller *et al.*, 2013). L'utilisation de ces silhouettes a été validée dans différents contextes : la corpulence actuelle de sujets, celle de sujets dans le passé, ainsi que la corpulence, à différents âges, de membres de la famille de sujets (Bulik *et al.*, 2001; Lonnebotn *et al.*, 2018; Mueller *et al.*, 1985; Must *et al.*, 1993; Sorensen *et al.*, 1983). Les coefficients de corrélation de Pearson entre le poids mesuré, l'IMC et les silhouettes rapportées étaient relativement élevés (entre 0,60 et 0,92 selon les études). Ces corrélations, assorties de sensibilités raisonnables et de bonnes spécificités, indiquent que cette échelle de silhouettes représente un outil valide et utile pour décrire la corpulence de sujets et de leurs parents à différents moments de la vie et pour identifier la présence d'obésité. Dans le premier Article de cette thèse, la correspondance entre chaque silhouette et l'IMC rapporté par les hommes participant à l'étude PROtEuS, a été établie (Vallières *et al.*, 2020).

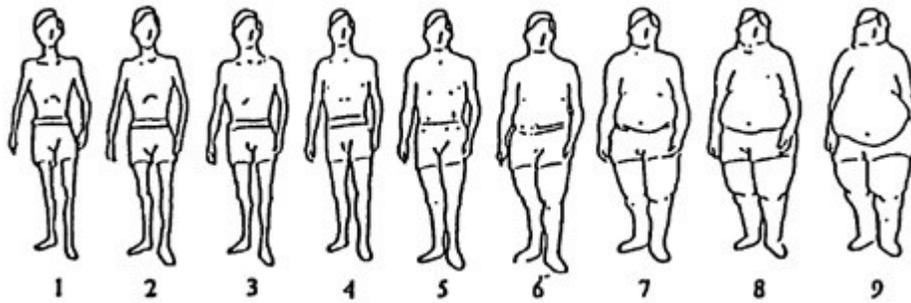


Figure 2-6 Échelle de silhouettes, tel que proposé par Stunkard, Sorensen *et al*, 1983, pour les hommes

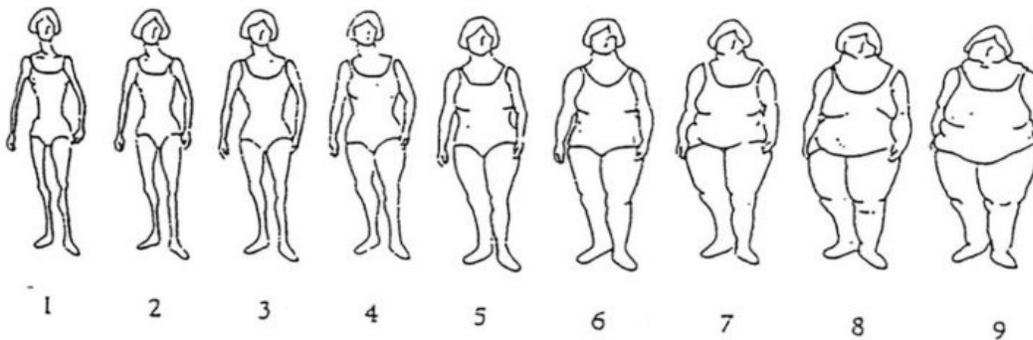


Figure 2-7 Échelle de silhouettes, tel que proposé par Stunkard, Sorensen *et al*, 1983, pour les femmes

2.5.1.3. Obésité abdominale

Tel que mentionné précédemment, dans plusieurs situations, il est important de considérer la répartition de la graisse corporelle pour évaluer le risque de certaines maladies, plutôt que de considérer la graisse totale, car les cellules adipeuses abdominales sont métaboliquement plus actives que les autres.

On utilise souvent la circonférence de la taille ou le ratio des circonférences de la taille et des hanches (*waist-hip ratio*) comme mesures de l'obésité abdominale. La principale difficulté dans ces mesures est qu'un protocole strict doit être suivi afin de s'assurer de mesurer les bons emplacements sur le corps. Des études de validation ont montré que la circonférence de la taille est rarement connue par les sujets et que l'automesure tend vers

une sous-estimation (Lim *et al.*, 2012; Okamoto *et al.*, 2017; Spencer *et al.*, 2004). La circonférence de la taille et le ratio taille-hanches demeurent tout de même de bons indicateurs de la répartition des graisses (Chan, 2003; Ketel *et al.*, 2007) et de bons prédicteurs de la mortalité, des maladies cardiovasculaires et du syndrome métabolique (Blanc-Lapierre *et al.*, 2015; Dalton *et al.*, 2003; De Koning *et al.*, 2007; Jacobs *et al.*, 2010). L'automesure de la circonférence de la taille et des hanches peut être améliorée lorsqu'elle est effectuée avec l'aide d'une autre personne ou lorsqu'elle est mesurée par un intervieweur adhérant à un protocole prédéfini (Guerra *et al.*, 2012; Kushi *et al.*, 1988).

Le ratio de la circonférence de la taille et de la grandeur (*waist-to-height ratio*) a aussi été utilisé dans certaines études. Il s'agit d'un indicateur de l'obésité comparable à l'IMC, car la grandeur est prise en compte, mais décrivant plutôt l'obésité abdominale. Cet indicateur n'a pas été utilisé en lien avec le cancer de la prostate, mais quelques études ont suggéré qu'il prédit mieux que l'IMC le risque cardiométabolique (Ashwell *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2018a).

La mesure de la circonférence de la taille en combinaison avec l'IMC pourrait être une meilleure façon de prédire le risque à la santé relié à l'obésité (Zhang *et al.*, 2015). C'est d'ailleurs ce qui a été observé dans la population montréalaise, où une obésité abdominale, lorsqu'ajustée pour l'IMC, était associée à un risque accru de cancer de la prostate agressif (Boehm *et al.*, 2015b).

En raison de la forte corrélation entre la circonférence de la taille et l'IMC, des problèmes de colinéarité peuvent survenir lorsqu'on veut incorporer ces variables conjointement dans un modèle statistique. Des indices ont été développés en combinant plusieurs variables, comme celui proposé par Krakauer *et al.* Cet indice, nommé A Body Shape Index (ABSI), combine la circonférence de taille, le poids et la taille, tout en étant presque indépendant du poids et de la taille (Krakauer *et al.*, 2012). L'index ABSI performait mieux comme prédicteur de mortalité, lorsque comparé à la circonférence de la taille ou l'IMC, dans la cohorte *National Health and Nutrition Examination Survey IV* (NHANES IV) (Krakauer *et al.*, 2012). Il semble aussi être un bon indicateur pour estimer le risque de

maladies cardiovasculaires (Mameli *et al.*, 2018; Song *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2018a).

L'indice ABSI est calculé à l'aide de la formule qui suit :

$$ABSI = \frac{\text{circonférence taille}}{IMC^{2/3} \times \text{hauteur}^{1/2}}$$

Une valeur d'ABSI élevée signifie que la circonférence de la taille est plus élevée qu'attendu, pour un poids et une hauteur donnés. Cet indice décrit donc une masse adipeuse plus concentrée autour de l'abdomen.

Les alternatives à l'utilisation de la circonférence de la taille pour mesurer l'obésité abdominale demeurent rares dans la littérature. La taille des vêtements, principalement la taille des pantalons, a été utilisée dans quelques études épidémiologiques où la mesure directe n'était pas possible. Les études ayant étudié la relation entre la taille des pantalons et la circonférence de la taille chez les hommes ont trouvé de bonnes corrélations (entre 0,64 et 0,87), autant pour les mesures autorapportées (Battram *et al.*, 2011; Hughes *et al.*, 2009; Moy *et al.*, 2018) que celles mesurées professionnellement (Han *et al.*, 2005). Cependant, ces études étaient souvent basées sur un petit nombre de sujets. Une difficulté liée à cette méthode de mesure relève de la grande variabilité qui existe entre les tailles de vêtements des manufacturiers. Même si la taille des pantalons devrait théoriquement correspondre à la circonférence de la taille, il existe une grande variabilité entre les marques de vêtements et même les époques (Kinley, 2003). Il existe aussi une variabilité au niveau personnel ou liée à la mode, certaines personnes préférant les coupes plus amples ou porter le pantalon au-dessus ou en dessous du nombril, ce qui peut dépendre de la présence d'une obésité au niveau du ventre. Il est à noter que plusieurs études ont rapporté des associations positives entre une taille élevée des pantalons et le risque de cancer ou d'autres morbidités (Hughes *et al.*, 2011; Moy *et al.*, 2018; Nafiu *et al.*, 2013).

2.5.2. Histoire familiale d'obésité

Certaines études, notamment l'une faisant l'objet de cette thèse, se sont intéressées à la présence d'obésité chez plusieurs membres d'une même famille (Parent *et al.*, 1996). Afin de décrire l'obésité dans la famille et lorsque des mesures directes ne sont pas possibles, le recours aux questionnaires autoadministrés par l'informateur principal est généralement nécessaire, sauf dans quelques rares études longitudinales. Ce type d'information est souvent la seule source disponible quand les membres de la famille ne peuvent être rejoints (décès, distance du centre de recherche, etc.). Dans le cadre d'études de validation, des adultes ont rapporté les pictogrammes décrivant les silhouettes de leurs parents, dans le passé, et les réponses ont été comparées avec les silhouettes mesurées lors d'une étude précédente. La corrélation entre ces valeurs était très bonne pour les mères, mais un peu moins forte pour les pères (Sorensen *et al.*, 1983). Une étude semblable a comparé le rappel de la grandeur et du poids des membres de la famille au 1^{er} degré par un participant, en comparant l'estimation avec les valeurs mesurées. La corrélation entre ces variables était très haute ($r = 0,95$ pour la grandeur, $r = 0,94$ pour le poids), même si une tendance à surestimer systématiquement la grandeur et sous-estimer le poids était présente (Reed *et al.*, 1998).

2.5.3. Histoire familiale du cancer de la prostate

Une histoire familiale d'un cancer au premier degré (père, frère(s), fils ou mère, sœur(s), filles) augmente souvent le risque de ce cancer (Abdel-Rahman, 2019; Grill *et al.*, 2015; Hemminki *et al.*, 2002), ce qui est aussi le cas pour le cancer de la prostate. Bien que la méthode idéale pour recueillir l'historique de cancer sur le plan familial soit de l'obtenir directement pour chaque membre de la famille (et d'en obtenir la confirmation pathologique et/ou à partir de registres), cette approche est difficilement réalisable pour de larges études observationnelles. Il a été confirmé dans plusieurs études qu'un sujet peut fournir l'information sur le cancer dans sa famille avec une validité appréciable, notamment en ce

qui a trait au cancer de la prostate (Mai *et al.*, 2011; Murff *et al.*, 2004). En comparant l'information fournie par le sujet avec des données médico-administratives sur des cancers chez les membres de la famille, deux études sur le cancer de la prostate ont calculé une sensibilité de 69% et 79% et une spécificité de 93% et 99%, respectivement (Kerber *et al.*, 1997; Ziogas *et al.*, 2003). La question la plus utilisée pour recueillir cette information est dichotomique (« avez-vous un membre de la famille qui a déjà été diagnostiqué d'un cancer de la prostate »). L'utilisation d'un questionnaire plus détaillé (âge au diagnostic, nombre de personnes atteintes, agressivité du cancer, etc.) permet d'améliorer la qualité de l'information sur le risque de cancer (Grill *et al.*, 2015).

3. Objectifs

3.1. Objectifs généraux

L'objectif général de cette thèse est d'examiner la relation entre l'obésité et le cancer de la prostate, tant au niveau individuel que familial. Afin de réaliser cet objectif général, nous explorerons au préalable le lien entre différents indicateurs d'obésité et proposerons une nouvelle approche pour décrire l'obésité abdominale en utilisant des informations aisément recueillies dans les études épidémiologiques.

3.2. Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques sont comme suit :

- 1) explorer la corrélation entre plusieurs indicateurs d'obésité fréquemment utilisés dans les études épidémiologiques (Article 1)
- 2) développer une approche alternative à la mesure directe pour décrire l'obésité abdominale dans des études épidémiologiques au moyen de modèles prédictifs (Article 1)
- 3) examiner l'association entre différents indicateurs d'obésité individuelle et le risque de cancer de la prostate à différents moments de la vie adulte (Article 2)
- 4) examiner l'association entre les trajectoires d'obésité au cours de la vie adulte et le risque de cancer de la prostate (Article 2)
- 5) évaluer le risque de récurrence familiale d'obésité en fonction du nombre de membres de la famille atteints du cancer de la prostate (Article 3)
- 6) évaluer la co-agrégation familiale de l'obésité et du cancer de la prostate (Article 3)

4. Méthodologie

4.1. Devis d'étude

Ce projet doctoral s'inscrit dans le protocole de recherche de l'étude PROtEuS (Prostate Cancer and Environment Study), développé par la Pre Marie-Élise Parent et son équipe de recherche. Il s'agit d'une vaste étude cas-témoins à base populationnelle menée dans la grande région métropolitaine de Montréal, Québec, Canada (Demoury *et al.*, 2017; Madathil *et al.*, 2018). Cette étude s'intéresse aux liens entre le cancer de la prostate et les facteurs de risque liés aux habitudes de vie, aux expositions environnementales et en milieu de travail. Cette étude a été approuvée par les comités d'éthiques et de la recherche de toutes les institutions participantes (voir Annexe 1). Tous les participants ont fourni leur consentement éclairé écrit. Le financement de cette étude a été assuré par des subventions de la Société canadienne du cancer, de la Société de recherche sur le cancer, du Fonds de recherche du Québec – Santé, du Ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation du Québec et des Instituts de recherche en santé du Canada.

4.2. Population de l'étude

Tous les sujets étaient résidents de la grande région de Montréal (île de Montréal, Rives Nord et Sud), comprenant environ 4 millions d'habitants en 2011 répartis dans 39 districts électoraux (Statistique Canada, 2012). De plus, les sujets devaient figurer sur la liste électorale permanente du Québec, parler français ou anglais et avoir 75 ans ou moins au recrutement. Cette restriction d'âge a été appliquée en raison de la haute prévalence du cancer de la prostate chez les hommes d'âge avancé (ce cancer pourrait être présent et ne pas être détecté, particulièrement chez les témoins âgés) et du biais de rappel possiblement plus prononcé chez les personnes plus âgées.

4.2.1. Définition et sélection des cas

Les hommes admissibles étaient tous les cas incidents de cancer de la prostate diagnostiqués entre le 1^{er} septembre 2005 et le 31 décembre 2009 dans sept des neuf hôpitaux francophones de Montréal (voir Annexe 2). La restriction aux hôpitaux francophones a été nécessaire, car les comités d'éthique des hôpitaux anglophones exigeaient que les urologues assurent eux-mêmes le recrutement pour l'étude, ce qui aurait potentiellement engendré des biais de sélection importants et non quantifiables. Une comparaison des cas identifiés avec les statistiques du Fichier des tumeurs du Québec indique que l'échantillon d'étude représentait plus de 80% de tous les cas de cancer de la prostate de la région montréalaise pendant la période d'étude. Le nombre d'hommes éligibles à l'entrevue était de 2434; 1931 furent finalement inclus dans l'étude (79% des cas éligibles ont participé à l'étude). Les raisons pour la non-participation étaient le refus (91%), l'impossibilité de contacter le sujet car il était introuvable (3%), le décès sans proxy disponible (2%), le fait d'être trop malade pour participer sans proxy disponible (2%) et ne parler ni français ni anglais (2%) (Figure 4-1). Quatre pourcent des cas recrutés dans les hôpitaux francophones ont préféré faire l'entrevue en anglais.

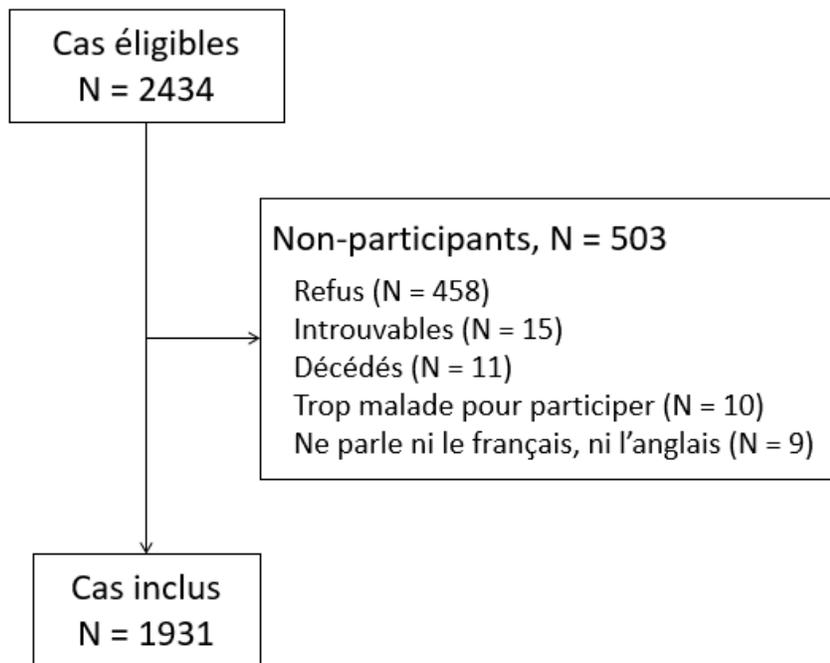


Figure 4-1 Diagramme de flux de la sélection des cas incidents diagnostiqués entre 2005 et 2012, PROtEuS

4.2.2. Définition et sélection des témoins

Parallèlement au recrutement des cas (pendant la même période), les témoins ont été sélectionnés dans la population générale, parmi les hommes âgés de moins de 76 ans demeurant dans l'un des mêmes 39 districts électoraux de la région métropolitaine de Montréal d'où provenaient les cas.

À ces fins, les témoins potentiels ont été sélectionnés aléatoirement à partir de la liste électorale provinciale, dont l'information est continuellement mise à jour lorsque les individus signalent un changement de coordonnées auprès de la Régie de l'assurance maladie du Québec, la Société de l'assurance automobile du Québec, etc. Au moment où l'étude a été menée, il était en effet possible de faire une demande officielle auprès du Directeur général des élections (DGE) afin d'accéder à leurs données à des fins qui sont au bénéfice de la population, notamment la recherche académique (ceci n'est maintenant plus

permis). Toute demande devait recevoir l'approbation du DGE ainsi que de la Commission d'accès à l'information sur la base du protocole de recherche, des mesures prises pour assurer la confidentialité des données et de l'accréditation du chercheur.

Afin d'identifier des témoins éligibles, en parallèle avec l'identification des nouveaux cas dans les hôpitaux, des requêtes successives étaient envoyées, aux 3 mois environ, au DGE. Ce dernier fournissait de nouvelles listes générées aléatoirement d'environ 300 électeurs (hommes) qui résidaient à travers les 39 districts électoraux visés, en respectant la distribution d'âge (± 5 ans) des cas déjà recrutés et spécifiée dans chaque requête. De plus, étant donnée la restriction du recrutement des cas aux hôpitaux francophones, les noms des hommes identifiés à partir de la liste électorale devaient figurer parmi les hommes dont la langue d'usage était présumée être le français, car ils recevaient la documentation du Bureau des élections dans cette langue. On peut ainsi raisonnablement croire que si ces témoins potentiels avaient été diagnostiqués d'un cancer de la prostate, ils auraient consulté pour cette condition dans les mêmes hôpitaux que ceux où les cas ont été diagnostiqués, respectant ainsi la condition que les cas et témoins proviennent de la même population de base.

Les listes fournies par le DGE incluaient les informations suivantes : prénom, nom, âge, adresse, code postal et district électoral. L'équipe de recherche utilisait ensuite l'internet pour retrouver les numéros de téléphone des personnes sur les listes. L'approche des participants potentiels pour l'étude se faisait d'abord par l'envoi d'une lettre explicative du projet, suivie, une semaine plus tard, d'un appel téléphonique de recrutement par un intervieweur qui invitait la personne à faire une entrevue. Pour être éligibles, les témoins potentiels ne devaient pas avoir d'antécédents de cancer de la prostate.

Finalement, 3644 hommes ont été sélectionnés et contactés et 2036 ont accepté de participer; 56% des témoins éligibles ont accepté de participer. Les raisons pour la non-participation des témoins étaient le refus (87%), l'impossibilité de contacter le sujet (10%), ne parler ni français ni anglais (2%), le fait d'être trop malade pour participer sans proxy disponible (1%) ou le décès sans proxy disponible (1%). Par la suite, 42 hommes ont été

exclus du groupe témoin, car ils nous ont informés avoir reçu un diagnostic de cancer de la prostate pendant la période d'inclusion, mais il ne nous était pas possible d'en obtenir confirmation pathologique. Certains participants (18%) pour lesquels la langue d'usage était identifiée comme le français sur la liste électorale ont préféré faire l'entrevue en anglais. À la fin de la période de recrutement, 1994 témoins ont été inclus dans les analyses (Figure 4-2).

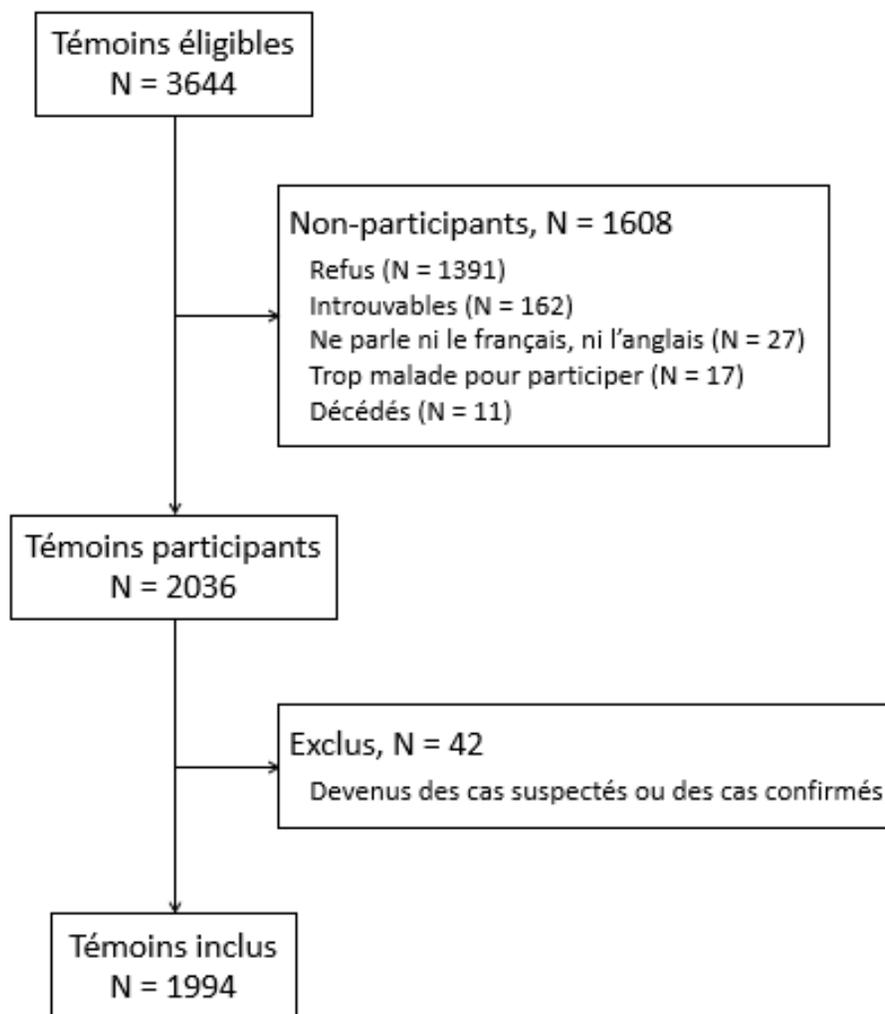


Figure 4-2 Diagramme de flux de la sélection des témoins sélectionnés entre 2005 et 2012, PROtEuS

4.3. Collecte de données

Les données ont été recueillies entre 2006 et 2012 par des intervieweurs formés. Il s'agissait d'entrevues en face à face qui se déroulaient le plus souvent à la résidence des participants et qui duraient généralement entre deux et trois heures. L'entrevue couvrait les facteurs sociodémographiques, les habitudes de vie, l'histoire médicale, l'historique familial de cancer, l'histoire anthropométrique individuelle et familiale, l'histoire professionnelle détaillée, etc. Des mesures anthropométriques étaient prises sur place et des spécimens biologiques recueillis (salive, ongles d'orteil et cheveux). Les entrevues de 3,1% des cas et 3,9% des témoins ont été menées avec un proche, le plus souvent la conjointe, en l'absence du sujet index. Dans de nombreux cas, lors des entrevues avec les sujets, un proche, souvent la conjointe, était présent.

4.3.1. Variables décrivant l'obésité individuelle

Une section du questionnaire portait spécifiquement sur de nombreuses variables anthropométriques décrivant le sujet au cours de sa vie. Pour les périodes de l'enfance et de l'adolescence, des variables qualitatives du poids et de la taille du sujet, relativement aux autres du même âge, étaient recueillies. Pour l'âge adulte (à 20, 40, 50, et 60 ans, 2 ans avant le diagnostic ou l'entrevue, et à l'entrevue), plusieurs autres variables étaient rapportées par les participants : le poids (kg ou lb), la taille (m ou pi), la grandeur de pantalon (chiffre ou lettre) et la silhouette de Stunkard et Sorensen (sur une échelle de 1 à 9). Le poids maximal et l'âge correspondant étaient aussi récoltés. De plus, au moment de l'entrevue, la mesure du tour de taille et des hanches était effectuée par l'intervieweur selon un protocole pré-validé (Kushi *et al.*, 1988).

4.3.2. Variables décrivant l'obésité dans la famille

Les caractéristiques corporelles à l'âge adulte des membres de la famille des participants ont aussi été récoltées durant l'entrevue. Deux grilles étaient complétées où le sujet rapportait les prénoms ou initiales de tous les membres de la famille au 1^{er} degré, d'abord pour les hommes (père, frères, fils) puis pour les femmes (mère, sœurs, filles), qu'ils soient naturels et adoptifs, ainsi que leur année de naissance, si la personne était vivante ou décédée et l'âge actuel de la personne au moment de l'entrevue (Annexe 3).

Pour chacun des membres de la famille inscrits sur les grilles, le sujet identifiait laquelle des silhouettes de Stunkard et Sorensen (de 1 à 9, séparément pour les hommes et les femmes) lui correspondait le mieux à différents âges (20, 40, 60 ans, au moment de l'entrevue ou au décès du parent, le cas échéant). Afin de faciliter le rappel, les intervieweurs invitaient les sujets à se souvenir de moments-clés ou de photos de leur famille (par exemple lors de mariages, anniversaires, autres événements familiaux). Bien que l'information anthropométrique obtenue pour les membres de la famille était plus sommaire que pour le sujet index, elle décrivait bien les changements dans la corpulence des différents membres de la famille (10 en moyenne par famille). Environ 1,7% des membres de la famille avaient des valeurs de silhouettes manquantes à tous les âges. La présence d'obésité abdominale chez le père et la mère a aussi été récoltée qualitativement.

Bien que généralement très rapprochées (quelques semaines ou mois), il y avait occasionnellement un plus grand délai entre les dates de diagnostic des cas index et celles de leurs entrevues. Conséquemment, pour les membres de leurs familles respectives, les silhouettes attribuées au moment « actuel » correspondaient à celles à l'entrevue, et non à celles au diagnostic ayant eu lieu un peu avant. Afin d'assigner les silhouettes des parents qui correspondent à la période de diagnostic des cas index, ce qui est plus pertinent ici, nous avons recodé l'âge de chaque membre de la famille correspondant à cette date. Nous avons ensuite assigné les silhouettes des parents en utilisant une approche conservatrice, ne considérant que les silhouettes pour l'âge inférieur le plus proche de la date de diagnostic des cas index.

4.3.3. Variables décrivant l'histoire familiale de cancer de la prostate

Le sujet index a fourni l'information sur toute forme de cancer, incluant le cancer de la prostate, pour chacun des membres de sa famille (vivants ou décédés), incluant parents, frères, sœurs (demi-frères et demi-sœurs) et enfants naturels, ainsi que leurs âges au diagnostic. Outre pour la famille au 1^{er} degré, l'information sur la présence de cancer de la prostate chez les grands-pères et les oncles a aussi été obtenue.

4.4. Analyses statistiques

4.4.1. Objectifs spécifiques 1 et 2 (Article 1)

- 1) explorer la corrélation entre plusieurs indicateurs d'obésité fréquemment utilisés dans les études épidémiologiques
- 2) développer une approche alternative à la mesure directe pour décrire l'obésité abdominale dans des études épidémiologiques au moyen de modèles prédictifs

4.4.1.1. Exclusion des répondants proxy

Les répondants identifiés comme proxy (3,1% des cas et 3,9% des témoins dont l'entrevue a été menée avec un proche) ont été retirés des analyses de l'Article 1. Le nombre total de participants pour ces analyses était donc de 3790.

4.4.1.2. Graphiques et corrélations

Afin de comparer les différentes variables anthropométriques à l'étude (l'IMC, le poids, la taille de pantalon, les silhouettes de Stunkard et Sorensen, les circonférences de la taille et des hanches et le ratio taille-hanches), plusieurs tests statistiques et graphiques furent effectués. Après avoir confirmé la normalité de la distribution des variables, des coefficients de corrélation de Pearson ont été calculés afin d'estimer les associations linéaires. Des courbes ROC (*receiver operating characteristic*) ont été calculées afin de déterminer à quel point les variables dérivées des silhouettes peuvent prédire l'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) et la taille des pantalons peut prédire l'obésité abdominale (circonférence de la taille $\geq 102 \text{ cm}$). Les courbes ROC mesurent la performance d'une classification binaire en traçant la sensibilité en fonction de l'inverse de la spécificité pour l'ensemble des configurations possibles. Ensuite, il est possible de calculer l'aire sous la courbe, qui représente une mesure globale de la précision du test (Hoo *et al.*, 2017).

4.4.1.3. Modèles prédictifs

Des modèles prédictifs de l'obésité abdominale ont été développés à partir de variables relativement faciles à obtenir dans une étude épidémiologique (l'âge, la taille de pantalon, la silhouette de Stunkard et Sorensen et le poids). Des regroupements de ces variables ont été comparés afin d'identifier lesquels prédisent le mieux la circonférence de la taille mesurée au moment de l'entrevue. Un modèle de validation croisée (dix fois) a été utilisé pour la prédiction et la validation. En bref, la base de données a été divisée en 10 groupes aléatoires et l'opération a été répétée 10 fois. À chaque opération, un des groupes devenait le test et les autres étaient combinés pour former le groupe de pratique. Les statistiques furent ensuite compilées et comparées pour trouver le meilleur modèle prédictif (Stone, 1974). À chaque itération de modèle, une variable était ajoutée. Les silhouettes 1-2 et les silhouettes 8-9 furent fusionnées, respectivement, pour tenir compte des valeurs extrêmes lors des régressions. Finalement, des modèles semblables furent développés, cette

fois en utilisant le ratio taille-hanches comme valeur dépendante. La qualité de l'ajustement fut vérifiée en comparant les coefficients de détermination (R^2) ainsi que le critère d'information d'Akaike (AIC) (Burnham *et al.*, 2002).

4.4.1.4. Graphique de Bland-Altman

Afin de tester la force de prédiction du modèle sélectionné, les moyennes des variables mesurées et prédites furent comparées avec un test t apparié, le coefficient de corrélation intraclasse et la corrélation. Un graphique de Bland-Altman, qui montre la différence entre deux variables appariées (prédite et mesurée) avec la moyenne de ces variables, a été utilisé pour évaluer si la concordance entre les variables appariées était liée à la mesure (circonférence de taille ou ratio taille-hanches) (Altman *et al.*, 1983; Giavarina, 2015).

4.4.2. Objectifs spécifiques 3 et 4 (Article 2)

- 3) examiner l'association entre différents indicateurs d'obésité individuelle et le risque de cancer de la prostate à différents moments de la vie adulte
- 4) examiner l'association entre les trajectoires d'obésité au cours de la vie adulte et le risque de cancer de la prostate

4.4.2.1. Imputation

Bien que la base de données contenait relativement peu de données manquantes, des imputations multiples furent effectuées pour les variables anthropométriques. Le pourcentage de valeurs manquantes variait entre 0,1% (silhouette) et 0,4% (poids) au moment de l'entrevue, à 0,2% (silhouette) et 3,6% (poids) pour les variables à 20 ans. Pour les mesures de circonférences de la taille et des hanches, les proportions étaient d'environ

5,5%, principalement lorsque les entrevues avaient dû être menées dans un lieu public à la demande du sujet ou qu'un répondant proxy était utilisé. Pour les covariables retenues (ethnicité, niveau d'éducation, revenu, tabagisme, consommation d'alcool, activité physique, consommation quotidienne de fruits/légumes, état matrimonial, diabète, famille au premier degré avec cancer de la prostate, nombre d'années depuis le dernier dépistage), les pourcentages de données manquantes variaient entre 0% et 3,6%. Pour minimiser les biais, les données manquantes ont été imputées sous l'hypothèse que les données étaient manquantes aléatoirement. Au total, 26 jeux de données furent générés à partir du logiciel SAS (procédure MI) et combinés selon les procédures standards (Nguyen *et al.*, 2017). Le modèle d'imputation incluait les variables d'exposition et les covariables, en plus de quelques autres variables prédictives : l'obésité abdominale de la mère, du père ainsi que le poids et la taille relative aux autres à l'enfance.

4.4.2.2. Régression logistique

L'association entre les divers indicateurs anthropométriques et le cancer de la prostate a été mesurée par régression logistique non conditionnelle, en calculant des rapports de cotes et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%). L'approche de sélection des variables d'ajustement est décrite plus loin.

De nombreuses variables ont été utilisées pour décrire le poids corporel, car elles peuvent refléter des construits différents ou des différences au niveau de la distribution de la graisse corporelle. L'IMC a été catégorisé selon les définitions de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (World Health Organization, 2000) : poids insuffisant ou normal (IMC <24,9 kg/m²), surpoids (IMC 25,0-29,9 kg/m²) et obèse classe I à III (IMC ≥30,0 kg/m²).

Sur la base de nos travaux menés sur cette population (Vallières *et al.*, 2020), nous avons établi que la correspondance entre les neuf silhouettes de Stunkard et Sorensen et les IMC moyens chez les hommes étaient comme suit : (silhouette 1) 18,6, (2) 20,4, (3) 22,3, (4) 24,3, (5) 26,7, (6) 29,3, (7) 32,4, (8) 37,1 et (9) 43,3 kg/m². Pour nos analyses, nous avons

combiné les silhouettes en 3 catégories : 1 à 4, la silhouette 5, plus fréquente, et les silhouettes 6 à 9.

La circonférence de la taille a été catégorisée selon les valeurs proposées par l'OMS pour les hommes, en utilisant les points de coupure de 94 cm et 102 cm (World Health Organization, 2011). Les trois autres variables utilisées, soit le ratio taille-hanches, le ratio taille-grandeur et le *body shape index* (ABSI) ont été catégorisées en tertiles basés sur la distribution des témoins, faute de points de coupure reconnus et validés dans la littérature.

4.4.2.3. Covariables

De nombreuses autres variables ayant potentiellement un lien entre le cancer de la prostate et l'obésité au plan individuel furent sélectionnées selon le modèle de graphique acyclique dirigé (DAG) présenté à la Figure 4-3. Les variables âge, tabagisme, consommation d'alcool, niveau d'éducation, revenu familial annuel, activité physique globale, ethnicité, consommation de fruits/légumes et état matrimonial ont été introduites dans le modèle multivarié, car elles sont associées à l'obésité et le cancer de la prostate, mais ne sont pas considérées dans le chemin causal. Cette relation, représentée avec les lignes rouges dans la Figure 8, constitue l'effet total étudié. Les variables dépistage, diabète, historique familial de cancer de la prostate et taille n'ont pas été retenues dans le modèle multivarié car elles sont soit dans le chemin causal (lignes vertes) ou ne sont pas associées avec les deux variables dépendantes et indépendantes (lignes noires).

La variable âge était utilisée en continu et correspondait à l'âge au moment de l'entrevue pour les témoins et l'âge au diagnostic pour les cas. Les variables tabagisme et consommation d'alcool étaient aussi continues et exprimées en paquets-années et boissons-années. La linéarité du logit de ces variables a été confirmée. Les autres variables étaient exprimées en catégories : éducation (primaire, secondaire/collège, université, ne sais pas), revenu familial annuel (<10 000-29 999 \$, 30 000-79 999 \$, 80 000 - >100 000 \$, préfère ne pas répondre/ne sait pas), activité physique globale (pas très actif, modérément actif, très

actif), ethnicité (Européenne, Africaine, Asiatique, autre, ne sait pas), consommation de fruits/légumes par jour (0 à 3, 3 à 4.5, 4.5 à 6, 6 et plus) et état matrimonial (marié/conjoint de fait, séparé/divorcé, célibataire/religieux, veuf).

Des analyses de sensibilité ont été faites en excluant les participants qui n'ont pas été soumis à un dépistage récent pour le cancer de la prostate, ce qui a réduit la probabilité d'inclusion de cas latents, non diagnostiqués, chez les témoins. L'exclusion de sujets qui ont eu recours à un proxy pour répondre aux entrevues a aussi été réalisée afin de s'assurer de l'absence de biais en incluant ces répondants.

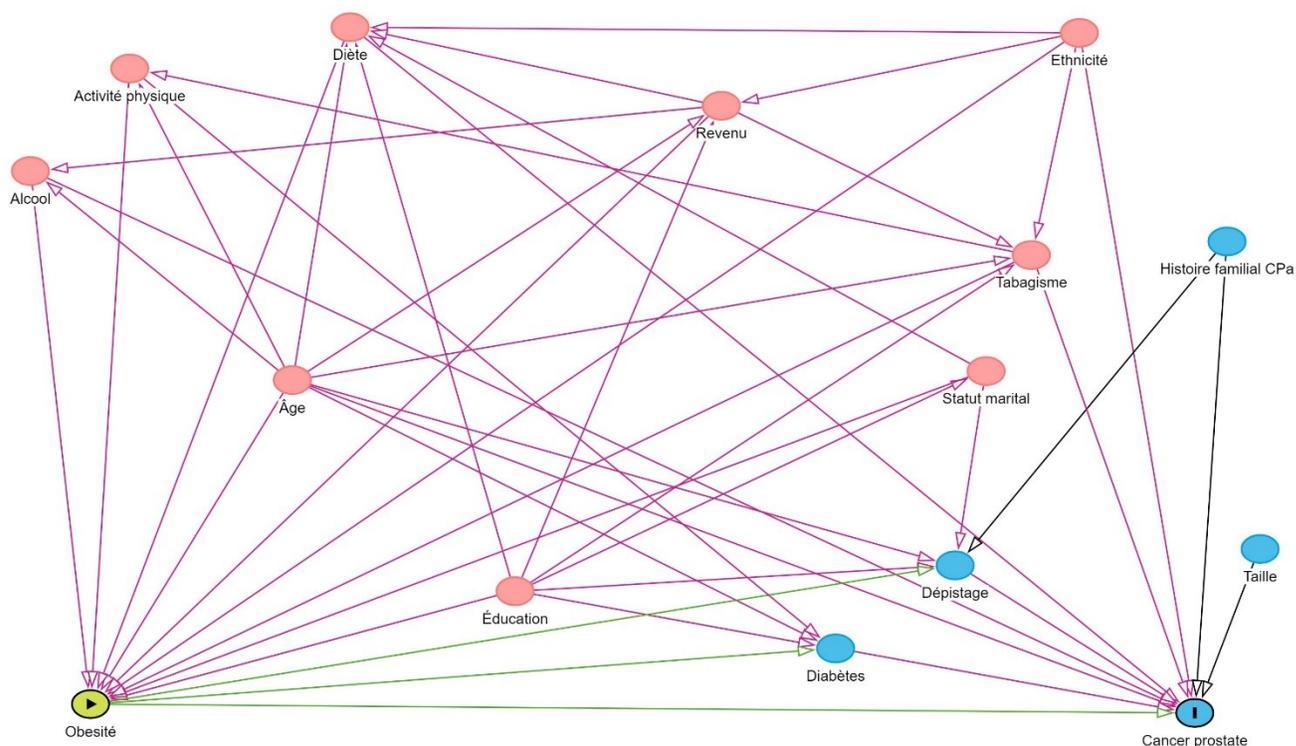


Figure 4-3 Graphique acyclique dirigé (DAG) de la relation entre l'obésité et le cancer de la prostate.

4.4.2.4. Trajectoires

Des trajectoires ont été modélisées à partir des courbes de croissance de classes latentes (*latent class growth modeling*), afin d'identifier des sous-groupes distincts d'individus partageant une similarité d'IMC et de circonférence de taille au cours de leur vie. Cette approche fut implémentée grâce à la procédure SAS TRAJ, conçue pour identifier des groupes relativement homogènes en termes de trajectoires d'exposition (Jones *et al.*, 2001). La sélection du nombre ainsi que de la forme des trajectoires fut orientée par la qualité de l'ajustement, l'interprétabilité des trajectoires ainsi que la recherche de parcimonie. Les critères statistiques de la qualité d'ajustement incluaient le Critère d'information bayésien (BIC), le logarithme du facteur bayésien (*logged Bayes factor*, ou $2 \cdot \Delta \text{BIC}$) ainsi que la probabilité postérieure moyenne (*average posterior probability*). La prévalence minimale des groupes a été réglée à 2% même si ce pourcentage est plus bas que celui souvent suggéré de 5-10%, afin de pouvoir représenter le groupe de personnes ayant un IMC très élevé et rare dans notre population. La première étape de modélisation consiste à déterminer le nombre de trajectoires, de forme quadratique. À l'ajout de chacune des trajectoires, le BIC est comparé au modèle précédent, plus simple, jusqu'au maximum de 5 trajectoires, établi *a priori*. Ensuite, la forme de chaque trajectoire est choisie d'une manière similaire et, finalement, un nom est assigné à chaque trajectoire afin de mieux décrire son aspect visuel.

Une approche particulière a été développée afin de pouvoir créer des trajectoires en utilisant la circonférence de la taille. Comme cette variable a seulement été mesurée au moment de l'entrevue, nous n'avons pas d'information sur la circonférence de la taille à partir de l'âge de 20 ans. Le modèle prédictif élaboré lors de l'Article 1 a donc été utilisé pour prédire ces valeurs. Brièvement, plusieurs modèles incluant l'âge et différentes variables anthropométriques ont été comparés et il a été déterminé que le plus performant était le modèle combinant la silhouette, le poids et la grandeur de pantalon. Ce modèle a donc été utilisé pour prédire la circonférence de la taille à plusieurs moments de la vie adulte et ainsi créer les trajectoires, de façon analogue à celles calculées pour l'IMC.

