



المملكة المغربية
ROYAUME DU MAROC
جامعة سيدي محمد بن عبد الله
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Année 2019

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Thèse N° 007/19

**LE CANCER DE LA PROSTATE À FAIBLE RISQUE.
QUEL RISQUE DE PROGRESSION ? QUELLE MODALITÉ THÉRAPEUTIQUE ?
(A propos de 215 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/01/2019

PAR

Mme. Fassi Fihri Khadija

Née le 22 Septembre 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer de la prostate – Faible risque – Progression – Surveillance active

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN..... Professeur d'Urologie	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
M. TAZI MOHAMMED FADL..... Professeur d'Urologie	} JUGES
M. EL AMMARI JALAL EDDINE..... Professeur d'Urologie	
M. MELLAS SOUFIANE..... Professeur d'Anatomie	
M. AHSAINI MUSTAPHA..... Professeur assistant d'Urologie	MEMBRE ASSOCIE

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
INTRODUCTION.....	5
PROSTATE	8
I – Rappels anatomiques	8
A- Situation et rapports de la prostate	8
B- Vascularisation artérielle	10
C- Retour veineux.....	11
D- Drainage lymphatique	11
E- Innervation	13
F- Anatomie zonale de la prostate	15
II- Histologie	18
III- Organogénèse de la prostate.....	20
CANCER DE LA PROSTATE	21
I- Epidémiologie	21
A- Incidence	22
B- Mortalité	26
II- Histoire de la maladie	27
III- Facteurs de risque.....	29
A- L'âge.....	30
B – L'origine ethnique :	30
C- Facteurs familiaux et hérédité	30
D- Taille à l'âge adulte.....	33
E- Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance.....	33
F- Facteurs environnementaux, alimentaires et autres	34
G- Autres facteurs	36

IV- Dépistage – diagnostic individuel précoce	36
V- Démarche diagnostique	40
A- Diagnostic clinique	40
B- Diagnostique biologique.....	43
C- Biopsie prostatique	50
D- Anatomopathologie	59
E-Bilan d'extension	65
F- Classification.....	73
VI- Prise en charge des cancers localisés de la prostate :.....	77
A- Moyens thérapeutiques	77
B- Indications	89
MATERIELS ET METHODES	91
Analyse statistique :	93
RESULTATS	94
I- Analyse des caractéristiques pré- opératoires.....	95
II- La corrélation entre le score de Gleason à la biopsie et celui à la PR	100
III- L'analyse des facteurs prédictifs de mise à niveau du score de Gleason à la PR ..	101
IV- Analyse des caractéristiques post- opératoires	106
V- Progression biologique.....	113
VI- L'étude de la survie	114
DISCUSSION	117
CONCLUSION	142
RESUME	144
BIBLIOGRAPHIE.....	150

LISTE DES ABREVIATIONS

AFU	: Association française d'urologie
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANAES	: Agence nationale de l'accréditation et de l'évaluation en santé
ASAP	: Atypic small acinar proliferation
ATCD	: Antécédents
BCR	: Récidive biochimique
BP	: Biopsie
CaP	: Cancer de la prostate
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CuT	: Curiethérapie
EAU	: Association européenne d'urologie
ECBU	: Examen cytot bactériologique des urines
ERSPC	: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
ESUR	: Société européenne de radiologie urologique
HAS	: Haute autorité de santé
HBP	: Hypertrophie bénigne de la prostate
HIFU	: Ultra-sons focalisés à haute intensité
HT	: Hormonothérapie
INCA	: Institut national du cancer
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IRMmp	: Imagerie par résonance magnétique multiparamétrique
ISUP	: International society of urological pathology
LRA	: Laparoscopie robot assistée
MSKCC	: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
NCDB	: Base de données nationale sur le cancer
NCI	: National Cancer Institute
PCA3	: Prostate cancer gène 3 (gène 3 spécifique au cancer de la prostate)
PIN	: Prostatic intraepithelial neoplasia
PI-RADS	: Système de rapport et de données d'imagerie de la prostate
PLCO	: Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian cancer trial
PR	: Prostatectomie radicale
PRIAS	: Prospective randomized international active surveillance
PSA	: Antigène spécifique de la prostate
PSA L/T	: PSA libre/ PSA total
PSAd	: Densité du PSA
PSADT	: Temps de doublement du PSA

PSAT	: PSA total
PSAV	: Vitesse du PSA
PSMA Ga 68	: Prostate specific membran antigen au gallium 68 (antigène membranaire spécifique de la prostate)
PT	: Prostatectomie totale
PTLRA	: Prostatectomie totale par laparoscopie robot assistée
PTR	: Prostatectomie totale rétropubienne
RCMI	: Radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité
RCRC	: Registre de la région du grand Casablanca
RR	: Risque relatif
RT	: Radiothérapie
RTE	: Radiothérapie externe
SA	: surveillance active
SEER	: Surveillance, Epidémiologie and End Results Program
SG	: Score de Gleason
SurACaP	: Surveillance active du cancer de la prostate
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par émission de positons
TR	: Toucher rectal
TRUS	: Transrectale à ultrasons
TTL	: Longueur tumorale totale
UCM	: University of Chicago Medicine
UCSF	: University of California San Francisco
UICC	: Union internationale contre le cancer
VPN	: Valeur prédictive négative
VPP	: Valeur prédictive positive
VS	: Vésicules séminales
VT	: Volume tumoral
WCRF/AICR	: World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique majeur dans le monde entier et s'impose comme le cancer le plus fréquent chez l'homme après le cancer du poumon et le cancer colorectal.