Les valeurs manquantes des trajectoires d'IMC ont été imputées à partir de l'information des silhouettes, comme celles-ci n'étaient presque jamais manquantes. La valeur moyenne d'IMC correspondant à chaque silhouette fut assignée lorsque l'IMC du sujet était manquant.

4.4.3. Objectifs spécifiques 5 et 6 (Article 3)

5) évaluer le risque de récurrence familiale d'obésité en fonction du nombre de membres de la famille atteints du cancer de la prostate

6) évaluer la co-agrégation familiale de l'obésité et du cancer de la prostate

4.4.3.1. Agrégation et récurrence familiale

Les études d'agrégation familiale permettent d'étudier la présence d'un phénotype, par exemple le cancer de la prostate, chez des individus ayant des liens familiaux connus. L'agrégation familiale du phénotype peut être due à un partage de gènes, à un environnement commun, ou à d'un mélange des deux (Naj *et al.*, 2012). Afin d'évaluer l'agrégation familiale d'un cancer, la première étape consiste à déterminer si ce type de cancer a tendance à se développer chez les membres d'une famille plus souvent que prévu par la chance. Cette question peut être explorée grâce aux études d'agrégation familiale, qui consistent à tester si la fréquence du cancer chez le parent d'une personne atteinte d'un cancer est plus élevée que dans la population générale (Khoury *et al.*, 1993). Ceci requiert de considérer plusieurs facteurs décrivant la structure familiale comme le nombre de membres de la famille, la relation entre les membres et la distribution d'âge des membres de la famille.

Nous souhaitons ici explorer les liens entre la présence d'obésité chez les membres d'une famille et l'incidence de cancer de la prostate chez les membres de cette famille. Comme décrit plus tôt, dans l'étude PROtEuS, nous avons recueilli, pour nos cas et témoins, l'historique d'obésité de chacun de leurs parents au premier degré à partir des silhouettes de

Stunkard et Sorensen. Nous avons aussi l'historique de cancer de la prostate chez leurs parents au premier degré. Afin de distinguer le répondant principal (cas ou témoin index) dans la cellule familiale et parce que certaines analyses sont centrées autour de ceux-ci, les cas et les témoins sont surnommés « probands » dans les analyses et la méthodologie de l'Article 3.

La première méthode utilisée pour nos analyses de l'Objectif 5, basée sur le risque de récurrence familiale, a été récemment proposée par Schaid *et al.* (Schaid *et al.*, 2019). Le risque de récurrence familiale correspond à la probabilité qu'une personne ait une condition (ou maladie), étant donnée l'histoire familiale de cette condition. Nous l'avons appliquée ici pour estimer le risque de récurrence familiale d'obésité, soit la probabilité qu'un individu soit considéré comme étant obèse, en tenant compte de ses antécédents familiaux d'obésité. Cette approche fournit des estimations non biaisées du risque d'obésité, pour une personne ayant au moins « k » parents affectés, permettant ainsi d'examiner comment le risque de récurrence varie en fonction du nombre de personnes affectées dans la famille. Afin d'évaluer le rôle du cancer de la prostate familial dans cette co-agrégation, nous avons stratifié le risque de récurrence d'obésité par le nombre de personnes atteintes de cancer de la prostate dans la famille (0, 1, 2+). Une sous-analyse a été effectuée afin d'étudier cette relation en fonction de l'agressivité du cancer, cette fois en stratifiant selon le grade de la tumeur du proband, indiqué par le score de Gleason. Puisque l'on s'intéressait à l'obésité dans l'ensemble de la famille, l'obésité des membres de la famille de sexe masculin (père, frères, demi-frères, fils) et féminin (mère, sœurs, demi-sœurs, filles) a été prise en compte dans ces analyses. Ces analyses ont été faites en utilisant le package R *fam.recrisk* v0.1 1 (Schaid *et al.*, 2019).

La seconde méthode utilisée, répondant à l'Objectif 6, visait à évaluer la co-agrégation familiale du cancer de la prostate et de l'obésité, en utilisant les modèles développés par Hudson *et al.* (Hudson *et al.*, 2001a; Hudson *et al.*, 2001b). Avec ces modèles, il est possible d'estimer simultanément quatre associations d'intérêt : l'association cancer de la prostate et obésité au niveau personnel, l'agrégation familiale du cancer de la prostate,

l'agrégation familiale de l'obésité et finalement la co-agrégation familiale des deux conditions. Des ratios de cotes sont calculés afin d'estimer, par exemple dans le cas de l'agrégation familiale du cancer de la prostate, l'augmentation du risque de cancer de la prostate chez un parent d'un proband avec un cancer de la prostate, par rapport à un parent de proband sans cancer de la prostate.

Dans Hudson *et al.*, deux modèles sont proposés, le modèle prédictif proband (*proband predictive model*) et le modèle prédictif familial (*family predictive model*), qui diffèrent principalement sur la manière de conditionner sur le statut des autres membres de la famille. Dans le modèle prédictif proband, le statut dichotomique des deux conditions de chaque membre de la famille du proband est l'unité d'analyse. Les réponses de chacun sont donc conditionnelles au statut du proband, dans chaque famille. Dans le modèle prédictif familial, l'unité d'analyse est encore le statut dichotomique des deux conditions, mais pour chaque membre de la famille, en incluant cette fois le proband. Les réponses de chacun sont conditionnelles aux réponses de tous les autres membres de la famille et ne sont plus centrées autour du proband. Les ratios de cotes mesurent donc la cote d'un individu avec un nombre « k » de parents affectés, comparée à celle d'un individu avec « k - 1 » parents affectés. Seules les personnes avec des données complètes ont été incluses dans ces modèles, ce qui exclut les femmes, qui ne peuvent avoir que le statut concernant l'obésité et non celui du cancer.

4.4.3.2. Caractéristiques des membres de la famille et trajectoires d'obésité

Dans les deux groupes d'analyses décrits plus haut, les membres de la famille âgés de moins de 20 ans ont été retirés afin de mettre l'accent sur l'obésité durant l'âge adulte. La variable d'obésité a été catégorisée de manière dichotomique, c'est-à-dire une personne était considérée comme étant obèse si elle s'était vue attribuée une silhouette de 6 ou plus, au moins une fois à l'âge adulte. En effet, dans le cadre des analyses de notre Article 1, il a été établi que la silhouette 6 correspondait, chez les cas et les témoins, à un IMC de 29.3

kg/m², en moyenne, ce qui correspond bien à la valeur de coupure de l'Organisation mondiale de la santé (World Health Organization, 2000) pour décrire les individus obèses, c'est-à-dire un IMC ≥ 30 kg/m². D'autres études de validité des silhouettes ont suggéré des valeurs de coupure similaires, tant chez les hommes que chez les femmes (Bulik *et al.*, 2001; Mueller *et al.*, 1985; Must *et al.*, 1993).

Pour nos analyses évaluant la co-agrégation familiale du cancer de la prostate et de l'obésité selon Hudson *et al.* nous avons modélisé l'obésité des personnes de deux façons. La première était dichotomique, comme décrit au paragraphe précédent. La seconde faisait appel à des trajectoires d'obésité. Les trajectoires ont été modélisées à partir des courbes de croissance de classes latentes (*latent class growth modeling*), afin d'identifier des sous-groupes distincts d'individus partageant une similarité de poids corporel au cours de leur vie. L'approche utilisée est la même que pour l'Objectif 4 de la thèse. La prévalence minimale des groupes a également été réglée à 2% afin de capturer le groupe de personnes avec un IMC très élevé dans notre population, même si ce pourcentage est plus bas que celui souvent suggéré de 5-10%. Afin de vérifier si des différences pouvaient exister selon le statut cas ou témoin, ou encore selon la relation familiale (père ou mère, frère ou sœur, fils ou fille), différents types de trajectoires ont été créés afin de vérifier, par le biais d'analyses de sensibilité, l'impact sur les trajectoires. Une fois le modèle avec le meilleur ajustement choisi, un nom a été assigné à chaque trajectoire afin de mieux décrire son aspect visuel.

4.4.3.3. Agressivité du cancer de la prostate chez les membres de la famille

Des analyses additionnelles ont été menées afin de tenir en compte le degré d'agressivité des tumeurs. Pour les analyses de risque de récurrence familiale, les tumeurs des probands ont été catégorisées en deux groupes : le groupe dit « de bas-grade » ou non-agressif qui correspond aux tumeurs ayant un score de Gleason inférieur ou égal à 7 avec un grade primaire de 3 et un grade secondaire de 4 (7 [3+4]), et le groupe « de haut-grade » ou

agressif, identifié par les tumeurs ayant un score supérieur à 7 ou égal à 7 [4+3] (Wright *et al.*, 2009).

L'information sur le grade de la tumeur (score de Gleason), n'était disponible que pour les cas index et non pour les membres de la famille. Pour les autres analyses appliquant le modèle prédictif proband ou familial, le cancer de la prostate précoce (*early-onset prostate cancer*) a été utilisé comme proxy pour un cancer agressif, tant pour les probands que pour les membres de la famille, afin d'uniformiser la classification des cancers. Les cancers de la prostate précoces (à l'âge de 55 ans et moins) semblent en effet être une entité pathologique distincte, des points de vue étiologique et clinique, et sont souvent associés à un moins bon pronostic et à une composante génétique plus forte (Bleyer *et al.*, 2020; Gupta *et al.*, 2017; Salinas *et al.*, 2014; VanderWeele *et al.*, 2014).

5. Article 1 - Body shape and pants size as surrogate measures of obesity among males in epidemiologic studies

Eric Vallières^{a,b}, Marie-Hélène Roy-Gagnon^c, Marie-Élise Parent^{a,b,c}

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

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

^c School of Epidemiology and Public Health, University of Ottawa, 600 Peter Morand Crescent, Ottawa, ON K1G 5Z3, Canada

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

Corresponding author:

Marie-Elise Parent, PhD
Epidemiology and Biostatistics Unit
Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie
Institut national de la recherche scientifique
University of Quebec
531 Boul. des Prairies
Laval, Quebec H7V 1B7, Canada
email: marie-elise.parent@inrs.ca

Article publié dans *Preventive Medicine Reports*, Volume 20, Décembre 2020, page 101237

5.1. Contribution des auteurs

Eric Vallières a élaboré le devis analytique, fait l'analyse des données, interprété les résultats et rédigé le manuscrit. Marie-Élise Parent a conceptualisé et mené l'étude PROtEuS. Marie-Élise Parent et Marie-Hélène Roy-Gagnon ont participé à l'interprétation des données et la révision du manuscrit. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

5.2. Abstract

This study aimed at characterizing anthropometric indicators that can be used as alternatives to measurements for assessing overall obesity over adulthood and abdominal obesity among men. We used data from a population-based case-control study of prostate cancer conducted in Montreal, Canada in 2005-2012. It included men aged ≤ 75 years, 1872 of which were newly diagnosed with prostate cancer, and 1918 others randomly selected from the electoral list. In-person interviews elicited reports of height as well as of weight, pants size and Stunkard's silhouette at 5 time points over adulthood, i.e., for the ages of 20, 40, 50 and 60 years, if applicable, and at the time of interview. Waist and hip circumferences were measured by interviewers following a validated protocol. Analyses were conducted on the overall sample of 3790 subjects, after having confirmed that results did not differ according to disease status. Stunkard's silhouette scale proved to be an easy-to-administer tool that reflects well reported body mass index, either recently or decades in the past among adult males. It was discriminatory enough to classify individuals according to commonly-used obesity categories. We observed that a model including age, reported pants size, silhouette and weight can reasonably predict current abdominal obesity. In conclusion, alternative anthropometric indicators can serve as valuable means to assess overall and abdominal obesity when measurements cannot be envisaged in the context of epidemiological studies.

5.3. Introduction

Obesity, widely recognized as a risk factor for several health conditions (Nunez *et al.*, 2017; Song *et al.*, 2016b; van Dis *et al.*, 2009; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018), continues to be of major research interest. Both overall (Bhaskaran *et al.*, 2014; Samanic *et al.*, 2006) and abdominal (Lavalette *et al.*, 2018; Rhee *et al.*, 2018) obesity have been associated with health outcomes. Overall obesity, indicated by a higher body mass index (BMI), and abdominal obesity, reflected by a higher waist circumference or waist-hip ratio (WHR), are associated with insulin resistance, dyslipidemia, and systemic inflammation, which are involved in the pathogenesis of cardiovascular disease, metabolic syndrome and certain cancers (De Pergola *et al.*, 2013). The two main types of adipose tissue, subcutaneous (fat tissue between the skin and muscle) and visceral (within the main cavities of the body) differ in their metabolic activity, with abdominal visceral adipocytes being metabolically more active (Calle *et al.*, 2004).

Body size can be assessed in different ways. Weight and BMI are the most commonly used indicators of overall obesity (Collaborators *et al.*, 2017; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). While direct measurement by trained personnel would be preferable (Connor Gorber *et al.*, 2007; Okamoto *et al.*, 2017), self-reports of weight and height are commonly used in epidemiological studies given their practicality. Several investigations document a high correlation between measured and self-reported values (Bulik *et al.*, 2001; Connor Gorber *et al.*, 2007; Dratva *et al.*, 2016; Elgar *et al.*, 2008; Lim *et al.*, 2012; Poston *et al.*, 2014; Spencer *et al.*, 2004). However, of particular interest here, some studies observed that men tend to overestimate their height (by 0.3 - 1.6 cm, on average) (Nyholm *et al.*, 2007; Okamoto *et al.*, 2017; Pasaich *et al.*, 2014; Poston *et al.*, 2014). The accuracy of self-reported measures also tends to decrease with increasing age (Elgar *et al.*, 2008; Nyholm *et al.*, 2007) and longer recall periods (Gunnell *et al.*, 2000; Must *et al.*, 1993; Olivarius *et al.*, 1997; Stevens *et al.*, 1990).

Somatotypes scales have been developed as an alternative to traditional anthropometric indicators (Gardner *et al.*, 1999; Sorensen *et al.*, 1983; Stunkard *et al.*, 1983; Thompson *et al.*, 1995). These, first introduced in 1983 by Stunkard, Sorensen *et al.* (Stunkard *et al.*, 1983) as an easy-to-administer measure of body size, depict nine different body silhouettes for men and women, ordered from very lean to very obese (Figure 5-1). They have been used in numerous observational studies to describe oneself (Er *et al.*, 2014; Moller *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2015), a family member (Napolitano *et al.*, 2010; Sorensen *et al.*, 1993), or how one would like to look (Johnson *et al.*, 2012b). Silhouette pictograms also serve as a useful visual guide to help remember and report body size at different times in life. They have been subjected to validity studies (Bulik *et al.*, 2001; Mueller *et al.*, 1985; Must *et al.*, 1993; Sorensen *et al.*, 1983), primarily through comparisons with BMI. While often based on small samples, correlations between measured weight (or BMI) and reported silhouettes ranged from 0.60 to 0.87 (Dratva *et al.*, 2016; Lonnebotn *et al.*, 2018; Mueller *et al.*, 1985; Must *et al.*, 1993; Song *et al.*, 2016b). Good sensitivity and specificity were observed. Moreover, silhouettes have been found to be good predictors of mortality and health outcomes, including cardiovascular diseases (Garg *et al.*, 2015; Song *et al.*, 2016b).

The waist circumference and the WHR are commonly used to assess abdominal obesity as they reflect intra-abdominal fat accumulation (Hughes *et al.*, 2009). However, most people cannot report their waist and hip circumferences with accuracy, so measurement using a predetermined protocol is often necessary. Validity studies have indeed shown that the waist circumference is seldom known, and often underreported (Battram *et al.*, 2011), while its self-measurement tends toward an underestimation (Lim *et al.*, 2012; Okamoto *et al.*, 2017; Spencer *et al.*, 2004). Men overrate their self-measured waist circumference by 0.6-0.8 cm, on average (Okamoto *et al.*, 2017; Pasalich *et al.*, 2014). Despite these shortcomings, waist circumference mainly, but also WHR, are good indicators of fat distribution (Chan, 2003; Ketel *et al.*, 2007), and good predictors of cardiovascular disease and mortality (Dalton *et al.*, 2003; De Koning *et al.*, 2007; Jacobs *et al.*, 2010). Waist circumference is the main indicator of visceral obesity in the definition of metabolic syndrome (Blanc-Lapierre *et al.*, 2015).

The literature remains scant on alternative approaches to assess abdominal obesity. It has been proposed that reported clothing size, more often pants size for men, would be a good surrogate indicator. A handful of studies investigating this relationship among men found a good correlation between waist circumference and pants size (Battram *et al.*, 2011; Han *et al.*, 2005; Hughes *et al.*, 2009; Moy *et al.*, 2018). However, these mostly relied on self-reported rather than professionally measured waist circumference or were based on few subjects. Clothing size has been associated with cancer risk and other morbidities (Hughes *et al.*, 2011; Moy *et al.*, 2018; Nafiu *et al.*, 2013).

In the current study, focusing on adult males, we describe how two alternative anthropometric indicators of overall and abdominal obesity relate to those traditionally used. We examine first how Stunkard's silhouettes relate to reported weight and BMI across adulthood, and then how pants size reflects measured waist circumference and WHR. Novel prediction models using alternative anthropometric indicators are proposed to improve on the assessment of waist circumference and WHR.

5.4. Methods

We used data from the population-based case-control study PROtEuS (Prostate Cancer & Environment Study), conducted in Montreal, Canada in 2005-2012, and described previously (Blanc-Lapierre *et al.*, 2015; Spence *et al.*, 2014). PROtEuS aims at assessing the role of environmental and lifestyle factors in prostate cancer risk. Eligible subjects were men, younger than 76 years of age at diagnosis or selection, Montreal residents, registered on Quebec's electoral list and Canadian citizens.

Cases were patients newly diagnosed with prostate cancer actively ascertained through pathology departments across French hospitals in the Montreal area. This covered over 80% of all prostate cancers diagnosed in Montreal during the study period. Concomitantly, controls were randomly selected from the electoral list of men residing in the same districts as cases and frequency-matched to cases (± 5 -years). Overall, 1931 cases and

1994 controls participated. Participation rates among eligible subjects were 79% for cases and 56% for controls. A comparison of census-based sociodemographic characteristics of participants and nonparticipants showed little differences between the two groups, alleviating possible concerns of selection bias in the original case-control study. Proxy respondents (<4%) were excluded from analyses.

During face-to-face interviews, subjects provided details on several anthropometric factors. For each of the ages of 20, 40, 50 and 60 years, and for the time of interview, subjects reported their weight (kilograms or pounds), pants size (US chart, see Supplementary Table 5-4 for an international conversion chart), and which of Stunkard's silhouette (from 1 to 9) best described them. When asked about the latter, subjects were invited to recall pictures of themselves at significant life events (anniversaries, marriage, etc.). Reported height (in cm or inches) was elicited for the age of 20 years and at interview. Waist and hip circumferences were measured by interviewers following a validated protocol (2.5 cm above the umbilicus for the waist, maximum for hip circumference) (World Health Organization, 2011). The study was approved by the ethics boards of all participating institutions (Supplementary Table 5-5) and subjects provided written informed consent.

5.4.1. Statistical analysis

Since the main study aim was to examine the relationship between different anthropometric variables, notwithstanding the health status of respondents, all analyses are presented for the combined set of 3790 cases and controls, after having confirmed with a Chi-Square test for difference of proportions or T-test for differences of means, that results did not differ by cancer status.

Box-and-whisker plot, mean and standard deviation were used to characterise each silhouette in terms of corresponding weight and BMI, and pants size in terms of waist circumference and WHR. Pearson's correlation coefficients assessed linear associations, after confirmation of normal distribution. Receiver operating characteristic (ROC) curves were generated to determine how well the silhouettes performed in predicting obesity (BMI ≥ 30

kg/m²) versus no-obesity; and how the pants size predicted abdominal obesity (waist circumference ≥ 102 cm). The ROC curve plots the true positive (sensitivity) against the false positive (1-specificity) rate for each scale, while the corresponding area under the curve (AUC) is a global measure of a test's accuracy (Hoo *et al.*, 2017).

Four different linear regression models were developed from a set of variables easily reported in epidemiological surveys (age, pants size, silhouettes, and weight at the time of the interview). These were compared to identify which predicts best the professionally-measured waist circumference at interview. To build prediction and validation models, we used 10-fold cross-validation models. The data set was divided in 10 random subsets and the holdout method was repeated 10 times. Each time, one of the subsets was used as the test set, and the others were combined to form the training set. Then, average statistics were compiled and compared to test the prediction model (Hawkins *et al.*, 2003; Stone, 1974). Model 0 included age only and served as the basis for comparison. Model 1 added pants size (based on the US chart) to the previous model. Model 2 added the silhouette, while Model 3 added weight (in kg). Silhouettes 1-2 and silhouettes 8-9 were merged to account for small numbers of extreme values in these regressions. Similar models were developed, this time using WHR as the dependent variable. Residuals for normality were verified and the goodness-of-fit was assessed using coefficients of determination (R^2). Akaike information criteria (AIC, computed as $[-2 \log \text{likelihood} + 2 \times \text{number of parameters estimated in the model}]$) were compared across models (Burnham *et al.*, 2002).

To test the validity of our selected model in predicting measured waist circumference, we compared both predicted and measured waist circumference means with a paired *t* test. We then calculated the intraclass correlation coefficient (ICC) and examined Pearson's correlation to measure the association between predicted and measured waist circumference values. Finally, a Bland-Altman plot, which shows the difference between the two paired variables (predicted and measured), and the average of these measures, was used to evaluate whether the agreement between the paired variables was related to the waist measurement. Towards this, 95% of the data points should lay within ± 2 standard deviation of the mean difference (Altman *et al.*, 1983; Giavarina, 2015). The validity of the best model

to predict measured WHR was assessed analogously. All analyses were performed using SAS software (version 9.4; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

5.5. Results

Selected characteristics of study subjects are presented in Table 5-1. Subjects were 64 years of age, on average, and mostly of European ancestry. About 23% of men had an educational level below high school. The number of missing values for the different anthropometric indicators across age points for self-reported variables were quite low. Waist and hip circumference measurements were more often unavailable, mostly reflecting interviews taking place in public spaces or the physical condition of the participants (Supplementary Table 5-6).

Figures 5-2a and 5-2b depict the correspondence between silhouettes, BMI and weight using box-and-whisker plots. From silhouette 1 to 9, the median and interquartile range (IQR) increased gradually. For most silhouettes, median values for BMI and weight were above those of the previous silhouettes' 75th percentile, showing a monotonic relationship between the variables. Corresponding data for each plot are presented in Supplementary Table 5-7.

Figure 5-3 shows the mean weight (a) and BMI (b), for each silhouette across the five age points. Mean BMIs for silhouettes 1 to 8 were similar, at any given age. For silhouette 9, the mean BMI was more variable between age points (43.3 to 56.5 kg/m²), based on small numbers. Supplementary Table 5-8 presents the variations around the mean weight and BMI for each silhouette over time. Mean values tended to be slightly lower and more variable at age 20 and data were more scattered for larger silhouettes.

Figures 5-4a and 5-4b present the correlation between each pants size, and the mean measured waist circumference and WHR, respectively. Except for pants size 53 and above, the mean waist circumference increased steadily, in a linear fashion, with each increment of pants size. The association between pants size and its corresponding WHR was less well defined, with scattered values at the extremes.

Pearson correlation coefficients between anthropometric variables across age points are shown in Table 5-2. Correlations between silhouettes and BMI ranged between 0.59 and 0.73, with the lowest values observed at ages 20 and 40. Correlations between silhouettes and weight were somewhat lower. Finally, generally high correlations were found between anthropometric indicators at the time of the interview, most notably between waist and hip circumferences (0.90), BMI and silhouette (0.73), weight and BMI (0.89), and weight and silhouette (0.68). The WHR was either poorly or not correlated with the other variables.

The ability to use the silhouettes as a surrogate for BMI in assessing obesity, and then pants size for waist circumference, was tested with ROC curves (Figures 5-5a and 5-5b). The AUCs for these graphs indicate that the silhouette scale performed well in assessing obesity (AUC=0.84), so did the pants size in assessing abdominal obesity (AUC=0.80). For overall obesity, the sensitivity and specificity seemed to be optimal using the 6th silhouette as a cut-off, while for abdominal obesity, pants size of 36 was best.

Table 5-3 shows the AIC and R² for linear regression Models 0 to 3, adding one anthropometric variable at the time, to model measured waist circumference, and WHR. For a given dataset, a smaller value of the AIC indicates a better fit to the data (Burnham *et al.*, 2002). The AIC decreased markedly with each additional anthropometric variable, especially waist circumference, indicating a better fit when silhouettes and weight were included, than when only using pants size. Concomitantly, the R² increased across models, indicating that the variances for waist circumference, or WHR, were better predicted when incorporating additional anthropometric variables. In Model 3, including age, pants size, silhouette, and weight, the R² was higher for waist circumference than WHR.

We used the variables selected from Model 3 to build our prediction model for waist circumference. No differences were observed between mean measured (98.5 cm ±0.2 SD) and predicted (98.4 cm, ±0.2 SD) waist circumferences. Limits of agreement around the mean of differences, determined from the Bland-Altman plot, showed that most of the mean differences between the two values were within the 95% limits of agreement (Figure 5-6a). The ICC between the measured and predicted values was 0.79. However, a relationship was observed between the predicted and measured waist circumferences ($r = 0.33$, $p < 0.01$),

where a positive r value represents an overestimation of predicted waist circumference compared with measured waist circumference, for those with a larger waist circumference than the mean.

No difference was observed between the mean measured and predicted WHR. However, the Bland-Altman plot indicates that more correspondences fell beyond the 95% limit of agreement (± 2 standard deviations) and some were even outside of 3 standard deviations (Figure 5-6b), as evident from the weak fit of Model 3. The ICC between the two variables was lower than in the model for waist circumference prediction (0.52). A more pronounced relationship was observed between the predicted and mean WHR ($r = 0.69$, $p < 0.01$), compared to that based on waist circumference.

5.6. Discussion

We observed that Stunkard's silhouette scale was closely related to reported BMI and weight, currently or decades in the past among adult males. Moreover, we found that a set of reported variables easily obtained in the context of epidemiological studies such as BMI, silhouettes, and pants size can be used to predict measured abdominal obesity, especially waist circumference, reasonably well.

The observed associations between each reported silhouette and mean BMI were similar to those reported previously among men (Bulik *et al.*, 2001; Mueller *et al.*, 1985), with differences between each drawing representing an increase of about 2 or 3 units of BMI. We also showed that, while the mean BMI and weight for each silhouette increased gradually, the range between the first and third quartile did overlap in most silhouettes. Using the classification of the World Health Organization (World Health Organization, 2000), silhouettes 5 and 6 were consistent with overweight or pre-obesity (BMI between 25.00 and 29.99 kg/m²). Silhouettes 7, 8 and 9 reflected obesity class I (BMI of 30.00-34.99 kg/m²), obesity class II (BMI of 35.00-39.99 kg/m²) and obesity class III (BMI ≥ 40.00 kg/m²), respectively.

Most previous studies assessing the relationship between Stunkard's silhouettes and current BMI found moderate to good correlations, but the way information on anthropometric factors was obtained varied across studies. A few studies (Mueller *et al.*, 1985; Must *et al.*, 1993; Stunkard *et al.*, 1983) used BMI derived from professionally-measured weight and height, while our comparison was based on self-reports. However, many studies have shown that the accuracy of self-reported and professionally-measured BMI are comparable (Connor Gorber *et al.*, 2007; Poston *et al.*, 2014; Sorensen *et al.*, 1993). This is also true for remote recall of weight and silhouette (Must *et al.*, 1993; Olivarius *et al.*, 1997; Tamakoshi *et al.*, 2003). Our observed correlations were stronger for the time of the interview ($r=0.75$) than for the age of 20 years ($r=0.59$) and are compatible with other studies, i.e., $r=0.53$ for remote recall for the age of 20 years (Must *et al.*, 1993), and $r=0.63$ for a 10 years recall (Lonnebotn *et al.*, 2018).

The correlation between professionally-measured waist circumference and pants size observed was 0.66, in accordance with previous findings (0.64 – 0.87), either using self-reported (Battram *et al.*, 2011; Hughes *et al.*, 2009; Moy *et al.*, 2018) or professionally-measured circumference (Han *et al.*, 2005). We also observed a strong correlation between waist or hip circumference and the other anthropometric variables (weight, BMI and silhouettes), similarly to others (Fowke *et al.*, 2012; Guerrios-Rivera *et al.*, 2017), where ρ was superior to 0.7. This suggests that these anthropometric variables are often interlinked. The null correlation found between WHR and hip circumference was expected; when a ratio variable is correlated with one of the ratio variable components, it is affected by negative bias (Macmillan *et al.*, 1980; Schuessler, 1974). Correlation measures the linear association between variables. To evaluate the accuracy of the silhouette scale and pants size to correctly assess obesity, we computed ROC curves and area under the curve. The corresponding analyses yielded high AUC values similar to those reported in previous studies (Bulik *et al.*, 2001; Dratva *et al.*, 2016; Kaufer-Horwitz *et al.*, 2006). Our cut-off point for identifying obese men (based on BMI), the sixth silhouette, also agrees with results reported in these previous articles.

Another important contribution of this work is the development of a prediction model for measured waist circumference and for WHR based on a set of simple variables characterized by high reporting rates (pants size, silhouette, and weight). The regression models we developed showed a good fit, particularly for predicting waist circumference. While the mean of the predicted waist circumference was nearly identical to the measured value, we observed a pattern of overestimation of predicted values for men with a larger measured waist circumference. However, extreme values were based on few individuals. In addition, in prediction analyses, differences were associated with the average, while there were substantial individual variations. Battram et al. (Battram *et al.*, 2011) observed a non-significant positive correlation between predicted and measured variables ($r = 0.24$). Unlike ours, their equation used an indicator for fitness of pants. A similar prediction model of BMI, with the use of the silhouette scale and various social and health related variables also observed a good fit ($R^2=0.52$) (Dratva *et al.*, 2016). However, some of these models were built using self-reported values of circumferences, introducing some bias if these values were too distant than their real counterpart (Keith *et al.*, 2011). Given that waist circumference has recently been shown to be a stronger predictor than BMI for several health outcomes (Rhee *et al.*, 2018), research into the development of alternatives to professionally-based assessment of abdominal obesity that can be easily used in large-scale investigations is highly valuable.

Differential reporting between groups is always possible in case-control studies. However, there was no evidence that this was operating in our study for the variables of interest, as results did not differ according to case/control status (not shown), thus justifying combined analyses. Moreover, it is unlikely that reporting would have differed for some of the anthropometric constructs and not others.

The use of self-reports, entailing misclassification, precludes us from concluding on validity about alternate indicators of overall obesity, unlike for those of abdominal obesity which relied on measurements. Nevertheless, several validation studies have shown that when prospective measurement cannot be obtained, the retrospective recall of weight and obesity in the remote past is reliable and valid (Gunnell *et al.*, 2000; Must *et al.*, 1993;

Olivarius *et al.*, 1997; Stevens *et al.*, 1990). Stevens *et al.* found a strong correlation ($r=0.82$) between a 28 year earlier recalled and measured weight, while Must *et al.* found a moderate correlation ($r=0.53$) between a recalled silhouette 50 years earlier and measured BMI. In our study, correlations between silhouettes and reported BMI were remarkably stable across adulthood. However, recalls were repeated over time and were not independent; subjects might have tended to readily associate, for example, little changes in weight with little changes in silhouettes.

Misclassification of predicted waist circumference based on clothing size may have occurred for different reasons. Some people prefer looser fit, and wear their pants above or below the umbilicus based on personal preferences or fashion standards. While pants size would be expected to correspond to the waist circumference, the degree of correspondence can vary greatly between brands (Kinley, 2003). Based on our data, pants size was on average 2 inches narrower than the measured waist circumference (data not shown). Differences among manufacturers have been reported and sizing systems differ between countries. Direct association between clothing size and waist measurements should be interpreted with caution (Hughes *et al.*, 2009; Kinley, 2003). Despite these issues, a study showed that only 3% of participants reported a clothing size different from the clothing labels (Han *et al.*, 2005).

Our study presents several strengths. Data were collected by trained interviewers as part of face-to-face interviews. Information was elicited on different anthropometric variables over the entire adulthood period, each representing different aspects of body size. Waist and hip circumferences were measured according to a strict protocol. Based on the lower number of missing responses, it appears that silhouettes and pants size are more easily reported than other anthropometric variables. However, the evidence from large studies investigating their associations with commonly used variables such as BMI and waist circumference is scarce. Given the distribution of participants across BMI and waist circumference categories observed, it appears that the results could be generalizable to older community-dwelling men.

5.7. Conclusion

In summary, Stunkard's silhouette scale proved to be an easy-to-administer tool that was closely related to reported BMI and weight among adult males, both currently and in the past. It appropriately ranked individuals according to commonly used obesity categories. We observed that a model including age, reported pants size, silhouette and weight could reasonably predict current abdominal obesity, especially when using waist circumference as the indicator. Ideally, anthropometric variables should be measured directly; however, for logistic and monetary reasons, this is often impossible. Approaches that can be used as alternatives to measurements, especially when earlier exposures are thought to be etiologically relevant, need to be further evaluated.

5.8. Declarations

Acknowledgments

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

Financial support

This work was supported financially through grants from the Canadian Cancer Society (13149,19500,19864,19865,705562), the Cancer Research Society, the Fonds de recherche du Québec—Santé (FRQS), the FRQS-RRSE, the Ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation du Québec, and the Canadian Institutes of Health Research (CCP-155423). Marie-Elise Parent held career awards from the FRQS. Eric Vallières holds a doctoral training award from the FRQS.

5.9. Tables and figures

Table 5-1 Selected characteristics of study population from PROtEus, Montreal, Canada, 2005-2012

Variables	<i>n</i> = 3790
Age at recruitment, mean ± IQR	64.1 ± 9.0
Educational level, <i>n</i> (%)	
Primary	842 (22.2)
Secondary / College	1767 (46.6)
University	1177 (31.1)
Missing	4 (<0.1)
Annual family income in \$CAN, <i>n</i> (%)	
<30 000	944 (24.9)
30 000-79 999	1700 (44.9)
>80 000	841 (22.2)
Other (prefers not to respond, does not know)	305 (8.0)
Ancestry, <i>n</i> (%)	
European	3264 (86.7)
African	213 (5.7)
Asian	94 (2.5)
Other	193 (5.1)
Do not know	26 (<0.1)
Alcohol consumption in drink-years (ever users), mean ± IQR	82.5 ± 80.8
Smoking in pack-years (ever smokers), mean ± IQR	25.0 ± 28.6
Silhouette at interview, <i>n</i> (%)	
1-4	1027 (27.1)
5	1562 (41.2)
6-9	1199 (31.7)
Body mass index at interview in kg/m ² , <i>n</i> (%)	
Normal (<25)	1195 (31.6)
Overweight (25 - 29.9)	1808 (47.9)
Obese (≥30)	774 (20.5)
Waist circumference in cm, <i>n</i> (%)	
<94	1344 (37.5)
94-101.9	804 (22.4)
≥102	1435 (40.1)
Hip circumference in cm, mean ± IQR	99.1 ± 16.6
Pant size (US chart), mean ± IQR	36.3 ± 4.0

Table 5-2 Pearson correlation coefficient between the various anthropometric indicators and across different age points

		Age points			
		At age 60	At age 50	At age 40	At age 20
Silhouette and	Weight	0.68	0.68	0.65	0.56
	BMI ^a	0.71	0.70	0.68	0.59

At interview							
	Waist circumference	Hip circumference	WHR	Silhouette	Weight	BMI	Pants size
Waist circumference	1.00	0.90	0.45	0.73	0.72	0.72	0.69
Hip circumference		1.00	0.01	0.61	0.61	0.59	0.61
WHR			1.00	0.41	0.39	0.44	0.33
Silhouette				1.00	0.68	0.73	0.69
Weight					1.00	0.89	0.81
BMI						1.00	0.79
Pants size							1.00

Table 5-3 Goodness-of-fit statistics for the different prediction linear regression models for waist and waist-hip ratio, averaged across 10-fold cross-validation samples

Dependant variable	Model 0 ^a	Model 1 ^b	Model 2 ^c	Model 3 ^d
Waist circumference				
AIC	15089.3	13015.7	12254.0	12003.6
Δ AIC with model 1			-761.7	
Δ AIC with model 2				-250.4
R ²	0.00	0.48	0.60	0.64
Waist-hip ratio				
AIC	-16011.3	-16073.1	-16289.1	-16335.7
Δ AIC from Model 1			-216.0	
Δ AIC from Model 2				-46.6
R ²	0.00	0.11	0.18	0.20

^a Model 0 is adjusted for age only

^b Model 1 is Model 0 + adjusted for pants size

^c Model 2 is Model 1 + adjusted for silhouette

^d Model 3 is Model 2 + adjusted for weight

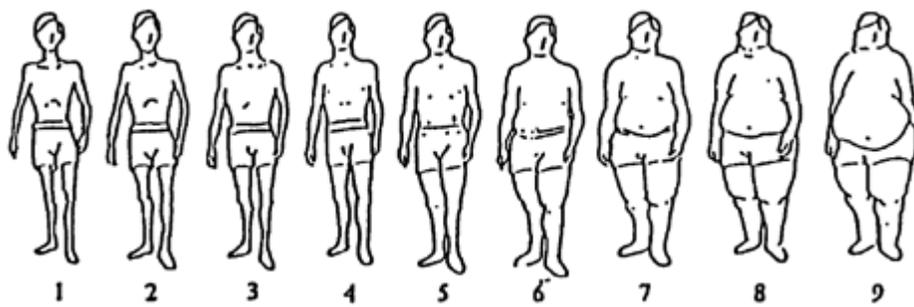


Figure 5-1 Body silhouettes scale (as first proposed by Stunkard, Sorensen *et al*, 1983)

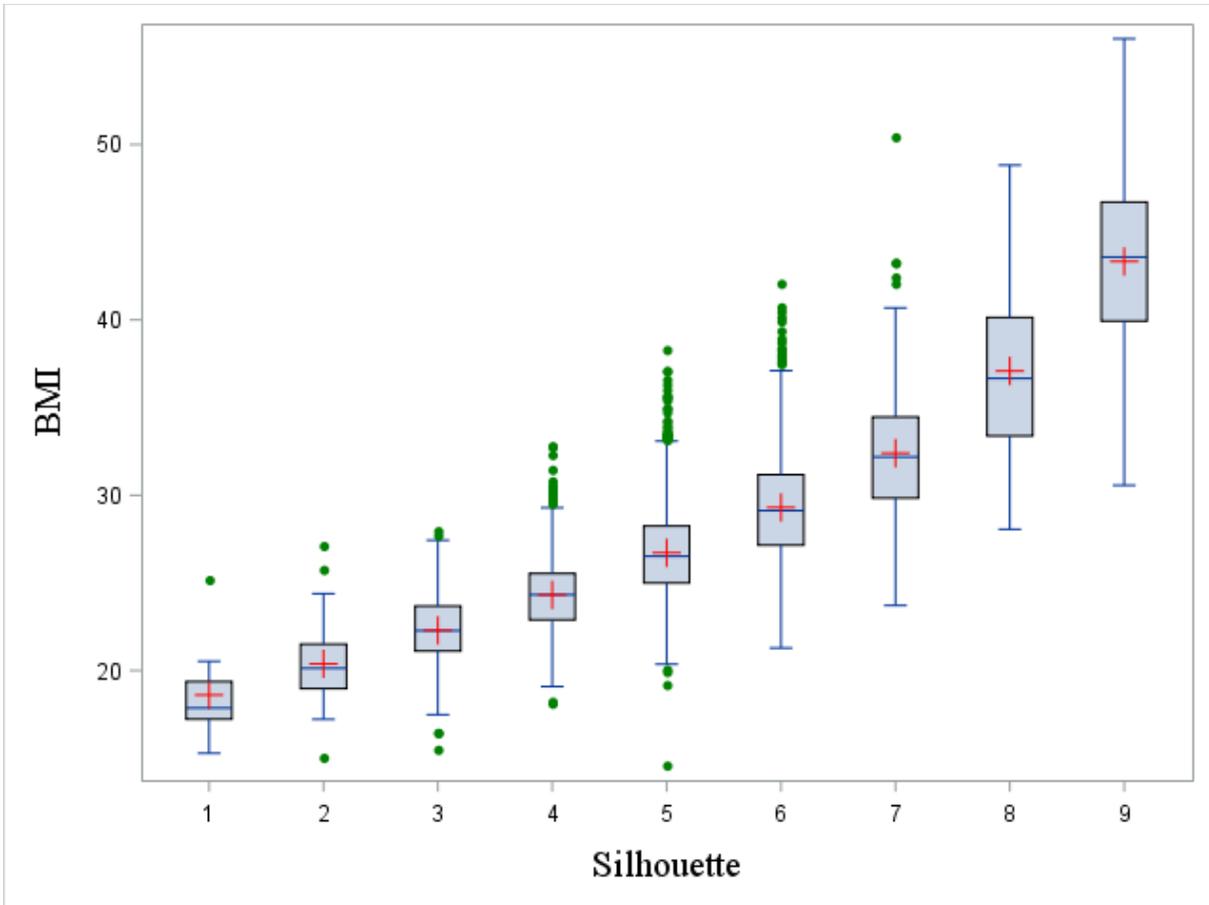


Figure 5-2a Box-and-whisker plot of the distribution of body mass index (BMI) by silhouettes, at the time of the interview.

The bottom and top edge of the box represent the first and third quartile (interquartile range); the line inside the box represents the median; the red cross represents the mean; the ends of the bottom and top whiskers represent the upper and lower adjacent values; and the green filled dots represent outliers.