Des études sur le dépistage du cancer de la prostate ont montré que le dépistage avait un effet positif, avec une réduction de la mortalité par maladie allant jusqu'à 21–30% [59]. Cependant, en raison de l'utilisation croissante de tests de dépistage à base de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) au cours des deux ou trois dernières décennies, la proportion de tumeurs à faible risque pour lesquelles le dépistage et le traitement précoce ne changeront pas le pronostic a augmenté. Le traitement de ces soi-disant cas sur-diagnostiqués entraînera inévitablement un traitement excessif et ses effets secondaires potentiels, affectant ainsi négativement la qualité de vie des patients.

Cette prise de conscience a conduit à la stratégie de la surveillance active, cette stratégie met l'accent sur la prévention du surtraitement en sélectionnant les patients présentant des caractéristiques de maladie à faible risque et en les surveillant rigoureusement au fil du temps afin de reconnaître toute reclassification potentielle du risque qui justifierait un traitement radical différé, toujours dans un but curatif.

Il y a maintenant 20 ans d'expérience avec cette approche qui a été largement adoptée à l'échelle internationale dont les résultats se sont révélés extrêmement efficaces, avec des taux de survie spécifique à la maladie rapportés entre 97% et 100% après 3 à 10 ans [69].

Cependant, l'optimisation des critères de sélection des patients ainsi que ceux de la surveillance pour demeurer dans le cadre de cancers à faible risque de progression sont controversés et constituent une limite à l'adoption de la surveillance active comme une option thérapeutique.

C'est à travers une analyse rétrospective des données cliniques et pathologiques de 215 patients ayant reçu un diagnostic de CaP à faible risque (SG 6) sur la base de biopsies prostatiques et du sous groupe de 123 patients ayant subi une prostatectomie radicale que nous allons essayer de définir les critères susceptibles de reclasser les patients dans une maladie à risque plus élevé, nous allons aussi évaluer le potentiel de progression chez ces malades en assurant une durée médiane de suivi de 84 mois.

PROSTATE

I – Rappels anatomiques:

A– Situation et rapports de la prostate:

La prostate est la glande exocrine la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin, située dans l'espace sous péritonéal entre la symphyse pubienne, en avant, et le rectum en arrière. De forme conique, elle comprend une base supérieure en rapport avec le col vésical et un apex inférieur reposant sur le plancher pelvien en contact étroit avec le muscle levator ani.

Le fascia endopelvien recouvre la prostate et les structures vasculaires et nerveuses péri-prostatiques. Le fascia endopelvien se réfléchit sur la paroi pelvienne latérale pour former le fascia du levator ani. Le fascia péri-prostatique recouvre la pseudo capsule prostatique et se prolonge en arrière par l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers.

Les éléments vasculo-nerveux cheminent donc dans ce plan interfascial sur les faces antéro-latérales de la prostate et dans le dédoublement de l'aponévrose de Denonvilliers en arrière.

La prostate est l'élément central du bas appareil urinaire. Elle entoure l'urètre prostatique dans son trajet depuis le col vésical jusqu'au sphincter strié situé autour de l'urètre membraneux sous l'apex prostatique. Avec une forme en fer à cheval, le sphincter strié de l'urètre assure en grande partie la continence urinaire en association avec les éléments musculaires extrinsèques (faisceau pubococcygien du levator ani).

La confluence entre les voies urinaires et séminales au centre de la prostate explique la proximité anatomique et les rapports intimes entre les appareils urinaires et génitaux masculins (figure 1). L'appareil génital est composé des

testicules, des canaux déférents et des vésicules séminales. La prostate est dans une situation topographique particulière, puisqu'elle est « autour » du bas appareil urinaire. Les conduits déférents naissent de l'épididyme de chaque testicule, pénètrent dans l'espace sous-péritonéal par le canal inguinal pour rejoindre les canaux des vésicules séminales en arrière de la vessie et former ainsi les canaux éjaculateurs. Les vésicules séminales sont donc des réservoirs spermatiques (contenant du liquide spermatique et des spermatozoïdes) à paroi musculaire d'aspect bosselé en contact étroit avec la base prostatique et la face postérieure de la vessie (figure 1) [1].

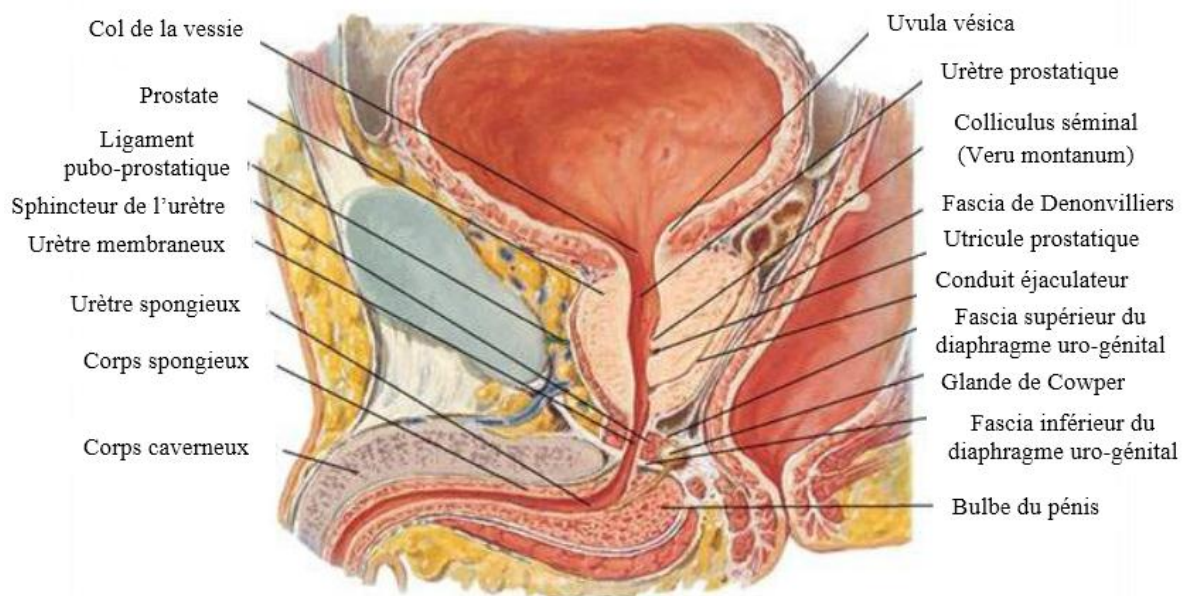


Figure1: Coupe sagittale du petit bassin masculin montrant les rapports de la prostate (Atlas d'anatomie humaine)

B- Vascularisation artérielle:

La vascularisation de la prostate est principalement issue de l'artère iliaque interne par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure. Les branches urétrales vascularisent le col vésical et la prostate péri-urétrale alors que les branches capsulaires antérieures et postérieures vascularisent la prostate périphérique. Ces artères vésicales inférieures donnent parfois une ou plusieurs artères pudendales accessoires qui passent sous la symphyse pubienne pour vasculariser les corps érectiles du pénis (figure 2) [1].

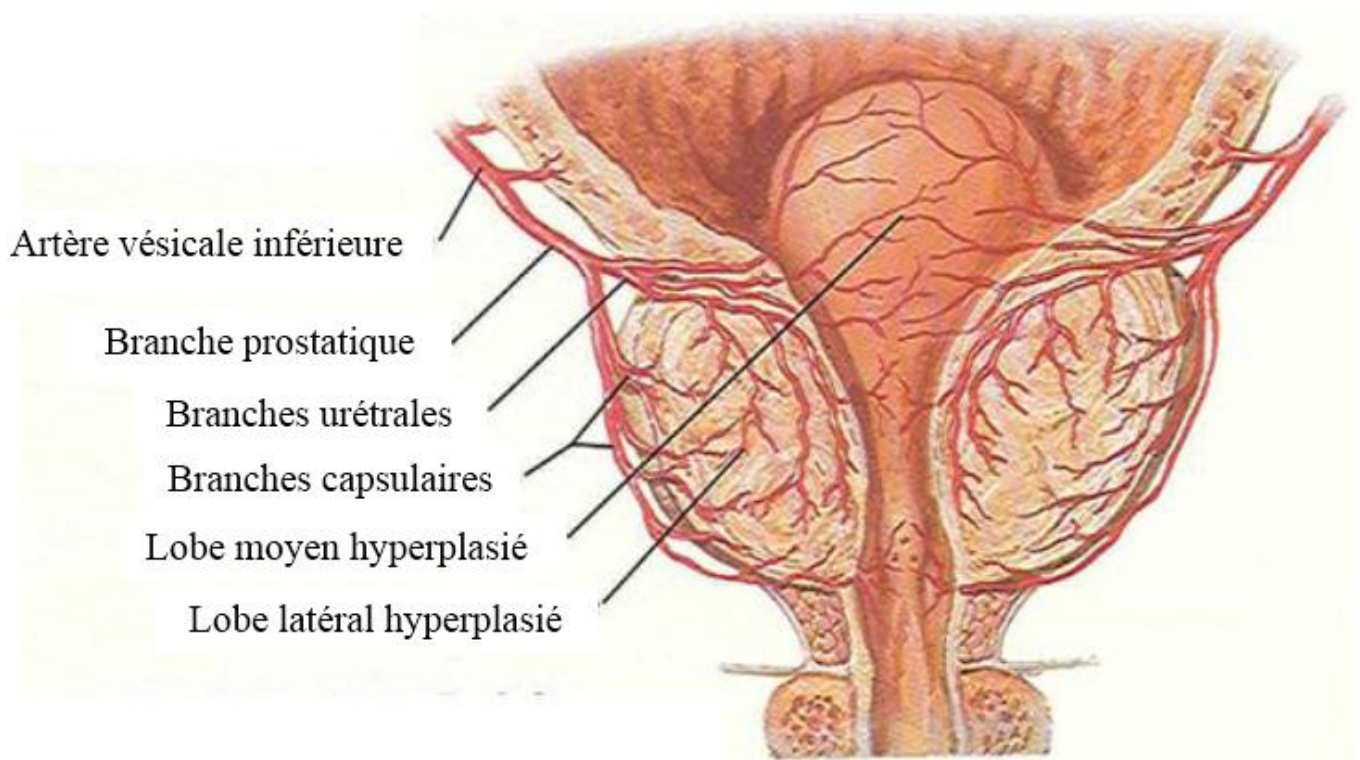


Figure 2: Vascularisation artérielle de la prostate (hyperplasie bénigne du spécimen) [2]