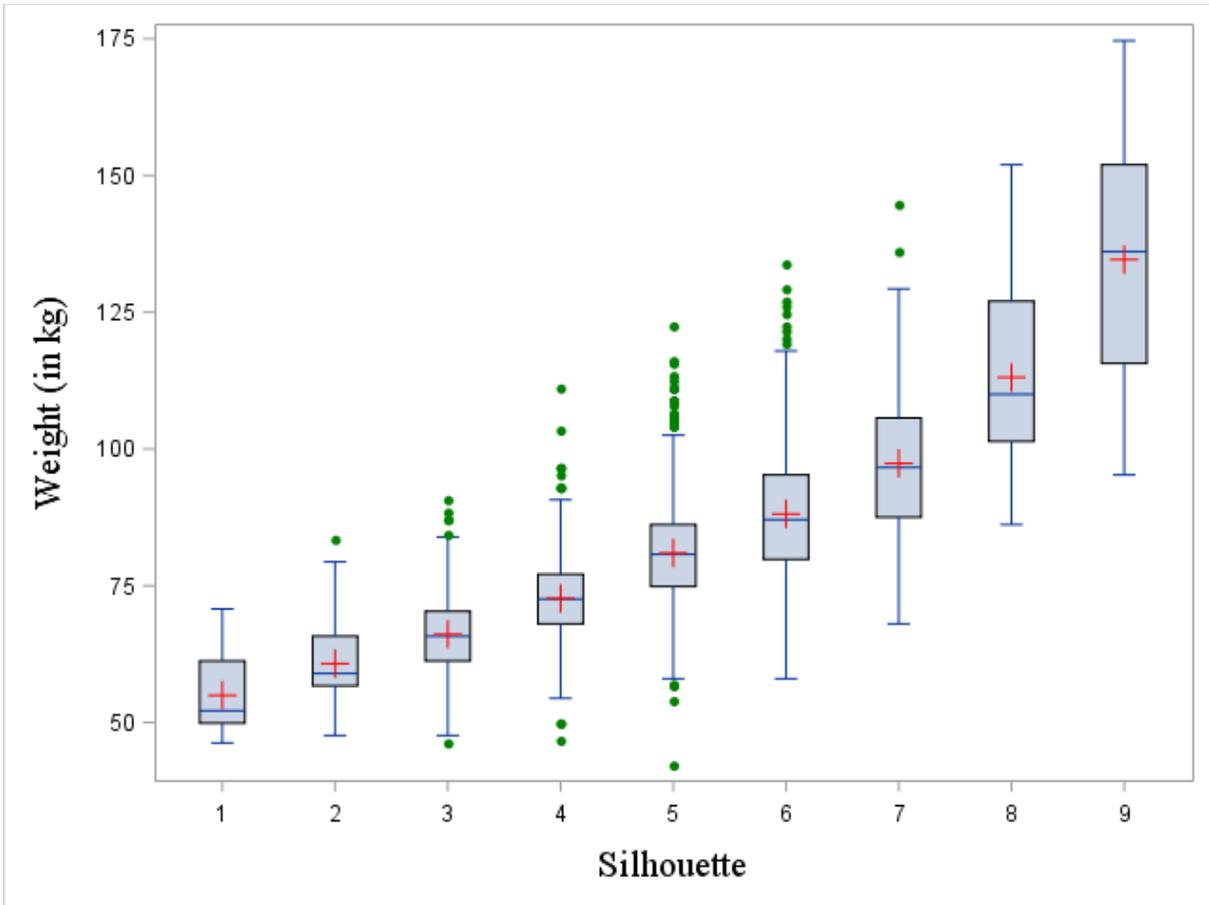


Figure 5-2b Box-and-whisker plot of the distribution of weight by silhouettes, at the time of the interview.

The bottom and top edge of the box represent the first and third quartile (interquartile range); the line inside the box represents the median; the red cross represents the mean; the ends of the bottom and top whiskers represent the upper and lower adjacent values; and the green filled dots represent outliers.

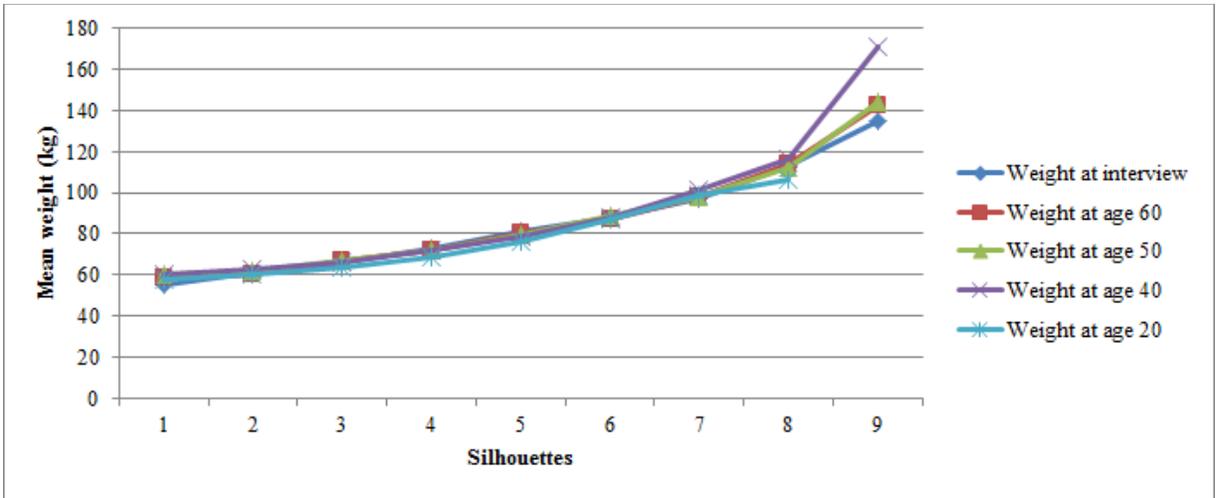


Figure 5-3a Mean weight for each silhouette at five different age points

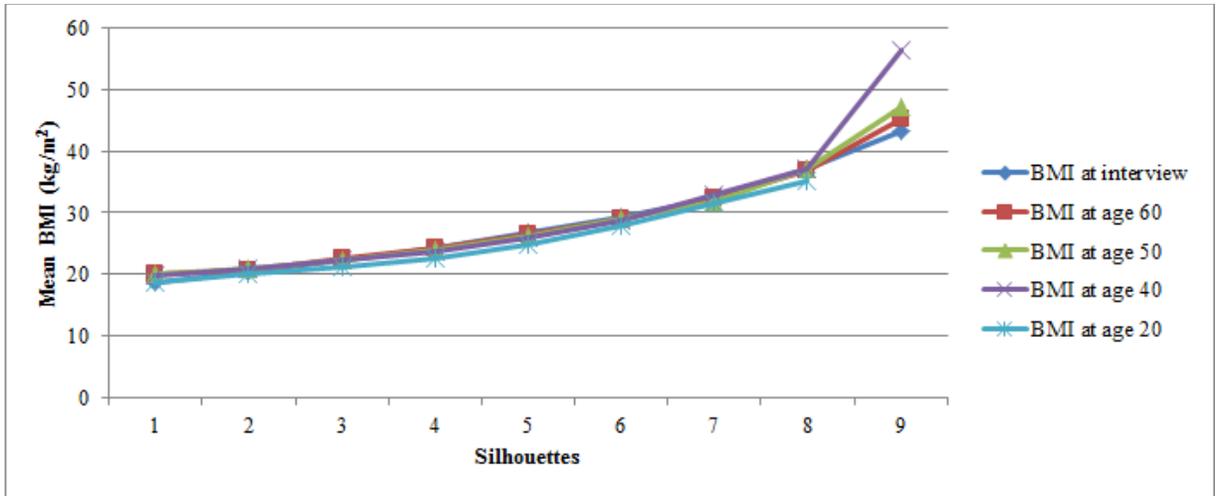


Figure 5-3b Mean BMI for each silhouette at five different age points

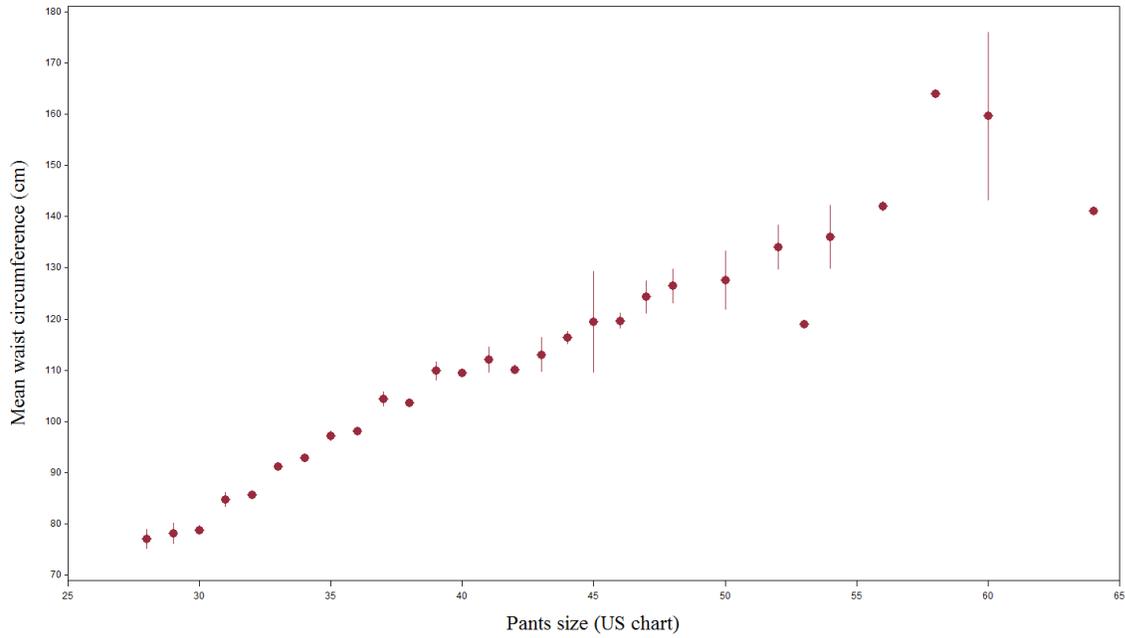


Figure 5-4a Mean waist circumference (in cm) corresponding to each pants size (US chart), at the time of interview.

Vertical lines represent standard deviation.

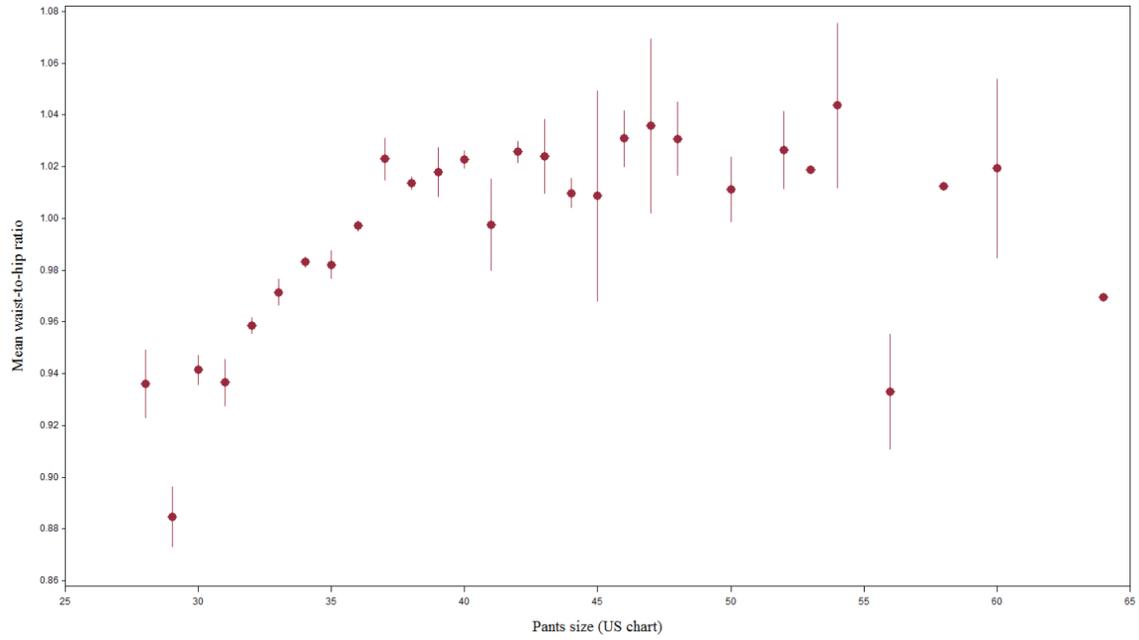


Figure 5-4b Mean waist-hip ratio corresponding to each pants size (US chart), at the time of interview.

Vertical lines represent standard deviation.

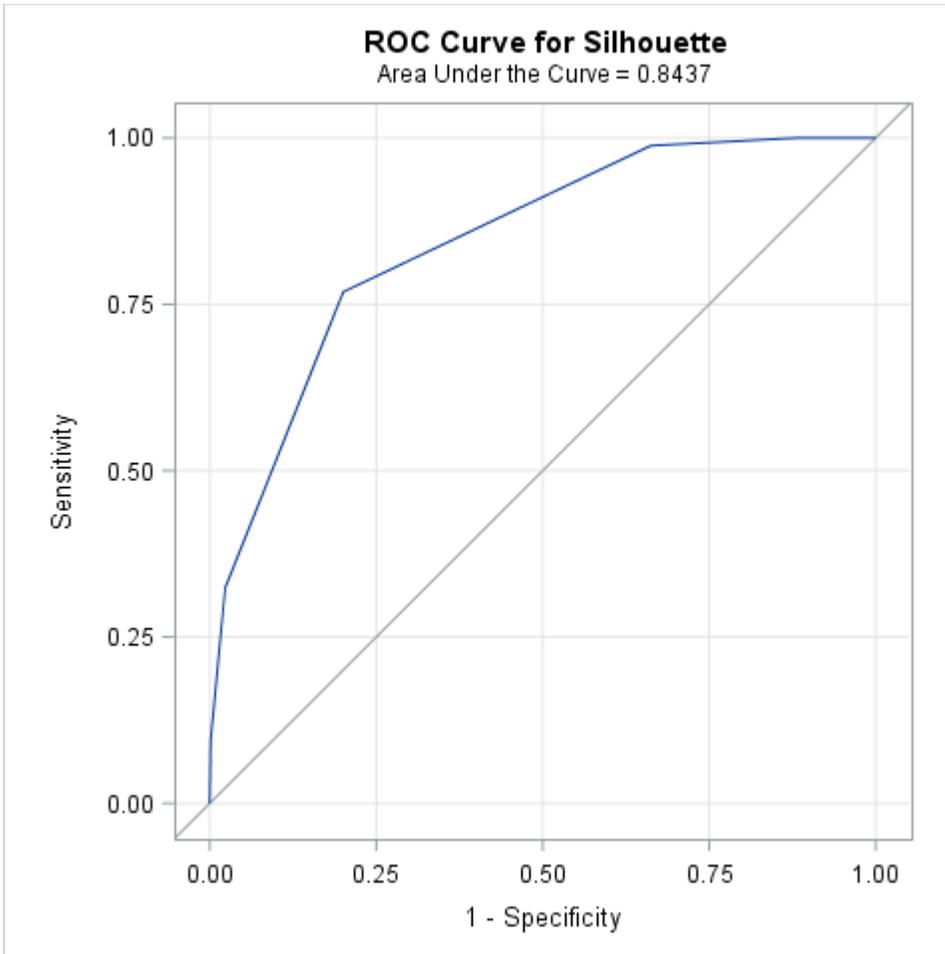


Figure 5-5a Receiver operating characteristic (ROC) curve for identifying obese subjects (body mass index ≥ 30 kg/m²), from the silhouette scale.

The blue curved line represents the ROC curve, the diagonal grey line represents the reference line of no discrimination

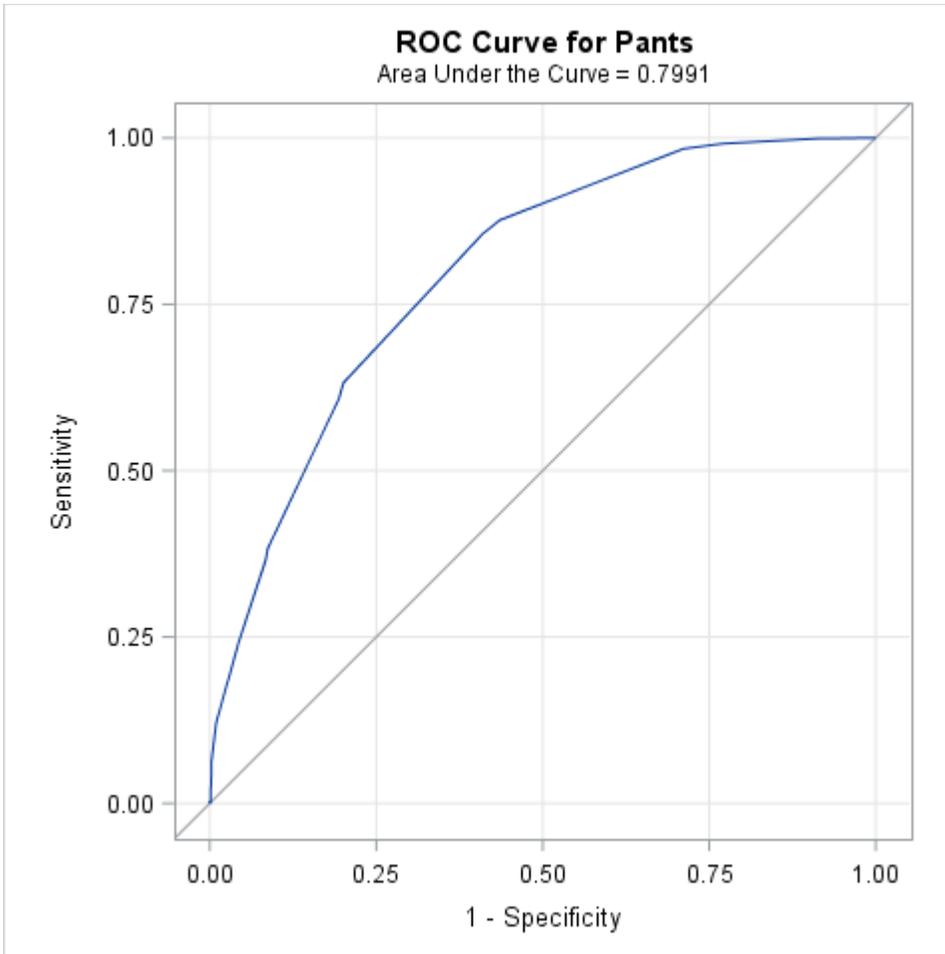


Figure 5-5b Receiver operating characteristic (ROC) curve for identifying obese subjects (waist circumference ≥ 102 cm), from the pants size.

The blue curved line represents the ROC curve, the diagonal grey line represents the reference line of no discrimination

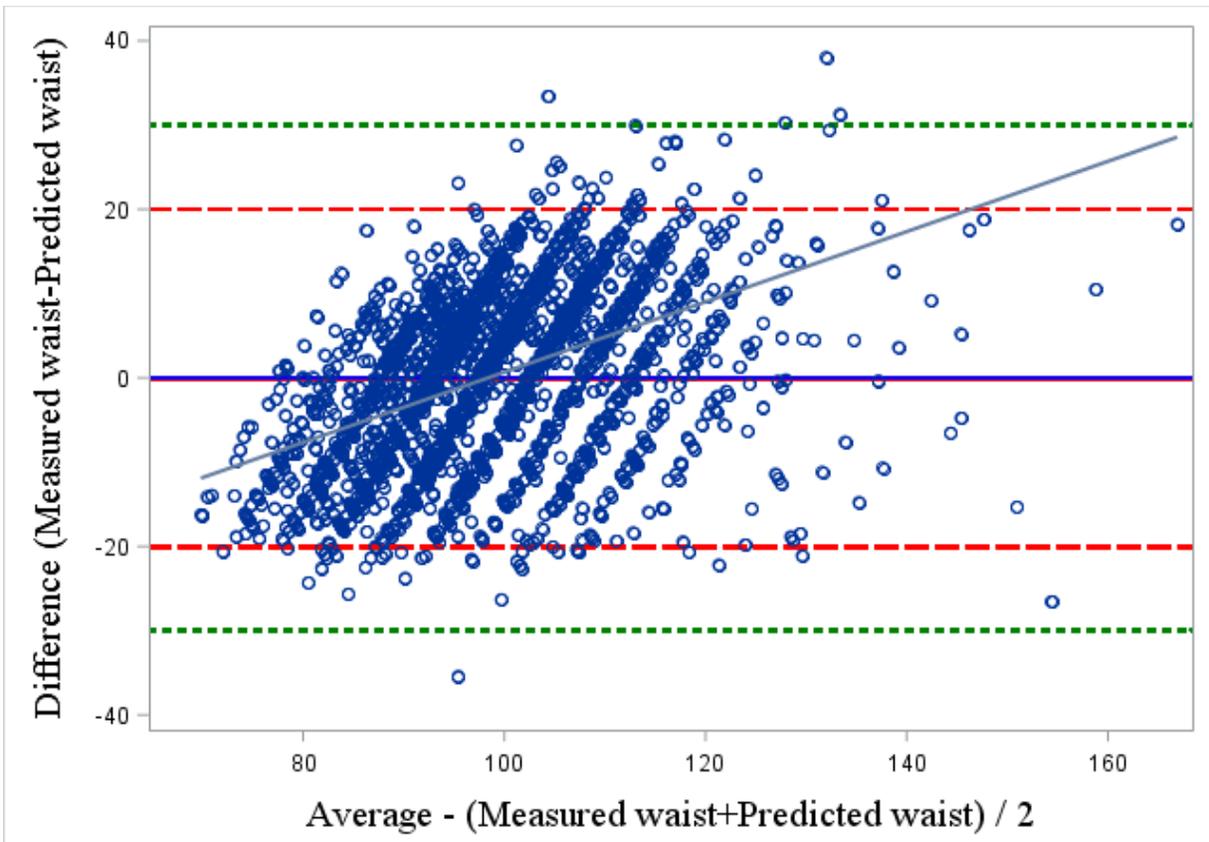


Figure 5-6a Bland-Altman plot of the difference between predicted and professionally measured waist circumference.

The full horizontal blue line represents the mean between the 2 values, larger red dash lines correspond to twice the standard deviation of the mean difference and smaller green dash lines represent 3 times the standard deviation

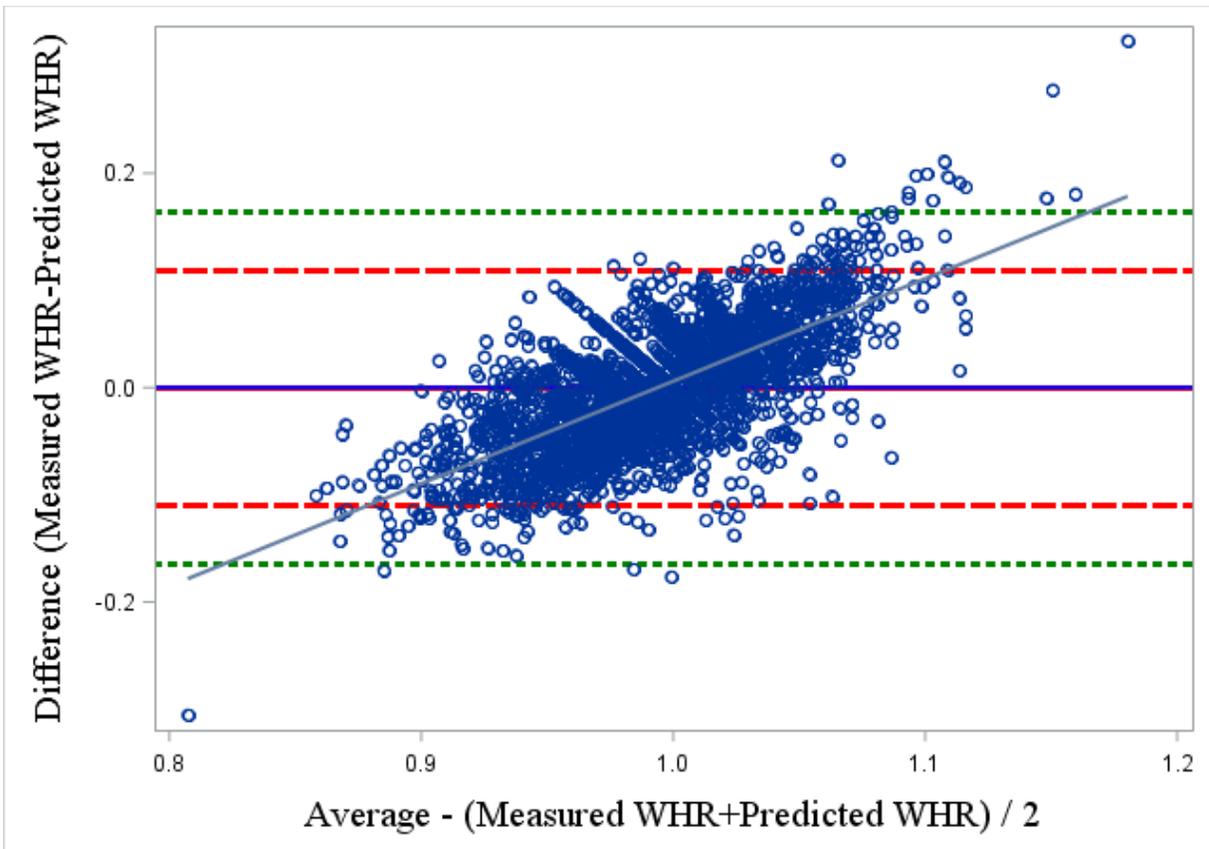


Figure 5-6b Bland-Altman plot of the difference between predicted and professionally measured waist-hip ratio.

The full horizontal blue line represents the mean between the 2 values, larger red dash lines correspond to twice the standard deviation of the mean difference and smaller green dash lines represent 3 times the standard deviation.

5.10. Supplementary tables and figures

Table 5-4 International pants size conversion chart, for men

USA	France	Germany	Italy	Spain	UK	Russia
28-29	38/40	28/29	38/40	71	28/29	44/46
30-31	40/42	30/31	40/42	76	30/31	46/48
32-33	42/44	32/33	42/44	81	32/33	48/50
34	44	34	44	87	34	50
36	46	36	46	92	36	52
38	48	38	48	97	38	54
40	50	40	50	102	40	54/56
42	52	42	52	107	42	56/58

^aAdapted from Levi's® website (https://www.levi.com/US/en_US/cms/sizeguide)

Table 5-5 List of participating hospitals

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

Table 5-6 Number and percentage of missing values for the various anthropometric indicators

Variables	At interview		At age 60		At age 50		At age 40		At age 20	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Self-reported										
Silhouette	2	0.1	5	0.2	8	0.2	7	0.2	7	0.2
Weight (kg)	12	0.3	18	0.6	35	1.0	51	1.4	137	3.6
Height (m)	17	0.4							22	0.6
Body mass index (kg/m ²)	13	0.3	20	0.7	36	1.0	52	1.4	139	3.7
Pants size (US chart)	65	1.7	73	2.6	111	3.0	152	4.0	329	8.7
Measured by interviewer										
Waist circumference (cm)	207	5.5								
Hip circumference (cm)	210	5.5								
Waist-hip ratio	212	5.6								
Total^a	3790		2844		3703		3790		3790	

^a Totals varied, as some subjects did not reach age 50 or 60 at the time of the interview.

Table 5-7 Body mass index and weight (n, median, 25th and 75th percentile), by Stunkard's silhouette

		Silhouette								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Body mass index										
n		11	68	273	672	1558	874	242	60	18
Median		17.9	20.1	22.3	24.3	26.5	29.1	32.2	36.7	43.6
25 th percentile		17.2	19.0	21.1	22.9	25.0	27.1	29.8	33.4	39.9
75 th percentile		19.4	21.5	23.7	25.5	28.2	31.2	34.5	40.1	46.7
Weight										
n		11	68	273	672	1557	874	243	60	18
Median		52.2	59.0	65.8	24.3	80.7	87.1	96.6	110.0	136.1
25 th percentile		49.9	56.7	61.2	22.9	74.8	79.8	87.5	101.4	115.7
75 th percentile		61.2	65.8	70.3	25.5	86.2	95.3	105.7	127.0	152.0

Table 5-8 Mean weight and body mass index (BMI), with associated standard deviations (sd), corresponding to each silhouette at 5 different age points

	Silhouettes																	
	1		2		3		4		5		6		7		8		9	
	Mean	sd ^a	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd
Weight (kg)																		
At interview	55.0	7.3	60.8	7.4	66.1	7.8	72.7	7.6	81.0	9.7	88.1	11.6	97.4	12.7	113.1	16.1	134.6	23.3
At age 60	58.7	8.0	60.6	7.8	66.9	7.1	72.3	7.6	80.1	9.5	87.2	10.9	97.8	14.3	114.0	15.5	142.5	22.7
At age 50	60.3	7.9	62.0	7.7	66.5	6.9	72.2	7.6	79.8	9.2	88.9	11.5	98.2	12.5	112.4	17.9	144.4	24.5
At age 40	59.8	7.3	62.7	7.2	66.3	7.0	71.6	8.0	78.8	9.4	88.3	11.6	101.2	13.8	116.2	24.6	170.9	37.7
At age 20	57.3	6.9	60.3	7.1	63.9	7.3	68.7	8.8	75.9	10.2	87.2	11.9	98.4	17.9	106.0	14.7	-	-
BMI (kg/m²)																		
At interview	18.6	2.6	20.4	2.2	22.3	2.1	24.3	2.2	26.7	2.7	29.3	3.3	32.4	3.5	37.1	4.8	43.3	6.4
At age 60	20.0	2.5	20.6	2.3	22.7	2.1	24.3	2.2	26.6	2.7	29.1	3.1	32.2	4.0	37.0	5.0	45.3	7.0
At age 50	20.2	2.7	21.0	2.5	22.4	1.9	24	2.2	26.3	2.5	29.1	3.1	31.9	3.5	37.2	6.1	47.1	9.8
At age 40	19.9	2.5	21.0	2.2	22.2	1.9	23.8	2.3	25.9	2.6	28.7	3.0	32.8	4.0	37.1	6.4	56.5	8.8
At age 20	18.6	1.9	20.0	2.0	21.3	2.1	22.6	2.4	24.8	2.9	27.8	3.5	31.7	5.1	35.3	6.8	-	-

6. Article 2 - General and abdominal obesity trajectories across adulthood, and risk of prostate cancer: results from the PROtEuS study, Montreal, Canada

Eric Vallières^{a, b}, Miceline Mésidor^{a, b, d}, Marie-Hélène Roy-Gagnon^c, Hugues Richard^a, Marie-Élise Parent^{a, b, d}

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

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

^c School of Epidemiology and Public Health, University of Ottawa, 600 Peter Morand Crescent, Ottawa, ON K1G 5Z3, Canada

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

Corresponding author:

Marie-Elise Parent, PhD
Epidemiology and Biostatistics Unit
Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie
Institut national de la recherche scientifique
University of Quebec
531 Boul. des Prairies
Laval, Quebec H7V 1B7, Canada
email: marie-elise.parent@inrs.ca

Running title: Obesity trajectories and prostate cancer

Article publié dans *Cancer Causes Control* 2021, volume 32, pages 653-665.

6.1. Contribution des auteurs

Eric Vallières a élaboré le devis analytique, fait l'analyse des données, interprété les résultats et rédigé le manuscrit. Marie-Élise Parent a conceptualisé et mené l'étude PROtEuS. Miceline Mésidor et Hugues Richard ont contribué à certains aspects de l'analyse des données. Tous les auteurs ont participé à l'interprétation des données et la révision du manuscrit. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

6.2. Abstract

Purpose

Greater body fatness is a probable cause of advanced prostate cancer (PCa). Body fat distribution and timing of exposure may be relevant. We investigated associations between body size trajectories and PCa incidence in a population-based case-control study in Montreal, Canada.

Methods

Cases (n=1931), aged ≤ 75 years, were diagnosed with PCa in 2005-2009; 1994 controls were selected from the electoral list. Interviews were conducted to assess body mass index (BMI) and Stunkard's silhouette at ages 20, 40, 50, 60 years, and before interview. Current waist and hip circumferences were measured, and a predictive model estimated waist circumference in the past. BMI and waist circumference trajectories were determined to identify subgroups. Logistic regression estimated odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for the association between anthropometric indicators and PCa.

Results

Subjects with a current BMI ≥ 30 kg/m² had a lower risk of overall PCa (OR=0.71, 95%CI 0.59-0.85). Associations with adult BMI followed similar trends for less and more aggressive tumours, with stronger inverse relationships in early adulthood. Contrastingly, current waist circumference ≥ 102 cm was associated with elevated risk of high-grade PCa (OR=1.33, 95%CI 1.03-1.71). Men with increasing BMI or waist circumference adult trajectories had a lower

risk of PCa, especially low-grade, than those in the normal-stable range. This was especially evident among men in the obese-increase group for BMI and waist circumference.

Conclusion

Abdominal obesity increased the risk of aggressive PCa. The inverse relationship between body size trajectories and PCa may reflect PSA hemodilution, lower detection, and/or a true etiological effect.

Keywords: Prostate cancer, obesity, waist circumference, body mass index, waist-hip ratio, case-control study, trajectories

6.3. Introduction

There is compelling evidence that obesity is a risk factor for prostate cancer (PCa). In its synthesis of available data, the World Cancer Research Fund indeed reported that greater body fatness, assessed by body mass index (BMI), waist circumference (WC), and waist-hip ratio (WHR), is probably a cause of advanced PCa (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). No conclusion could be drawn for total or non-advanced PCa, for lack of evidence. In the absence of any clearly identified modifiable risk factor for PCa that could be amenable to prevention, body fatness represents a highly promising research lead for this cancer, the second most common malignancy in the world among men (Bray *et al.*, 2018). Obesity influences various hormonal and metabolic pathways, and can promote the growth of hormone-dependant cancer cells (Allott *et al.*, 2015). Other proposed links between obesity and PCa involve decreases in levels of sex steroid hormones, such as testosterone, and a low-grade chronic inflammatory state that can promote the development of aggressive tumours (Allott *et al.*, 2015; Calle *et al.*, 2004; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018).

Reasons that may explain previous discrepant findings about body fatness and PCa include the insufficient attention given to the timing of obesity and of changes in body fatness over time. While body size typically increases with age (Lee *et al.*, 2010), the etiologically-relevant exposure window to obesity is not well established. Obesity in childhood and young adulthood has been associated with an increased risk of advanced PCa in a few studies (Discacciati *et al.*, 2011; Giovannucci *et al.*, 1997; Moller *et al.*, 2013). By contrast, others document a lower risk of overall PCa or no association in a heavier trajectory group (Kelly *et al.*, 2017; Kelly *et al.*, 2019; Lavalette *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2016c), but a higher PCa mortality (Kelly *et al.*, 2017; Kelly *et al.*, 2019). The inverse relationships have been ascribed, in part, to detection bias linked to obesity, namely hemodilution of prostate-specific antigen (PSA) and decreased sensitivity of digital rectal examination (DRE), factors that can influence the detection of indolent cancer (Freedland *et al.*, 2007). The changes in PCa tissue that have been observed in young men (Sakr *et al.*, 1993) further support the need to clarify the effect of obesity throughout the life course on PCa risk.

In the present study, we investigated the association between adult trajectories of general and abdominal obesity, and PCa incidence, both overall and by cancer aggressiveness. A definite asset of this investigation is its ability to rule out a role for screening patterns in the observed associations given the uniquely high uptake of PCa screening in the population at the time of study.

6.4. Methods

Study population

We used data from The Prostate Cancer & Environment Study (PROtEuS), a population-based case-control study conducted in Montreal, Canada. This study has been described previously (Blanc-Lapierre *et al.*, 2015).

In brief, eligible participants were men younger than 76 years at diagnosis or selection, residents of the greater Montreal area and registered on Quebec's permanent electoral list

(continually updated). Cases were all patients newly diagnosed with histologically-confirmed primary PCa, actively ascertained through pathology departments across French hospitals in the Montreal area between September 2005 and December 2009. This covered over 80% of all PCa diagnosed in Montreal during the study period. Concomitantly, control subjects residing in the same geographical area as the cases were randomly selected from the population-based provincial electoral list of French-speaking electors, and frequency-matched to cases by 5-year age group. Potential controls with a history of PCa were excluded. In total, 1933 cases and 1994 controls agreed to participate in the study. Participation rates among eligible subjects 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. Interviews were conducted with a proxy, usually the spouse of the subject, in 3.1% of cases and 3.8% of controls. Ethics committees of all participating institutions approved the study protocol and all subjects provided written informed consent.

Data collection

Between 2005 and 2012, in-person interviews elicited information on socio-demographic characteristics, lifestyle, medical and environmental factors. The degree of aggressiveness of PCa, defined by the Gleason score, was extracted from prostate biopsy pathology reports at diagnosis.

The information collected on anthropometric factors focused on the period immediately preceding the diagnosis/interview, as well as across adulthood. It included self-reported weight, height, pants size and Stunkard's body silhouette (Sorensen *et al.*, 1983; Stunkard *et al.*, 1983) at 5 different time points (before interview and at ages of 20, 40, 50, and 60 years). In addition, interviewers measured waist (2.5 cm above the umbilicus) and hip (maximum) circumferences in a standardized fashion (World Health Organization, 2011). A detailed examination of the various anthropometric indicators in this study population has been documented elsewhere (Vallières *et al.*, 2020).

Statistical analyses

Body size indicators

Our study focused on various indicators of body fatness, as these reflect different anthropometric constructs and fat distribution. General fatness was assessed by BMI and Stunkard's silhouette scale, while WC, WHR, waist-to-height ratio [WHtR] and a body shape index [ABSI] were used to characterize abdominal obesity.

BMI was calculated as the weight (in kg) divided by the square of the height (in m) and categorized according to the definition of the World Health Organization (World Health Organization, 2000): underweight and normal weight (BMI <24.9 kg/m²), overweight (BMI: 25.0-29.9 kg/m²) and obese class I to III (BMI ≥30.0 kg/m²). The silhouette scale has been developed as an alternative to traditional anthropometric indicators, which use has included assessments in the distant past. The scale used in our study was introduced in 1983 by Stunkard, Sorensen *et al* (Stunkard *et al.*, 1983) and depicts nine different body silhouettes for men and women, from very lean to very obese (Supplementary Figure 6-3). Their performance and validity have been studied extensively, focusing mainly on subjects' body size currently or in the past, through comparisons with other anthropometric measures, mostly BMI (Must *et al.*, 1993; Sorensen *et al.*, 1983; Vallières *et al.*, 2020). We categorized the body silhouettes into 3 categories, combining drawing 1 to 4 and 6 to 9 against 5, which was the most frequent at the time of interview. Based on previous work in this study population (Vallières *et al.*, 2020) and using the classification of the World Health Organization (WHO) (World Health Organization, 2000), we established that silhouettes 1 to 4 correspond to the underweight/normal category (mean BMI between 18.6-24.3 kg/m²), silhouette 5 corresponds to slight overweight (mean BMI 26.7 kg/m²) and silhouettes 6 to 9 correspond to obesity class I to III (mean BMI between 29.3-43.3 kg/m²).

WC was categorized using cut-offs of 94 cm and 102 cm for increased and substantially increased health risk, respectively, as recommended by the WHO to define abdominal obesity (World Health Organization, 2011). WHR was defined as the ratio of the circumference of the waist to that of the hip. WHtR was defined as the WC divided by the

height. One limitation of using WC as a proxy for abdominal obesity is its sensitivity to weight, height, and fat percentage and distribution (Krakauer *et al.*, 2012; World Health Organization, 2011). Because of the high correlation between WC and BMI, multicollinearity problems can arise when trying to incorporate these variables in epidemiological models. Krakauer and al. developed a new body shape index (ABSI) combining WC, weight and height that is approximately independent of weight and height (Krakauer *et al.*, 2012). This index was found to better predict mortality than WC or BMI in the National Health and Nutrition Examination Survey IV (NHANES IV) cohort. Subsequent studies showed that this index performs well in estimating risks of cardiovascular diseases (Mameli *et al.*, 2018; Song *et al.*, 2013). ABSI was calculated as $WC / (BMI^{2/3} \times \text{height}^{1/2})$ (Krakauer *et al.*, 2012). A high ABSI indicates that WC is higher than expected for a given height and weight, and corresponds to a more central concentration of body mass. In the absence of recommended cut-offs in the literature, WHR, WHtR and ABSI were categorized based on tertiles of the respective distributions among controls. Dose-response relationships were tested by assigning each category an ordinal value and modeling them as a continuous variable.

Trajectory modeling

We used a semiparametric group-based latent class growth modeling to identify distinct subgroups within our study population that shared a certain similarity in their body shape across their lifespan. This approach was implemented in the SAS Trajectory Procedure (Proc Traj) package and is designed to identify homogeneous clusters of developmental trajectories within the population (Jones *et al.*, 2001). Model selection was oriented by the pursuit of goodness-of-fit, interpretability of the trajectories and maximal parsimony. Statistical criteria for the goodness-of-fit included the Bayesian Information Criterion (BIC), logged Bayes Factor ($2 \cdot \Delta BIC$) and average posterior probability. Models with lower BIC and higher posterior probability were favored (Jones *et al.*, 2001). We set the minimum group prevalence at 2%, which is lower than the normally suggested 5 to 10% (Jones *et al.*, 2007; Jones *et al.*, 2001) to be able to capture the rare, more obese group in our population. An average posterior probability exceeding 0.7 suggests that trajectory groups are robust to classification errors

(Roeder *et al.*, 1999). The first stage of our approach was to determine the number of groups using a quadratic form for all and considered up to five groups. For each increasingly complex model, we compared its BIC to the one from the less complex model in a stepwise fashion. After, we determined the order of the polynomial function specifying the shape of each trajectory using a t-test and BIC (Hipp *et al.*, 2006). Finally, we assigned a name for each trajectory to describe their visual patterns.

In addition to the BMI trajectories, we looked at the waist circumference during adulthood. Because WC was only measured at the time of interview, we used a predictive model developed in a previous study using the same data (Vallières *et al.*, 2020). Briefly, we compared models using age and different anthropometric variables and determined that the one using pants size, silhouette, and weight best predicted measured waist circumference, with a R^2 of 0.64. This model was used to back extrapolate WC at the different time points in the past.