C-Retour veineux:

Le retour veineux prostatique se jette dans le plexus de Santorini. Il se compose de trois groupes distincts :

Un groupe superficiel antérieur qui chemine à la face antérieure de la prostate.

Deux groupes latéraux, intimement en relation avec le groupe antérieur grâce à de nombreuses veines communicantes qui traversent le fascia endopelvien. Ils ont également des ramifications avec les plexus obturateurs.

L'ensemble du réseau veineux forme une sorte de maillage autour de la prostate, se réunissant en formant les veines vésicales inférieures qui se jettent dans la veine iliaque interne.

D-Drainage lymphatique:

Le drainage lymphatique prostatique se fait essentiellement vers les chaînes ganglionnaires iliaques externes et obturatrices, et accessoirement vers les ganglions hypogastriques, présacrés et présciatiques (figure 3) [3].

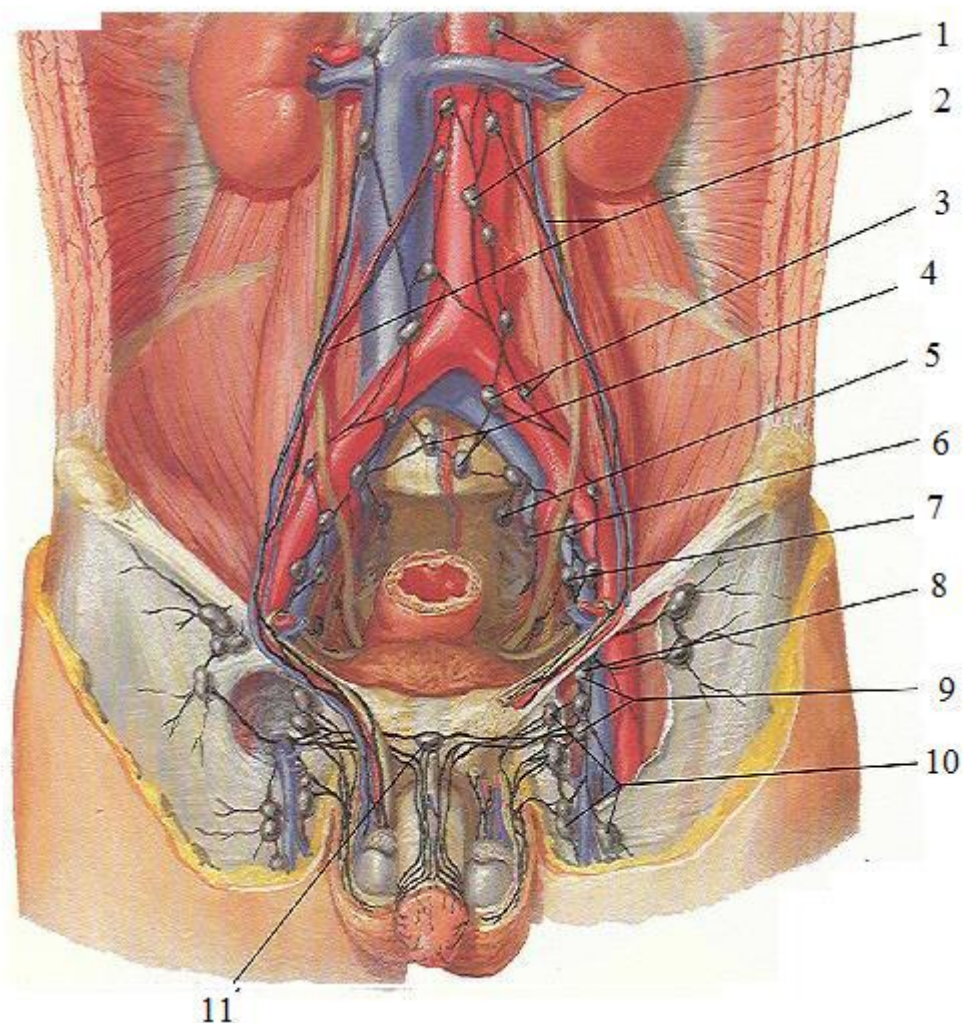


Figure 3: Vaisseaux et nœuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux chez l'homme (atlas anatomie) [4]

1. Nœuds pré-aortiques
2. Trajets depuis les testicules
3. Nœuds iliaques communs
4. Nœuds du promontoire
5. Nœud sacral
6. Nœuds iliaques internes
7. Nœuds iliaques externes
8. Nœud inguinal profond suprême
9. Nœuds inguinaux profonds
10. Nœuds inguinaux superficiels
11. Nœud présymphysaire

E- Innervation:

Ils naissent à partir du plexus hypogastrique inférieur. Ils ont un double rôle:

- Sécrétion glandulaire.
- Evacuation du liquide prostatique.