There were relatively few missing data in our study. For anthropometric indicators, these varied between 0.1% (silhouette) and 0.4% (height) at the time of the interview, to 0.2% (silhouette) and 3.6% (weight) for values at age 20. For waist and hip measurements, the proportion was 5.5%, mainly because some interviews were held in a public space, or because a proxy respondent was interviewed. Percentage of missing values were also low for confounding variables, varying from null to 3.6% for number of drink-years during the lifetime. To minimise bias, missing data on exposure and potential confounding factors were imputed under the assumption that data were missing at random. Twenty-six imputed data sets were generated using SAS Proc MI (SAS 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and combined following standard methods (Nguyen *et al.*, 2017). The imputation model included all exposure and co-variable data, as well as the following predictors of the subjects' body weight: mothers' and fathers' abdominal obesity, and relative weight and height as a child. The distributions of variables in the imputed data sets were consistent with those of the complete case data. To account for the missing data on BMI for the trajectory modelling, Stunkard's body silhouettes were used for imputation. We previously showed that these silhouettes were strongly correlated with BMI in our data, and that they allowed for good

discrimination across WHO's obesity categories (Vallières *et al.*, 2020). The mean BMI corresponding to each silhouette was assigned when the former was missing. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for the association between anthropometric indicators and PCa risk were estimated using unconditional logistic regression. Co-variables retained for adjustment were selected using a directed acyclic graph (DAG) (Supplementary Figure 6-4): age at index date, i.e., at diagnosis or interview (continuous), ancestry (African, Asian, European, Other, Don't know), education (Elementary, High school, College and University), lifetime cigarette pack-years (continuous), lifetime alcohol intake in drink-years (continuous), recent fruit and vegetables intake (0 to 3, 3 to 4.5, 4.5 to 6, more than 6 per day), overall physical activity level (not very, moderately, very active) and marital status (married/common law, separated/divorced, single/religious order, widowed). Continuous variables were entered as such after confirming linearity of the logit, otherwise they were categorized. For the analysis based on trajectories, posterior probability-weighted variables were used to take into account class allocation classification errors (van de Schoot *et al.*, 2016). All analyses were repeated considering the degree of aggressiveness of PCa, defined by the Gleason score. Risks of low-grade (Gleason scores < 7 or [3 + 4]) and high-grade (Gleason scores >7 or [4+3]) (Wright *et al.*, 2009) PCa were estimated using unconditional polytomous logistic regression models. A sensitivity analysis excluded proxy respondents (<4% of subjects). Another restricted controls to men who had undergone testing by PSA and/or DRE in the 2 years preceding the interviews to reduce the likelihood of undiagnosed PCa among controls. Such tests largely reflected screening efforts although in some situations they may have corresponded to diagnostic tests instead but we could not distinguish between the two. Detection issues are especially relevant to participants with obesity, where hemodilution of PSA levels or less efficient DRE are possible drawbacks to case finding (Freedland *et al.*, 2007). We also conducted stratified analyses by smoking status and ancestry.

6.5. Results

Selected characteristics of the 1933 cases and 1994 controls are presented in Table 6-1. Cases were younger than controls, owing to the slightly longer time required to recruit the latter, and more likely to be of European or African ancestry. Cases tended to be less educated, to have more often a family history of the disease and to have been screened more recently. This study population was characterized by high PCa screening patterns. While 98% of cases had been screened within a year of their diagnosis, 83% and 76% of controls had been screened within 5 years and 2 years of interview, respectively. Only 10% of controls had never been screened.

The association between body size at the time of interview and PCa differed according to anthropometric indicators and cancer aggressiveness (Table 6-2). Increasing levels of BMI at diagnosis were associated with lowered odds of PCa, with similar associations between low- and high-grade cancers. Men with a BMI of 30 kg/m² or more had an OR of 0.71 (95%CI 0.59-0.85) of overall PCa. By contrast, current abdominal obesity was associated with an elevated risk of high-grade cancer at diagnosis. This was particularly evident in the upper categories of WC (OR 1.33, 95%CI 1.03-1.71), waist-to-height ratio (OR 1.35, 95%CI 1.03-1.78) and ABSI (OR 1.83, 95%CI 1.38-2.44), with the presence of dose-response patterns. No clear association emerged with the current silhouette and PCa risk.

Table 6-3 presents the association between BMI, silhouette, and PCa at different time points in the past (ages 20, 40, 50 and 60 years). Because some participants were younger than 60 years at index date, risk estimates are based on different numbers of subjects for age 50 and 60 years. At all four time points, increasing BMI was associated with decreased risk of PCa, overall and across cancer grade categories. The inverse associations were slightly more pronounced for low- than for high-grade cancers, but the latter were based on fewer subjects. The strongest evidence of a lowered risk of cancer associated with obesity was when the latter occurred at the ages of 20 and 40 years. Men with a BMI of ≥ 30 kg/m² at age 20 had an odds of PCa of 0.50 (95%CI 0.28-0.86), 0.47 (95%CI 0.25-0.87) and 0.52 (95%CI 0.20-1.34), for overall, low and high-grade cancer, respectively. Reduced risks of cancer were

also evident among men who were overweight (25-29.9 kg/m²), irrespective of the time point and disease aggressiveness. Similar patterns were generally observed with the silhouettes, except for high-grade cancers, for which there was no evidence of a lower risk for the ages of 50 and 60.

In order to assess the influence of the covariates on risk estimates, Tables 2, 3 and 4 present the age-adjusted ORs alongside the multivariable-adjusted findings. Marginal differences were observed between the two models.

Using our trajectory modelling approach based on BMI, we identified 4 distinct body fatness trajectories over adulthood (see Supplementary Table 6-5 for model comparison); a five-trajectory model was rejected because the more obese category fell short of the minimum 2% criteria specified. 29.5% were classified as 'normal stable', 47.9% as 'normal-overweight', 20% as 'overweight-obese' and 2.5% as 'obese-increase' (Figure 6-1). Participants were assigned to the group for which they had the highest estimated posterior probability; in this four-trajectory model, the average probabilities were high for group 1 to 4 (0.90, 0.89, 0.91 and 0.96, respectively). The normal-stable group had a slight increase in BMI throughout the years, from 20 to 23 kg/m², on average. The second group, normal-overweight, had a slightly faster increase in BMI values, from 22 to 27 kg/m², on average. Those in the third group, overweight-obese, had a similar shape of trajectory but with higher BMI values, ranging from 24 to 32 kg/m² across the age points. The last group, 'obese-increase', had a faster increase in BMI between ages 20 and 50 years than after, and had BMI ranging between 28 and 40 kg/m², on average. A four-trajectory model was also preferred when analyses were based on the waist circumference (Figure 6-2). Compared to the thinner and more stable first group 'normal-stable', the last group 'obese-increase' had a faster increase in waist circumference and was mostly above the 102 cm cut-off.

Table 6-4 presents the association between BMI trajectories and PCa risk across adulthood, with the normal-stable trajectory as the reference group. All other trajectories, including overweight or obesity at least in the latter years, were associated with odds ratios below unity; this held true notwithstanding tumour aggressiveness. The overweight-obese and

obese-increase trajectories were at lower risk of overall PCa (OR = 0.70, 95% CI 0.57-0.86 and OR = 0.39, 95% CI 0.24-0.62, respectively). In the second trajectory group, normal-overweight, a marginally lowered risk (OR =0.87, 95% CI 0.74-1.03) was observed. Similar trends were found for low- and high-grade cancers, but the latter were based on few cases, especially in the fourth trajectory. The odds ratios associated with trajectories based on waist circumference followed analogous patterns to those based on BMI, albeit less pronounced and closer to the null value.

In sensitivity analyses (data not shown), exclusion of proxy respondents did not alter findings, nor did the restriction to controls screened in the previous 2 years (76%). Moreover, findings across smoking statuses were consistent with those from the main analyses, while no clear trends emerged in analyses focusing on African or Asian descent subjects, which were based on very small numbers. Results from complete case analyses were analogous to those based on imputed data.

6.6. Discussion

Findings from this study suggest lower odds of PCa diagnosis among overweight and obese individuals. Associations followed similar trends for less and more aggressive tumours, with inverse relationships particularly pronounced when obesity was in place in early adulthood. Contrastingly, current abdominal obesity was associated with an elevated risk of high-grade PCa. The novel body shape index showed a greater elevation in risk across increasing categories for both overall and high-grade cancers. Investigation of changes in body size, either in terms of general or central obesity throughout adulthood, suggested a lower risk of PCa for trajectories with increasing obesity levels, compared to those in the normal and stable range, with associations particularly strong for low-grade tumours in the obese-increase group.

Epidemiological studies have shown inconsistent results between greater BMI in adults and PCa. Some found no association or an inverse relationship (Baillargeon *et al.*, 2006; Batty *et*

al., 2011; Discacciati *et al.*, 2011; Gong *et al.*, 2006; Rodriguez *et al.*, 2007), while others reported a modest positive association with overall cancer risk (Bassett *et al.*, 2012; Gong *et al.*, 2006; Renehan *et al.*, 2008). The preponderant evidence is for a positive, stronger association for aggressive and high-grade cancers (Bassett *et al.*, 2012; Discacciati *et al.*, 2012; Gong *et al.*, 2006; Stocks *et al.*, 2010; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). Since abdominal visceral adipocytes are metabolically more active (Calle *et al.*, 2004) the assessment of central adiposity is of particular interest. Some studies have investigated relationships with waist circumference or waist-hip ratio, showing weak or protective association for overall PCa (Guerrios-Rivera *et al.*, 2017; Lavalette *et al.*, 2018; Moller *et al.*, 2016; Wallstrom *et al.*, 2009), but most often strong positive associations were reported for high-grade tumors (Boehm *et al.*, 2015a; De Nunzio *et al.*, 2013; Lavalette *et al.*, 2018; Perez-Cornago *et al.*, 2017). The World Cancer Research Fund concluded that greater body fatness (assessed by BMI, waist circumference, and waist-hip ratio) is probably a cause of advanced PCa (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). Additional evidence is required to ascribe these as a definite cause of the disease.

PCa is not a homogeneous disease entity. Aggressive PCa appears to differ etiologically from the less aggressive form, with low-grade and high-grade cancer foci progressing largely in parallel, diverging early from a common progenitor. There appears to be no direct progression from low-grade disease to metastatic disease (VanderWeele *et al.*, 2014).

Aggressive cancer has been more specifically linked to obesity and other lifestyle-related factors (Demoury *et al.*, 2016), pointing out to the need to investigate associations according to disease aggressiveness.

Our findings based on abdominal obesity indicators are in line with a positive association, especially for high-grade tumors. These results are in agreement with recent meta-analyses, indicating a modest but significant increased risk (Esposito *et al.*, 2013; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). Studies that have examined abdominal obesity by taking simultaneously into account BMI also observed a significant increase of PCa risk among individuals with higher BMI and waist circumference combined

(Boehm *et al.*, 2015a; De Nunzio *et al.*, 2013; Lavalette *et al.*, 2018). Rather than stratifying by BMI categories, we used a body shape index (ABSI) which combines WC with weight and height, independently of BMI. To our knowledge, this study is the first to use this anthropometric indicator in relation with PCa, demonstrating even higher risk of overall, low- and high-grade PCa. This finding is important as the synthesis of evidence by the World Cancer Research Fund on the association between obesity and unaggressive PCa has been judged inconclusive based on limited evidence. Our findings also suggest that greater general obesity, particularly in early adulthood, is associated with a reduced risk of PCa, including high-grade cancer, later in life. Other studies have observed a weak or no association between obesity in early adulthood (20-40 years) and PCa (Discacciati *et al.*, 2011; Moller *et al.*, 2016; Robinson *et al.*, 2008; Wright *et al.*, 2007).

It has recently been suggested (Giovannucci, 2020) that visceral obesity in the context of low overall obesity may have the strongest relationship with aggressive prostate cancer risk. To evaluate this, we investigated the role of abdominal obesity, defined by a waist circumference ≥ 102 cm, according to BMI categories. There was indeed suggestion in our data, albeit based on small numbers, of a positive relationship between visceral obesity and high-grade prostate cancer among men who were of normal weight (OR=1.31, 95%CI 0.70-2.43, based on 16 cases) or overweight (OR=1.97, 95%CI 1.31-2.97, based on 93 cases), but not among men with a BMI of 30 kg/m² or above (OR=0.94, 95%CI 0.33-2.67, based on 69 cases).

In recent years, a few studies have examined the association between BMI trajectories and PCa incidence. In the Health Professionals Follow-up Study (Song *et al.*, 2016c), the heavy-stable increase group exhibited, like here, a lower risk of advanced cancer. In other studies (Kelly *et al.*, 2017; Kelly *et al.*, 2019; Lavalette *et al.*, 2020), null or inverse associations emerged between most trajectories and overall or aggressive incident PCa. A recent study conducted in France reported a positive association between the development of overweight or obesity, and aggressive PCa (Lavalette *et al.*, 2020). Finally, in a cohort study derived from hospital records (Wang *et al.*, 2018b), Wang *et al.* found higher PCa risk in the normal-overweight/obese group and for obese with weight gain group. We observed that

trajectories based on predicted waist circumference over adulthood yielded results in the same direction as those based on BMI. Effect modification by smoking status has been reported previously, whereas trajectories were more strongly associated with PCa risk in men who never smoked, compared with current or former smokers (Kelly *et al.*, 2019; Lavalette *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2016c). Smoking status was found to have little or no influence on our findings.

Inverse associations between general obesity at the time of diagnosis and overall/high-grade cancers may be thought to reflect detection bias. Due to PSA hemodilution and difficulties in performing diagnostic tests such as DRE, obese men are less likely to be diagnosed with PCa than other men, especially at an early stage (Allott *et al.*, 2013; Freedland *et al.*, 2007). This could have weakened potential associations between obesity at index date and early-stage PCa. However, we observed much stronger inverse associations with obesity in early adulthood than at diagnosis, which favours an etiological effect. Reverse causation due to weight loss prior to the disease is unlikely to be the underlying explanation since it would have affected mostly high-grade tumours, and because associations were observed with obesity earlier in life.

Some methodological issues need to be considered. Measurement error of obesity inevitably occurred, either using self-reports or measurements, although it is likely to have been non-differential according to case/control status. Self-reported BMI has often been shown to be comparable to that of professionally-measured BMI (Connor Gorber *et al.*, 2007; Lo *et al.*, 2012; Osuna-Ramirez *et al.*, 2006; Poston *et al.*, 2014; Sorensen *et al.*, 1993) and circumferences were measured by trained interviewers according to a pre-established protocol. Response rates were higher for cases than for controls. To evaluate the possibility of selection bias we compared participants to non-participants in terms of several census-based socio-economic variables (education, income, unemployment, percentage of recent immigrants). Minimal differences were observed, alleviating possible concerns about selection bias. Moreover, there was no mention at recruitment that body size was one of the many factors under study, limiting the potential for selection bias based on exposure. Our findings were similar when based on age only (not presented) or multivariable-adjusted

models. We controlled for confirmed risk factors for PCa but residual or unmeasured confounding cannot be completely ruled out. Sensitivity analyses excluding proxy respondent or controls, thereby limiting the likelihood of undiagnosed cancers, had a minimal impact. Trajectory groups were either based on up to five self-reported values or predicted variables, possibly limiting pattern depiction. However, other studies found similar-looking trajectories in different populations. The regression model used for predicting past abdominal obesity showed a reasonably good fit in our data (Vallières *et al.*, 2020), with the use of easy-to-remember variables (pants size, silhouette, and weight). While the mean of the predicted waist circumference was nearly identical to the measured value, we observed a small pattern of overestimation of predicted values for men with a larger measured waist circumference. Differences were associated with the average, but individual variations could still be present. To build the trajectories, we also had to assume that the relationship between these predictive variables was the same at the time of the interview than it was in the past. A definite strength of this study is its unusual study population with regards to screening. Many socioeconomic and lifestyle factors can be associated with PCa case detection and screening. Failure to take into account detection issues in previous studies has been recognized as a major drawback for the identification of risk factors for this cancer (Garcia-Closas *et al.*, 2015). Studies have most often included latent PCa in their non-case series and did not evaluate whether exposures were linked to case detection. At the time the present study was conducted, despite the absence of a national PCa screening program, men typically underwent screening as part of their annual general medical exam, covered under free, universal healthcare. We can therefore conclude with high confidence that our study findings, and this is particularly important for the study of obesity, are not likely to reflect different prostate screening practices among study subjects. Other study strengths include its population-based design, its large sample size, including some 2000 histologically confirmed incident PCa cases, and the ability to examine cancer aggressiveness. Several mechanisms have been proposed to explain an association between obesity and PCa. These include the insulin/insulin-like growth factor-I (IGF-I) axis, where high levels of IGF-I and insulin have been associated to PCa risk and mortality, and the sex hormones axis, where

low testosterone levels have been linked to increased risk of aggressive PCa (Freedland *et al.*, 2007; Roberts *et al.*, 2010; Rowlands *et al.*, 2009). An involvement of the inflammation-mediated pathway, mediated through altered levels of adipokines, has also been proposed (Li *et al.*, 2010; Roberts *et al.*, 2010). Because these mechanisms increase tumour proliferation, they are felt as key contributors to explain the link between obesity and aggressive PCa (Allott *et al.*, 2013).

6.7. Conclusion

In conclusion, our findings provide evidence of an inverse relationship between obesity during adulthood and prostate cancer. While obesity may compromise detection of PCa at advancing age, leading to more advanced cancers, the stronger associations observed here were between general obesity at the ages of 20 and 40 years, and both low- and high-grade cancers. We also confirm previously observed association of an elevated risk of aggressive PCa among men with abdominal obesity. An interesting additional finding is the pronounced, positive association between ABSI, a new index of centroid obesity, and PCa, notwithstanding tumour aggressiveness. Body size trajectories were consistent with a marked decrease in PCa risk among groups that were overweight or obese as young adults and that gained further weight over the years. Obesity is evolving as one of the most consistently demonstrated modifiable risk factors for PCa. Future research focusing on the timing of exposure to obesity, and on body fat distribution, clearly needs to be prioritized.

6.8. Declarations

Funding

This work was supported financially through grants from the Canadian Cancer Society (13149,19500,19864,19865,705562), the Cancer Research Society, the Fonds de recherche du Québec—Santé (FRQS), the FRQS-RRSE, the Ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation du Québec, and the Canadian Institutes of Health Research

(CCP-155423). Marie-Elise Parent held career awards from the FRQS. Eric Vallières and Miceline Mésidor held doctoral training awards from the FRQS.

Conflicts of interest / Competing interests

The authors declare no conflict of interest or competing financial interests.

Ethics approval

Ethics committees of all participating institutions approved the study protocol and all subjects provided written informed consent.

Data availability

The datasets generated during and/or analysed during the current study are not publicly available for confidentiality reasons but are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent to participate

The content of the manuscript represents original work and has not been copyrighted or previously published, and has not been (and will not be) copyrighted, submitted or published elsewhere while acceptance by Cancer Causes & Control is under consideration. All authors have directly participated in the planning, execution, and analysis of the study. They have read and approved the manuscript, they agree that the work is ready for submission to the journal, and they accept responsibility for the manuscript's content

Authors' contributions

Eric Vallières devised and conducted the analysis, interpreted the results, and prepared the manuscript. Marie-Elise Parent designed and conducted the PROtEuS study. Miceline Mesidor and Hugues Richard contributed to different aspects of the methodology. Marie-Elise Parent and Marie-Hélène Roy-Gagnon 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.

6.9. Tables and figures

Table 6-1 Selected characteristics of cases and controls, Prostate Cancer & Environment Study, Montreal, Canada, 2005-2012

	Controls n=1994		Cases n=1931	
Age in years, mean (standard deviation(sd))	64.8	(6.9)	63.6	(6.8)
Education, n (%)				
Primary	431	(21.6)	451	(23.4)
Secondary / College	951	(47.7)	886	(45.9)
University	610	(30.6)	589	(30.5)
Do not know	2	(0.1)	5	(0.3)
Annual family income, n (%)				
<10 000-29 999 \$CAN	497	(24.9)	489	(25.3)
30 000-79 999 \$CAN	872	(43.7)	871	(45.1)
80 000 - >100 000 \$CAN	428	(21.5)	424	(22)
Prefer not to respond, do not know	197	(9.9)	147	(7.6)
Ancestry, n (%)				
European	1686	(84.6)	1691	(87.6)
African	90	(4.5)	129	(6.7)
Asian	72	(3.6)	24	(1.2)
Other	132	(6.6)	75	(3.9)
Do not know	14	(0.7)	12	(0.6)
First-degree relative with prostate cancer, n (%)				
No	1738	(87.2)	1411	(73.1)
Yes	196	(9.8)	449	(23.3)
Do not know	60	(3)	71	(3.7)
Last prostate cancer screening, n (%)				
Never screened	191	(9.6)	3	(0.2)
Within the last 2 years	1511	(75.8)	1911	(99.0)
Between 2 and 5 years ago	154	(7.7)	1	(0.1)
More than 5 years ago	81	(4.1)	0	(0.0)
Not sure if screened within the last 2 years	57	(2.9)	16	(0.8)
Overall physical activity level, n (%)				
Not very active	489	(24.5)	436	(22.6)
Moderately active	558	(28)	523	(27.1)
Very active	946	(47.5)	972	(50.3)
Marital status, n (%)				
Married / Common law	1503	(75.4)	1426	(73.8)
Separated / Divorced	249	(12.5)	256	(13.3)
Single / Member of religious order	158	(7.9)	176	(9.1)

	Widower	83	(4.2)	73	(3.8)
Smoking status, n (%)					
	Never	544	(27.3)	539	(27.9)
	Former	1075	(54.0)	1046	(54.2)
	Current	372	(18.7)	343	(17.8)
Smoking in pack-years (ever smokers), mean (sd)		26.0	(21.9)	24.5	(21.7)
Proxy respondent, n (%)		76	(3.8)	59	(3.1)
Fruits/vegetables per day, mean (sd)		4.2	(2.1)	4.2	(2.1)
Alcohol consumption in drink-years (ever users), mean (sd)		83.2	(142.2)	82.5	(124.3)

Table 6-2 Association between body fatness indicators and prostate cancer at the time of the interview, overall and by cancer aggressiveness

	Controls n = 1994	Prostate cancer											
		Overall				Low-grade				High-grade			
		Cases n = 1931	OR ^a	OR ^b	95% CI	Cases n = 1495	OR ^a	OR ^b	95% CI	Cases n = 436	OR ^a	OR ^b	95% CI
BMI (kg/m²)													
<25	609	655	1.00	1.00		497	1.00	1.00		160	1.00	1.00	
25 - 29.9	949	917	0.89	0.85	0.73 0.99	727	0.93	0.89	0.76 1.04	188	0.76	0.74	0.58 0.94
≥30	436	359	0.74	0.71	0.59 0.85	271	0.74	0.70	0.57 0.86	88	0.78	0.72	0.53 0.96
P for trend				<0.01				<0.01				0.01	
Waist circumference (cm)													
<94	766	690	1.00	1.00		553	1.00	1.00		139	1.00	1.00	
94-101.9	450	474	1.18	1.18	0.99 1.40	370	1.16	1.16	0.97 1.40	102	1.26	1.25	0.91 1.70
≥102	778	767	1.12	1.09	0.94 1.26	572	1.05	1.02	0.87 1.21	195	1.38	1.33	1.03 1.71
P for trend				0.29				0.79				0.03	
Waist-hip ratio													
<0.97	614	626	1.00	1.00		496	1.00	1.00		129	1.00	1.00	
0.97-1.01	662	641	0.97	0.97	0.82 1.15	501	0.96	0.97	0.81 1.15	143	1.02	0.99	0.74 1.32
≥1.02	718	664	0.92	0.92	0.78 1.09	498	0.88	0.89	0.74 1.07	164	1.08	1.05	0.79 1.39
P for trend				0.36				0.21				0.73	
Waist-to-height ratio													
<0.53	663	621	1.00	1.00		500	1.00	1.00		123	1.00	1.00	
0.53-0.59	683	652	1.04	1.04	0.89 1.23	509	1.03	1.03	0.86 1.22	142	1.11	1.11	0.83 1.49
≥0.6	648	658	1.13	1.10	0.93 1.30	486	1.06	1.03	0.87 1.23	171	1.43	1.35	1.03 1.78
P for trend				0.25				0.72				0.03	
ABSI													
<0.79	709	591	1.00	1.00		480	1.00	1.00		112	1.00	1.00	

0.79-0.87	674	686	1.24	1.23	1.04	1.45	540	1.20	1.19	1.00	1.42	146	1.38	1.38	1.04	1.84
≥0.88	611	654	1.38	1.39	1.17	1.64	475	1.27	1.27	1.06	1.53	178	1.85	1.83	1.38	2.44
P for trend			<0.01					0.01					<0.01			
Silhouette																
<5	562	534	1.00	1.00			420	1.00	1.00			114	1.00	1.00		
5	776	814	1.09	1.08	0.93	1.27	650	1.11	1.09	0.92	1.29	164	1.04	1.06	0.81	1.39
≥6	656	583	0.95	0.92	0.78	1.09	425	0.88	0.86	0.72	1.03	158	1.18	1.14	0.87	1.50
P for trend			0.32					0.09					0.31			

^aAdjusted for age only

^bAdjusted for age, ancestry, education, cumulative smoking, cumulative alcohol use, recent fruit and vegetables intake, overall physical activity level and marital status.

Table 6-3 Association between body fatness indicators and prostate cancer at 4 different time points in life, overall and by cancer aggressiveness

	Controls n = 1994	Prostate cancer														
		Overall					Low-grade				High-grade					
		Cases n = 1931	OR ^a	OR ^b	95% CI		Cases n = 1495	OR ^a	OR ^b	95% CI		Cases n = 436	OR ^a	OR ^b	95% CI	
BMI at age 20																
<25	1720	1696	1.00	1.00			1313	1.00	1.00			383	1.00	1.00		
25 - 29.9	237	215	0.91	0.88	0.72	1.08	167	0.91	0.88	0.71	1.09	48	0.90	0.88	0.62	1.23
≥30	37	20	0.55	0.50	0.28	0.86	15	0.51	0.47	0.25	0.87	5	0.67	0.52	0.20	1.34
P for trend																
				0.02					0.02					0.20		
BMI at age 40																
<25	1156	1194	1.00	1.00			928	1.00	1.00			266	1.00	1.00		
25 - 29.9	702	637	0.85	0.83	0.72	0.95	496	0.84	0.81	0.70	0.94	141	0.87	0.86	0.69	1.09
≥30	136	100	0.66	0.62	0.47	0.82	71	0.58	0.55	0.40	0.75	29	0.94	0.86	0.56	1.33
P for trend																
				<0.01					<0.01					0.22		
BMI at age 50^c																
<25	836	873	1.00	1.00			669	1.00	1.00			204	1.00	1.00		
25 - 29.9	875	820	0.86	0.84	0.73	0.97	644	0.87	0.85	0.73	0.98	177	0.83	0.83	0.66	1.04
≥30	240	193	0.69	0.66	0.53	0.82	147	0.66	0.64	0.50	0.81	45	0.78	0.72	0.50	1.04
P for trend																
				<0.01					<0.01					0.04		
BMI at age 60^d																
<25	521	511	1.00	1.00			378	1.00	1.00			133	1.00	1.00		
25 - 29.9	736	697	0.95	0.93	0.79	1.09	526	0.96	0.94	0.79	1.12	171	0.90	0.89	0.69	1.15
≥30	291	201	0.65	0.63	0.51	0.80	147	0.64	0.62	0.49	0.80	54	0.71	0.67	0.47	0.96
P for trend																
				<0.01					<0.01					0.03		
Silhouette at age 20																
<5	1750	1734	1.00	1.00			1342	1.00	1.00			393	1.00	1.00		
5	195	166	0.83	0.80	0.64	1.00	132	0.84	0.82	0.65	1.04	33	0.77	0.73	0.49	1.08

≥6	49	31	0.62	0.60	0.38	0.95	21	0.54	0.52	0.31	0.88	10	0.89	0.84	0.41	1.71
P for trend			<0.01					0.01					0.15			
Silhouette at age 40																
<5	1152	1167	1.00	1.00			908	1.00	1.00			259	1.00	1.00		
5	637	592	0.89	0.87	0.75	1.00	460	0.87	0.85	0.73	0.99	132	0.93	0.93	0.73	1.17
≥6	205	172	0.78	0.76	0.61	0.95	227	0.72	0.70	0.55	0.89	45	0.99	0.97	0.68	1.38
P for trend			<0.01					<0.01					0.66			
Silhouette at age 50^c																
<5	786	779	1.00	1.00			611	1.00	1.00			168	1.00	1.00		
5	783	775	0.96	0.95	0.82	1.10	599	0.93	0.92	0.78	1.07	176	1.07	1.07	0.85	1.36
≥6	382	332	0.81	0.79	0.66	0.95	250	0.76	0.73	0.60	0.89	82	1.02	1.00	0.75	1.35
P for trend			0.02					<0.01					0.86			
Silhouette at age 60^d																
<5	493	455	1.00	1.00			343	1.00	1.00			112	1.00	1.00		
5	619	577	0.99	0.99	0.83	1.17	443	1.00	0.99	0.82	1.20	134	0.95	0.96	0.72	1.27
≥6	436	377	0.90	0.90	0.74	1.09	265	0.83	0.83	0.67	1.02	112	1.12	1.11	0.83	1.50
P for trend			0.29					0.09					0.48			

^aAdjusted for age only

^bAdjusted for age, ancestry, education, cumulative smoking, cumulative alcohol use, recent fruit and vegetables intake, overall physical activity level and marital status

^cTotal who attained age 50: 1951 controls, 1886 overall PCa, 1460 Low-grade PCa, 426 High-grade PCa

^dTotal who attained age 60: 1548 controls, 1409 overall PCa, 1051 Low-grade PCa, 358 High-grade PCa

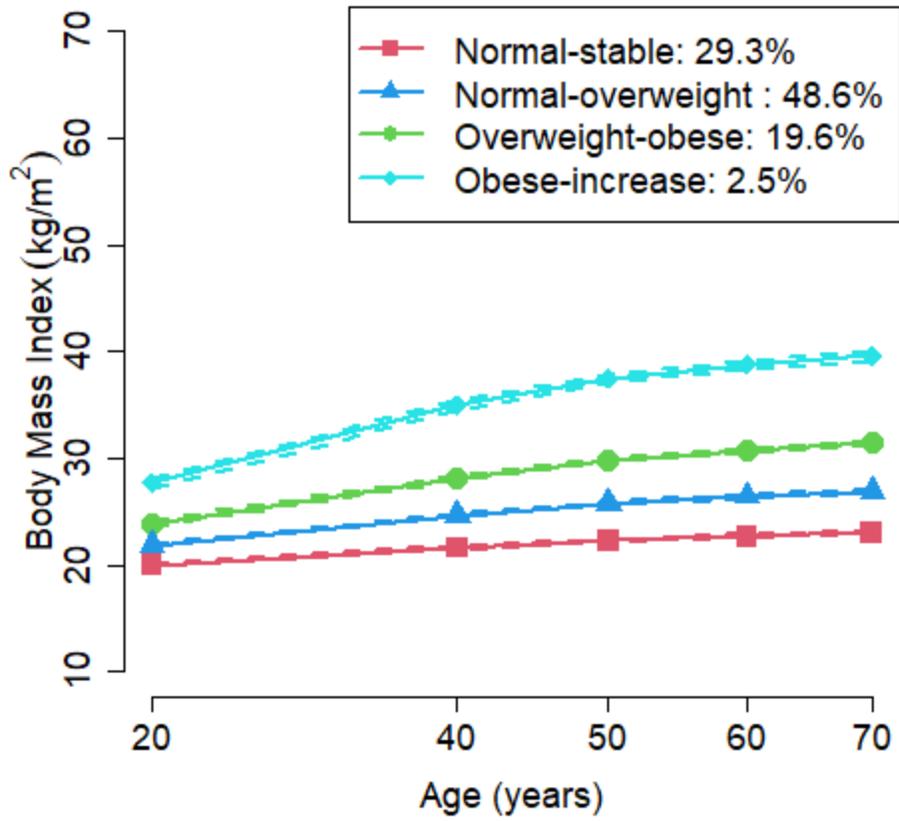


Figure 6-1 Body mass index trajectories, Prostate Cancer & Environment Study, Montreal, Canada, 2005-2012

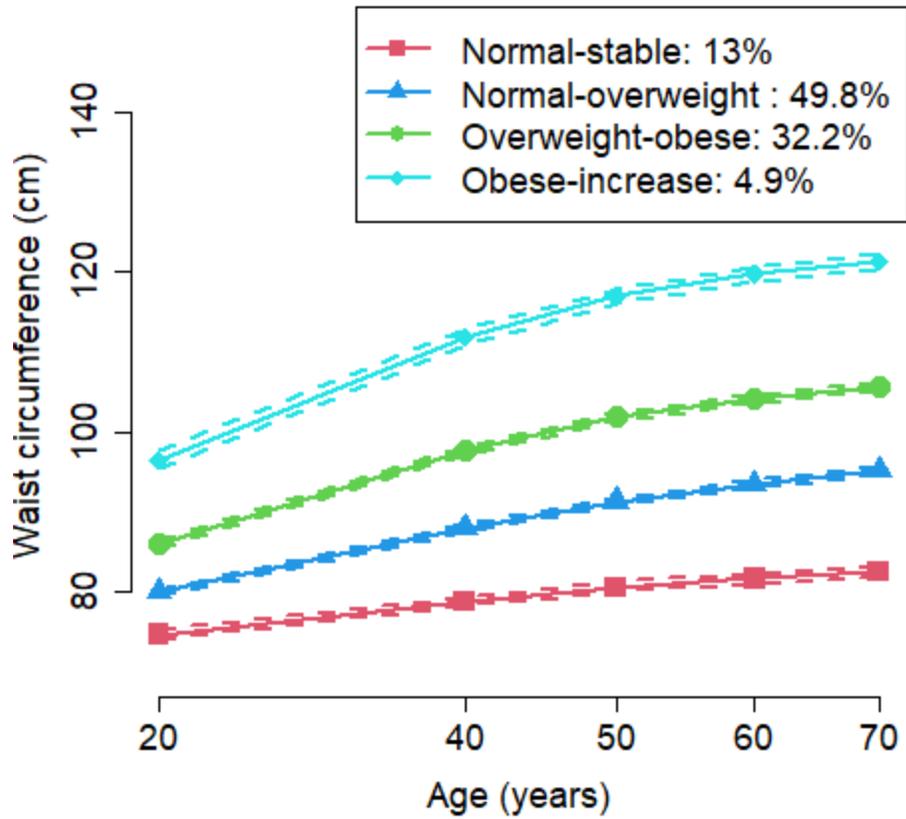


Figure 6-2 Waist circumference trajectories, based on measured and predicted values, Prostate Cancer & Environment Study, Montreal, Canada, 2005-2012

Table 6-4 Associations between body-mass index and waist circumference trajectories, and prostate cancer risk, overall and by cancer aggressiveness

		Controls n = 1994	Prostate cancer																		
			Overall				Low-grade				High-grade										
			Cases n = 1931	OR ^a	OR ^b	95% CI	Cases n = 1495	OR ^a	OR ^b	95% CI	Cases n = 436	OR ^a	OR ^b	95% CI							
BMI	Normal-stable	557	592	1.00	1.00					453	1.00	1.00					139	1.00	1.00		
	Normal-overweight	951	955	0.92	0.87	0.74	1.03			747	0.93	0.90	0.76	1.07			208	0.88	0.79	0.61	1.03
	Overweight-obese	422	349	0.72	0.70	0.57	0.86			273	0.72	0.70	0.57	0.88			76	0.73	0.69	0.49	0.97
	Obese-increase	64	35	0.45	0.39	0.24	0.62			22	0.35	0.32	0.18	0.55			13	0.83	0.64	0.32	1.28
Waist circumference (predicted)	Normal-stable	251	260	1.00	1.00					198	1.00	1.00					62	1.00	1.00		
	Normal-overweight	960	996	1.02	0.96	0.77	1.19			784	1.06	0.99	0.78	1.25			212	0.89	0.85	0.60	1.20
	Overweight-obese	662	602	0.87	0.83	0.66	1.05			466	0.88	0.84	0.66	1.08			136	0.83	0.78	0.54	1.14
	Obese-increase	121	73	0.57	0.52	0.36	0.75			47	0.47	0.42	0.28	0.64			26	0.88	0.86	0.50	1.48

^aAdjusted for age only and weighted based on average posterior probability

^bAdjusted for age, ancestry, education, cumulative smoking, cumulative alcohol use, recent fruit and vegetables intake, overall physical activity level, marital status and weighted based on average posterior probability

6.10. Supplementary tables and figures

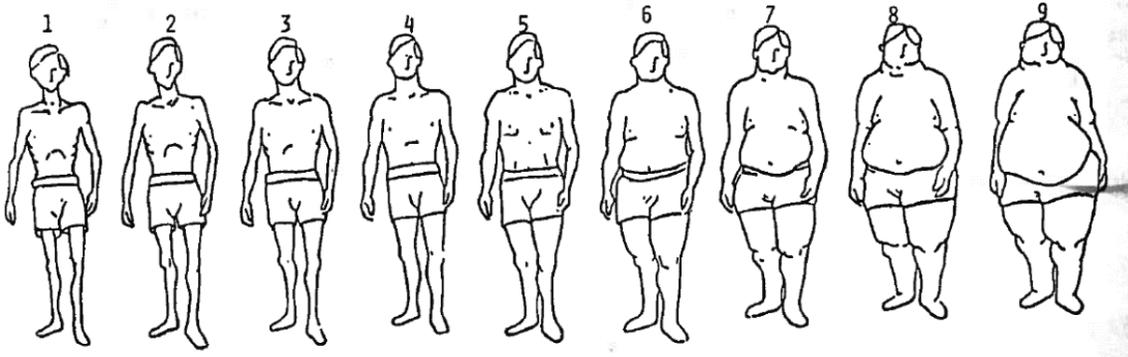


Figure 6-3 Body silhouettes of the figure rating scale (as first proposed by Stunkard, Sorensen *et al.*, 1983)

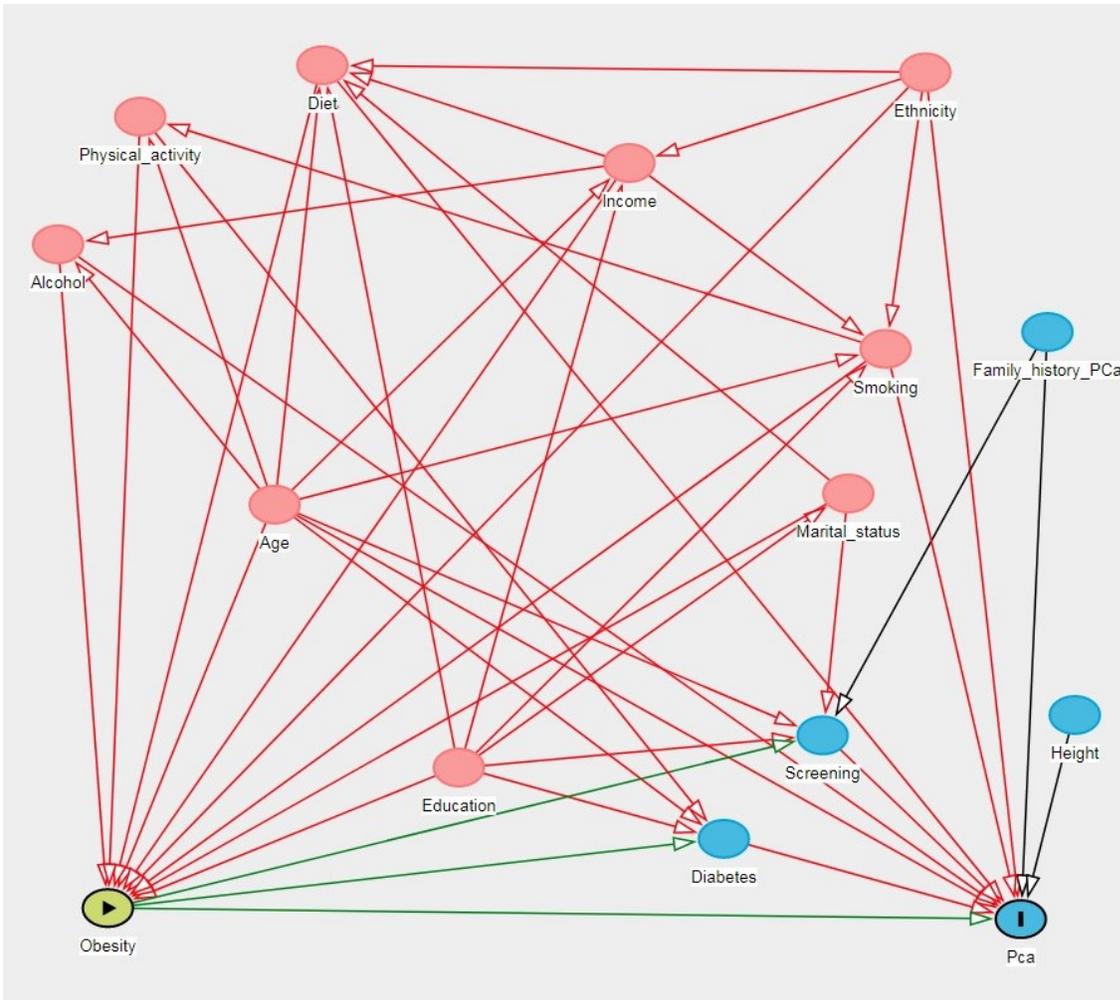


Figure 6-4 Directed acyclic graph for the association between obesity and prostate cancer risk.

Table 6-5 Model selections using BIC, Log Bayes Factor, and group proportions

Number of trajectories	BIC	Log Bayes Factor	Group proportions				
			Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
BMI							
1	-48738.86		100				
2	-45557.74	6362.2	71.3	28.7			
3	-44034.13	3047.2	50.4	43.5	6.1		
4	-43116.59	1835.1	48.6	29.3	19.6	2.5	
5	-42729.25	774.7	41.8	40.0	12.2	10.1	1.9
Waist circumference (predicted)							
1	-63992.95		100				
2	-61126.91	5732.1	50.8	39.2			
3	-59649.04	2955.7	33.1	56.7	10.2		
4	-58894.61	1508.9	13.0	32.2	49.8	4.9	
5	-58429.33	930.6	8.8	37.8	41.5	10.7	1.2

7. Article 3 - Familial coaggregation of prostate cancer and obesity in the PROtEuS study, Montreal, Canada

À être soumis sous peu

7.1. Contribution des auteurs

Eric Vallières a préparé les données, fait l'analyse des données, interprété les résultats et rédigé le manuscrit. Marie-Élise Parent a conceptualisé et mené l'étude PROtEuS. Marie-Hélène Roy-Gagnon a orienté la conceptualisation des analyses. Hugues Richard a contribué à certains aspects des analyses. Tous les auteurs ont participé à l'interprétation des données et la révision du manuscrit. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

7.2. Abstract

Prostate cancer, along with obesity, is known to cluster in families. Because obesity is also one of the most suspected environmental risk factor for advanced prostate cancer, we can postulate that the aggregation of prostate cancers in families is attributable, at least in part, to the coaggregation of obesity within these families.

The body size of cases and controls (probands) were estimated from the Prostate Cancer & Environment Study along with that of all their first-degree relatives, with Stunkard's silhouette scale at different time points in their life, from 20 years of age to the time of interview or diagnosis of the participants. Information about any cancer type and age at diagnoses was collected for first-degree relatives, and information on the degree of aggressiveness of prostate cancer among family members was estimated based on early-

onset of the cancer (age \leq 55 years). The familial recurrence risk of obesity was estimated, stratified first by the number of cases of prostate cancer in the family and then by the Gleason grade of the proband. A multivariate proband and familial logistic regression model was also applied to estimate familial aggregation and coaggregation of prostate cancer and obesity.