Ils se dirigent obliquement en bas, en avant et en dehors, pour longer à distance le bord externe des vésicules séminales, entre la face postéro-latérale de la vessie en avant et la face antérolatérale du rectum en arrière. Au niveau de la jonction vésico-prostatique, s'isolent le nerf caverneux à destinée pénienne, et plusieurs filets nerveux à destinée prostatique.

Les nerfs prostatiques, après s'être séparés du nerf caverneux se portent obliquement vers le bas, en avant et en dedans, traversent le fascia recto-vésical en direction du col vésical, et pénètrent dans la prostate au niveau de ses faces latérales (**figure 4**).

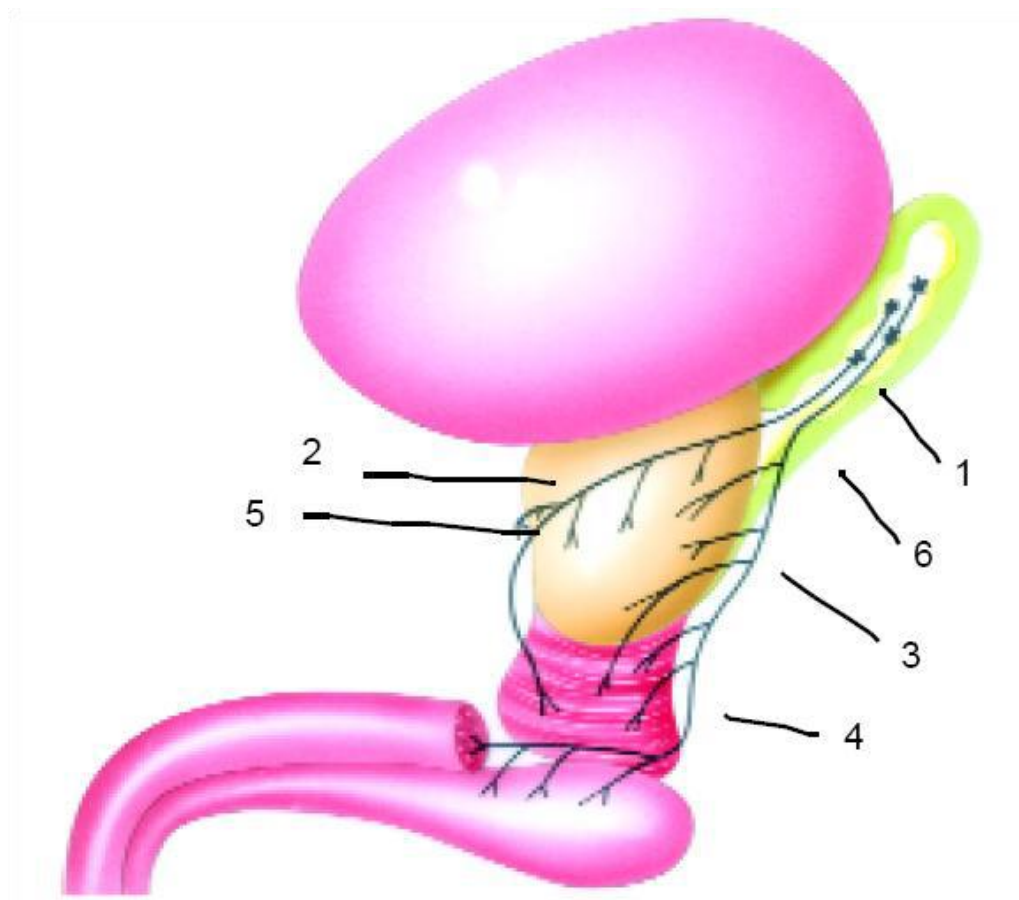


Figure 4: Représentation schématique du trajet des nerfs issus du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (D'APRES GIL VERNET) [5]

- 1. Plexus hypogastrique inférieur 4. Nerf caverneux
- 2. Colonne horizontale 5. Nerf prostatique
- 3. Colonne verticale 6. Fascia recto-vésical

F-Anatomie zonale de la prostate :

L'organisation anatomique de la prostate a fait l'objet de nombreuses études au cours du siècle dernier. Après la description des lobes prostatiques par Lowsley et al., en 1915, le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par Mc Neal et al., en 1968 dans lequel la glande prostatique est organisée selon quatre zones principales en prenant comme repères anatomiques l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs.

Les zones de transition, centrale et périphérique, sont constituées de tissu glandulaire tubulo-alvéolaire sécrétant le liquide spermatique alors que la zone fibro-musculaire antérieure, constituée de fibres musculaires lisses, est utile au déclenchement de la miction [1].

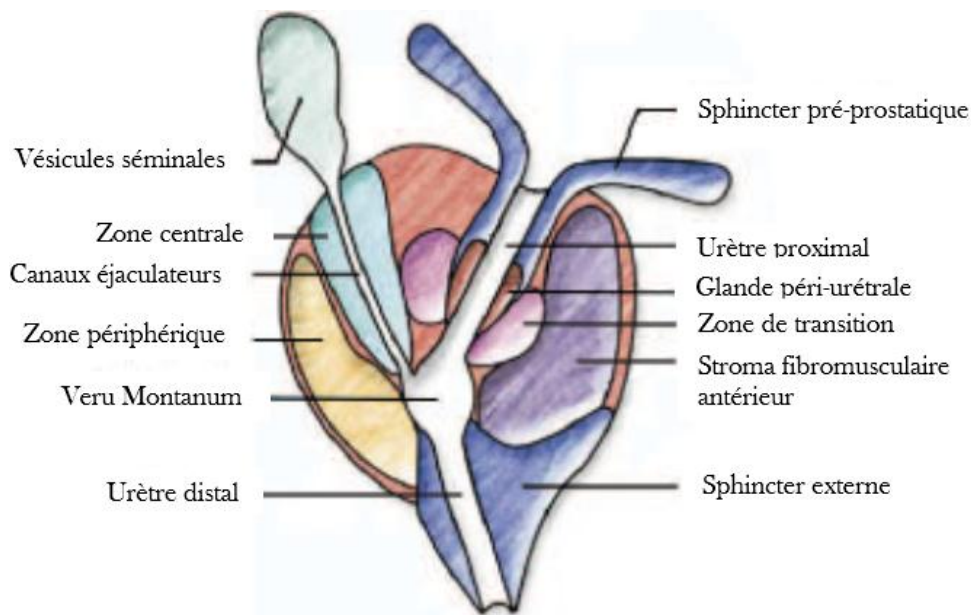


Figure 5: Anatomie de la prostate

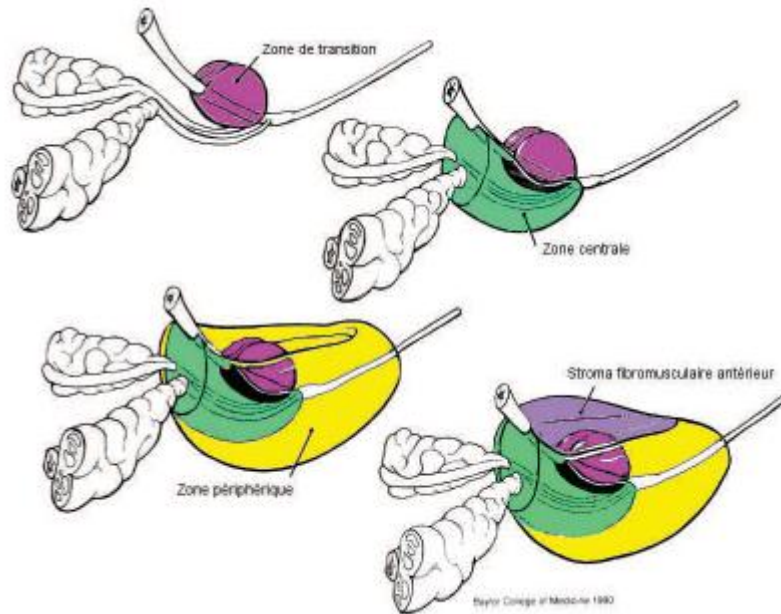


Figure 6: Anatomie zonale de la prostate selon Mc Neal

1- Zone de transition :

La zone de transition, située au milieu de la prostate, entre la zone périphérique et centrale entourant l'urètre prostatique proximal qui traverse la prostate, est constituée de deux lobes regroupant 5 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent à la partie terminale de l'urètre prostatique proximal en amont de l'angle urétral.

Les travaux de Mc Neal ont démontré que l'adénome de la prostate (l'hyperplasie bénigne de la prostate : HBP) naît dans la portion péri-urétrale dans la zone de transition.

Il est rare que le cancer de la prostate se développe dans cette zone (environ 10 % des cas) [1].

2 - Zone centrale :

La zone centrale, située en arrière de la zone de transition, entoure les canaux éjaculateurs et forme la majeure partie de la base prostatique. Elle constitue 25 % de

la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent dans l'urètre prostatique distal à proximité du *veru montanum*.

Comme la zone de transition, elle est rarement à l'origine de développement d'un cancer (5 % des cas environ). Par contre, elle joue un rôle important dans le développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate car c'est surtout cette portion qui se développe après l'âge de 40 ans chez l'homme [1].

3- Zone périphérique :

La zone périphérique entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. Elle constitue par conséquent une petite partie seulement de la base prostatique mais essentiellement l'intégralité de l'apex prostatique. Elle forme 70 % de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent également dans l'urètre prostatique distal à proximité du *veru motanum*.

C'est dans cette zone que la majorité des tumeurs survient (environ 70 %) et c'est la région qui est au contact du rectum ce qui la rend accessible au toucher rectal [1].

4- Zone du stroma fibro-musculaire:

Cette zone est développée à partir du col vésical en proximal et du sphincter strié en distal. Située en avant de l'urètre prostatique, cette zone constituée de fibres musculaires lisses et striée est complètement dépourvue de tissu glandulaire.

La prostate est entourée d'une pseudo-capsule composée d'une couche interne musculaire lisse et d'une couche externe de collagène. Cette limite est interrompue au niveau du col vésical, des régions vésiculo-déférentielle et antéro-latérale de l'apex prostatique pouvant rendre difficile la classification d'un cancer développé dans l'une de ces régions [1].