Familial recurrence risk of obesity was consistently higher when more cases of prostate cancer were observed in the family and when the proband's tumour was of high-grade. The familial coaggregation of prostate cancer and obesity was significant when focusing on early-onset, but not for overall cancers. Our findings suggest that some of the familial clustering of prostate cancer may also be accountable, in part, to the obesity within the family.

7.3. Introduction

Prostate cancer is the second most frequent cancer in men in the world (Sung *et al.*, 2021). Few risk factors have been confirmed to date, i.e., age, ancestry, a family history of the disease (Tangen *et al.*, 2017). It has indeed been shown that the risk of this cancer increases exponentially with age, and that men of Sub-Saharan ancestry have nearly twice the risk of prostate cancer of that of Caucasians while Asian men have lower risks (DeSantis *et al.*, 2019; Surveillance Research Program, 2023). Early-onset and aggressive prostate cancers appear to be a distinct disease entity from both etiological and clinical perspectives (Gupta *et al.*, 2017; Lange *et al.*, 2012; Lin *et al.*, 2009; VanderWeele *et al.*, 2014).

Prostate cancer clusters in families. Having one first-degree relative diagnosed with prostate cancer more than doubles a man's risk of developing it (Abdel-Rahman, 2019). This risk increases rapidly when there is more than one family member affected or when the relatives are younger than 60 years at diagnosis (Grill *et al.*, 2015). While most prostate cancers occur in men without a family history of the disease, the accrued risks within certain families have an inherited genetic origin. However, rare gene mutations on high penetrance

genes (e.g., BRCA1, BRCA2, HOXB13) that confer elevated risk predisposition, along with common germline variants that are associated with low-moderate risk (Conti *et al.*, 2021), together account for about only a third of familial prostate cancer risk (Ni Raghallaigh *et al.*, 2022).

Environmental (e.g., non-genetic) factors are likely to explain some of the sporadic and familial prostate cancers. Observations that migrant populations acquire the risks of their host countries point to an important role of the environment (Hsing *et al.*, 2006; Rebbeck, 2017). One of the most suspected environmental risk factors is obesity. According to the World Cancer Research Fund, a greater body fatness, assessed by body mass index (BMI), waist circumference (WC), and waist-hip-ratio (WHR), is a probable cause of advanced prostate cancer (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). Like prostate cancer, obesity is known to cluster inside families. Correlations in BMI of first-degree relatives have been observed, whereas obese parents tend to have obese children (Zong *et al.*, 2015) and spouses and siblings tend to have similar adiposity distribution (Chaput *et al.*, 2014). The heritability of obesity is estimated to fall somewhere between 40% and 70% (Waalén, 2014).

In this study, we hypothesized that the aggregation of prostate cancers in families is attributable, at least in part, to the coaggregation of obesity within these families. To evaluate this, we assessed if, independently of the aggregation of obesity itself, prostate cancer and obesity coaggregate in families. We used familial recurrence risks and multivariable logistic regression models to evaluate the familial coaggregation of prostate cancer and obesity, with varying amounts of family history.

7.4. Methods

Study population

We used data from the Prostate Cancer & Environment Study (PROtEuS), a population-based case-control study conducted in Montreal, Canada to identify

environmental, occupational, lifestyle and genetic factors associated with prostate cancer. This study has been described previously (Blanc-Lapierre *et al.*, 2015; Trudeau *et al.*, 2020b).

Briefly, participants were men younger than 76 years at diagnosis or selection, residents of the greater Montreal area and registered on the provincial permanent electoral list. Cases were diagnosed with primary, histologically confirmed prostate cancer between September 2005 and December 2009, ascertained through pathology departments across French-speaking hospitals in the Montreal area. According to registry information, this corresponded to 80% of all prostate cancer cases diagnosed in the area during the study period. Concomitantly, population controls were randomly selected from the electoral list among French-speaking men living in the same area as cases, and were frequency-matched to cases by age (± 5 years). Eligible controls with a history of prostate cancer were excluded. In total, 1931 cases and 1994 controls agreed to participate in the study. Participation rates among eligible subjects 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%), too sick to participate with no proxy available (1% of controls), and language barrier (1% and 1%), among cases and controls, respectively. Proxy respondents, usually the spouse, provided information for 3% of cases and 4% of controls. Ethics committees of all participating institutions approved the study protocol and all subjects provided written informed consent.

Data collection

In-person interviews were conducted between 2005 and 2012 with the 3927 study participants (referred to here as probands) to obtain information on their socio-demographic characteristics, lifestyle, medical and environmental factors, as well as information about the occurrence of cancer and obesity in their relatives.

Prostate cancer

The degree of aggressiveness of prostate cancer tumours among probands, defined by the Gleason score, was extracted from prostate biopsy pathology reports at diagnosis.

Probands were asked about the occurrence of any cancer type among their first-degree relatives (mother, father, brothers, sisters, half-brothers, half-sisters, sons, and daughters). For half-brothers and half-sisters, the information about maternal or paternal descent was derived from the mother's number of reported births. Ages at cancer diagnoses, including prostate cancers, were collected.

Anthropometric characteristics

Probands provided information on several anthropometric factors about themselves across adulthood. This included self-reported weight, height, pants size, and Stunkard's body silhouette (Sorensen *et al.*, 1983; Stunkard *et al.*, 1983), at different time points (2 years before interview/diagnosis, and at ages of 20, 40, 50 and 60 years old). Stunkard's validated silhouette scale (Bulik *et al.*, 2001; Mueller *et al.*, 1985; Must *et al.*, 1993; Sorensen *et al.*, 1983) consist in nine pictograms depicting increasing amounts of body fatness, separately for men and women (Figures 7-1 and 7-2). Interviewers measured waist and hip circumferences (World Health Organization, 2011). A detailed examination of the various aforementioned anthropometric indicators, including the correspondence between silhouettes and BMI in this study population has been published previously (Vallières *et al.*, 2020).

Probands reported on the body fatness of each of their first-degree relatives, males and females, using Stunkard's silhouette scale, when they were 20, 40, and 60 years of age, and at the time of interview (or time of death, when appropriate). To help them remember body fatness in their relatives at the various time points, probands were asked to think about how they looked like at important life events, such as weddings or birthdays, and on family pictures. Relatives younger than 20 years old were removed from the analysis, to focus primarily on obesity in adult life.

Statistical analysis

Cancer aggressiveness assessment

For probands, we had information on the Gleason grade of tumours at diagnosis. A high-grade tumour (Gleason score > 7, or a primary score of 4 and secondary score of 3), was

used to characterize an aggressive cancer for probands, but only in the familial recurrence risk analysis (Wright *et al.*, 2009).

The degree of aggressiveness of prostate cancers among family members was not known. Early-onset of the cancer (age ≤ 55 years), associated with a poorer prognosis and a stronger genetic component (Bleyer *et al.*, 2020; Salinas *et al.*, 2014), was used as a proxy for aggressive disease for all family members, including probands, for the multivariate proband logistic regression model.

Obesity assessment

For both probands and relatives, obesity was assigned based on Stunkard's silhouettes. From our previous work in this study population (Vallières *et al.*, 2020), we established that the correspondence between the nine silhouettes and mean BMIs for men were as follows: (1) 18.6, (2) 20.4, (3) 22.3, (4) 24.3, (5) 26.7, (6) 29.3, (7) 32.4, (8) 37.1 and (9) 43.3 kg/m². Using the classification of the World Health Organization (WHO) (World Health Organization, 2000), whereas individuals with a BMI ≥ 30 kg/m² are categorized as obese, we considered that individuals with silhouettes of 6 or more, at any time point in their adult life, had been obese. Validation studies suggested a similar cut-off for obesity, of 6 or more for women (Bulik *et al.*, 2001; Mueller *et al.*, 1985; Must *et al.*, 1993). For our main analysis, we used the most conservative approach of censoring affected family members at the date of their prostate cancer diagnosis, and then assigning the last known silhouette as the shape at the age of their diagnosis.

To identify homogeneous clusters of obesity trajectories during adulthood within our study families, we used semiparametric group-based latent class growth modeling, implemented using the SAS Trajectory Procedure (Proc Traj) package (Jones *et al.*, 2001). Model selection was guided by the pursuit of goodness-of-fit (including Bayesian Information Criterion (BIC), logged Bayes Factor (2*BIC) and average posterior probability), interpretability of the trajectories and maximal parsimony. Models with lower BIC and higher average posterior probability were favored (Jones *et al.*, 2001). We set the minimum group

prevalence at 2%, which is lower than the normally suggested 5 to 10% (Jones *et al.*, 2007; Jones *et al.*, 2001) to be able to capture the rare, more obese group in our population. An average posterior probability exceeding 0.7 suggests that trajectory groups are robust to classification errors (Roeder *et al.*, 1999). The first stage of our approach was to determine the number of groups starting with a quadratic form for all and considered a maximum of five groups. For each increasingly complex model, we compared its goodness-of-fit to the previous less complex model in a stepwise fashion. Secondly, we determined the order of the polynomial function specifying the shape of trajectory, using a t-test and goodness-of-fit (Hipp *et al.*, 2006).

This procedure resulted in the identification of 4 obesity trajectories within families (Figure 7-3). 10.2% were classified as ‘lean’ with a silhouette around 2 throughout their life, 39.1% as ‘normal weight’ with a silhouette around 3 and increasing slightly, 41.6% as ‘normal-overweight’ with a silhouette starting at around 3.5 and increasing to 5, and 9% as ‘overweight-obese’ with a silhouette increasing from 5 to 7.

Familial recurrence risk of obesity

We estimated familial recurrence risk of obesity, the probability that an individual is affected by obesity given their reported family history of obesity, using a method proposed by Schaid *et al.* and implemented in the R package *fam.recrisk* v0.1 (Schaid *et al.*, 2019). This approach provides unbiased estimates of risk for a person with at least k affected relatives. It is thus possible to examine how the recurrence risk varies with k . In order to assess coaggregation of obesity and prostate cancer, we calculated the recurrence risk of obesity stratified by the number of cases of prostate cancer in the family. We also conducted a stratified analysis by the Gleason grade of the proband.

Familial coaggregation of prostate cancer and obesity (proband predictive model)

We applied the multivariate proband logistic regression model presented by Hudson *et al.* (Hudson *et al.*, 2001a; Hudson *et al.*, 2001b). Briefly, this model simultaneously estimates four associations of interest: the within-person association of prostate cancer and

obesity, the familial aggregation of prostate cancer, the familial aggregation of obesity, and the familial coaggregation of prostate cancer and obesity. The within-person coaggregation can be estimated by the odds ratio (OR) measuring the increase in odds of one disease in a person with the other disease, compared with a person without the other disease. The familial aggregation of prostate cancer can be estimated by the OR measuring the increase in log odds of prostate cancer in a relative of a proband with prostate cancer, compared with a relative of a proband without prostate cancer. In a similar fashion, the familial aggregation of obesity can be estimated by the OR measuring the increase in odds of obesity in a relative of a proband with obesity, compared with a relative of a proband without obesity. Finally, the coaggregation of prostate cancer and obesity can be estimated by the OR measuring the increase in odds of prostate cancer (or obesity) in a relative of a proband with obesity (or prostate cancer), compared with a relative of a proband without obesity (or prostate cancer).

Familial coaggregation of prostate cancer with obesity (family predictive model)

We also used the family predictive model developed by Hudson et al., which differs from the proband model by conditioning on the remaining family members' disorder statuses instead of the proband's status (Hudson et al., 2001a). In the proband predictive model, the bivariate binary responses (for prostate cancer and obesity, both dichotomous variables) of each relative of the proband is the unit of analysis. The responses of each relative are conditional on the proband's response within each family. In the family predictive model, the unit of analysis is also the bivariate binary response, but for each family member including the proband. The responses of each individual are conditional on the responses of all other family members. Hence, the odds ratios measure the odds in an individual with a given number of affected relatives compared to an individual with one fewer affected relative.

Hudson et al. showed that each of these bivariate models can be expressed by two simple logistic regression models with shared coefficients (Hudson et al., 2001a; Hudson et al., 2001b). We thus estimated 4 logistic regression models to obtain the ORs described above. Following Hudson et al. (Hudson et al., 2001a), we used generalized estimating equations (GEE) (Liang, 1986; Zeger et al., 1986) to adjust for the clustering of observations in

families. We adjusted for the individual's age at the time of interview or diagnosis and the mean age of individuals in the family since members of families that are older overall would have had more time to develop prostate cancers. Only individuals with complete data contribute to these models. Hence, female family members were excluded from the models since women could not have both conditions, yielding missing data.

Sensitivity analyses

Different sensitivity analyses were carried out to explore the impact of some methodological and data management decisions.

For both the recurrence risk estimates and logistic regression models, sensitivity analyses were performed to assess whether the approach to censor relatives at the age of their diagnosis but to assign the closest known silhouette, which could sometimes be a few years after the diagnosis, affected results.

For the logistic regression models, we excluded half-brothers (n=426) from the total number of siblings (n=8905) to verify if the inclusion of these siblings (some of whom may not have been related to the probands) affected the coaggregation of cancer and obesity. Another sensitivity analysis concerned the classification of cancer aggressiveness for those siblings who were diagnosed before age of 55. In those analyses, we verified the effect of removing those with a tumour after 55 years of age, instead of classifying them as having no cancer. We also looked at the impact of the size of families on results by excluding large families with 10 or more siblings.

All analyses were performed in R v4.1.2 (R Development Core Team, 2021) except data preparation and descriptive statistics that were carried out in SAS 9.4 (SAS Institute Inc., 2013).

7.5. Results

Selected sociodemographic characteristics of the 1931 case and 1994 control probands are presented in Table 7-1. Cases were slightly younger (median age = 64 years) than controls (median age = 65 years), and more likely to be of European or African ancestry. Cases tended to be less educated and to have more often at least one first-degree relative with prostate cancer. This study population had a high prostate cancer screening pattern by prostate specific antigen and/or digital rectal exam; 99% of the cases had been screened within 2 years of their diagnosis, while 83% and 76% of controls had been screened within 5 years and 2 years of interview, respectively. As we do not know the specific reasons for those tests, it may be that some of them were in fact diagnostic (resulting from previous elevated tests or symptoms) rather than screening tests. Anthropometric variables, such as the median waist circumference, BMI and silhouette 2 before diagnosis/interview (index date), were quite similar between cases and controls.

The characteristics of probands and their first-degree relatives, in relation to their respective prevalences of prostate cancer and obesity are presented in Table 7-2. Out of 3925 probands, 1263 (32%) had prostate cancer alone e.g., without obesity, 750 (19%) had obesity alone e.g., without prostate cancer, 668 (17%) presented both conditions, while 1243 (32%) had neither. With respect to male relatives of probands (n=16493), 570 (34%) had prostate cancer alone, 3393 (21%) were obese, 217 (1%) had both prostate cancer and obesity, and 11941 (73%) had neither conditions. Probands and their male relatives who had prostate cancer at 55 years or younger, used here as an indication of potentially aggressive cancer, were rarer: 193 (5%) probands had cancer at a young age without obesity, 68 (2%) had both prostate cancer at a young age and obesity. The corresponding values for first-degree relatives were 47 (0.3%) and 13 (0.1%), respectively.

Table 7-3 presents prostate cancer and obesity prevalences among first-degree relatives, according to the conditions among probands. Of the 5 427 relatives of probands affected with prostate cancer alone, 289 (5%) relatives also had prostate cancer alone, and 99 (2%) had prostate cancer and obesity. Of the 2801 relatives of probands who had cancer

and obesity, 67 (2%) relatives also had both. Finally, among the 3102 relatives of proband who had obesity alone, 825 (27%) relatives had obesity alone and 30 (1%) others had prostate cancer and obesity.

The recurrence risks of obesity for an individual given the number of obese relatives (ever obese) are presented in Figure 7-4, stratified by the number of prostate cancer cases in the family (Figure 7-4A) or by the Gleason grade of the proband's tumour (Figure 7-4B). Despite the large confidence intervals, a not statistically significant trend was observed where the recurrence risk of obesity increased with the number of obese family members and the risk was consistently higher when more cases of prostate cancer were observed in the family, or when the proband's tumour was more aggressive (high Gleason grade). The same conclusions could be reached when looking at Figure 7-5A and Figure 7-5B, which represents the same stratification of recurrence risk but with obesity defined as the highest trajectory.

The results of the different regression models for familial aggregation are shown in Table 7-4. With the proband predictive model, the within person coaggregation of prostate cancer and obesity were not significant. The familial aggregation of prostate cancer, represented with the Ca-Ca parameter, had an OR of 2.85 (95% CI 2.38 – 3.40) and an OR = 3.80 (95% CI 1.90 – 7.60) for cancers occurring at ≤ 55 years of age. The familial aggregation of obesity, represented by the parameter Ob-Ob, had an OR of 1.81 (95% CI 1.64 – 1.99). Finally, the familial coaggregation of prostate cancer and obesity was not significant when looking at all cancers, but when considering only cancers occurring at ≤ 55 years, the coexistence of prostate cancer and obesity was increased, with an OR = 1.35 (95% CI 1.11 – 1.65).

With the family predictive model, some results differed from the proband model. The within person coaggregation of prostate cancer and obesity was significant, with an OR=1.41 (95% CI 1.28 - 1.55) for all cancers. The familial aggregation of prostate cancer and obesity were also positive but less pronounced than in the previous model, with an OR=1.98 (95% CI 1.83 – 2.14) for all prostate cancer and an OR = 1.39 (95% CI 1.36 – 1.43) for obesity. Similarly, the OR associated with the coaggregation of prostate cancer and obesity were also

lower, with an OR = 0.89 (95% CI 0.85 – 0.92) for all cancers and an OR=1.03 (95% CI 0.91 – 1.17) for cancers at ≤ 55 years.

Obesity trajectories during adulthood were also used to define obesity, as seen in Table 7-5. The same overall conclusions could be drawn from the analyses, despite some differences in results. The within person coaggregation were lower and nonsignificant with the proband predictive model and the family predictive model. The familial aggregation of obesity was also more important with the obesity trajectories than with the other obesity definition, with an OR = 2.16 (95% CI 1.79 – 2.61) for the proband predictive model and an OR = 1.69 (95% CI 1.61 – 1.78) for the family predictive model. The OR associated with the coaggregation of prostate cancer and obesity were lower and closer to the null value.

In sensitivity analyses (Supplementary Tables 7-6 and 7-7), the exclusion of the small sample of stepbrothers did not alter findings. The alternative definition of obesity, i.e., censoring family members at the date of their diagnosis to assign the closest known silhouette, which sometimes could be after their diagnosis, did not change the results. The exclusion of men diagnosed after the age of 55 years yielded large confidence intervals, owing to small samples. Finally, excluding larger families also did not alter findings.

7.6. Discussion

In this study, we aimed at assessing whether familial obesity and familial prostate cancer coexist. When applying the model proposed by Schaid et al., we observed that the familial recurrence risk of obesity was consistently higher when more cases of prostate cancer were observed in the family, consistent with a coaggregation of familial obesity and familial cancer, and when the proband's tumour was aggressive. Using the proband predictive model from Hudson et al., the familial coaggregation of prostate cancer and obesity was not significant when looking at overall prostate cancer, but it achieved significance when focusing on early-onset cancers. In contrast with the aforementioned observations, suggestive that familial obesity and familial prostate cancer can occur

conjointly, the odds ratios associated with the coaggregation of prostate cancer and obesity were lower and closer to the null value when using the family predictive model. These findings held true when using indicators of ever exposure to obesity or obesity trajectories.

Obesity is thought to be a probable cause of advanced prostate cancer (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). Obesity is also highly correlated within families, suggesting that genes and a shared environment probably play a role in this aggregation (Chaput *et al.*, 2014). A first-degree family history of prostate cancer is among the very few confirmed risk factors for this cancer (Platz *et al.*, 2006). Despite the abundant evidence indicating that obesity and prostate cancer tend to affect some families more than others, whether the observed aggregations of these conditions are mutually independent has never, to our knowledge, been investigated outside of a few genetic or genome-wide association studies. Some of these studies looked at common or shared genetic factors between prostate cancer and obesity. Pleiotropy was found between genetic risk score of waist-to-hip ratio and prostate cancer grade (Edwards *et al.*, 2013) and polygenic overlap between prostate cancer predisposition and blood lipids, in particular low- and high-density lipoprotein cholesterol (Andreassen *et al.*, 2014). Mendelian randomization studies, which uses genetic predictors of risk factors as variables to eliminate reverse causation, have also investigated this topic. A study only found a positive association between the genetic score for birthweight and aggressive prostate cancer (Gao *et al.*, 2016), while others found weak evidence of a lower risk of prostate cancer associated with genetically predicted BMI or BMI genetic score (Davies *et al.*, 2015; Vithayathil *et al.*, 2021). While pleiotropy might explain some of these associations, these weak evidences suggest that common environmental determinants probably also play a part. To shed light on this issue, we applied familial recurrence risk models, as well as multivariate proband and family predictive models. We are not aware of previous studies having applied these approaches towards our study objective.

Due to our sampling approach, approximately half of our probands had prostate cancer and 4.7% of their relatives also had a history of this cancer. Our analyses focusing on the familial aggregation of prostate cancer corroborate the well-documented association

along which men have an increased risk of this cancer when at least one close member of their family is affected (Abdel-Rahman, 2019; Grill *et al.*, 2015). The ORs were also higher in our study when cancers in the family were diagnosed at a younger age or were of the aggressive type, in accordance with previous studies (Albright *et al.*, 2015; Kicinski *et al.*, 2011). Regarding the familial aggregation of obesity, we found increased risk of obesity for those with at least one obesity-affected family member, also in concordance with the literature (Chaput *et al.*, 2014; Johnson *et al.*, 2012a).

As expected, our results concerning the familial aggregation of cancer, familial aggregation of obesity and familial coaggregation of cancer and obesity (based on all cancers) were slightly lower when using the family predictive model than when using the proband model, albeit leading to the same overall interpretation. This difference in magnitude of effect between the two models is likely due to the difference in the measure of association between models, as discussed in Hudson *et al.* (Hudson *et al.*, 2001b). In the proband predictive model, the disorder status of the proband automatically measures the disorder status of the rest of the relatives, while for the family predictive model, the odds ratio measures the odds of a disorder in a family member with a certain number of affected relatives, compared with another individual with one fewer affected relative.

The odds of obesity were 1.35 times greater for a relative of a proband with early-onset prostate cancer, compared with the odds of being obese in the relative of a proband who is not obese. This association was greatly reduced when obesity was measured using the highest trajectory, associated with obesity starting around the age of 40. This may have reflected the fact that “ever obesity” would have been measured in early adulthood, while the trajectory captured it at a later age.

Interestingly, the odds ratios for familial aggregations of prostate cancer, of obesity, and for the coaggregation of both conditions were generally stronger when based on early-onset early onset prostate cancers, than when all cancers were considered. This may suggest a greater heritability or genetic component in early onset prostate cancers, as suggested earlier (Lange *et al.*, 2012; Salinas *et al.*, 2014).

This study has some limitations. Measurement errors certainly occurred. Both body size and prostate cancer histories were elicited from self-reports from case and control probands. Reports of the presence/absence of obesity and/or of prostate cancer may possibly have been influenced by the presence/absence of these conditions in respondents themselves. Nevertheless, self-reported BMI and Stunkard's silhouettes have been shown to be comparable to professionally-measured BMI in several validation studies (Connor Gorber *et al.*, 2007; Lo *et al.*, 2012; Poston *et al.*, 2014), and this is also true for the reporting of body weight and silhouettes of family members at different time points in the past (Paradis *et al.*, 2008; Reed *et al.*, 1998; Sorensen *et al.*, 1983). Reports of the family history of cancer(s) by unaffected men have been shown to be reliable (Gaff *et al.*, 2004; Qureshi *et al.*, 2009). Apart from age of participants and mean age of the family, no other adjustments were made for factors capturing shared environment that could create familial aggregation or coaggregation of obesity and prostate cancer (such as socioeconomic status, physical activity, or diet). Information on these factors was not available for family members. Hence, while our results suggest familial aggregation and coaggregation of prostate cancer and obesity, we are not able to distinguish between shared genetic and environment as the cause of this aggregation.

The variation of family size could influence the results, especially those of the family predictive model (Hudson *et al.*, 2001a). In this model, the change in odds depends on the number of affected relatives without considering the total number of relatives. We performed a sensitivity analysis after removing large families with 10 or more siblings to verify its impact. Results did not vary much, except for the prostate cancer familial aggregation who had a slightly higher OR, probably due to the exclusion of families with more than one cancer cases. The effect of family size could still explain some of the differences observed in the results between the two models, especially the parameter estimates involving obesity since the number of affected relatives is more variable for obesity than for prostate cancer. Variation in family size is less likely to affect the results with rare disorders (Betensky *et al.*, 1996; Hudson *et al.*, 2001a; Hudson *et al.*, 2001b).

Our study has several advantages. It builds on a large case-control study including some 2000 histologically confirmed incident prostate cancer cases, used here as probands, and for whom cancer aggressiveness was documented.

Another definitive strength of this study comes from the rich and complete information on the family history of prostate cancer, along with the age of relatives at diagnosis which was used as proxy for cancer aggressiveness. Moreover, we had access to a unique set of information about the probands' 31,912 first-degree relatives, including men and women, concerning their body size all through adulthood, which enabled us to comprehensively assess the ever occurrence of obesity *per se* and obesity trajectories at the family level. Even though women contributed to the number of obese family members, they could not be included in the proband and family models since these models require observations with complete data on all variables included and, by definition, women have a missing prostate cancer status. However, women were included in the analysis of recurrence risks stratified by number of prostate cancers in the family or by the Gleason grade of the proband, thereby providing a more comprehensive coverage of obesity in the family.

7.7. Conclusion

To our knowledge, this is the first study to explore the familial coaggregation of obesity and prostate cancer. We previously observed trends of familial clustering of obesity and breast cancer (Parent *et al.*, 1996). Our findings suggest familial coaggregation of prostate cancer, especially early-onset/high grade, and obesity that could be explained by shared genetics and/or environmental factors. In addition, since some evidence exists that obesity may affect the risk of prostate cancer, our results lead us to speculate that some of the familial clustering of prostate cancer may be accountable, in part, to the obesity within the family. Further studies should collect prostate cancer and body size information at the family level to confirm our novel observations. Coaggregation of familial obesity may exist with other diseases harboring a familial component. Application of the approaches used here

may help uncover a role for the familial aggregation of obesity in explaining the familial clustering of certain diseases.

7.8. Tables and figures

Table 7-1 Selected characteristics of cases and controls, PROtEuS, Canada, 2005-2012

	Controls n=1994		Cases n=1931		High-grade cases n=436	
Age in years, median (IQR)	65	(61 - 70)	64	(59 - 69)	66	(61 - 70)
Education, n (%)						
Primary	431	21.6	451	23.3	125	28,7
Secondary / College	951	47.7	886	45.9	203	46,6
University	610	30.6	589	30.5	106	24,3
Other (do not know)	2	0.1	5	0.3	2	0,5
Annual family income, n (%)						
<10 000-29 999 \$CAN	497	24.9	489	25.3	148	33,9
30 000-79 999 \$CAN	872	43.7	871	45.1	179	41,1
80 000 - >100 000 \$CAN	428	21.5	424	22	63	14,4
Other (Prefer not to respond, do not know)	197	9.9	147	7.6	46	10,6
Ancestry, n (%)						
European	1686	84.6	1691	87.6	376	86,2
Sub-Saharan	90	4.5	129	6.7	27	6,2
Asian	72	3.6	24	1.2	8	1,8
Other	132	6.6	75	3.9	20	4,6
Do not know	14	0.7	12	0.6	5	1,1
First-degree relative with prostate cancer, n (%)						
No	1738	87.2	1411	73.1	335	76,8
Yes	196	9.8	449	23.3	83	19
Do not know	60	3.0	71	3.7	18	4,1
Last prostate cancer screening, n (%)						
Never screened	191	9.6	3	0.2	1	0,2
Within the last 2 years	1511	75.8	1911	99	433	99,3
More than 2 years ago	235	11.8	1	0.1	0	0
Not sure if screened within the last 2 years	57	2.9	16	0.8	2	0,5
Proxy respondent, n (%)	76	3.8	59	3.1	28	6,4
BMI in kg/m ² , median (IQR)	26.6	(24.3 - 29.5)	26.2	(24.1- 29.0)	26,3	(23.8 - 29.4)
Stunkard & Sorensen's silhouette 2 years ago, median (IQR)	5.5	(4.0 - 6.0)	5,0	(4.5 - 6.0)	5,5	(4.5 - 6.0)

Table 7-2 Prostate cancer and obesity prevalences among probands and their first-degree relatives, PROtEuS, Canada, 2005-2012

Conditions	Probands		First-degree male relatives		First-degree female relatives	
	n=3925	%	n=16493	%	n=15922	%
Prostate cancer alone (without obesity)	1263	32,2	570	3,5	-	-
Prostate cancer ≤ 55 years alone (without obesity)	193	4,9	47	0,3	-	-
Prostate cancer with obesity	668	17	217	1,3	-	-
Prostate cancer ≤ 55 years with obesity	68	1,7	13	0,1	-	-
Obesity alone (without prostate cancer)	750	19,1	3393	20,6	3110	19,5
Neither prostate cancer nor obesity	1243	31,7	11941	72,4	12681	79,6

Table 7-3 Prostate cancer and obesity prevalences among male first-degree relatives, PROtEuS, Montreal, Canada, 2005-2012

	First-degree male relatives									
	Total	Prostate cancer alone		Obesity alone		Prostate cancer with obesity		Neither condition		Missing
Proband conditions	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Prostate cancer alone (without obesity), n=1263	5427	289	5,3	906	16,7	99	1,8	3984	73,4	149
Prostate cancer with obesity, n=668	2801	114	4,1	749	26,7	67	2,4	1799	64,2	72
Obesity alone (without prostate cancer), n=750	3102	51	1,6	825	26,6	30	1,0	2139	69,0	57

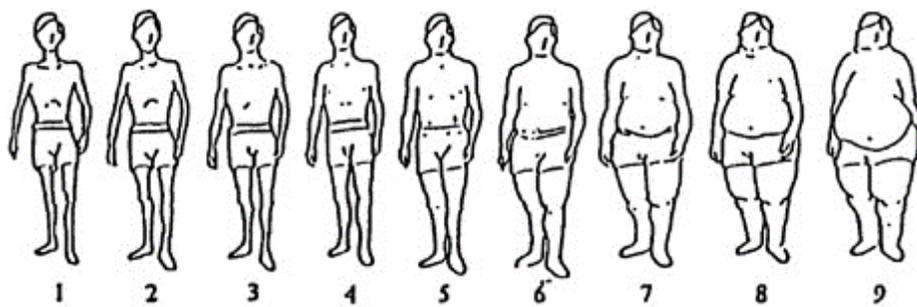


Figure 7-1 Body silhouettes scale for men (as first proposed by Stunkard, Sorensen et al., 1983)

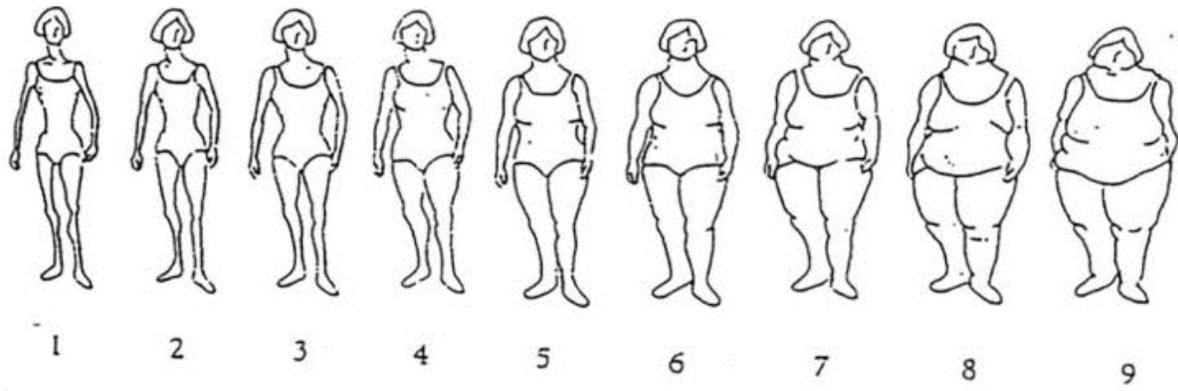


Figure 7-2 Body silhouettes scale for women (as first proposed by Stunkard, Sorensen et al., 1983)

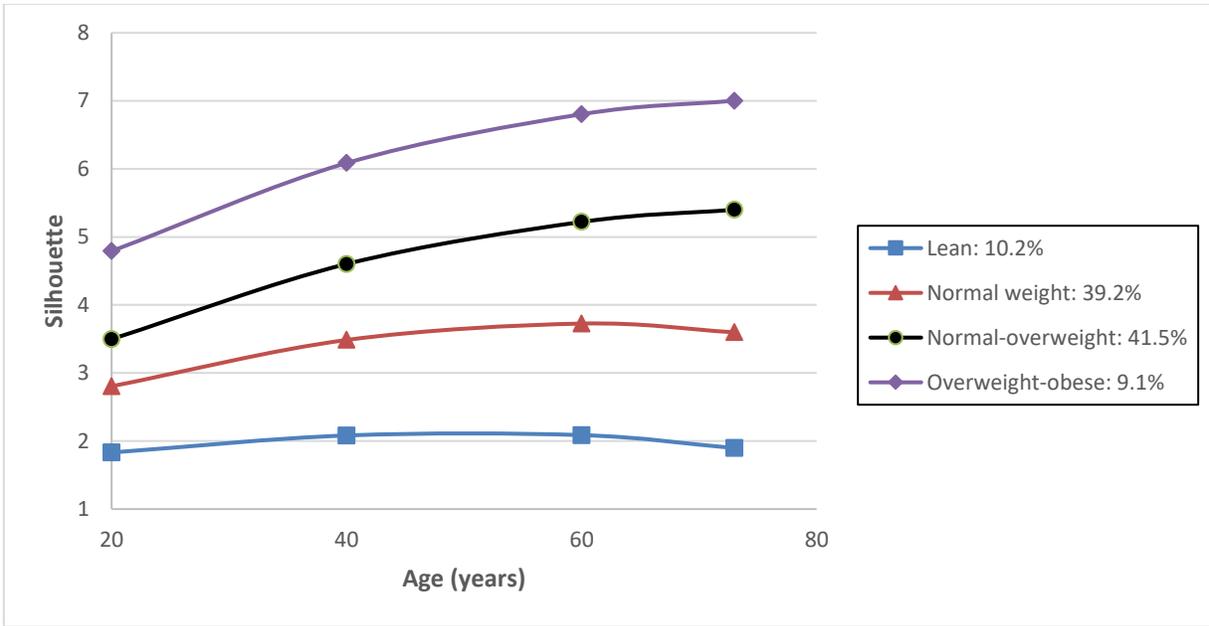


Figure 7-3 Silhouette trajectories for all family members, Prostate Cancer & Environment Study, Montreal, Canada, 2005–2012

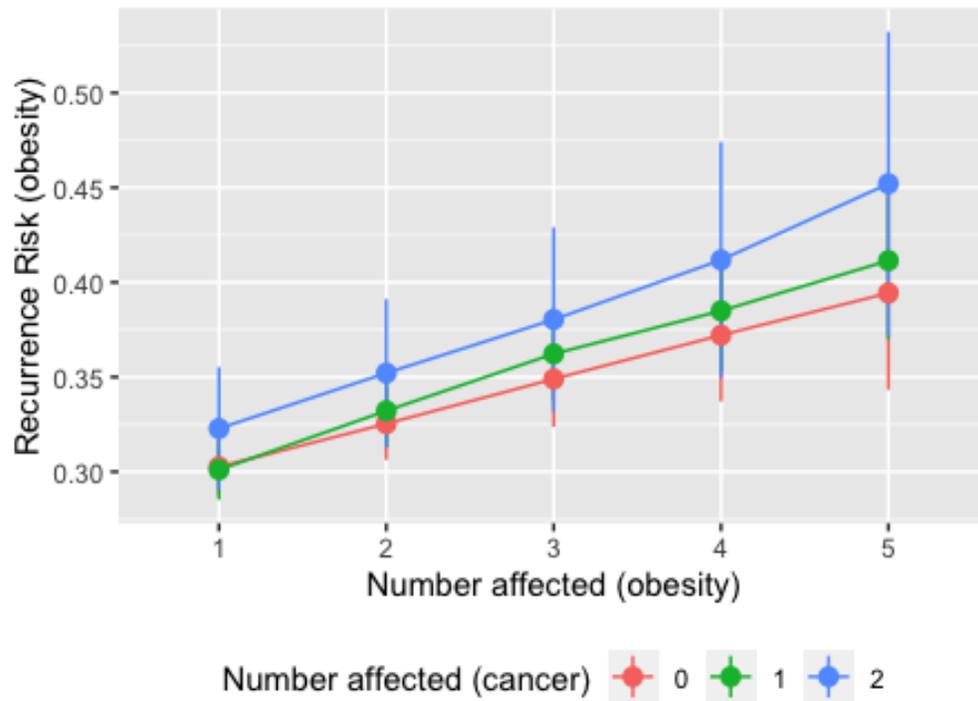


Figure 7-4a Recurrence risk of obesity for an individual with at least k affected (ever obese) relatives, stratified by the number of prostate cancer cases in the family

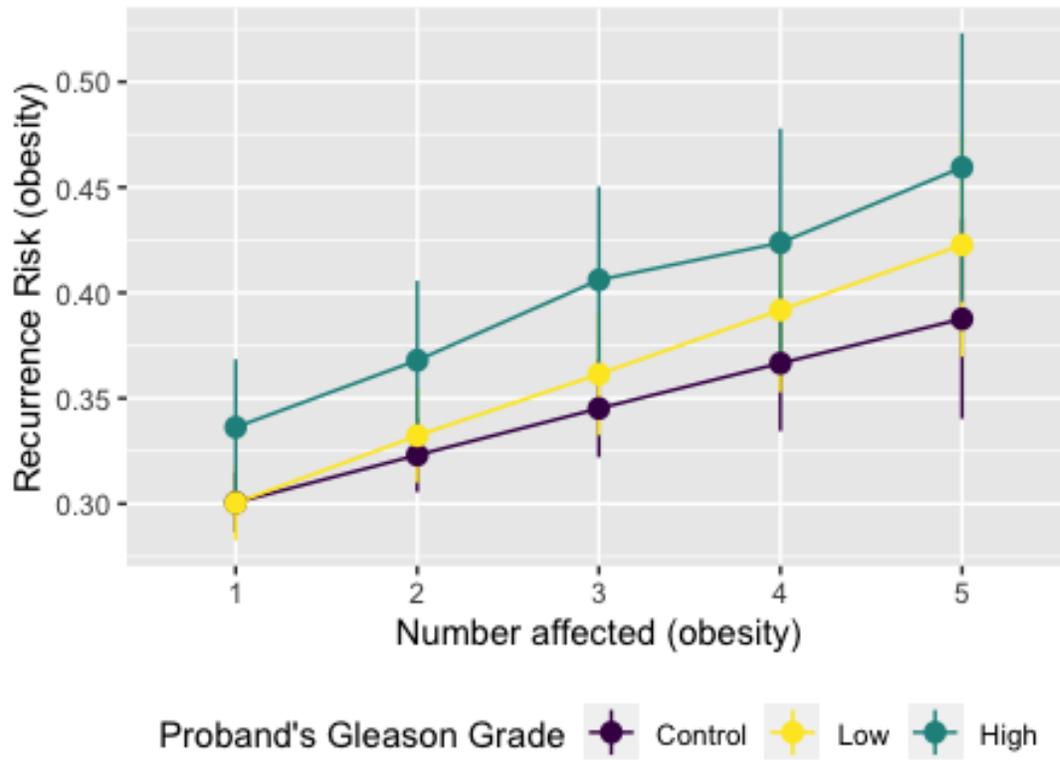


Figure 7-4b Recurrence risk of obesity for an individual with at least k affected (ever obese) relatives, stratified by the proband's prostate cancer Gleason grade

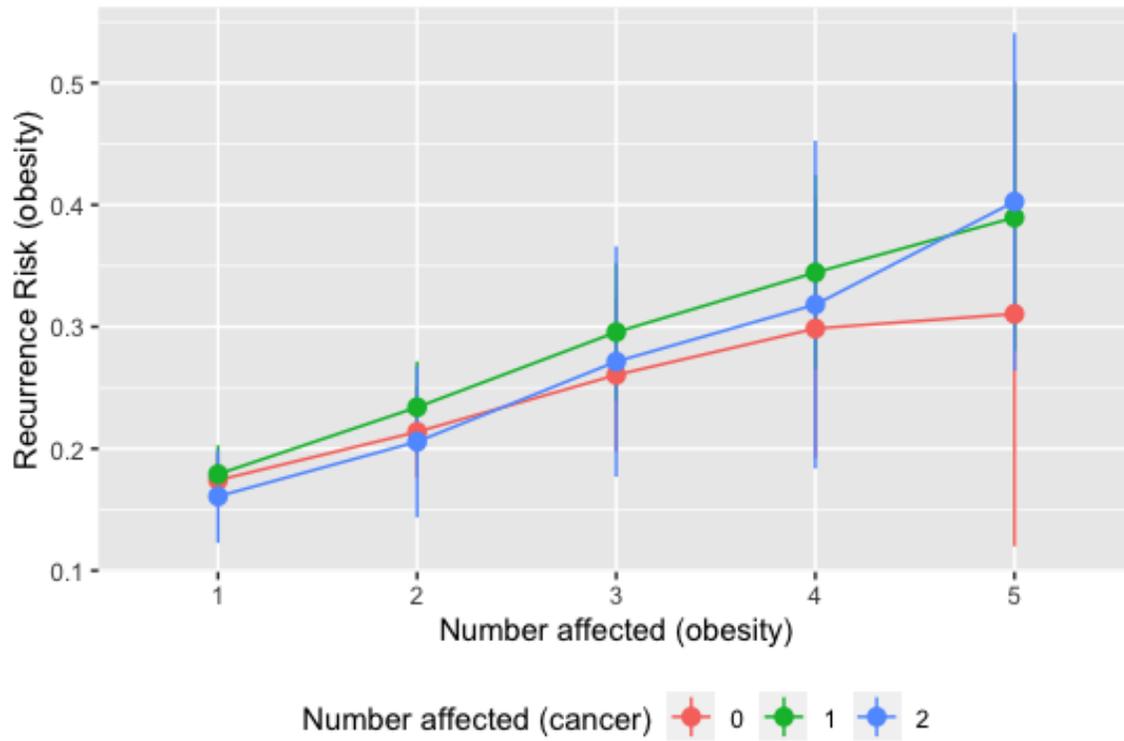


Figure 7-5a Recurrence risk of obesity for an individual with at least k relatives affected with the highest obesity trajectory, stratified by the number of prostate cancer cases in the family

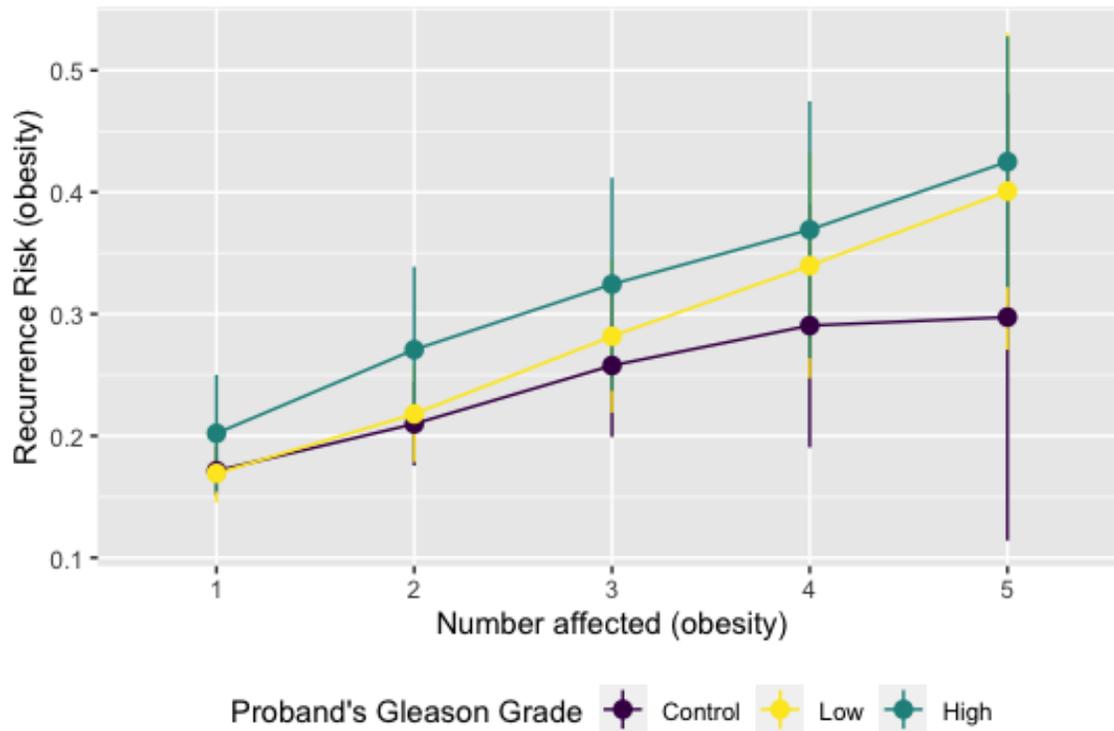


Figure 7-5b Recurrence risk of obesity for an individual with at least k relatives affected with the highest obesity trajectory, stratified by the proband's prostate cancer Gleason grade

Table 7-4 Familial aggregation of prostate cancer and obesity, in multivariate proband and family predictive models, PROtEuS, Canada, 2005-2012

Model type	Parameter*	All cancers		Cancers at ≤ 55 years of age	
		OR	95% CI	OR	95% CI
PROBAND Model	Ca-Ob, within person coaggregation	1.08	0.90 - 1.29	1.05	0.54 - 2.05
	Ca-Ca, familial aggregation	2.85	2.38 - 3.40	3.80	1.90 - 7.60
	Ob-Ob, familial aggregation	1.81	1.64 - 1.99	1.82	1.65 - 2.00
	Ca-Ob, familial coaggregation	1.03	0.95 - 1.12	1.35	1.11 - 1.65
FAMILY Model	Ca-Ob, within person coaggregation	1.41	1.28 - 1.55	1.29	0.97 - 1.72
	Ca-Ca, familial aggregation	1.98	1.83 - 2.14	4.30	2.89 - 6.38
	Ob-Ob, familial aggregation	1.39	1.36 - 1.43	1.38	1.34 - 1.42
	Ca-Ob, familial coaggregation	0.89	0.85 - 0.92	1.03	0.91 - 1.17

* Ca = cancer, Ob = obesity

Table 7-5 Familial aggregation of prostate cancer and the highest obesity trajectories in multivariate proband and family predictive models, PROtEuS, Canada, 2005-2012

Model type	Parameter*	All cancers		Cancers at ≤ 55 years of age	
		OR	95% CI	OR	95% CI
PROBAND Model	Ca-Ob, within person coaggregation	0.86	0.65 - 1.13	0.63	0.23 - 1.71
	Ca-Ca, familial aggregation	2.85	2.38 - 3.40	3.71	1.86 - 7.42
	Ob-Ob, familial aggregation	2.16	1.79 - 2.61	2.16	1.79 - 2.61
	Ca-Ob, famial coaggregation	0.99	0.88 - 1.11	1.07	0.85 - 1.35
FAMILY Model	Ca-Ob, within person coaggregation	0.90	0.76 - 1.06	0.85	0.56 - 1.29
	Ca-Ca, familial aggregation	1.96	1.81 - 2.11	4.29	2.91 - 6.34
	Ob-Ob, familial aggregation	1.69	1.61 - 1.78	1.69	1.61 - 1.78
	Ca-Ob, famial coaggregation	0.94	0.89 - 1.00	1.03	0.88 - 1.22

* Ca = cancer, Ob = obesity

7.9. Supplementary tables and figures

Table 7-6 Sensitivity analyses for the familial aggregation of prostate cancer and obesity, PROtEuS, Canada, 2005-2012

		All cancers		Cancers at ≤ 55 years of age	
		OR	95% CI	OR	95% CI
Defining obesity based on the closest known silhouette					
PROBAND Model	Ca-Ob within person	0.87	0.72 - 1.04	0.67	0.32 - 1.38
	Ca-Ca	2.85	2.38 - 3.41	3.85	1.93 - 7.71
	Ob-Ob	1.81	1.64 - 1.99	1.82	1.65 - 2.00
	Ca-Ob	1.04	0.95 - 1.13	1.34	1.10 - 1.64
FAMILY Model	Ca-Ob within person	1.29	1.17 - 1.43	1.17	0.89 - 1.55
	Ca-Ca	1.97	1.82 - 2.13	4.30	2.90 - 6.38
	Ob-Ob	1.39	1.35 - 1.43	1.38	1.34 - 1.42
	Ca-Ob	0.88	0.85 - 0.92	1.00	0.89 - 1.13
Excluding stepbrothers					
PROBAND Model	Ca-Ob within person	0.86	0.72 - 1.04	1.03	0.53 - 2.02
	Ca-Ca	2.87	2.4 - 3.44	3.81	1.91 - 7.61
	Ob-Ob	1.79	1.63 - 1.98	1.82	1.65 - 2.00
	Ca-Ob	1.04	0.96 - 1.13	1.38	1.14 - 1.68
FAMILY Model	Ca-Ob within person	1.28	1.16 - 1.41	1.27	0.96 - 1.70
	Ca-Ca	1.96	1.82 - 2.12	4.28	2.89 - 6.35
	Ob-Ob	1.28	1.25 - 1.30	1.38	1.34 - 1.42
	Ca-Ob	0.92	0.89 - 0.95	1.04	0.92 - 1.17
Excluding cancers diagnosed after age 55, instead of classifying them as having no cancer					
PROBAND Model	Ca-Ob within person	0.87	0.72 - 1.05	1.35	0.56 - 3.25
	Ca-Ca	2.86	2.39 - 3.42	9.38	3.59 - 24.5
	Ob-Ob	1.80	1.63 - 1.98	1.71	1.50 - 1.94
	Ca-Ob	1.04	0.95 - 1.13	1.34	1.07 - 1.66
FAMILY Model	Ca-Ob within person	1.29	1.16 - 1.42	1.37	1.03 - 1.82
	Ca-Ca	1.96	1.82 - 2.12	6.19	2.91 - 13.16
	Ob-Ob	1.28	1.25 - 1.30	1.35	1.30 - 1.40
	Ca-Ob	0.92	0.89 - 0.95	1.05	0.91 - 1.20
Excluding large families (10 or more siblings)					
PROBAND Model	Ca-Ob within person	0.89	0.73 - 1.08	1.14	0.58 - 2.24
	Ca-Ca	2.70	2.23 - 3.27	4.13	2.04 - 8.35
	Ob-Ob	1.75	1.58 - 1.93	1.81	1.64 - 1.99
	Ca-Ob	1.04	0.95 - 1.13	1.31	1.08 - 1.59
FAMILY Model	Ca-Ob within person	1.28	1.16 - 1.42	1.32	0.99 - 1.76
	Ca-Ca	2.14	1.98 - 2.32	3.93	2.44 - 6.31
	Ob-Ob	1.30	1.27 - 1.33	1.40	1.36 - 1.44
	Ca-Ob	0.92	0.89 - 0.96	1.07	0.95 - 1.21

Table 7-7 Sensitivity analyses for the familial aggregation of prostate cancer and the highest trajectory of obesity, PROtEuS, Canada, 2005-2012

		All cancers		Cancers <= 55 years old	
		OR	95% CI	OR	95% CI
Defining obesity based on the closest known silhouette					
PROBAND Model	Ca-Ob within person	0.91	0.69 - 1.19	0.80	0.32 - 1.99
	Ca-Ca	2.84	2.38 - 3.40	3.71	1.85 - 7.41
	Ob-Ob	2.17	1.80 - 2.62	2.17	1.8 - 2.62
	Ca-Ob	0.99	0.88 - 1.11	1.07	0.85 - 1.34
FAMILY Model	Ca-Ob within person	0.92	0.78 - 1.09	0.92	0.61 - 1.38
	Ca-Ca	1.95	1.81 - 2.11	4.29	2.91 - 6.34
	Ob-Ob	1.69	1.61 - 1.78	1.69	1.61 - 1.78
	Ca-Ob	0.94	0.89 - 1.00	1.03	0.87 - 1.21
Excluding stepbrothers					
PROBAND Model	Ca-Ob within person	0.92	0.7 - 1.21	0.62	0.23 - 1.69
	Ca-Ca	2.86	2.39 - 3.43	3.71	1.86 - 7.41
	Ob-Ob	2.18	1.81 - 2.64	2.19	1.81 - 2.64
	Ca-Ob	0.99	0.88 - 1.12	1.08	0.85 - 1.36
FAMILY Model	Ca-Ob within person	0.92	0.78 - 1.09	0.84	0.56 - 1.27
	Ca-Ca	1.94	1.8 - 2.1	4.28	2.9 - 6.31
	Ob-Ob	1.49	1.43 - 1.56	1.71	1.62 - 1.79
	Ca-Ob	0.97	0.92 - 1.02	1.03	0.87 - 1.22
Excluding cancers diagnosed after age 55, instead of classifying them as having no cancer					
PROBAND Model	Ca-Ob within person	0.91	0.69 - 1.2	1.13	0.33 - 3.9
	Ca-Ca	2.85	2.38 - 3.4	9.18	3.52 - 23.95
	Ob-Ob	2.16	1.79 - 2.61	1.91	1.49 - 2.44
	Ca-Ob	0.99	0.88 - 1.12	1.03	0.8 - 1.32
FAMILY Model	Ca-Ob within person	0.92	0.78 - 1.09	0.95	0.62 - 1.46
	Ca-Ca	1.95	1.8 - 2.1	6.13	2.92 - 12.88
	Ob-Ob	1.47	1.41 - 1.54	1.60	1.5 - 1.71
	Ca-Ob	0.96	0.91 - 1.01	0.91	0.75 - 1.1
Excluding large families (10 or more siblings)					
PROBAND Model	Ca-Ob within person	0.90	0.68 - 1.21	0.67	0.25 - 1.82
	Ca-Ca	2.69	2.22 - 3.26	4.06	2.01 - 8.21
	Ob-Ob	2.12	1.74 - 2.58	2.20	1.82 - 2.67
	Ca-Ob	1.04	0.92 - 1.17	1.10	0.87 - 1.38
FAMILY Model	Ca-Ob within person	0.91	0.76 - 1.08	0.86	0.57 - 1.3
	Ca-Ca	2.14	1.97 - 2.31	3.96	2.46 - 6.37
	Ob-Ob	1.52	1.44 - 1.59	1.72	1.64 - 1.81
	Ca-Ob	0.97	0.92 - 1.03	1.07	0.91 - 1.26

8. Discussion générale

8.1. Rappel des principaux résultats et mise en contexte avec la littérature

Les deux premiers objectifs de la thèse visaient à explorer la corrélation entre différents indicateurs d'obésité fréquemment utilisés dans les études épidémiologiques et à développer une approche alternative à la mesure directe pour décrire l'obésité abdominale dans des études épidémiologiques au moyen de modèles prédictifs. Ces objectifs ont fait l'objet de l'Article 1. Les résultats suggèrent que les silhouettes de Stunkard et Sorensen sont étroitement liées à l'IMC et au poids rapporté, tant au moment de l'entrevue que dans le passé. La comparaison de différents modèles prédictifs a permis de déterminer qu'il est possible d'estimer l'obésité abdominale, plus particulièrement la circonférence de la taille, à partir d'information facile à obtenir, telles que l'IMC, la silhouette et la taille de pantalon.

Les associations observées entre chaque silhouette au moment de l'entrevue de nos sujets et l'IMC ou le poids correspondant sont similaires à celles rapportées précédemment (Bulik *et al.*, 2001; Mueller *et al.*, 1985). À partir de la classification de l'IMC de l'Organisation mondiale de la santé, nous avons pu établir que les silhouettes 5 et 6 représentaient le surpoids ou la préobésité (IMC entre 25,00 et 29,99 kg/m²). Les silhouettes 7, 8 et 9 reflétaient, quant à elles, l'obésité de classe I (IMC entre 30,00 et 34,99 kg/m²), l'obésité de classe II (IMC entre 35,00 et 39,99 kg/m²) et l'obésité de classe III (IMC \geq 40,00 kg/m²), respectivement. Il est à noter que l'incertitude autour de la moyenne augmentait graduellement et que l'écart entre le premier et le troisième quartile chevauchait les valeurs des silhouettes voisines. La corrélation entre ces mêmes variables a été calculée afin de comparer les variations dans le temps, à partir de l'âge de 20 ans. Les corrélations observées entre les silhouettes et l'IMC étaient plus élevées au moment de l'entrevue ($r = 0,75$) qu'à l'âge de 20 ans ($r = 0,59$) et étaient comparables avec les résultats d'autres études (Lonnebotn *et al.*, 2018; Must *et al.*, 1993).

Un aspect novateur de ces analyses est la comparaison de la taille des pantalons rapportée par les sujets avec des indicateurs de l'obésité abdominale comme les circonférences de la taille et des hanches, mesurées par les intervieweurs. Il s'agit d'une alternative intéressante afin d'estimer le tour de taille comportant des avantages i.e., la taille des pantalons est plus facile à se rappeler que la circonférence de la taille et a une bonne corrélation avec la circonférence mesurée. Elle comporte toutefois quelques désavantages, i.e., la taille des pantalons est influencée par les modes et les préférences vestimentaires, varie dans le temps et entre les marques. La taille des pantalons a été associée avec certains cancers et d'autres morbidités (Hughes *et al.*, 2011; Moy *et al.*, 2018; Nafiu *et al.*, 2013). La corrélation entre la taille de pantalon et la circonférence de la taille, dans notre étude, était de 0,69, similaire à celle observée dans d'autres études (Battram *et al.*, 2011; Han *et al.*, 2005).

Une autre contribution importante de cet article est le développement d'un modèle prédictif pour remplacer la circonférence de la taille, lorsqu'il n'est pas possible de la mesurer directement. Plusieurs variables caractérisées par des taux de rappel élevés (silhouette, poids, taille de pantalon) furent incluses et l'ajustement des différents modèles fut comparé. La moyenne des circonférences mesurées et prédites était presque identique, mais une certaine surestimation fut observée chez les hommes avec une plus large circonférence de taille. Un seul autre auteur a proposé un modèle prédictif semblable, mais celui-ci utilisait des valeurs autorapportées de circonférence de taille, ce qui pourrait avoir biaisé leurs estimations (Battram *et al.*, 2011).

Les Objectifs 3 et 4 de la thèse, associés à l'Article 2, étaient d'examiner l'association entre différents indicateurs d'obésité individuelle et le risque de cancer de la prostate à différents moments de la vie adulte et d'examiner l'association entre les trajectoires d'obésité au cours de la vie adulte et le risque de cancer de la prostate.

Nos résultats suggèrent un risque réduit de cancer de la prostate pour les personnes considérées comme étant en surpoids ou obèses. La plupart des indicateurs estimant l'obésité générale, peu importe le moment de la vie où ils étaient mesurés, ont généré des

résultats similaires. À l’opposé, l’obésité abdominale récente, mesurée par la circonférence de la taille, le ratio taille-hanches ou l’ABSI, était associée à un risque accru de cancer de la prostate de haut grade. Les trajectoires d’IMC et de la circonférence de taille prédite grâce au modèle de l’Article 1 étaient toutes associées à un risque réduit de cancer de la prostate.

Bien que la différence de direction de l’association avec le cancer de la prostate selon le type d’obésité puisse paraître surprenante, ces résultats sont en accord avec ceux de plusieurs autres études (Discacciati *et al.*, 2012; Gong *et al.*, 2006; Lavalette *et al.*, 2018; Perez-Cornago *et al.*, 2017) ainsi que les conclusions de la synthèse effectuée par le *World Cancer Research Fund* en 2018 (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). Plusieurs indicateurs d’obésité sont créés à partir d’autres ou sont combinés afin de différencier l’obésité générale de l’obésité abdominale. Plutôt que de stratifier la circonférence de la taille par catégorie d’IMC (De Nunzio *et al.*, 2013; Lavalette *et al.*, 2018), l’indicateur ABSI, calculé à partir de la circonférence de la taille, de la grandeur et du poids, a été utilisé ici pour la première fois dans le contexte du cancer de la prostate. Les associations obtenues pour le tertile supérieur étaient plus prononcées qu’avec les autres indicateurs d’obésité abdominale.

Il a été suggéré que l’obésité abdominale, représentée par un tour de taille élevé, mais chez les hommes avec un faible IMC, aurait la relation la plus forte avec le risque de cancer de la prostate agressif (Giovannucci, 2020). Nos résultats appuient cette hypothèse, bien que basés sur un faible effectif et de larges intervalles de confiance.

Les Objectifs 5 et 6 de la thèse, faisant l’objet du troisième article, étaient d’évaluer le risque de récurrence familiale d’obésité en fonction du nombre de membres de la famille atteints du cancer de la prostate et d’évaluer la co-agrégation familiale de l’obésité et du cancer de la prostate, indépendamment des agrégations familiales de l’obésité et du cancer de la prostate elles-mêmes.

Le risque de récurrence familiale d’obésité était plus élevé lorsque deux cas ou plus de cancer de la prostate étaient observés dans la famille, qu’en l’absence de cancer. Ce risque était par ailleurs plus élevé lorsque stratifié selon le grade élevé de la tumeur du

proband. À partir du modèle prédictif du proband, tel que développé par Hudson *et al.* (Hudson *et al.*, 2001a; Hudson *et al.*, 2001b), nous n'avons pas observé de co-agrégation familiale significative entre obésité et cancer de la prostate dans son ensemble, mais elle était présente pour les cancers précoces.

Ce modèle estime en même temps plusieurs paramètres d'intérêt, soit l'agrégation familiale de l'obésité, du cancer de la prostate et la co-agrégation des deux conditions. Faute d'études antérieures sur le sujet, il n'est pas possible de comparer nos résultats avec d'autres en ce qui concerne la co-agrégation, mais les autres paramètres sont comparables avec la littérature. Pour l'agrégation familiale du cancer, le ratio de cotes associé à ce paramètre était positif et significatif, et était encore plus élevé lorsqu'il était question des cancers précoces, en accord avec d'autres articles sur le sujet (Albright *et al.*, 2015; Kicinski *et al.*, 2011). Les conclusions sont semblables pour l'agrégation familiale d'obésité (Chaput *et al.*, 2014; Johnson *et al.*, 2012a).

La question de la co-agrégation de l'obésité et du cancer de la prostate n'a jamais été abordée dans les études familiales en épidémiologie. Quelques études d'association pangénomique ou de randomisation mendélienne ont par contre évalué s'il existait des facteurs génétiques partagés entre ces deux conditions. Entre autres, une étude a détecté de la pléiotropie entre le score de risque génétique du ratio taille-hanches et le grade du cancer de la prostate (Edwards *et al.*, 2013), alors qu'une autre étude a trouvé une association positive entre le score génétique du poids à la naissance et le risque de cancer de la prostate agressif (Gao *et al.*, 2016). Les résultats de nos analyses et de ces études génétiques ne permettent pas de départager l'influence de la génétique et des facteurs environnementaux partagés dans la co-agrégation du cancer de la prostate et de l'obésité. Ils soutiennent toutefois l'hypothèse d'une association entre ces deux conditions à caractère familial, pour les cancers précoces.

8.2. Mécanismes potentiels

Il existe plusieurs mécanismes couramment mis de l'avant pour expliquer le lien entre l'obésité et le cancer de la prostate agressif, au niveau individuel. Le premier est que l'obésité influence les niveaux de plusieurs hormones et facteurs de croissance, comme l'insuline et la leptine, ce qui pourrait promouvoir la croissance de cellules cancéreuses (De Pergola *et al.*, 2013; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). De plus, comme la résistance à l'insuline est accrue, particulièrement lors d'adiposité abdominale, le pancréas compense en augmentant la production d'insuline. Ce mécanisme augmente le risque de plusieurs autres formes de cancer. Ensuite, les hormones sexuelles jouent aussi probablement un rôle dans l'association entre le cancer et l'obésité (Allott *et al.*, 2013; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). Chez les hommes, l'obésité est reliée à une baisse du niveau de la testostérone sérique, lequel affecte l'épithélium de la prostate et donc faciliterait la croissance de tumeurs plus agressives (Platz *et al.*, 2005). Un troisième mécanisme biologique passe par l'association entre l'obésité et l'inflammation chronique. Les tissus adipeux de personnes considérées comme étant obèses sont caractérisés par la présence de macrophages et on y observe des concentrations plus élevées de TNF- α (facteur de nécrose tumorale), d'interleukine (IL)-6 et de protéine C réactive (CRP), qui jouent tous un rôle important dans les réactions inflammatoires et peuvent promouvoir le développement de cancer (Allott *et al.*, 2013; Calle *et al.*, 2004). L'obésité abdominale est aussi considérée comme un facteur clé dans la définition du syndrome métabolique, qui a été associé au cancer de la prostate avancé (De Nunzio *et al.*, 2011). Enfin, le régime alimentaire, les facteurs liés au mode de vie, les hormones endogènes, les interactions entre la génétique et l'environnement ainsi que les influences familiales sont tous susceptibles de jouer un rôle dans l'interrelation complexe entre l'obésité et le cancer de la prostate (Nemesure *et al.*, 2012).

Les associations inverses entre l'obésité générale, souvent mesurée par l'IMC, et le cancer de la prostate pourraient refléter un biais de détection. En raison de l'hémodilution de l'APS et des difficultés à effectuer des tests diagnostiques comme le toucher rectal, les

hommes considérés comme étant obèses seraient moins susceptibles de recevoir un diagnostic de cancer de la prostate que les autres hommes, en particulier à un stade précoce (Allott *et al.*, 2013; Freedland *et al.*, 2007). Bien que nous ayons observé ces associations inverses pour l'obésité au moment du diagnostic ou de l'entrevue, nous avons observé le même phénomène, mais de façon encore plus prononcée, pour l'obésité au début de l'âge adulte et pour plusieurs trajectoires d'obésité, ce qui soutient davantage un rôle étiologique.

Du côté familial, nous savons que le cancer de la prostate tend à s'agréger dans certaines familles, encore plus fortement lorsque le parent est diagnostiqué à un jeune âge (Abdel-Rahman, 2019; Grill *et al.*, 2015). Il est estimé qu'environ le tiers du risque de cancer de la prostate familial peut s'expliquer par des mutations génétiques sur des gènes à haute pénétrance qui confèrent une prédisposition plus élevée au risque (par exemple, BRCA1, BRCA2, HOXB13) ou par des mutations germinales (Conti *et al.*, 2021; Ni Raghallaigh *et al.*, 2022). Similairement, l'obésité aussi a tendance à s'agréger dans les familles, autant par des influences environnementales que génétiques. Il est estimé que l'héritabilité de l'obésité se situe entre 40% et 70% (Waalén, 2014). Certains gènes, communs à l'obésité et au cancer de la prostate, pourraient possiblement être impliqués dans les associations familiales obésité-cancer observées. Nos résultats nous amènent à postuler que la co-agrégation familiale du cancer de la prostate et de l'obésité pourrait être expliquée par des gènes et/ou des facteurs environnementaux partagés. Puisque l'obésité affecte probablement le risque de cancer de la prostate, nos résultats peuvent également suggérer qu'une partie de l'agrégation familiale du cancer de la prostate pourrait être due à l'agrégation familiale de l'obésité. Nos travaux ne permettaient toutefois pas de distinguer la contribution de facteurs environnementaux de celle des facteurs génétiques, ce qui nécessiterait une autre approche méthodologique.

8.3. Limites de l'étude

La validité interne et externe des résultats, de même que les différents types de biais qui y sont associés (sélection, information et confusion) sont discutés dans cette section, en mettant l'accent sur les types de biais principalement associés aux études cas-témoins.

8.3.1. Validité interne

8.3.1.1. Biais de sélection

L'étude cas-témoins PROtEuS portait sur la population francophone à risque dans la grande région de Montréal, représentant environ 86% des résidents. Le recrutement des cas a été effectué activement dans les services de pathologie de 7 des 9 principaux hôpitaux francophones de la région de Montréal. Afin de s'assurer de la représentativité des cas identifiés, une comparaison avec le Registre des tumeurs du Québec (Gouvernement du Québec, 2024) a été effectuée et a permis d'estimer que nos cas éligibles représentaient plus de 80% de tous les patients atteints d'un cancer de la prostate et habitant dans la même région métropolitaine durant la période de l'étude. Les témoins ont été sélectionnés à partir de la liste électorale d'hommes dont la langue d'usage est le français, dans la même zone de résidence que les cas. On peut donc présumer que si un témoin avait été diagnostiqué d'un cancer de la prostate, il l'aurait probablement été dans l'un des hôpitaux d'où provenaient nos cas.

Les niveaux de réponse chez les personnes éligibles étaient de 79% pour les cas et 56% pour les témoins. Bien qu'un niveau de réponse suboptimal pourrait introduire un biais de sélection si le fait de ne pas répondre est lié à l'obésité, par exemple, les niveaux de réponse observés ici sont typiquement rencontrés dans des études cas-témoins populationnelles (Xu *et al.*, 2018). Une comparaison des sujets éligibles participants et non-participants en termes de cinq données sociodémographiques provenant de données de recensement basées sur l'adresse de recrutement a montré un profil légèrement plus

favorable chez les participants. Par exemple, le pourcentage d'adultes (25 ans et plus) sans diplôme d'études secondaires était de 19,7% (écart-type 9.0) dans le voisinage des participants alors qu'il était de 20,5% (écart-type : 9,5) dans celui des non-participants à l'étude. Cette différence, très mineure, se retrouvait similairement chez les cas et les témoins, suggérant qu'un biais de sélection important sur la base de facteurs socio-démographiques, qui pourraient être en lien avec l'obésité, est peu probable (voir Annexe 4).

Dans une étude cas-témoins, comme la maladie et l'exposition ont déjà eu lieu au moment du recrutement, ceci peut possiblement influencer le recrutement des participants et causer un biais de sélection. Ici, comme tous les cas de cancer incidents éligibles ont été contactés et que l'étude PROtEuS n'était pas présentée aux sujets potentiels comme portant sur l'obésité, mais plutôt sur les facteurs environnementaux en général, il est peu probable que les sujets aient choisi de participer, ou non, sur la base de l'exposition ou du cancer investigués.

Pour limiter le biais de sélection qui pourrait être causé par l'observation de données parfois incomplètes (bien que le pourcentage de données manquantes était faible), des imputations multiples ont été réalisées pour les analyses de l'Article 2 (Objectifs 3 et 4), ainsi que des imputations simples pour certaines mesures de silhouettes dans le calcul des trajectoires.

8.3.1.2. Biais d'information

Le devis cas-témoins utilisé dans cette étude ne permet pas de récolter de l'information de manière prospective. Des erreurs de rappel différentielles entre les témoins et les cas peuvent être introduites quand l'exposition antérieure est mesurée après la maladie, car les cas pourraient avoir tendance à se rappeler de certaines expositions avec plus de précision ou de modifier leurs souvenirs en fonction d'une association présumée avec la maladie. Il demeure possible que les cas aient davantage réfléchi au rappel de leur corpulence antérieure que les témoins et qu'ils aient donc été plus précis au niveau des

informations qu'ils ont fournies. Par contre, le lien possible obésité-cancer de la prostate n'est pas nécessairement très connu par la population et il est peu probable que ceci ait influencé le rappel de façon importante. De plus, les entretiens ont tous été réalisés à partir de questionnaires standardisés par des enquêteurs formés, qui ont pu aider les sujets dans l'utilisation des silhouettes et mesurer les circonférences de la taille et des hanches sur la base d'un protocole précis. Concernant l'Article 3 (Objectifs 5 et 6) sur l'historique familial de cancer de la prostate, il est légitime de penser qu'un cas nouvellement diagnostiqué pourrait avoir plus tendance à se rappeler ou à connaître les membres de la famille également affectés auparavant. Plusieurs études ont cependant montré que les données autorapportées sur le cancer dans la famille sont fiables (Gaff *et al.*, 2004; Qureshi *et al.*, 2009).

Dans cette thèse, la mesure d'exposition d'intérêt, l'obésité, était en grande partie autorapportée par les participants et de façon rétrospective. Comme les participants devaient se souvenir de plusieurs variables anthropométriques au cours de leur vie, il s'est inévitablement introduit des erreurs de mesure et de classification. Idéalement, cette information devrait être évaluée prospectivement par des mesures anthropométriques directes, mais ceci n'est possible que dans des études de cohorte dont la mise en place est logistiquement difficile. L'alternative utilisée dans notre projet de recherche, basée sur le rappel de données anthropométriques ainsi que sur l'utilisation de silhouettes comme proxy s'est avérée fiable et valide dans de nombreuses autres études épidémiologiques (Bulik *et al.*, 2001; Connor Gorber *et al.*, 2007; Lonnebotn *et al.*, 2018; Mueller *et al.*, 1985; Must *et al.*, 1993; Okamoto *et al.*, 2017; Poston *et al.*, 2014; Sorensen *et al.*, 1983).

Plusieurs informations anthropométriques ont été obtenues pour toute la période de l'âge adulte, chacune mesurant différents aspects. En se basant sur le pourcentage plus faible de réponses manquantes, il semble que les silhouettes et la taille des pantalons soient plus facilement déclarées que les autres variables anthropométriques. Il n'a pas été possible de valider directement la correspondance entre les silhouettes et le poids ou l'IMC, mais nous pouvons constater que la corrélation entre ces variables restait constante peu importe l'âge,

sauf pour une diminution vers l'âge de 20 ans. Il a aussi été possible de comparer différentes définitions d'obésité à partir de multiples indicateurs, permettant ainsi de d'évaluer différentes fenêtres étiologiques et différents grades de cancer.

Pour les Objectifs 5 et 6, l'historique d'obésité et de cancer des membres de la famille était rapporté par les cas et témoins interviewés. La présence ou l'absence de cancer de la prostate et d'obésité chez le répondant pourraient avoir influencé le rappel. Néanmoins, l'IMC et les silhouettes autorapportées ont été comparées favorablement à des mesures directes à plusieurs occasions (Connor Gorber *et al.*, 2007; Lo *et al.*, 2012; Poston *et al.*, 2014). Ceci est également vrai concernant le rapport de la corpulence dans la famille (Paradis *et al.*, 2008; Reed *et al.*, 1998; Sorensen *et al.*, 1983), ainsi que pour le cancer dans la famille chez les personnes non-atteintes (Gaff *et al.*, 2004; Qureshi *et al.*, 2009).

La présence d'un biais de désirabilité sociale est possible, dans la mesure où les participants à l'étude auraient pu vouloir se présenter sous un jour plus favorable devant les enquêteurs quant à leurs caractéristiques corporelles ou autres expositions. Si cela s'avérait fondé, nous nous attendons à que les erreurs de classifications induites ne soient pas différentielles selon le statut cas/témoins et que les associations que nous avons observées soient biaisées vers la valeur nulle.

Des erreurs de classification concernant l'issue, ici le statut cas/témoins, sont aussi possibles dans les études cas-témoins, plus particulièrement lorsqu'il s'agit d'une maladie à longue latence comme le cancer de la prostate. Ce biais pourrait survenir si, par exemple, des cas non-diagnostiqués avaient été classés dans le groupe témoin. Quelques éléments de l'étude PROtEuS ont permis de réduire le risque de ce type de biais. Premièrement, la participation à l'étude était limitée aux personnes âgées de moins de 76 ans, dans le but de ne pas inclure des témoins très âgés chez qui le risque d'avoir un cancer latent non diagnostiqué est fortement augmenté. Deuxièmement, la population d'étude était unique en termes de pratiques de dépistage de cancer de la prostate. Bien qu'il n'y ait jamais eu de programme de dépistage formel du cancer de la prostate au Québec, le système de santé universel et gratuit et une intégration fréquente des tests de dépistage lors des visites

médicales périodiques ont fait en sorte qu'un très grand nombre de Québécois ont été dépistés, particulièrement dans les années précédant le recrutement des sujets de cette étude. En effet, la presque totalité des cas (quelques-uns ont été diagnostiqués lors de chirurgies à des organes connexes à la prostate) et 76% des témoins ont reçu un test de dépistage dans les 2 ans précédant leur participation à l'étude, réduisant fortement la probabilité de la présence de cancers de la prostate non détectés parmi les témoins. Quelques témoins sont devenus des cas confirmés histologiquement pendant la période de recrutement et ont été considérés comme des cas lors des analyses. Finalement, une erreur de classification spécifique à l'issue chez les cas est improbable, compte tenu de la recherche et vérification des cas dans les hôpitaux participants et l'accès à leurs rapports de pathologie, fournissant une confirmation du cancer et du grade de la tumeur.

8.3.1.3. Confusion

Des DAGs ont été réalisés afin d'identifier les facteurs de confusion potentiels dans les associations étudiées, plus spécialement pour l'Article 2 portant sur la relation entre l'obésité et le cancer de la prostate sur le plan individuel. Grâce à cette approche, la sélection des facteurs de confusion a été faite en se basant sur les connaissances et hypothèses actuelles concernant la structure causale des associations étudiées, en tenant compte de la disponibilité des informations dans notre base de données. Cette approche permet également de s'éloigner des biais inhérents aux approches statistiques traditionnelles, telles que la sélection de variables de façon automatique (ou pas à pas) (Hernan *et al.*, 2004).

Une confusion résiduelle demeure toutefois possible si des facteurs importants ont été omis, si les facteurs de confusion n'ont pas été mesurés avec précision ou encore qu'ils n'ont pas été modélisés de façon optimale. À ce jour, très peu de facteurs de risque du cancer de la prostate sont clairement établis. Au meilleur de nos connaissances, aucun facteur de confusion non mesuré et connu comme étant lié au cancer de la prostate n'aurait pas été pris en compte dans les associations de l'Article 2 et les facteurs les plus importants

(l'âge, l'origine ethnique et l'histoire familiale de ce cancer) ont tous été soigneusement considérés.

Pour les Objectifs 5 et 6 (Article 3) qui examinaient la co-agrégation de l'obésité et du cancer de la prostate dans les familles, des variables de confusion potentielles quant aux structures familiales ont été tenues en compte, c'est-à-dire l'âge de chacun des membres de la famille, soit au moment du diagnostic du cas, du diagnostic d'un membre de la famille ou de l'entrevue du témoin. De plus, pour tenir compte de la moyenne d'âge dans la famille, l'âge moyen de la famille au premier degré a été intégré dans les modèles.

L'origine ethnique, l'alimentation, la consommation d'alcool ou le statut socio-économique, par exemple, représentent un ensemble de facteurs environnementaux possiblement partagés dans la famille qui pourraient expliquer, du moins en partie, la co-agrégation familiale observée. L'accès à ces variables aurait pu nous aider à mieux distinguer si la co-agrégation provient davantage de facteurs génétiques ou environnementaux.

8.3.2. Validité externe

L'étude PROtEuS inclut des hommes francophones résidants à Montréal et âgés de 40 ans (plus jeune cas diagnostiqué) à moins de 76 ans (limite maximale d'inclusion). Il s'agit donc d'une population urbaine, d'âge moyen à avancé. Les résultats obtenus ne peuvent être généralisables à toute la population canadienne ou nord-américaine, mais plutôt à des populations possédant des caractéristiques similaires, notamment au niveau ethnique. En effet, l'origine ethnique étant fortement associée au cancer de la prostate et à l'obésité, tant sur le plan génétique qu'environnemental, il est important de souligner que les résultats ne sont pas nécessairement applicables à des populations qui ne sont pas d'origine européenne, comme c'était le cas pour la majorité des sujets de cette étude.

8.3.3. Autres limites de l'étude

Certaines limites propres aux différentes mesures et définitions de l'obésité, tant individuelle que familiale, méritent d'être approfondies. Les deux premiers articles se sont appuyés sur des données anthropométriques, principalement autorapportées, sauf dans le cas des circonférences de la taille et des hanches. Ces dernières ont été mesurées selon un protocole strict par les intervieweurs, mais ceci a engendré un plus grand nombre de valeurs manquantes que pour les données autorapportées, étant donné le recours occasionnel à des proxys, des refus engendrés par des entrevues dans un lieu public, ou encore l'impossibilité de prendre des mesures chez des sujets présentant des problèmes de posture importants ou en fauteuil roulant.

Afin de tenir compte de l'historique d'obésité pendant l'âge adulte, des trajectoires ont été modélisées. Les groupes de trajectoires d'IMC ou de circonférence de taille créés à partir de données autorapportées ou prédites étaient basés sur un maximum de cinq données temporelles (20, 40, 50, 60 ans, avant l'entrevue), limitant possiblement la représentativité des modèles. Cependant, d'autres études ont observé des trajectoires similaires d'IMC dans différentes populations (Kelly *et al.*, 2019; Lavalette *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2016c; Wang *et al.*, 2018b).

À partir des résultats obtenus par le modèle prédictif de l'Article 1, il a été possible de prédire des valeurs de circonférence de taille, afin de créer des trajectoires d'obésité abdominale. Le modèle de régression utilisé pour prédire l'obésité abdominale dans le passé a montré un ajustement raisonnablement bon, grâce à l'utilisation de variables alternatives (silhouette, taille de pantalon, poids). Pour construire ces trajectoires, nous avons dû supposer que la relation entre ces variables prédictives était la même au moment de l'entrevue qu'elle l'était dans le passé, ce qui n'est pas nécessairement le cas. Bien que la moyenne du tour de taille prédit était presque identique à la valeur mesurée au moment de l'entrevue, nous avons observé une légère tendance de surestimation des valeurs prédites, principalement pour les hommes ayant un très grand tour de taille mesuré. Notre approche

de prédiction se basait sur une valeur moyenne et ne tenait pas compte de variations individuelles.

Pour les Objectifs 5 et 6, l'obésité n'a pas pu être définie aussi précisément que dans les autres. Seule l'information sur les silhouettes des membres de la famille a été recueillie, et ce, pour un maximum de 4 moments durant leur vie (20, 40, 60 ans, à l'entrevue, au diagnostic ou au décès). Pour définir une variable dichotomique d'obésité aux fins d'analyses, une personne ayant eu une silhouette de 6 et plus (une silhouette de 6 correspondait chez nos sujets à un IMC médian de 29.1 kg/m² au moment de l'entrevue) au moins une fois dans sa vie était considérée comme ayant été obèse. Il s'agit d'une mesure imparfaite, ayant pu résulter en l'inclusion de personnes qui n'avaient été considérées comme étant obèses que très brièvement. Ceci aurait pu introduire un biais non différentiel qui rapprocherait les associations mesurées vers la valeur nulle. Outre l'utilisation d'une variable obésité oui/non générée des silhouettes, des trajectoires à partir des silhouettes ont été créées pour les membres de la famille permettant de tenir compte du moment et de la durée de l'obésité. Il a été rassurant de constater que les résultats des analyses sur la base de la variable dichotomique d'obésité et celle des trajectoires ne différaient que légèrement.

8.4. Forces de l'étude

Un des points forts de cette étude concerne sa grande taille d'échantillon. L'étude PROtEuS est, à notre connaissance, la plus large étude cas-témoins basée sur la population conduite à ce jour sur le cancer de la prostate. Ceci nous a permis, grâce à une puissance statistique élevée, d'étudier efficacement des associations relativement modestes et de les évaluer selon le grade du cancer. Puisque les études antérieures ont suggéré des associations plus marquées entre le cancer de la prostate agressif et l'obésité, il s'agissait donc d'un élément crucial à explorer dans cette thèse.

Un autre aspect unique de cette étude réside dans la riche information recueillie sur la corpulence de tous les membres de la famille de nos sujets, et ce, tout au long de leur vie

adulte. Ceci a pu être possible en utilisant un outil validé, comme les silhouettes de Stunkard et Sorensen. Ceci nous a permis pour une première fois d'étudier le rôle de l'obésité familiale dans le cancer de la prostate.

Le rôle des habitudes de dépistage dans une population ciblée peut biaiser les résultats obtenus dans les études portant sur les facteurs de risque du cancer de la prostate. Bien que soupçonné, l'impact du dépistage est rarement formellement évalué dans ces études, faute d'information à ce sujet. Ceci peut introduire un biais majeur, par exemple dans les études menées sur des populations où le dépistage n'est effectué que dans des populations financièrement à l'aise et capables de défrayer les tests, sachant que statut socio-économique est souvent relié aux habitudes de vie. L'étude PROtEuS a donc un avantage marqué à ce sujet, ayant été menée dans une population largement et régulièrement dépistée au moment du recrutement (moins de 10% des témoins n'avaient jamais été dépistés). De plus, les informations sur les habitudes de dépistage (incluant le nombre d'années depuis le dernier dépistage, l'outil de mesure) ont été récoltées, ce que très peu d'études conduites sur le sujet possèdent. L'étude a été conduite avant que les résultats de grands essais cliniques aux États-Unis aient été connus, montrant généralement l'absence d'efficacité du dépistage dans la réduction de la mortalité liée au cancer de la prostate (Pinsky *et al.*, 2017). Ceci a mené par la suite à une réduction dans la fréquence de tests effectués chez les hommes, quoiqu'ils soient encore faits, sur la base d'une discussion éclairée entre le médecin et son patient.