II- Histologie:

Sur le plan histologique, la prostate est un organe musculo-glandulaire, comportant une cinquantaine de glandes tubulo-alvéolaires logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs [6].

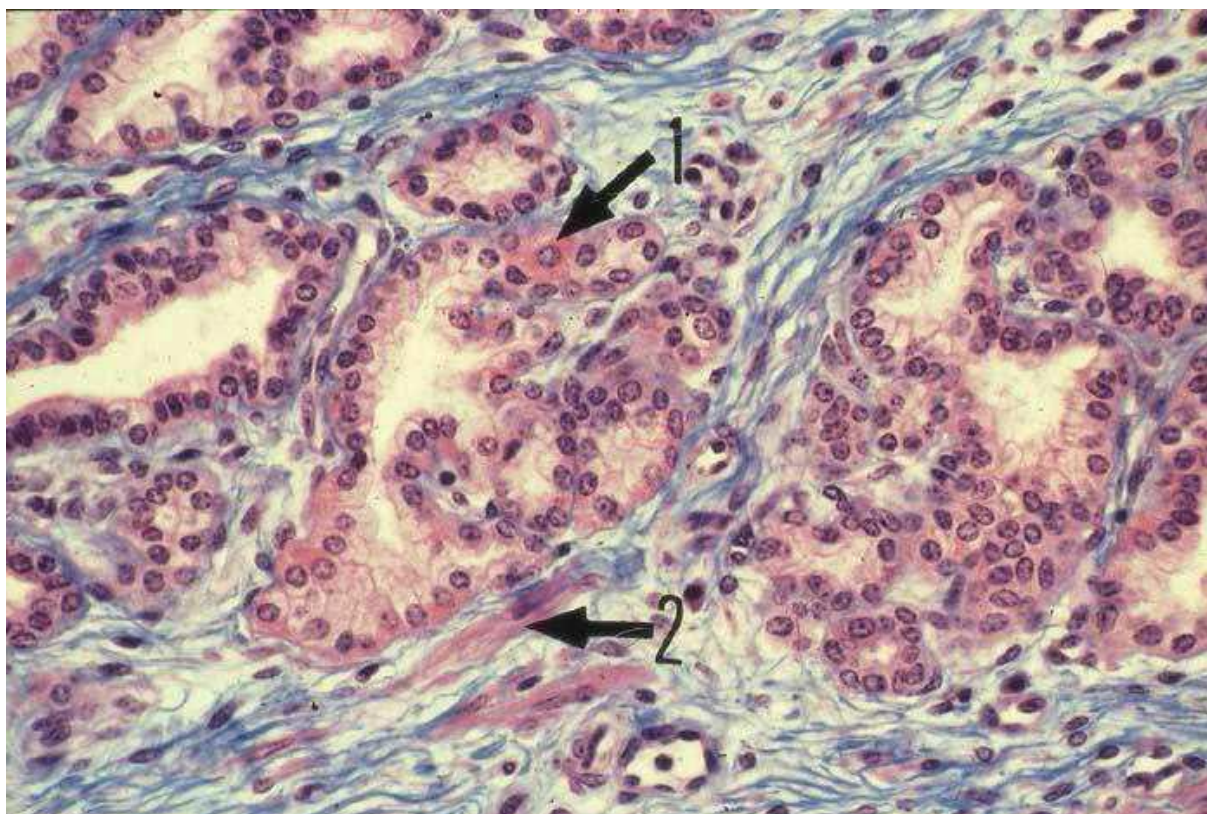


Figure 7: Les glandes tubulo-alvéolaires sont bordées par une seule assise de cellules glandulaires, cylindriques ou cubiques. On y trouve également quelques cellules à granulations éosinophiles (1). Les cellules musculaires lisses (2) sont abondantes dans le chorion.

L'épithélium glandulaire est constitué de deux couches de cellules, épithéliales et basales.

Les premières sont des cellules sécrétoires bien différenciées et constituent des glandes sous forme d'acini, groupées en lobules.

Chaque lobule est centré sur un canal excréteur se jetant dans la lumière de l'urètre. La grande majorité des cancers de la prostate prend naissance au niveau des structures glandulaires acineuses ou des canaux. Les cellules basales constituent une réserve cellulaire et sont au contact de la membrane basale [6].

Enfin, on retrouve des cellules endocrines disséminées au sein de cet épithélium. Le *stroma* est constitué de cellules musculaires lisses.

La *capsule* est constituée d'une bande de collagène nettement individualisable sur le plan histologique, notamment au niveau des faces latérales et postérieure.

Les cellules glandulaires ont des récepteurs aux androgènes et sont donc hormono dépendantes [6].

Dans la lumière des tubulo-acini, on observe la présence relativement fréquente de petits corps sphériques formés de lamelles concentriques de glycoprotéines, appelés corps de Robin (ou sympexions). A partir de la quarantaine, ces sympexions ont tendance à se calcifier. On parle de calculs ou lithiase prostatique [6].