En plus de permettre d'évaluer leur rôle dans les associations observées, les informations individuelles sur le dépistage ont permis de limiter l'impact potentiel de la présence de cancers non diagnostiqués parmi les témoins. Nous avons donc confiance que les associations observées à partir de l'étude PROtEuS ne risquent pas d'avoir été fortement biaisées par des différences systématiques au niveau de la détection du cancer de la prostate chez les témoins. Les tests d'APS et le toucher rectal ne sont pas des tests parfaits pour indiquer un cancer, mais si leurs résultats avaient été suspects, on peut s'attendre à ce qu'un suivi de confirmation/d'infirmité ait été fait. Il est à noter toutefois que ces informations

n'étaient pas disponibles pour les autres membres de la famille, ce qui aurait pu influencer nos résultats d'analyses familiales. Nous pourrions penser que le fait d'avoir un membre de la famille atteint du cancer pourrait inciter davantage les autres membres de la famille (incluant le cas index) à se faire dépister et donc entraîner des différences entre le dépistage des cas et des témoins. Or, seulement 10% des témoins n'avaient jamais été dépistés.

Les modèles de régression de Hudson et coll. utilisés pour les analyses familiales nécessitent plusieurs suppositions. Plusieurs analyses de sensibilité ont été effectuées afin de constater l'impact de certaines décisions sur les résultats. Notamment, la taille de la famille étant un facteur pouvant influencer les résultats (Hudson *et al.*, 2001a), des analyses excluant les familles plus nombreuses (10 membres de la famille et plus) ont été effectuées. De légères différences ont été observées principalement pour les calculs d'agrégation familiale du cancer.

L'étude PROtEuS, au cœur des analyses faisant l'objet de cette thèse, a été menée dans les années 2005-2012. Il est pertinent de se demander si les résultats obtenus seraient différents si l'étude avait été menée tout récemment. Pour plusieurs des associations à l'étude, comme celles au niveau des indicateurs anthropométriques, les résultats attendus seraient les mêmes. De plus, il n'y a pas raison de croire que les associations entre les différents indicateurs d'obésité (obésité générale, abdominale et trajectoires) et le risque de cancer de la prostate, tant au plan individuel que familial, soient différentes selon la période où elles sont étudiées, si le devis d'étude est optimal. Par contre, cette affirmation repose sur une détection équivalente du cancer de la prostate dans la population d'étude en 2005-2012 et présentement. La très forte proportion de dépistage dans l'étude PROtEuS (plus de 90% chez les cas et les témoins) la rend exceptionnelle à ce niveau car il nous est possible d'éliminer avec confiance un biais important découlant d'une détection imparfaite du cancer de la prostate. En effet, la détection est reliée aux habitudes de vie et si elle est mal tenue en compte, elle peut entraîner une confusion alors que la non-détection de cas latents chez les témoins entraîne un biais de classification.

Si l'étude était menée maintenant, ces biais importants pourraient être introduits étant donné les nouvelles pratiques en clinique, où le dépistage est beaucoup moins encouragé pour la population générale. Ceci est d'ailleurs appuyé par les plus récentes statistiques descriptives de ce cancer. En effet, autour de l'année 2010, un important déclin dans l'incidence du cancer de la prostate a été observé tant au Québec qu'au Canada pour finalement se stabiliser quelques années plus tard (Gouvernement du Québec, 2024), reflétant probablement, du moins en grande partie, les pratiques de dépistage.

8.5. Contribution à l'avancement des connaissances

Les résultats obtenus dans le cadre de ce doctorat sont utiles, tant pour la meilleure compréhension de l'étiologie du cancer de la prostate, la modélisation de l'obésité en épidémiologie, que pour la santé publique en général. Le cancer de la prostate est un problème de santé publique majeur et actuel, faisant partie des cancers les plus souvent diagnostiqués chez les hommes dans plusieurs pays dans le monde, notamment au Canada avec environ 120,8 cas par 100 000 personnes en 2023 (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2023). Cependant, même après plusieurs décennies de recherche, les seuls facteurs de risque établis jusqu'ici pour ce cancer sont l'âge avancé, l'origine africaine sub-saharienne et l'histoire familiale au premier degré (Platz *et al.*, 2006). L'identification de facteurs de risque modifiables est d'une grande importance et certains sont considérés d'intérêt particulier, tel que l'alimentation, l'activité physique et l'obésité. Dans le cas de l'obésité, les associations avec le cancer de la prostate obtenues sont parfois contradictoires et varient en fonction du type d'obésité (générale ou abdominale), de la durée ou du moment de l'exposition, ainsi que selon le grade de la tumeur. L'obésité abdominale, jumelée à une meilleure considération de l'exposition plusieurs années avant le développement du cancer, semblent être les voies les plus prometteuses, sur le plan de l'identification de facteurs de risque modifiables et pouvant mener à l'élaboration de stratégies préventives dans la population. En fonction de ces connaissances, nous avons

également exploré l'agrégation familiale de l'obésité et du cancer de la prostate, ainsi que leur co-agrégation chez les membres de la famille au premier degré. Il s'agit d'une investigation qui n'a jamais été réalisée pour ce type de cancer. Les travaux réalisés dans cette thèse sont donc hautement novateurs, en clarifiant certaines hypothèses et en comblant des lacunes importantes dans les connaissances.

Plus spécifiquement, les résultats obtenus dans l'Article 1 ont permis, dans le contexte de cette thèse, de mieux caractériser l'obésité ainsi que les relations entre les différents indicateurs à travers toute la vie adulte. Il a été possible d'assigner un profil moyen d'IMC à chaque silhouette, ce qui s'est avéré utile pour les analyses subséquentes de la thèse et qui pourrait être utile pour des études futures. Le modèle prédictif développé a permis de prédire l'obésité abdominale, à partir de variables facilement obtenables dans de larges études épidémiologiques, lorsque des mesures directes ne sont pas possibles. Dans un contexte plus général, comme notre échantillon populationnel est assez représentatif des hommes adultes de moins de 76 ans, ces comparaisons, validations et modèles prédictifs vont intéresser d'autres chercheurs étudiant l'effet de l'obésité durant la vie, et ce, sur plusieurs types de maladies. Au début de l'année 2024, ces résultats ont déjà été cités dans 4 articles révisés par les pairs.

L'Article 2 vient confirmer, dans un contexte montréalais et nord-américain, les résultats des études antérieures sur l'association entre l'obésité et le cancer de la prostate. Par contre, plusieurs éléments novateurs, notamment l'utilisation de nouveaux indicateurs d'obésité combinant plusieurs dimensions (*body shape index*) ainsi que la création de trajectoires de poids pour l'IMC et pour la circonférence de la taille prédite grâce au modèle développé dans l'Article 1, viennent ajouter des éléments valables pour la santé publique. L'Article 2 permet également de mettre en évidence les résultats contradictoires entre l'obésité abdominale et l'obésité générale mesurée par IMC, avec le cancer de la prostate. Ces résultats ont suscité un intérêt dans la presse scientifique et publique, par le biais de plusieurs articles et entrevues à la radio (voir Annexe 5) et, au début de l'année 2024, de 2 citations dans des articles révisés par les pairs.

Par le biais d'une méthodologie jamais utilisée dans des études sur le cancer de la prostate, l'Article 3 a permis de mettre en évidence les relations familiales complexes entre l'agrégation familiale du cancer, de l'obésité, ainsi que la co-agrégation des deux. Bien que la méthodologie utilisée ne permettait pas de répondre à cette question directement, les résultats sur le risque de récurrence familiale d'obésité selon le nombre de parents avec cancer et ceux sur la co-agrégation obésité – cancer de la prostate précoce nous permettent de postuler que l'agrégation familiale de l'obésité pourrait peut-être expliquer, en partie, l'agrégation familiale du cancer de la prostate. L'application future de ces méthodes pourrait aider à mieux comprendre s'il y a co-agrégation de l'obésité et autres maladies au plan familial.

Les résultats rapportés dans cette thèse pourront, après confirmation dans d'autres populations, aider à cibler les populations les plus vulnérables de développer des cancers de la prostate ainsi que le meilleur moment où agir au plan de la prévention, à travers un suivi de l'obésité. Au niveau individuel, les résultats sur l'association entre l'obésité abdominale et le cancer de la prostate appuient les recommandations de modification de certains comportements individuels (lié à l'alimentation et l'activité physique par exemple) dans les stratégies de prévention de certains cancers. Du point de vue des cliniciens, la prise en compte de l'obésité abdominale ainsi que des changements de poids au cours de la vie pourraient éventuellement être intégrés à la décision de recourir au test de dépistage. Ces informations pourraient aussi être intégrées, avec d'autres facteurs avérés, dans des nomogrammes de prédiction du risque de cancer de la prostate, notamment dans sa forme agressive.

Ceci pourrait permettre de mener des interventions de santé publique ciblées dans le but de réduire l'incidence, la morbidité et la mortalité associées à ce cancer.

8.6. Perspectives pour les recherches futures

Sur la base des résultats discutés dans cette thèse, différentes pistes de recherche pourraient être explorées dans des études futures. Concernant la correspondance entre le modèle prédictif d'obésité abdominale, qui est proposé pour une première fois, il est indiqué de voir notre modèle utilisé et évalué à nouveau dans d'autres populations. Bien que les mesures directes soient toujours privilégiées, il n'est pas toujours possible de le faire, que ce soit pour des raisons financières, logistiques ou si la fenêtre étiologique la plus pertinente est située dans le passé.

En ce qui a trait aux études d'associations entre l'obésité individuelle et le cancer de la prostate, il serait intéressant de confirmer dans une autre population les résultats trouvés à partir de l'indicateur nouveau combinant plusieurs variables anthropométriques, le *body shape index*. Cet indicateur d'obésité abdominale, qui n'est pas influencé par la grandeur et le poids, n'a jamais été utilisé pour l'incidence du cancer de la prostate, outre dans cette thèse.

Bien que l'obésité émerge de plus en plus en tant que facteur de risque d'intérêt pour le cancer de la prostate, il existe encore certaines zones d'ombres concernant le moment critique d'exposition et la répartition de la graisse corporelle, qui méritent d'être priorisées dans des recherches futures.

Finalement, le dernier article nous a permis d'observer que le risque de récurrence familiale d'obésité était plus élevé lorsque deux cas ou plus de cancer de la prostate étaient observés dans la famille, qu'en l'absence de cancer, et qu'il était plus prononcé pour les cancers agressifs. De plus, une co-agrégation familiale entre obésité et cancer de la prostate était apparente pour les cancers précoces. Les variables utilisées représentaient elles-mêmes un ensemble de facteurs environnementaux et génétiques partagés, qui pourraient expliquer du moins en partie cette co-agrégation. Avec les données disponibles et notre type d'analyse, il n'était pas possible de distinguer entre ces deux types de facteurs. Pour ce faire, il sera nécessaire de se pencher sur cette question en utilisant un autre devis d'étude. À ces fins,

des études futures devront recueillir des informations sur l'obésité familiale et sur les facteurs environnementaux pertinents, et idéalement utiliser des données génétiques.

9. Conclusion

L'objectif général de cette thèse était d'investiguer les relations entre l'obésité et le risque de cancer de la prostate, globalement puis selon le degré d'agressivité du cancer, tant au plan individuel que familial. Nous avons notamment identifié un modèle prédictif de l'obésité abdominale à partir de variables rapportées aisément obtenues dans le cadre d'études épidémiologiques. Nous avons mis en lumière une relation inverse entre l'obésité et le risque de cancer de la prostate, notamment sur la base de trajectoires, et avons observé une association positive entre l'obésité abdominale et le cancer de la prostate agressif. Nos travaux hautement novateurs sur la présence d'obésité et de cancers de la prostate précoces ou agressifs au sein de mêmes familles motivent de futures recherches pour départager les influences génétiques et environnementales derrière ces observations. Les résultats de cette thèse renforcent l'hypothèse d'un rôle important de l'obésité dans le développement du cancer de la prostate. Il s'agit probablement du facteur modifiable le mieux appuyé à ce jour par les études épidémiologiques. La confirmation de ce rôle pourrait entraîner des retombées substantielles sur la santé publique, le cancer de la prostate étant le deuxième en importance chez les hommes dans le monde.

Bibliographie

- Aarestrup, J., Gamborg, M., Cook, M. B., Sorensen, T. I. et Baker, J. L. (2014). Childhood body mass index and the risk of prostate cancer in adult men. *Br J Cancer*, *111*(1), 207-212.
- Abdel-Rahman, O. (2019). Prostate Cancer Incidence and Mortality in Relationship to Family History of Prostate Cancer; Findings From The PLCO Trial. *Clin Genitourin Cancer*, *17*(4), e837-e844.
- Al Olama, A. A., Kote-Jarai, Z., Berndt, S. I., Conti, D. V., Schumacher, F., Han, Y., et al. (2014). A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet*, *46*(10), 1103-1109.
- Aladwani, M., Lophatananon, A., Ollier, W. et Muir, K. (2020a). Prediction models for prostate cancer to be used in the primary care setting: a systematic review. *BMJ Open*, *10*(7), e034661.
- Aladwani, M., Lophatananon, A., Robinson, F., Rahman, A., Ollier, W., Kote-Jarai, Z., et al. (2020b). Relationship of self-reported body size and shape with risk for prostate cancer: A UK case-control study. *Plos One*, *15*(9), e0238928.
- Albright, F., Stephenson, R. A., Agarwal, N., Teerlink, C. C., Lowrance, W. T., Farnham, J. M., et al. (2015). Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*, *75*(4), 390-398.
- Allott, E. H. et Hursting, S. D. (2015). Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocr Relat Cancer*, *22*(6), R365-386.
- Allott, E. H., Masko, E. M. et Freedland, S. J. (2013). Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol*, *63*(5), 800-809.
- Altman, D. G. et Bland, J. M. (1983). Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies. *J R Stat Soc Series D Statis*, *32*(3), 307-317.
- Alvarez-Torices, J. C., Franch-Nadal, J., Alvarez-Guisasola, F., Hernandez-Mejia, R. et Cueto-Espinar, A. (1993). Self-reported height and weight and prevalence of obesity. Study in a Spanish population. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *17*(11), 663-667.
- 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*, *18*(5), 364-370.

- Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., et al. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*, 67(2), 93-99.
- Andreassen, O. A., Zuber, V., Thompson, W. K., Schork, A. J., Bettella, F., Consortium, P., et al. (2014). Shared common variants in prostate cancer and blood lipids. *Int J Epidemiol*, 43(4), 1205-1214.
- Ashwell, M., Gunn, P. et Gibson, S. (2012). Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 13(3), 275-286.
- Attard, G., Parker, C., Eeles, R. A., Schröder, F., Tomlins, S. A., Tannock, I., et al. (2016). Prostate cancer. *Lancet*, 387(10013), 70-82.
- Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., et al. (2007). Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol*, 8(4), 292-293.
- Bagnardi, V., Rota, M., Botteri, E., Tramacere, I., Islami, F., Fedirko, V., et al. (2015). Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*, 112(3), 580-593.
- Baillargeon, J. et Rose, D. P. (2006). Obesity, adipokines, and prostate cancer (Review). *Int J Oncol*, 28(3), 737-745.
- Barba, M., Terrenato, I., Schunemann, H. J., Fuhrman, B., Sperati, F., Teter, B., et al. (2008). Indicators of sexual and somatic development and adolescent body size in relation to prostate cancer risk: results from a case-control study. *Urology*, 72(1), 183-187.
- Bassett, J. K., Severi, G., Baglietto, L., MacInnis, R. J., Hoang, H. N., Hopper, J. L., et al. (2012). Weight change and prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer*, 131(7), 1711-1719.
- Batram, D. S., Beynon, C. et He, M. (2011). The reliability and validity of using clothing size as a proxy for waist circumference measurement in adults. *Appl Physiol Nutr Metab*, 36(2), 183-190.
- Batty, G. D., Kivimaki, M., Clarke, R., Davey Smith, G. et Shipley, M. J. (2011). Modifiable risk factors for prostate cancer mortality in London: forty years of follow-up in the Whitehall study. *Cancer Causes Control*, 22(2), 311-318.
- Betensky, R. A. et Whittemore, A. S. (1996). An Analysis of Correlated Multivariate Binary Data: Application to Familial Cancers of the Ovary and Breast. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 45(4), 411-429.

- Bhaskaran, K., Douglas, I., Forbes, H., dos-Santos-Silva, I., Leon, D. A. et Smeeth, L. (2014). Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet*, 384(9945), 755-765.
- Blanc-Lapierre, A., Spence, A., Karakiewicz, P. I., Aprikian, A., Saad, F. et 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.
- Bleyer, A., Spreafico, F. et Barr, R. (2020). Prostate cancer in young men: An emerging young adult and older adolescent challenge. *Cancer*, 126(1), 46-57.
- Boehm, K., Sun, M., Larcher, A., Blanc-Lapierre, A., Schiffmann, J., Graefen, M., et al. (2015a). Waist circumference, waist-hip ratio, body mass index, and prostate cancer risk: results from the North-American case-control study Prostate Cancer & Environment Study. *Urol Oncol*, 33(11), 494 e491-497.
- Boehm, K., Sun, M., Larcher, A., Blanc-Lapierre, A., Schiffmann, J., Graefen, M., et al. (2015b). Waist circumference, waist-hip ratio, body mass index, and prostate cancer risk: Results from the North-American case-control study Prostate Cancer & Environment Study. *Urol Oncol*.
- Bostwick, D. G., Burke, H. B., Djakiew, D., Euling, S., Ho, S. M., Landolph, J., et al. (2004). Human prostate cancer risk factors. *Cancer*, 101(10 Suppl), 2371-2490.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. et Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394-424.
- Bulik, C. M., Wade, T. D., Heath, A. C., Martin, N. G., Stunkard, A. J. et Eaves, L. J. (2001). Relating body mass index to figural stimuli: population-based normative data for Caucasians. *Int J Obes (Lond)*, 25(10), 1517-1524.
- Burnham, K. P. et Anderson, D. R. (2002). AIC Differences. *Model selection and multimodel inference*, 70-71.
- Byrne, M. M., Davila, E. P., Zhao, W., Parker, D., Hooper, M. W., Caban-Martinez, A., et al. (2010). Cancer screening behaviors among smokers and non-smokers. *Cancer Epidemiol*, 34(5), 611-617.
- Calle, E. E. et Kaaks, R. (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*, 4(8), 579-591.
- Carter, G., Clover, K., Britton, B., Mitchell, A. J., White, M., McLeod, N., et al. (2015). Wellbeing during Active Surveillance for localised prostate cancer: a systematic review of psychological morbidity and quality of life. *Cancer Treat Rev*, 41(1), 46-60.

- Castello, A., Boldo, E., Amiano, P., Castano-Vinyals, G., Aragones, N., Gomez-Acebo, I., et al. (2018). Mediterranean Dietary Pattern is Associated with Low Risk of Aggressive Prostate Cancer: MCC-Spain Study. *J Urol*, *199*(2), 430-437.
- Chan, D. C. (2003). Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. *QJM*, *96*(6), 441-447.
- Chaput, J. P., Perusse, L., Despres, J. P., Tremblay, A. et Bouchard, C. (2014). Findings from the Quebec Family Study on the Etiology of Obesity: Genetics and Environmental Highlights. *Curr Obes Rep*, *3*, 54-66.
- Chiolero, A., Faeh, D., Paccaud, F. et Cornuz, J. (2008). Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr*, *87*(4), 801-809.
- Clarke, G. et Whittemore, A. S. (2000). Prostate cancer risk in relation to anthropometry and physical activity: the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiological Follow-Up Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *9*(9), 875-881.
- Collaborators, G. B. D. O., Afshin, A., Forouzanfar, M. H., Reitsma, M. B., Sur, P., Estep, K., et al. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*, *377*(1), 13-27.
- Collège des médecins du Québec. (2013). Le dépistage du cancer de la prostate - Mise à jour 2013.
- Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. (2023). *Statistiques canadiennes sur le cancer 2023*. Société canadienne du cancer. Accessible à : cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics2023-FR
- Connor Gorber, S., Tremblay, M., Moher, D. et Gorber, B. (2007). A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obes Rev*, *8*(4), 307-326.
- Conti, D. V., Darst, B. F., Moss, L. C., Saunders, E. J., Sheng, X., Chou, A., et al. (2021). Trans-ancestry genome-wide association meta-analysis of prostate cancer identifies new susceptibility loci and informs genetic risk prediction. *Nat Genet*, *53*(1), 65-75.
- Cookson, M. M. (2001). Prostate cancer: screening and early detection. *Cancer Control*, *8*(2), 133-140.
- Dahl, A. K. et Reynolds, C. A. (2013). Accuracy of recalled body weight--a study with 20-years of follow-up. *Obesity (Silver Spring)*, *21*(6), 1293-1298.
- Dalton, M., Cameron, A. J., Zimmet, P. Z., Shaw, J. E., Jolley, D., Dunstan, D. W., et al. (2003). Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with

cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *Journal of Internal Medicine*, 254(6), 555-563.

- Davey Smith, G. et Hemani, G. (2014). Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Hum Mol Genet*, 23(R1), R89-98.
- Davies, N. M., Gaunt, T. R., Lewis, S. J., Holly, J., Donovan, J. L., Hamdy, F. C., et al. (2015). The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control*, 26(11), 1603-1616.
- De Koning, L., Merchant, A. T., Pogue, J. et Anand, S. S. (2007). Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *European Heart Journal*, 28(7), 850-856.
- De Nunzio, C., Albisinni, S., Freedland, S. J., Miano, L., Cindolo, L., Finazzi Agro, E., et al. (2013). Abdominal obesity as risk factor for prostate cancer diagnosis and high grade disease: a prospective multicenter Italian cohort study. *Urol Oncol*, 31(7), 997-1002.
- De Nunzio, C., Freedland, S. J., Miano, R., Trucchi, A., Cantiani, A., Carluccini, A., et al. (2011). Metabolic syndrome is associated with high grade Gleason score when prostate cancer is diagnosed on biopsy. *Prostate*, 71(14), 1492-1498.
- De Pergola, G. et Silvestris, F. (2013). Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes*, 2013, 291546.
- De Stefani, E., Ronco, A. L., Deneo-Pellegrini, H., Boffetta, P., Aune, D., Acosta, G., et al. (2010). Dietary patterns and risk of advanced prostate cancer: a principal component analysis in Uruguay. *Cancer Causes Control*, 21(7), 1009-1016.
- Dekkers, J. C., van Wier, M. F., Hendriksen, I. J., Twisk, J. W. et van Mechelen, W. (2008). Accuracy of self-reported body weight, height and waist circumference in a Dutch overweight working population. *BMC Med Res Methodol*, 8, 69.
- 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*, 45, 11-17.
- Demoury, C., Thierry, B., Richard, H., Sigler, B., Kestens, Y. et Parent, M. E. (2017). Residential greenness and risk of prostate cancer: A case-control study in Montreal, Canada. *Environ Int*, 98, 129-136.
- DeSantis, C. E., Miller, K. D., Goding Sauer, A., Jemal, A. et Siegel, R. L. (2019). Cancer statistics for African Americans, 2019. *CA Cancer J Clin*, 69(3), 211-233.

- Dhana, K., Kavousi, M., Ikram, M. A., Tiemeier, H. W., Hofman, A. et Franco, O. H. (2016). Body shape index in comparison with other anthropometric measures in prediction of total and cause-specific mortality. *J Epidemiol Community Health*, *70*(1), 90-96.
- Dimitropoulou, P., Martin, R. M., Turner, E. L., Lane, J. A., Gilbert, R., Davis, M., et al. (2011). Association of obesity with prostate cancer: a case-control study within the population-based PSA testing phase of the ProtecT study. *Br J Cancer*, *104*(5), 875-881.
- Discacciati, A., Orsini, N., Andersson, S. O., Andren, O., Johansson, J. E. et Wolk, A. (2011). Body mass index in early and middle-late adulthood and risk of localised, advanced and fatal prostate cancer: a population-based prospective study. *Br J Cancer*, *105*(7), 1061-1068.
- Discacciati, A., Orsini, N. et Wolk, A. (2012). Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer--a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*, *23*(7), 1665-1671.
- Dratva, J., Bertelsen, R., Janson, C., Johannessen, A., Benediktsdottir, B., Braback, L., et al. (2016). Validation of self-reported figural drawing scales against anthropometric measurements in adults. *Public Health Nutr*, *19*(11), 1944-1951.
- Edwards, T. L., Giri, A., Motley, S., Duong, W. et Fowke, J. H. (2013). Pleiotropy between genetic markers of obesity and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *22*(9), 1538-1546.
- Eeles, R. A., Olama, A. A., Benlloch, S., Saunders, E. J., Leongamornlert, D. A., Tymrakiewicz, M., et al. (2013). Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet*, *45*(4), 385-391, 391e381-382.
- Elgar, F. J. et Stewart, J. M. (2008). Validity of self-report screening for overweight and obesity. Evidence from the Canadian Community Health Survey. *Can J Public Health*, *99*(5), 423-427.
- Er, V., Lane, J. A., Martin, R. M., Emmett, P., Gilbert, R., Avery, K. N., et al. (2014). Adherence to dietary and lifestyle recommendations and prostate cancer risk in the prostate testing for cancer and treatment (ProtecT) trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *23*(10), 2066-2077.
- Esposito, K., Chiodini, P., Capuano, A., Bellastella, G., Maiorino, M. I., Parretta, E., et al. (2013). Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, *36*(2), 132-139.
- Fenton, J. J., Weyrich, M. S., Durbin, S., Liu, Y., Bang, H. et Melnikow, J. (2018). Prostate-Specific Antigen–Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and

- Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 319(18), 1914-1931.
- Fiolet, T., Srour, B., Sellem, L., Kesse-Guyot, E., Alles, B., Mejean, C., et al. (2018). Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Sante prospective cohort. *BMJ*, 360, k322.
- Force, U. P. S. T. (2018). Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 319(18), 1901-1913.
- Fowke, J. H., Motley, S. S., Concepcion, R. S., Penson, D. F. et Barocas, D. A. (2012). Obesity, body composition, and prostate cancer. *Bmc Cancer*, 12, 23, article n° 23.
- Fox, C. S., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Pou, K. M., Maurovich-Horvat, P., Liu, C.-Y., et al. (2007). Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments. *Circulation*, 116(1), 39-48.
- Fradet, Y., Klotz, L., Trachtenberg, J. et Zlotta, A. (2009). The burden of prostate cancer in Canada. *Can Urol Assoc J*, 3(3 Suppl 2), S92-S100.
- Freedland, S. J. et Platz, E. A. (2007). Obesity and prostate cancer: making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiol Rev*, 29, 88-97.
- Friedenreich, C. M., McGregor, S. E., Courneya, K. S., Angyalfi, S. J. et Elliott, F. G. (2004). Case-control study of lifetime total physical activity and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol*, 159(8), 740-749.
- Gaff, C. L., Aragona, C., MacInnis, R. J., Cowan, R., Payne, C., Giles, G. G., et al. (2004). Accuracy and completeness in reporting family history of prostate cancer by unaffected men. *Urology*, 63(6), 1111-1116.
- Gallagher, D., Visser, M., Sepulveda, D., Pierson, R. N., Harris, T. et Heymsfield, S. B. (1996). How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol*, 143(3), 228-239.
- Gao, C., Patel, C. J., Michailidou, K., Peters, U., Gong, J., Schildkraut, J., et al. (2016). Mendelian randomization study of adiposity-related traits and risk of breast, ovarian, prostate, lung and colorectal cancer. *Int J Epidemiol*, 45(3), 896-908.
- Garcia-Closas, M. et Berrington de Gonzalez, A. (2015). Invited commentary: screening and the elusive etiology of prostate cancer. *Am J Epidemiol*, 182(5), 390-393.
- Gardner, R. M., Stark, K., Jackson, N. A. et Friedman, B. N. (1999). Development and validation of two new scales for assessment of body-image. *Percept Mot Skills*, 89(3 Pt 1), 981-993.

- Garg, V. P., Vedanthan, R., Islami, F., Pourshams, A., Poutschi, H., Khademi, H., et al. (2015). Heart Disease Is Associated With Anthropometric Indices and Change in Body Size Perception Over the Life Course: The Golestan Cohort Study. *Glob Heart*, 10(4), 245-254 e241.
- Genkinger, J. M., Wu, K., Wang, M., Albanes, D., Black, A., van den Brandt, P. A., et al. (2020). Measures of body fatness and height in early and mid-to-late adulthood and prostate cancer: risk and mortality in The Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer. *Ann Oncol*, 31(1), 103-114.
- Giavarina, D. (2015). Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)*, 25(2), 141-151.
- Giles, G. G., Severi, G., English, D. R., McCredie, M. R., MacInnis, R., Boyle, P., et al. (2003). Early growth, adult body size and prostate cancer risk. *Int J Cancer*, 103(2), 241-245.
- Gillum, R. F. et Sempos, C. T. (2005). Ethnic variation in validity of classification of overweight and obesity using self-reported weight and height in American women and men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr J*, 4, 27.
- Giovannucci, E. (2020). Adiposity over the life course and prostate cancer: unraveling the complexities. *Cancer Causes Control*, 31(12), 1051-1055.
- Giovannucci, E., Rimm, E. B., Ascherio, A., Colditz, G. A., Spiegelman, D., Stampfer, M. J., et al. (1999). Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8(4 Pt 1), 277-282.
- Giovannucci, E., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Colditz, G. A. et Willett, W. C. (1997). Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6(8), 557-563.
- Giovannucci, E. L., Liu, Y., Leitzmann, M. F., Stampfer, M. J. et Willett, W. C. (2005). A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. *Arch Intern Med*, 165(9), 1005-1010.
- Gleason, D. F. et Mellinger, G. T. (1974). Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*, 111(1), 58-64.
- Gong, Z., Neuhauser, M. L., Goodman, P. J., Albanes, D., Chi, C., Hsing, A. W., et al. (2006). Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(10), 1977-1983.

- Gouvernement du Québec. (2024). *Statistiques du Registre québécois du cancer*.
<https://www.quebec.ca/sante/systeme-et-services-de-sante/organisation-des-services/donnees-systeme-sante-quebecois-services/donnees-cancer>
- Grill, S., Fallah, M., Leach, R. J., Thompson, I. M., Freedland, S., Hemminki, K., et al. (2015). Incorporation of detailed family history from the Swedish Family Cancer Database into the PCPT risk calculator. *J Urol*, *193*(2), 460-465.
- Gronberg, H. (2003). Prostate cancer epidemiology. *Lancet*, *361*(9360), 859-864.
- Guerra, R. S., Amaral, T. F., Marques, E. A., Mota, J. et Restivo, M. T. (2012). Anatomical location for waist circumference measurement in older adults: a preliminary study. *Nutr Hosp*, *27*(5), 1554-1561.
- Guerrios-Rivera, L., Howard, L., Frank, J., De Hoedt, A., Beverly, D., Grant, D. J., et al. (2017). Is Body Mass Index the Best Adiposity Measure for Prostate Cancer Risk? Results From a Veterans Affairs Biopsy Cohort. *Urology*, *105*, 129-135.
- Gunnell, D., Berney, L., Holland, P., Maynard, M., Blane, D., Frankel, S., et al. (2000). How accurately are height, weight and leg length reported by the elderly, and how closely are they related to measurements recorded in childhood? *Int J Epidemiol*, *29*(3), 456-464.
- Gupta, S., Gupta, A., Saini, A. K., Majumder, K., Sinha, K. et Chahal, A. (2017). Prostate Cancer: How Young is too Young? *Curr Urol*, *9*(4), 212-215.
- Han, T. S., Gates, E., Truscott, E. et Lean, M. E. (2005). Clothing size as an indicator of adiposity, ischaemic heart disease and cardiovascular risks. *J Hum Nutr Diet*, *18*(6), 423-430.
- Harding, J. L., Shaw, J. E., Anstey, K. J., Adams, R., Balkau, B., Brennan-Olsen, S. L., et al. (2015). Comparison of anthropometric measures as predictors of cancer incidence: A pooled collaborative analysis of 11 Australian cohorts. *Int J Cancer*, *137*(7), 1699-1708.
- Hawkins, D. M., Basak, S. C. et Mills, D. (2003). Assessing model fit by cross-validation. *J Chem Inf Comput Sci*, *43*(2), 579-586.
- Hemminki, K. et Czene, K. (2002). Attributable risks of familial cancer from the Family-Cancer Database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *11*(12), 1638-1644.
- Hernan, M. A., Hernandez-Diaz, S. et Robins, J. M. (2004). A structural approach to selection bias. *Epidemiology*, *15*(5), 615-625.

- Hipp, J. R. et Bauer, D. J. (2006). Local solutions in the estimation of growth mixture models. *Psychol Methods*, 11(1), 36-53.
- Hoffmann, T. J., Van Den Eeden, S. K., Sakoda, L. C., Jorgenson, E., Habel, L. A., Graff, R. E., et al. (2015). A large multiethnic genome-wide association study of prostate cancer identifies novel risk variants and substantial ethnic differences. *Cancer Discov*, 5(8), 878-891.
- Hofstetter, A., Schutz, Y., Jequier, E. et Wahren, J. (1986). Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *N Engl J Med*, 314(2), 79-82.
- Hoo, Z. H., Candlish, J. et Teare, D. (2017). What is an ROC curve? *Emerg Med J*, 34(6), 357-359.
- Hsing, A. W. et Chokkalingam, A. P. (2006). Prostate cancer epidemiology. *Frontiers in Bioscience*, 11, 1388-1413.
- Hsing, A. W., Deng, J., Sesterhenn, I. A., Mostofi, F. K., Stanczyk, F. Z., Benichou, J., et al. (2000). Body size and prostate cancer: a population-based case-control study in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9(12), 1335-1341.
- Hudson, J. I., Laird, N. M. et Betensky, R. A. (2001a). Multivariate logistic regression for familial aggregation of two disorders. I. Development of models and methods. *Am J Epidemiol*, 153(5), 500-505.
- Hudson, J. I., Laird, N. M., Betensky, R. A., Keck, P. E., Jr. et Pope, H. G., Jr. (2001b). Multivariate logistic regression for familial aggregation of two disorders. II. Analysis of studies of eating and mood disorders. *Am J Epidemiol*, 153(5), 506-514.
- Hughes, L. A., Schouten, L. J., Goldbohm, R. A., van den Brandt, P. A. et Weijenberg, M. P. (2009). Self-reported clothing size as a proxy measure for body size. *Epidemiology*, 20(5), 673-676.
- Hughes, L. A., Simons, C. C., van den Brandt, P. A., Goldbohm, R. A., de Goeij, A. F., de Bruine, A. P., et al. (2011). Body size, physical activity and risk of colorectal cancer with or without the CpG island methylator phenotype (CIMP). *Plos One*, 6(4), e18571.
- Hugosson, J., Roobol, M. J., Mansson, M., Tammela, T. L. J., Zappa, M., Nelen, V., et al. (2019). A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*, 76(1), 43-51.
- Huncharek, M., Muscat, J. et Kupelnick, B. (2008). Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. *Nutr Cancer*, 60(4), 421-441.

- Hurwitz, L. M., Agalliu, I., Albanes, D., Barry, K. H., Berndt, S. I., Cai, Q., et al. (2021). Recommended Definitions of Aggressive Prostate Cancer for Etiologic Epidemiologic Research. *J Natl Cancer Inst*, 113(6), 727-734.
- IARC. (2012). Review of human carcinogens. Part E: Personal Habits and Indoor Combustions. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France*, 100.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). (2017). *Utilisation du dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS) pour le dépistage du cancer de la prostate au Québec. Avis rédigé par Dominique Arsenault et Michel Rossignol*. INESSS.
- Jacobs, E. J., Newton, C. C., Wang, Y., Patel, A. V., McCullough, M. L., Campbell, P. T., et al. (2010). Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort. *Arch Intern Med*, 170(15), 1293-1301.
- Jalilpiran, Y., Dianatinasab, M., Zeighami, S., Bahmanpour, S., Ghiasvand, R., Mohajeri, S. A. R., et al. (2018). Western Dietary Pattern, But not Mediterranean Dietary Pattern, Increases the Risk of Prostate Cancer. *Nutr Cancer*, 70(6), 851-859.
- Johnson, P. C., Logue, J., McConnachie, A., Abu-Rmeileh, N. M., Hart, C., Upton, M. N., et al. (2012a). Intergenerational change and familial aggregation of body mass index. *Eur J Epidemiol*, 27(1), 53-61.
- Johnson, W. G., Stewart, R. et Pusser, A. T. (2012b). The perceptual threshold for overweight. *Eat Behav*, 13(3), 188-193.
- Jones, B. L. et Nagin, D. S. (2007). Advances in Group-Based Trajectory Modeling and an SAS Procedure for Estimating Them. *Sociol Methods Res*, 35(4), 542-571.
- Jones, B. L., Nagin, D. S. et Roeder, K. (2001). A SAS Procedure Based on Mixture Models for Estimating Developmental Trajectories. *Sociol Methods Res*, 29(3), 374-393.
- Joshu, C. E., Mondul, A. M., Meinhold, C. L., Humphreys, E. B., Han, M., Walsh, P. C., et al. (2011). Cigarette smoking and prostate cancer recurrence after prostatectomy. *J Natl Cancer Inst*, 103(10), 835-838.
- Kachuri, L., Hoffmann, T. J., Jiang, Y., Berndt, S. I., Shelley, J. P., Schaffer, K. R., et al. (2023). Genetically adjusted PSA levels for prostate cancer screening. *Nat Med*, 29(6), 1412-1423.
- Kaufer-Horwitz, M., Martinez, J., Goti-Rodriguez, L. M. et Avila-Rosas, H. (2006). Association between measured BMI and self-perceived body size in Mexican adults. *Ann Hum Biol*, 33(5-6), 536-545.

- Keith, S. W., Fontaine, K. R., Pajewski, N. M., Mehta, T. et Allison, D. B. (2011). Use of self-reported height and weight biases the body mass index-mortality association. *Int J Obes (Lond)*, 35(3), 401-408.
- Kelly, S. P., Graubard, B. I., Andreotti, G., Younes, N., Cleary, S. D. et Cook, M. B. (2017). Prediagnostic Body Mass Index Trajectories in Relation to Prostate Cancer Incidence and Mortality in the PLCO Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst*, 109(3), djw225.
- Kelly, S. P., Lennon, H., Sperrin, M., Matthews, C., Freedman, N. D., Albanes, D., et al. (2019). Body mass index trajectories across adulthood and smoking in relation to prostate cancer risks: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Epidemiol*, 48(2), 464-473.
- Kenfield, S. A., Stampfer, M. J., Chan, J. M. et Giovannucci, E. (2011). Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA*, 305(24), 2548-2555.
- Kerber, R. A. et Slattery, M. L. (1997). Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. *Am J Epidemiol*, 146(3), 244-248.
- Ketel, I. J. G., Volman, M. N. M., Seidell, J. C., Stehouwer, C. D. A., Twisk, J. W. et Lambalk, C. B. (2007). Superiority of skinfold measurements and waist over waist-to-hip ratio for determination of body fat distribution in a population-based cohort of Caucasian Dutch adults. *European Journal of Endocrinology*, 156(6), 655-661.
- Key, T. J., Appleby, P. N., Travis, R. C., Albanes, D., Alberg, A. J., Barricarte, A., et al. (2015). Carotenoids, retinol, tocopherols, and prostate cancer risk: pooled analysis of 15 studies. *Am J Clin Nutr*, 102(5), 1142-1157.
- Keys, A., Fidanza, F., Karvonen, M. J., Kimura, N. et Taylor, H. L. (2014). Indices of relative weight and obesity. *Int J Epidemiol*, 43(3), 655-665.
- Khoury, M. J., Beaty, T. H. et Cohen, B. H. (1993). *Fundamentals of Genetic Epidemiology*. Oxford University Press.
- Kicinski, M., Vangronsveld, J. et Nawrot, T. S. (2011). An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *Plos One*, 6(10), e27130.
- Kinley, T. R. (2003). Size variation in women's pants. *Clothing and Textiles Research Journal*, 21(1), 19-31.
- Klassen, A. C. et Platz, E. A. (2006). What can geography tell us about prostate cancer? *Am J Prev Med*, 30(2 Suppl), S7-15.
- Klein, S. (2004). The case of visceral fat: argument for the defense. *J Clin Invest*, 113(11), 1530-1532.

- Krakauer, N. Y. et Krakauer, J. C. (2012). A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *Plos One*, 7(7), e39504.
- Krishnadasan, A., Kennedy, N., Zhao, Y., Morgenstern, H. et Ritz, B. (2008). Nested case-control study of occupational physical activity and prostate cancer among workers using a job exposure matrix. *Cancer Causes Control*, 19(1), 107-114.
- Kuczmarski, M. F., Kuczmarski, R. J. et Najjar, M. (2001). Effects of age on validity of self-reported height, weight, and body mass index: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Diet Assoc*, 101(1), 28-34; quiz 35-26.
- Kushi, L. H., Kaye, S. A., Folsom, A. R., Soler, J. T. et Prineas, R. J. (1988). Accuracy and reliability of self-measurement of body girths. *Am J Epidemiol*, 128(4), 740-748.
- Lange, E. M., Salinas, C. A., Zuhlke, K. A., Ray, A. M., Wang, Y., Lu, Y., et al. (2012). Early onset prostate cancer has a significant genetic component. *Prostate*, 72(2), 147-156.
- Lavalette, C., Cordina Duverger, E., Artaud, F., Rebillard, X., Lamy, P. J., Tretarre, B., et al. (2020). Body mass index trajectories and prostate cancer risk: Results from the EPICAP study. *Cancer Med*, 9(17), 6421-6429.
- Lavalette, C., Tretarre, B., Rebillard, X., Lamy, P. J., Cenee, S. et Menegaux, F. (2018). Abdominal obesity and prostate cancer risk: epidemiological evidence from the EPICAP study. *Oncotarget*, 9(77), 34485-34494.
- Lee, J. M., Pilli, S., Gebremariam, A., Keirns, C. C., Davis, M. M., Vijan, S., et al. (2010). Getting heavier, younger: trajectories of obesity over the life course. *Int J Obes (Lond)*, 34(4), 614-623.
- Leitzmann, M. F. (2011). Physical Activity and Genitourinary Cancer Prevention. Dans K. S. Courneya et C. M. Friedenreich (dir.), *Physical Activity and Cancer* (p. 43-71). Springer Berlin Heidelberg.
- Li, H., Stampfer, M. J., Mucci, L., Rifai, N., Qiu, W., Kurth, T., et al. (2010). A 25-year prospective study of plasma adiponectin and leptin concentrations and prostate cancer risk and survival. *Clin Chem*, 56(1), 34-43.
- Liang, K. Y. Z., S. L. (1986). Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*, 73, 13-22.
- Lim, L. L., Seubsman, S. A., Sleight, A. et Bain, C. (2012). Validity of self-reported abdominal obesity in Thai adults: a comparison of waist circumference, waist-to-hip ratio and waist-to-stature ratio. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 22(1), 42-49.

- Lin, D. W., Porter, M. et Montgomery, B. (2009). Treatment and survival outcomes in young men diagnosed with prostate cancer: a Population-based Cohort Study. *Cancer*, 115(13), 2863-2871.
- Litwin, M. S. et Tan, H. J. (2017). The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA*, 317(24), 2532-2542.
- Lo, W. S., Ho, S. Y., Mak, K. K. et Lam, T. H. (2012). The use of Stunkard's figure rating scale to identify underweight and overweight in Chinese adolescents. *Plos One*, 7(11), e50017.
- Lonnebotn, M., Svanes, C., Igland, J., Franklin, K. A., Accordini, S., Benediktsdottir, B., et al. (2018). Body silhouettes as a tool to reflect obesity in the past. *Plos One*, 13(4), e0195697.
- Macmillan, A. et Daft, R. L. (1980). Relationships among Ratio Variables with Common Components: Fact or Artifact. *Soc Forces*, 58(4), 1109-1128.
- Madathil, S., Blaser, C., Nicolau, B., Richard, H. et Parent, M. E. (2018). Disadvantageous Socioeconomic Position at Specific Life Periods May Contribute to Prostate Cancer Risk and Aggressiveness. *Front Oncol*, 8, 515.
- Mai, P. L., Garceau, A. O., Graubard, B. I., Dunn, M., McNeel, T. S., Gonsalves, L., et al. (2011). Confirmation of family cancer history reported in a population-based survey. *J Natl Cancer Inst*, 103(10), 788-797.
- Mameli, C., Krakauer, N. Y., Krakauer, J. C., Bosetti, A., Ferrari, C. M., Moiana, N., et al. (2018). The association between a body shape index and cardiovascular risk in overweight and obese children and adolescents. *Plos One*, 13(1), e0190426.
- 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)*, 11, 30.
- Martin, R. M., Vatten, L., Gunnell, D., Romundstad, P. et Nilsen, T. I. (2009). Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. *Cancer Causes Control*, 20(7), 1181-1192.
- Merriel, S. W. D., Pocock, L., Gilbert, E., Creavin, S., Walter, F. M., Spencer, A., et al. (2022). Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients. *BMC Med*, 20(1), 54.
- Michaelson, M. D., Cotter, S. E., Gargollo, P. C., Zietman, A. L., Dahl, D. M. et Smith, M. R. (2008). Management of complications of prostate cancer treatment. *CA Cancer J Clin*, 58(4), 196-213.

- Mittal, B. (2019). Subcutaneous adipose tissue & visceral adipose tissue. *Indian J Med Res*, 149(5), 571-573.
- Moller, E., Adami, H. O., Mucci, L. A., Lundholm, C., Bellocco, R., Johansson, J. E., et al. (2013). Lifetime body size and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Sweden. *Cancer Causes Control*, 24(12), 2143-2155.
- Möller, E., Galeone, C., Andersson, T. M. L., Bellocco, R., Adami, H.-O., Andrén, O., et al. (2013). Mediterranean Diet Score and prostate cancer risk in a Swedish population-based case-control study. *Journal of Nutritional Science*, 2, e15, article n° e15.
- Moller, E., Wilson, K. M., Batista, J. L., Mucci, L. A., Balter, K. et Giovannucci, E. (2016). Body size across the life course and prostate cancer in the Health Professionals Follow-up Study. *Int J Cancer*, 138(4), 853-865.
- Monteiro, C. A., Cannon, G., Levy, R. B., Moubarac, J.-C., Jaime, P., Martins, A. P., et al. (2016). NOVA. The star shines bright. *World Nutr*, (7), 28-38.
- Monteiro, C. A., Cannon, G., Levy, R. B., Moubarac, J. C., Louzada, M. L., Rauber, F., et al. (2019). Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr*, 22(5), 936-941.
- Morash, C., Tey, R., Agbassi, C., Klotz, L., McGowan, T., Srigley, J., et al. (2015). Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J*, 9(5-6), 171-178.
- Moy, F. M., Greenwood, D. C. et Cade, J. E. (2018). Associations of clothing size, adiposity and weight change with risk of postmenopausal breast cancer in the UK Women's Cohort Study (UKWCS). *BMJ Open*, 8(9), e022599.
- Mucci, L. A., Hjelmborg, J. B., Harris, J. R., Czene, K., Havelick, D. J., Scheike, T., et al. (2016). Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*, 315(1), 68-76.
- Mueller, W. H., Joos, S. K. et Schull, W. J. (1985). Alternative measurements of obesity: accuracy of body silhouettes and reported weights and heights in a Mexican-American sample. *Int J Obes (Lond)*, 9(3), 193-200.
- Murff, H. J., Spigel, D. R. et Syngal, S. (2004). Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. *JAMA*, 292(12), 1480-1489.
- Must, A., Willett, W. C. et Dietz, W. H. (1993). Remote recall of childhood height, weight, and body build by elderly subjects. *Am J Epidemiol*, 138(1), 56-64.

- Nafiu, O. O. et Burke, C. (2013). Large clothing size in children is associated with high body mass index and clustering of medical comorbidities. *ISRN Obes*, 2013, 582967.
- Naj, A. C., Park, Y. S. et Beaty, T. H. (2012). Detecting Familial Aggregation. Dans R. C. Elston; J. M. Satagopan; et S. Sun (dir.), *Statistical Human Genetics : Methods and Protocols* (p. XI, 564). Humana Press.
- Napolitano, D. A., Zarccone, J., Nielsen, S., Wang, H. et Caliendo, J. M. (2010). Perceptions of body image by persons with Prader-Willi syndrome and their parents. *Am J Intellect Dev Disabil*, 115(1), 43-53.
- Nemesure, B., Wu, S. Y., Hennis, A., Leske, M. C. et Prostate Cancer in a Black Population Study, G. (2012). Central adiposity and Prostate Cancer in a Black Population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21(5), 851-858.
- Nguyen, C. D., Carlin, J. B. et Lee, K. J. (2017). Model checking in multiple imputation: an overview and case study. *Emerg Themes Epidemiol*, 14, 8.
- Ni Raghallaigh, H. et Eeles, R. (2022). Genetic predisposition to prostate cancer: an update. *Fam Cancer*, 21(1), 101-114.
- 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*, 2015, 179562.
- Nunez, C., Bauman, A., Egger, S., Sitas, F. et Nair-Shalliker, V. (2017). Obesity, physical activity and cancer risks: Results from the Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR). *Cancer Epidemiol*, 47, 56-63.
- Nyberg, T., Brook, M. N., Ficarella, L., Lee, A., Dennis, J., Yang, X., et al. (2023). CanRisk-Prostate: A Comprehensive, Externally Validated Risk Model for the Prediction of Future Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 41(5), 1092-1104.
- Nyholm, M., Gullberg, B., Merlo, J., Lundqvist-Persson, C., Rastam, L. et Lindblad, U. (2007). The validity of obesity based on self-reported weight and height: Implications for population studies. *Obesity (Silver Spring)*, 15(1), 197-208.
- Okamoto, N., Hosono, A., Shibata, K., Tsujimura, S., Oka, K., Fujita, H., et al. (2017). Accuracy of self-reported height, weight and waist circumference in a Japanese sample. *Obes Sci Pract*, 3(4), 417-424.
- Olivarius, N. F., Andreasen, A. H. et Loken, J. (1997). Accuracy of 1-, 5- and 10-year body weight recall given in a standard questionnaire. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21(1), 67-71.

- Osuna-Ramirez, I., Hernandez-Prado, B., Campuzano, J. C. et Salmeron, J. (2006). Body mass index and body image perception in Mexican adult population: the accuracy of self-reporting. *Salud Publica Mex*, 48(2), 94-103.
- Paradis, A. M., Perusse, L., Godin, G. et Vohl, M. C. (2008). Validity of a self-reported measure of familial history of obesity. *Nutr J*, 7, 27.
- Parent, M. E., Ghadirian, P. et Lacroix, A. (1996). Familial clustering of obesity and breast cancer. *Genet Epidemiol*, 13(1), 61-78.
- Pasalich, M., Lee, A. H., Burke, L., Jancey, J. et Howat, P. (2014). Accuracy of self-reported anthropometric measures in older Australian adults. *Australas J Ageing*, 33(3), E27-32.
- Perez-Cornago, A., Appleby, P. N., Pischon, T., Tsilidis, K. K., Tjonneland, A., Olsen, A., et al. (2017). Tall height and obesity are associated with an increased risk of aggressive prostate cancer: results from the EPIC cohort study. *BMC Med*, 15(1), 115.
- Pernar, C. H., Ebot, E. M., Wilson, K. M. et Mucci, L. A. (2018). The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8(12).
- Petursson, H., Sigurdsson, J. A., Bengtsson, C., Nilsen, T. I. et Getz, L. (2011). Body configuration as a predictor of mortality: comparison of five anthropometric measures in a 12 year follow-up of the Norwegian HUNT 2 study. *Plos One*, 6(10), e26621.
- Pinsky, P. F., Prorok, P. C., Yu, K., Kramer, B. S., Black, A., Gohagan, J. K., et al. (2017). Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer*, 123(4), 592-599.
- Pischon, T., Boeing, H., Weikert, S., Allen, N., Key, T., Johnsen, N. F., et al. (2008). Body size and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17(11), 3252-3261.
- Platz, E. A. et Giovannucci, E. (2006). Prostate Cancer. Dans D. Schottenfeld et J. F. J. Fraumeni (dir.), *Cancer Epidemiology and Prevention* (3rd^e éd., vol. 59, p. 1128-1150). Oxford University Press.
- Platz, E. A., Leitzmann, M. F., Rifai, N., Kantoff, P. W., Chen, Y. C., Stampfer, M. J., et al. (2005). Sex steroid hormones and the androgen receptor gene CAG repeat and subsequent risk of prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14(5), 1262-1269.

- Plym, A., Penney, K. L., Kalia, S., Kraft, P., Conti, D. V., Haiman, C., et al. (2021). Evaluation of a Multiethnic Polygenic Risk Score Model for Prostate Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 114(5), 771-774.
- Poston, W. S., Jitnarin, N., Haddock, C. K., Jahnke, S. A. et Day, R. S. (2014). Accuracy of self-reported weight, height and BMI in US firefighters. *Occup Med (Lond)*, 64(4), 246-254.
- Qureshi, N., Carroll, J. C., Wilson, B., Santaguida, P., Allanson, J., Brouwers, M., et al. (2009). The current state of cancer family history collection tools in primary care: a systematic review. *Genetics in Medicine*, 11(7), 495-506.
- R Development Core Team. (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>
- Ramon, J. et Denis, L. J. (2007). *Prostate Cancer*. Springer Berlin Heidelberg.
- Rebbeck, T. R. (2017). Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Semin Radiat Oncol*, 27(1), 3-10.
- Reed, D. R. et Price, R. A. (1998). Estimates of the heights and weights of family members: accuracy of informant reports. *Int J Obes (Lond)*, 22(9), 827-835.
- Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F. et Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 371(9612), 569-578.
- Rhee, E. J., Cho, J. H., Kwon, H., Park, S. E., Jung, J. H., Han, K. D., et al. (2018). Association between abdominal obesity and increased risk for the development of hypertension regardless of physical activity: A nationwide population-based study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 20(10), 1417-1426.
- Roberts, D. L., Dive, C. et Renehan, A. G. (2010). Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med*, 61, 301-316.
- Robinson, W. R., Poole, C. et Godley, P. A. (2008). Systematic review of prostate cancer's association with body size in childhood and young adulthood. *Cancer Causes Control*, 19(8), 793-803.
- Robinson, W. R., Stevens, J., Gammon, M. D. et John, E. M. (2005). Obesity before age 30 years and risk of advanced prostate cancer. *Am J Epidemiol*, 161(12), 1107-1114.
- Rodriguez, C., Calle, E. E., Miracle-McMahill, H. L., Tatham, L. M., Wingo, P. A., Thun, M. J., et al. (1997). Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology*, 8(6), 653-657.

- Rodriguez, C., Freedland, S. J., Deka, A., Jacobs, E. J., McCullough, M. L., Patel, A. V., et al. (2007). Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(1), 63-69.
- Roeder, K., Lynch, K. G. et Nagin, D. S. (1999). Modeling Uncertainty in Latent Class Membership: A Case Study in Criminology. *J Am Stat Assoc*, 94(447), 766-776.
- Rolland-Cachera, M. F. (2005). Rate of Growth in Early Life: A Predictor of Later Health? Dans *Early Nutrition and its Later Consequences: New Opportunities*. Dordrecht.
- Rosato, V., Edefonti, V., Bravi, F., Bosetti, C., Bertuccio, P., Talamini, R., et al. (2014). Nutrient-based dietary patterns and prostate cancer risk: a case-control study from Italy. *Cancer Causes Control*, 25(4), 525-532.
- Roswall, N., Larsen, S. B., Friis, S., Outzen, M., Olsen, A., Christensen, J., et al. (2013). Micronutrient intake and risk of prostate cancer in a cohort of middle-aged, Danish men. *Cancer Causes Control*, 24(6), 1129-1135.
- Rowlands, M. A., Gunnell, D., Harris, R., Vatten, L. J., Holly, J. M. et Martin, R. M. (2009). Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 124(10), 2416-2429.
- Ruhl, J., Callaghan, C. et Schuessler, N. (2023). *Summary Stage 2018: Codes and Coding Instructions*. National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/tools/ssm/>
- Sakr, W. A., Haas, G. P., Cassin, B. F., Pontes, J. E. et Crissman, J. D. (1993). The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol*, 150(2 Pt 1), 379-385.
- Salinas, C. A., Tsodikov, A., Ishak-Howard, M. et Cooney, K. A. (2014). Prostate cancer in young men: an important clinical entity. *Nat Rev Urol*, 11(6), 317-323.
- Samanic, C., Chow, W. H., Gridley, G., Jarvholm, B. et Fraumeni, J. F. (2006). Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes Control*, 17(7), 901-909.
- Sargsyan, A. et Dubasi, H. B. (2021). Milk Consumption and Prostate Cancer: A Systematic Review. *World J Mens Health*, 39(3), 419-428.
- SAS Institute Inc. (2013). SAS 9.4. SAS Institute INC.
- Schaid, D. J., McDonnell, S. K. et Thibodeau, S. N. (2019). Familial recurrence risk with varying amount of family history. *Genet Epidemiol*, 43(4), 440-448.

- Schuessler, K. (1974). Analysis of Ratio Variables: Opportunities and Pitfalls. *American Journal of Sociology*, 80(2), 379-396.
- Seibert, T. M., Garraway, I. P., Plym, A., Mahal, B. A., Giri, V., Jacobs, M. F., et al. (2023). Genetic Risk Prediction for Prostate Cancer: Implications for Early Detection and Prevention. *Eur Urol*, 83(3), 241-248.
- Shin, S., Saito, E., Sawada, N., Ishihara, J., Takachi, R., Nanri, A., et al. (2018). Dietary patterns and prostate cancer risk in Japanese: the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study). *Cancer Causes Control*, 29(6), 589-600.
- Société canadienne du cancer. (2021). *Information sur le cancer de la prostate*. Société canadienne du cancer. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/prostate-cancer/?region=qc>
- Song, M. et Giovannucci, E. (2016a). Estimating the Influence of Obesity on Cancer Risk: Stratification by Smoking Is Critical. *J Clin Oncol*, 34(27), 3237-3239.
- Song, M., Hu, F. B., Wu, K., Must, A., Chan, A. T., Willett, W. C., et al. (2016b). Trajectory of body shape in early and middle life and all cause and cause specific mortality: results from two prospective US cohort studies. *BMJ*, 353, i2195.
- Song, M., Willett, W. C., Hu, F. B., Spiegelman, D., Must, A., Wu, K., et al. (2016c). Trajectory of body shape across the lifespan and cancer risk. *Int J Cancer*, 138(10), 2383-2395.
- Song, X., Jousilahti, P., Stehouwer, C. D., Soderberg, S., Onat, A., Laatikainen, T., et al. (2013). Comparison of various surrogate obesity indicators as predictors of cardiovascular mortality in four European populations. *Eur J Clin Nutr*, 67(12), 1298-1302.
- Sorensen, T. I., Stunkard, A. J., Teasdale, T. W. et Higgins, M. W. (1983). The accuracy of reports of weight: children's recall of their parents' weights 15 years earlier. *Int J Obes (Lond)*, 7(2), 115-122.
- Sorensen, T. I. A. et Stunkard, A. J. (1993). Does obesity run in families because of genes - an adoption study using silhouettes as a measure of obesity. *Acta Psychiatr Scand*, 87, 67-72.
- Spence, A. R., Rousseau, M. C., Karakiewicz, P. I. et Parent, M. E. (2014). Circumcision and prostate cancer: a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BJU Int*, 114(6b), E90-E98.
- Spencer, E. A., Roddam, A. W. et Key, T. J. (2004). Accuracy of self-reported waist and hip measurements in 4492 EPIC-Oxford participants. *Public Health Nutr*, 7(6), 723-727.

- Staiano, A. E. et Katzmarzyk, P. T. (2012). Ethnic and sex differences in body fat and visceral and subcutaneous adiposity in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*, 36(10), 1261-1269.
- Statistique Canada. (2012). *Montréal, Québec (Code 462) et Canada (Code 01) (tableau). Profil du recensement, Recensement de 2011, produit n° 98-316-XWF au catalogue de Statistique Canada. Diffusé le 24 octobre 2012.* <https://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2011/dp-pd/index-fra.cfm>
- Stevens, J., Keil, J. E., Waid, L. R. et Gazes, P. C. (1990). Accuracy of current, 4-year, and 28-year self-reported body-weight in an elderly population. *Am J Epidemiol*, 132(6), 1156-1163.
- Stocks, T., Hergens, M. P., Englund, A., Ye, W. et Stattin, P. (2010). Blood pressure, body size and prostate cancer risk in the Swedish Construction Workers cohort. *Int J Cancer*, 127(7), 1660-1668.
- Stone, M. (1974). Cross-Validatory Choice and Assessment of Statistical Predictions. *J R Stat Soc. Series B Stat Methodol*, 36(2), 111-147.
- Stunkard, A. J., Sorensen, T. et Schulsinger, F. (1983). Use of the danish adoption register for the study of obesity and thinness. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 60, 115-120.
- Sun, Q., van Dam, R. M., Spiegelman, D., Heymsfield, S. B., Willett, W. C. et Hu, F. B. (2010). Comparison of dual-energy x-ray absorptiometric and anthropometric measures of adiposity in relation to adiposity-related biologic factors. *Am J Epidemiol*, 172(12), 1442-1454.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209-249.
- Surveillance Research Program, N. C. I. (2023). *SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics*[Data source(s): SEER Incidence Data, November 2022 Submission (1975-2020), SEER 2022 registries]. <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>
- Tamakoshi, K., Yatsuya, H., Kondo, T., Hirano, T., Hori, Y., Yoshida, T., et al. (2003). The accuracy of long-term recall of past body weight in Japanese adult men. 27(2), 247-252.
- Tangen, C. M., Neuhauser, M. L. et Stanford, J. L. (2017). Prostate Cancer. Dans M. Thun, M. S. Linet, J. R. Cerhan, C. A. Haiman et D. Schottenfeld (dir.), *Cancer Epidemiology and Prevention* (4th^e éd., p. 0). Oxford University Press.

- Thompson, M. A. et Gray, J. J. (1995). Development and validation of a new body-image assessment scale. *J Pers Assess*, 64(2), 258-269.
- Trudeau, K., Rousseau, M. C., Barul, C., Csizmadi, I. et Parent, M. E. (2020a). Dietary Patterns Are Associated with Risk of Prostate Cancer in a Population-Based Case-Control Study in Montreal, Canada. *Nutrients*, 12(7).
- 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*, 13, 205-213.
- Trudeau, K., Rousseau, M. C. et Parent, M. E. (2020b). Extent of Food Processing and Risk of Prostate Cancer: The PROtEuS Study in Montreal, Canada. *Nutrients*, 12(3).
- 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*, 13(1), 71-77.
- U.S. Department of Health and Human Services. (2014). Chapter 6 : Cancer. Dans *The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
- Vallières, E., Roy-Gagnon, M.-H. et Parent, M.-É. (2020). Body shape and pants size as surrogate measures of obesity among males in epidemiologic studies. *Preventive Medicine Reports*, 101167.
- van de Schoot, R., Sijbrandij, M., Winter, S. D., Depaoli, S. et Vermunt, J. K. (2016). The GRoLTS-Checklist: Guidelines for Reporting on Latent Trajectory Studies. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 24(3), 451-467.
- van Dis, I., Kromhout, D., Geleijnse, J. M., Boer, J. M. et Verschuren, W. M. (2009). Body mass index and waist circumference predict both 10-year nonfatal and fatal cardiovascular disease risk: study conducted in 20,000 Dutch men and women aged 20-65 years. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 16(6), 729-734.
- VanderWeele, D. J., Brown, C. D., Taxy, J. B., Gillard, M., Hatcher, D. M., Tom, W. R., et al. (2014). Low-grade prostate cancer diverges early from high grade and metastatic disease. *Cancer Sci*, 105(8), 1079-1085.
- Vithayathil, M., Carter, P., Kar, S., Mason, A. M., Burgess, S. et Larsson, S. C. (2021). Body size and composition and risk of site-specific cancers in the UK Biobank and large international consortia: A mendelian randomisation study. *PLoS Med*, 18(7), e1003706.
- Waalén, J. (2014). The genetics of human obesity. *Transl Res*, 164(4), 293-301.

- Walker, M., Aronson, K. J., King, W., Wilson, J. W., Fan, W., Heaton, J. P., et al. (2005). Dietary patterns and risk of prostate cancer in Ontario, Canada. *Int J Cancer*, *116*(4), 592-598.
- Wallstrom, P., Bjartell, A., Gullberg, B., Olsson, H. et Wirfalt, E. (2009). A prospective Swedish study on body size, body composition, diabetes, and prostate cancer risk. *Br J Cancer*, *100*(11), 1799-1805.
- Wang, F., Chen, Y., Chang, Y., Sun, G. et Sun, Y. (2018a). New anthropometric indices or old ones: which perform better in estimating cardiovascular risks in Chinese adults. *BMC Cardiovasc Disord*, *18*(1), 14.
- Wang, K., Chen, X., Gerke, T. A., Bird, V. Y., Ghayee, H. K. et Prosperi, M. (2018b). BMI trajectories and risk of overall and grade-specific prostate cancer: An observational cohort study among men seen for prostatic conditions. *Cancer Med*, *7*(10), 5272-5280.
- Wang, L., Sesso, H. D., Glynn, R. J., Christen, W. G., Bubes, V., Manson, J. E., 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*, *100*(3), 915-923.
- Wang, Y., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Willett, W. C. et Hu, F. B. (2005). Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*, *81*(3), 555-563.
- Wasson, J. H., Cushman, C. C., Bruskewitz, R. C., Littenberg, B., Mulley, A. G., Jr. et Wennberg, J. E. (1993). A structured literature review of treatment for localized prostate cancer. Prostate Disease Patient Outcome Research Team. *Arch Fam Med*, *2*(5), 487-493.
- Watters, J. L., Park, Y., Hollenbeck, A., Schatzkin, A. et Albanes, D. (2010). Alcoholic Beverages and Prostate Cancer in a Prospective US Cohort Study. *Am J Epidemiol*, *172*(7), 773-780.
- Whittemore, A. S., Wu, A. H., Kolonel, L. N., John, E. M., Gallagher, R. P., Howe, G. R., et al. (1995). Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol*, *141*(8), 732-740.
- 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*, *14*(3), 365-374.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (2018). *Diet, nutrition, physical activity and prostate cancer (revised 2018)*. <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/prostate-cancer-report.pdf>
- 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.

- World Health Organization. (2011). *Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008* (publication n° 9789241501491). <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491>
- Wright, J. L., Salinas, C. A., Lin, D. W., Kolb, S., Koopmeiners, J., Feng, Z., 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*, 182(6), 2702-2707.
- Wright, M. E., Chang, S. C., Schatzkin, A., Albanes, D., Kipnis, V., Mouw, T., et al. (2007). Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer*, 109(4), 675-684.
- 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*, 28(6), 385-391.
- Zeger, S. L. et Liang, K. Y. (1986). Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*, 42(1), 121-130.
- Zelevsky, M. J., Eastham, J. A. et Sartor, O. A. (2008). Cancers of the genitourinary system: cancer of the prostate. Dans *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (8th^e éd., vol. 40, p. 1392-1451). Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Zhang, X., Wu, K., Giovannucci, E. L., Ma, J., Colditz, G. A., Fuchs, C. S., et al. (2015). Early life body fatness and risk of colorectal cancer in u.s. Women and men-results from two large cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 24(4), 690-697.
- Zhao, J., Stockwell, T., Roemer, A. et Chikritzhs, T. (2016). Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Bmc Cancer*, 16(1), 845.
- Ziogas, A. et Anton-Culver, H. (2003). Validation of family history data in cancer family registries. *Am J Prev Med*, 24(2), 190-198.
- Zong, X. N., Li, H. et Zhang, Y. Q. (2015). Family-related risk factors of obesity among preschool children: results from a series of national epidemiological surveys in China. *Bmc Public Health*, 15, 927.
- Zuccolo, L., Harris, R., Gunnell, D., Oliver, S., Lane, J. A., Davis, M., et al. (2008). Height and prostate cancer risk: a large nested case-control study (ProtecT) and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17(9), 2325-2336.

Annexe 1 : Approbation par les comités d'éthique et de la recherche



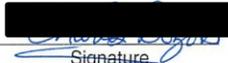


DÉCLARATION DES RESPONSABLES

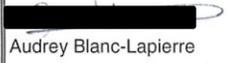
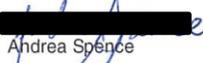
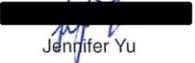
TITRE DU PROJET: Quebec Research Program for Prostate Cancer Prevention (Occupational and lifestyle factors in the etiology of prostate cancer, and establishing a platform for studying susceptibility biomarkers)

Les informations fournies dans ce formulaire ainsi que dans les autres documents fournis sont exactes et complètes. Je m'engage à respecter rigoureusement le protocole de recherche tel que décrit ci-après et à me conformer aux exigences et aux recommandations du Comité d'éthique en recherche avec des êtres humains de l'INRS. J'obtiendrai l'approbation du Comité d'éthique avant d'apporter toute modification ayant un impact sur les aspects éthiques ou sur toute déclaration faite quant au protocole de recherche, le cas échéant.

ORGANISME SUBVENTIONNAIRE OU DE COMMANDITE : Cancer Research Society – MDEIE – Fonds de la recherche en santé du Québec

Marie-Elise Parent Nom du responsable du projet	 Signature	27/08/2014 Date
Charles Dozois Nom du directeur du Centre	 Signature	18.09.2014 Date
Marie-Élise Parent Nom du directeur de recherche (le cas échéant)	 Signature	27/08/2014 Date
Nom du co-directeur de recherche (le cas échéant)	_____ Signature	_____ Date

Signatures des étudiants inscrits à l'INRS et assistants de recherche participant au projet (le cas échéant) :

 Karine Trudeau	 Jean-Francois Sauvé	 Éric Vallières
 Audrey Blanc-Lapierre	 Andrea Spence	 Jennifer Yu

LA PRÉSENTE DEMANDE D'APPROBATION D'ÉTHIQUE EST ACCEPTÉE

_____ Signature du président	_____ Date
---------------------------------	---------------

CER-02-036

Annexe 2 : Liste des hôpitaux participants dans la région métropolitaine de Montréal

Hôpital	Langue	Inclusion
Hôtel-Dieu (CHUM)	Français	Oui
Hôpital Notre-Dame (CHUM)	Français	Oui
Hôpital Saint-Luc (CHUM)	Français	Oui
Hôpital Jean-Talon	Français	Oui
Hôpital Maisonneuve-Rosemont	Français	Oui
Centre hospitalier Fleury	Français	Oui
Hôpital Charles Lemoyne	Français	Oui
Hôpital Santa Cabrini	Français	Non
Centre hospitalier Pierre-Boucher	Français	Non
Centre hospitalier Angrignon pavillon Verdun	Français	Non
Cité de la Santé de Laval	Français	Non
Hôpital général juif	Anglais	Non
Centre hospitalier de Lachine (CUSM)	Anglais	Non
Hôpital général du Lakeshore	Anglais	Non
Hôpital général de Montréal (CUSM)	Anglais	Non
Hôpital Royal Victoria (CUSM)	Anglais	Non
Centre hospitalier de St. Mary	Anglais	Non
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal	Français	Non

Annexe 3 : Extrait du questionnaire servant à mesurer l'obésité et l'historique familial de cancer

ÂGE ADULTE

Maintenant, pensez à votre apparence lorsque vous aviez 20 ANS

11. Quel était votre poids à 20 ans? _____ lbs OU _____ kg
12. Quel était votre taille (grandeur) à 20 ans? _____ pi _____ po
OU _____ m _____ cm
13. Quelle grandeur de pantalons portiez-vous à 20 ans?
 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46

Autre grandeur: _____

Si incapable de répondre: P M L XL XXL NSP

14. Laquelle des silhouettes suivantes (1 à 9) ressemble le plus à votre apparence à 20 ans?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 NSP 1/2 (si entre 2 silhouettes)

Maintenant, pensez à votre apparence lorsque vous aviez 40 ANS

15. Quel était votre poids à 40 ans? _____ lbs OU _____ kg
16. Quelle grandeur de pantalons portiez-vous à 40 ans?
 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46

Autre grandeur: _____

Si incapable de répondre: P M L XL XXL NSP

*Étude des causes environnementales des maladies de la prostate
INRS-Institut Armand-Frappier*

17. Laquelle des silhouettes suivantes (1 à 9) ressemble le plus à votre apparence à 40 ans?

- 1 2 3 4 5 6 7 8 9 NSP 1/2 (si entre 2 silhouettes)

Maintenant, pensez à votre apparence lorsque vous aviez 50 ANS (Si moins de 50 ans, passez à la Question 24)

18. Quel était votre poids à 50 ans? _____ lbs OU _____ kg

19. Quelle grandeur de pantalons portiez-vous à 50 ans?

- 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46

Autre grandeur: _____

Si incapable de répondre: P M L XL XXL NSP

20. Laquelle des silhouettes suivantes (1 à 9) ressemble le plus à votre apparence à 50 ans?

- 1 2 3 4 5 6 7 8 9 NSP 1/2 (si entre 2 silhouettes)

Maintenant, pensez à votre apparence lorsque vous aviez 60 ANS (Si moins de 60 ans, passez à la Question 24)

21. Quel était votre poids à 60 ans? _____ lbs OU _____ kg

22. Quelle grandeur de pantalons portiez-vous à 60 ans?

- 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46

Autre grandeur: _____

Si incapable de répondre: P M L XL XXL NSP

23. Laquelle des silhouettes suivantes (1 à 9) ressemble le plus à votre apparence à 60 ans?

- 1 2 3 4 5 6 7 8 9 NSP 1/2 (si entre 2 silhouettes)

Maintenant, pensez à votre apparence **IL Y A 2 ANS**

24. Quel était votre poids il y a 2 ans? _____ lbs OU _____ kg

25. Quelle grandeur de pantalons portiez-vous il y a 2 ans?

- 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46

Autre grandeur: _____

*Étude des causes environnementales des maladies de la prostate
INRS-Institut Armand-Frappier*

Si incapable de répondre: P M L XL XXL NSP

26. Laquelle des silhouettes suivantes (1 à 9) ressemble le plus à votre apparence il y a 2 ans?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 NSP 1/2 **(si entre 2 silhouettes)**

Maintenant, pensez à votre apparence ACTUELLEMENT

27. Quel est votre poids actuel? _____ lbs OU _____ kg

28. Quel est votre taille (grandeur) actuelle? _____ pi _____ po
OU _____ m _____ cm

29. Quelle grandeur de pantalons portez-vous?

28 30 32 34 36 38 40 42 44 46

Autre grandeur: _____

Si incapable de répondre: P M L XL XXL NSP

30. Laquelle des silhouettes suivantes (1 à 9) ressemble le plus à votre apparence actuellement?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 NSP 1/2 **(si entre 2 silhouettes)**

POIDS MAXIMAL

31. Quel a été votre poids le plus élevé au cours de votre vie? _____ lbs OU _____ kg

32. À quel âge aviez-vous ce poids? _____ ans

33. Avez-vous déjà tenté de perdre du poids? oui non NSP

2. Cette question concerne votre PÈRE, vos FRÈRES (incluant les DEMI-FRÈRES) et vos FILS NATURELS. Nous aimerions connaître leurs silhouettes à différents âges.

Indiquez dans le tableau ci-dessous, tel que démontré dans l'exemple, leur prénom, l'année de naissance, s'ils sont vivants ou décédés, l'âge actuel ou au décès et le numéro de la silhouette (1 à 9) qui ressemble le plus à leur apparence lorsqu'ils avaient 20 ans, 40 ans et 60 ans et maintenant.

	Prénom ou initiale	Année de naissance	Vivant ou décédé	Âge actuel ou au décès	À 20 ans	À 40 ans	À 60 ans	Actuelle ou au décès
<i>Père</i>	<i>(Exemple) André</i>	<i>1925</i>	<i>Décédé</i>	<i>55 ans</i>	<i>3</i>	<i>3</i>	<i>---</i>	<i>4</i>
Père								
Frères (F) ou Demi-frères (DF)								
<input type="checkbox"/> Aucun								
Fils naturels								
<input type="checkbox"/> Aucun								

Figure A-1 Extrait du questionnaire sur les caractéristiques corporelles familiales chez les hommes, PROtEuS, 2005-2012

4. Cette question concerne votre MÈRE, vos SOEURS (incluant vos DEMI-SOEURS) et vos FILLES NATURELLES. Nous aimerions connaître leurs silhouettes à différents âges.

Indiquez dans le tableau ci-dessous, tel que démontré dans l'exemple, leur prénom, l'année de naissance, si elles sont vivantes ou décédées, l'âge actuel ou au décès et le numéro de la silhouette (1 à 9) qui ressemble le plus à leur apparence lorsqu'elles avaient 20 ans, 40 ans et 60 ans et maintenant.

	Prénom ou initiale	Année de naissance	Vivante ou décédée	Âge actuel ou au décès	À 20 ans	À 40 ans	À 60 ans	Actuelle ou au décès
Mère	<i>(Exemple) Louise</i>	1930	Vivante	75 ans	4	5	5	5
Mère								
Soeurs (S) ou Demi-soeurs (DS) <input type="checkbox"/> Aucun								
Filles naturelles <input type="checkbox"/> Aucun								

Figure A-2 Extrait du questionnaire sur les caractéristiques corporelles familiales chez les femmes, PROtEuS, 2005-2012

MÉDICAL

D. Histoire familiale de cancer

Nous aimerions vous poser des questions sur la santé de certains membres de votre famille (vivants ou décédés), incluant vos parents, vos frères et sœurs (ou demi-frères et demi-sœurs, le cas échéant), et vos enfants naturels.

1. Est-ce qu'un membre de votre famille, incluant vos parents, vos frères et sœurs (ou demi-frères et demi-sœurs, le cas échéant), et vos enfants naturels a déjà eu un cancer quel qu'il soit? oui
 non NSP | —▶ Passez à la Question 3

Si oui à la question précédente, remplir le tableau suivant en nommant: père, frères, demi-frères, fils, mère, sœurs, demi-sœurs, filles.

Relation	Prénom ou initiale	Type de cancer	Âge au diagnostic

2. En résumé, en incluant votre père, vos frères, vos demi-frères et vos fils, ___ membre(s) de votre famille a/ont déjà eu un cancer de la prostate.
3. Est-ce que votre grand-père maternel a déjà eu un cancer de la prostate? oui non NSP
4. Est-ce que votre grand-père paternel a déjà eu un cancer de la prostate? oui non NSP
5. Est-ce qu'un ou plusieurs de vos oncles (frères de votre mère ou de votre père) ont déjà eu un cancer de la prostate? oui non NSP

Si oui, combien de vos oncles ont été atteints? ____ oncles

*Étude des causes environnementales des maladies de la prostate
INRS-Institut Armand-Frappier*

Figure A-3 Extrait du questionnaire sur l'histoire familiale de cancer de prostate, PROtEuS, 2005-2012

Annexe 4 : Caractéristiques des participants et non participants, PROtEuS, 2005-2012

Tableau A-1 Caractéristiques des participants et non participants, sur la base des données de recensement de 2006 autour de la zone de résidence, PROtEuS, 2005-2012

Variable	Non-participants		Participants	
	N	Moyenne (SD)	N	Moyenne (SD)
% d'immigrants, 5 années précédentes pour l'adresse de recrutement	2093	6,0 (5,2)	3917	5,2 (4,5)
Taux de chômage des adultes de 25 ans et plus pour l'adresse de recrutement	2093	7,2 (3,8)	3917	6,6 (3,4)
Revenu médian du ménage pour l'adresse de recrutement (en dollars Canadiens)	2093	48 742 (21 073)	3917	51 233 (20 989)
% de personnes dans le quintile de revenu le plus bas pour l'adresse de recrutement	2093	25,3 (13,0)	3917	22,9 (12,1)
% d'adultes (25 ans et +) sans diplôme d'études secondaires pour l'adresse de recrutement	2093	20,5 (9,5)	3917	19,7 (9,0)
Âge	2111	64,1 (7,1)	3967	64,0 (6,9)

Tableau A-2 Caractéristiques des participants et non participants, sur la base des données de recensement de 2006 autour de la zone de résidence, selon le statut cas-témoins, PROtEuS, 2005-2012

Variable	CAS				TEMOINS			
	Non-participants		Participants		Non-participants		Participants	
	N	Moyenne (SD)	N	Moyenne (SD)	N	Moyenne (SD)	N	Moyenne (SD)
% d'immigrants, 5 années précédentes pour l'adresse de recrutement	494	5,4 (4,2)	1897	5,2 (4,3)	1599	6,2 (5,5)	2020	5,2 (4,6)
Taux de chômage des adultes de 25 ans et plus pour l'adresse de recrutement	494	7,3 (3,9)	1897	6,6 (3,5)	1599	7,2 (3,7)	2020	6,5 (3,3)
Revenu médian du ménage pour l'adresse de recrutement (en dollars Canadien)	494	46 914 (21 551)	1897	49 765 (19 981)	1599	49 307 (20 898)	2020	52 612 (21 808)
% de personnes dans le quintile de revenu le plus bas pour l'adresse de recrutement	494	26,3 (13,2)	1897	23,6 (12,1)	1599	25,0 (13,0)	2020	22,3 (12,1)
% d'adultes (25 ans et +) sans diplôme d'études secondaires pour l'adresse de recrutement	494	21,7 (9,7)	1897	20,2 (9,0)	1599	20,1 (9,4)	2020	19,2 (9,0)
Âge	503	64,5 (6,6)	1931	63,6 (6,8)	1608	64,0 (7,2)	2036	64,4 (6,9)

Annexe 5 : Activités complémentaires et reconnaissances pendant le parcours doctoral

PRIX ET BOURSES

- Bourses de formation de doctorat, Fonds de recherche du Québec-Santé, 2016-2019 (incluant un congé parental)
- Bourses du Programme d'aide au rayonnement du savoir étudiant des cycles supérieurs (PARSECS), FAÉCUM, Université de Montréal, 2018

FORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

- Summer Institute in Innovative Methodologies, Life Course Epidemiology, Université McGill, Montréal, 2017
- Introduction au logiciel SAS, CIQSS, Université de Montréal, Montréal, 2015

ENSEIGNEMENTS

- Auxiliaire d'enseignement, Concepts et méthodes en épidémiologie, MSO 6011, École de santé publique, Université de Montréal, automnes 2013, 2014 et 2019
- Chargé de cours, Introduction à l'épidémiologie, MSO 3001, École de santé publique, Université de Montréal, Montréal, hiver 2020
- Tutorat en épidémiologie clinique pour étudiants en deuxième année de médecine, MMD 2241, Faculté de Médecine de l'Université de Montréal, Montréal, années universitaires 2017-18, 2018-19, 2019-20, 2020-21, 2021-22, 2022-23, 2023-24

REVUE DE PRESSE

- Article dans La Presse, quotidien québécois. « L'obésité associée au cancer de la prostate ». 10 juin 2021.

<https://www.lapresse.ca/actualites/sante/2021-06-10/l-obesite-associee-au-cancer-de-la-prostate.php>

- Article sur ICI Radio-Canada, site web de nouvelles. « L'obésité abdominale serait associée à un cancer de la prostate agressif ». 10 juin 2021.

<https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1800420/obesite-abdominale-cancer-prostate-agressif>

- Plusieurs autres quotidiens relayant La Presse Canadienne

PRÉSENTATIONS ORALES

- E. Vallières, M-H. Roy-Gagnon, M-E. Parent. Body size across adulthood and prostate cancer risk: results from the PROtEuS study in Montreal, Canada. Conférence canadienne sur la recherche sur le cancer, Centre Shaw, Ottawa. 3 novembre 2019.
- E. Vallières. Can familial obesity explain the familial aggregation of prostate cancer? Séminaire du groupe d'Épidémiologie et de biostatistique, INRS-Institut Armand-Frappier, 22 juin 2015.

PRÉSENTATIONS PAR AFFICHE

- E. Vallières, M-H. Roy-Gagnon, M-E. Parent. Using alternative anthropometric indicators to assess overall and abdominal obesity among men in epidemiological studies. Conférence canadienne sur la recherche sur le cancer, Centre Shaw, Ottawa. 3-5 novembre 2019.
- E. Vallières, M-H. Roy-Gagnon, M-E. Parent. Body mass index trajectories across the lifespan and prostate cancer risk. Congrès SER, Hyatt Regency Baltimore, 21 juin 2018.
- E. Vallières, M-H. Roy-Gagnon, M-E. Parent. Indicateurs d'obésité et risque de développer un cancer de la prostate. Congrès Armand-Frappier, Orford, Canada, 9 novembre 2017.
- E. Vallières, M-H. Roy-Gagnon, M-E. Parent. Est-ce que l'obésité familiale peut expliquer le phénomène d'agrégation familiale du cancer de la prostate? Congrès Armand-Frappier, Orford, Canada, 13 novembre 2015.