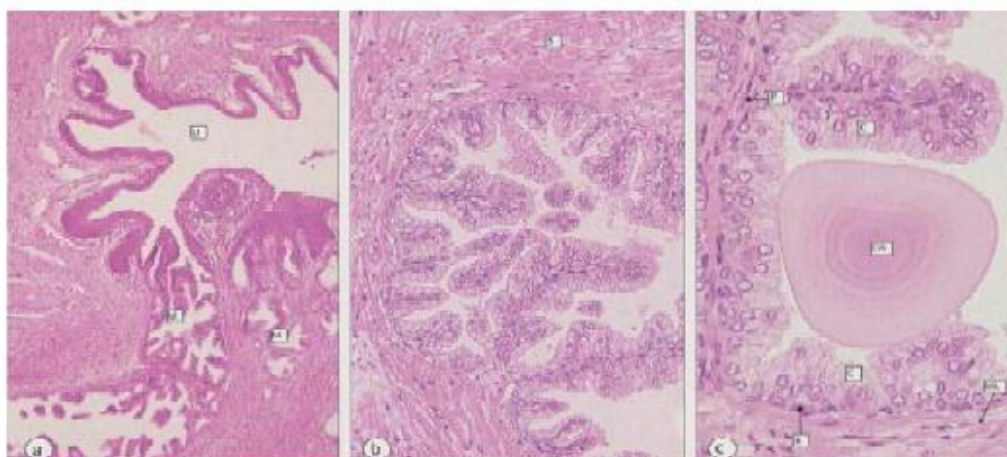


Figure 8: Histologie de la prostate montrant les corps de Robin

III- Organogénèse de la prostate:

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

La prostate est bien différenciée au 4ème mois de la vie embryonnaire et englobe l'urètre et les canaux éjaculateurs [7].

La croissance et le développement prostatique sont sous la dépendance des androgènes dont la plus importante est la testostérone. Sa forme active étant la dihydrotestostérone, elle nécessite la présence de la 5-alpha réductase, hormone sécrétée par la prostate pour sa transformation.

L'activité sécrétoire de la prostate se met en place dès la 13ème -15ème semaine de développement.

CANCER DE LA PROSTATE

I- Epidémiologie :

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme avec 56 800 nouveaux cas estimés en 2012, devant celui du cancer du poumon ou du cancer colorectal. C'est la troisième cause de décès par cancer chez l'homme avec 8900 décès par an. Le taux de mortalité standardisé au niveau mondial en 2012 est de 10,2 pour 100 000 hommes.

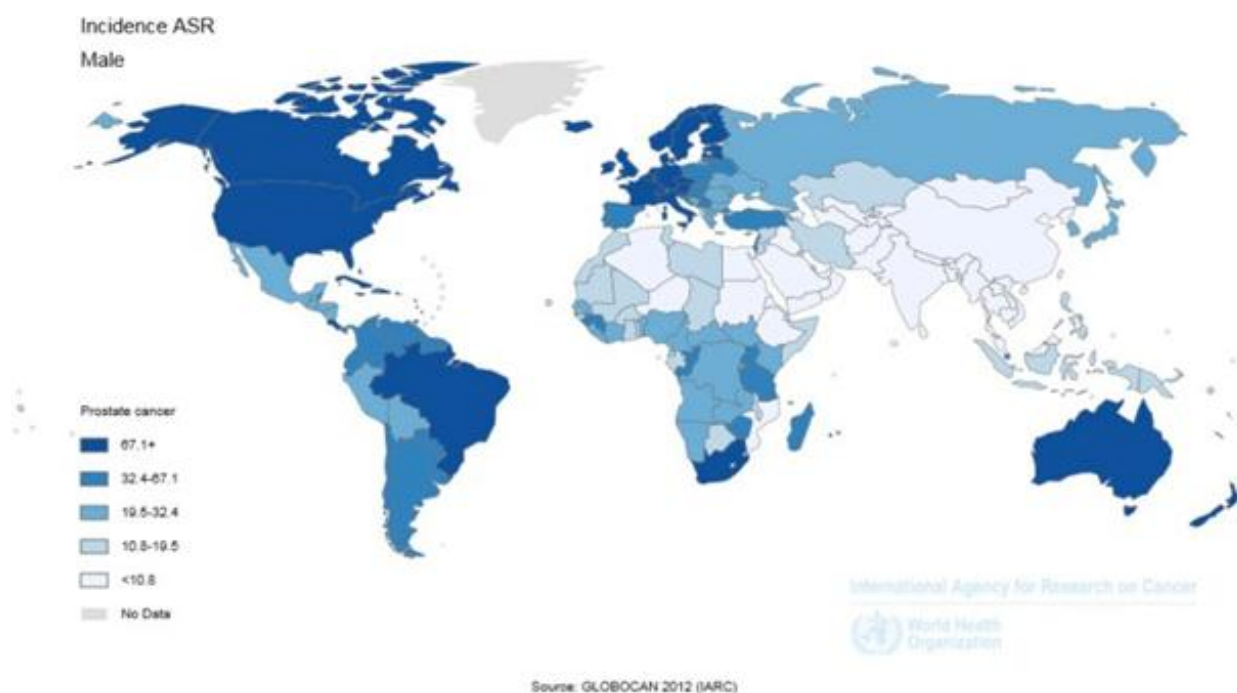


Figure 9: Incidence du cancer de la prostate dans le monde en 2012 d'après le GLOBOCAN [8]

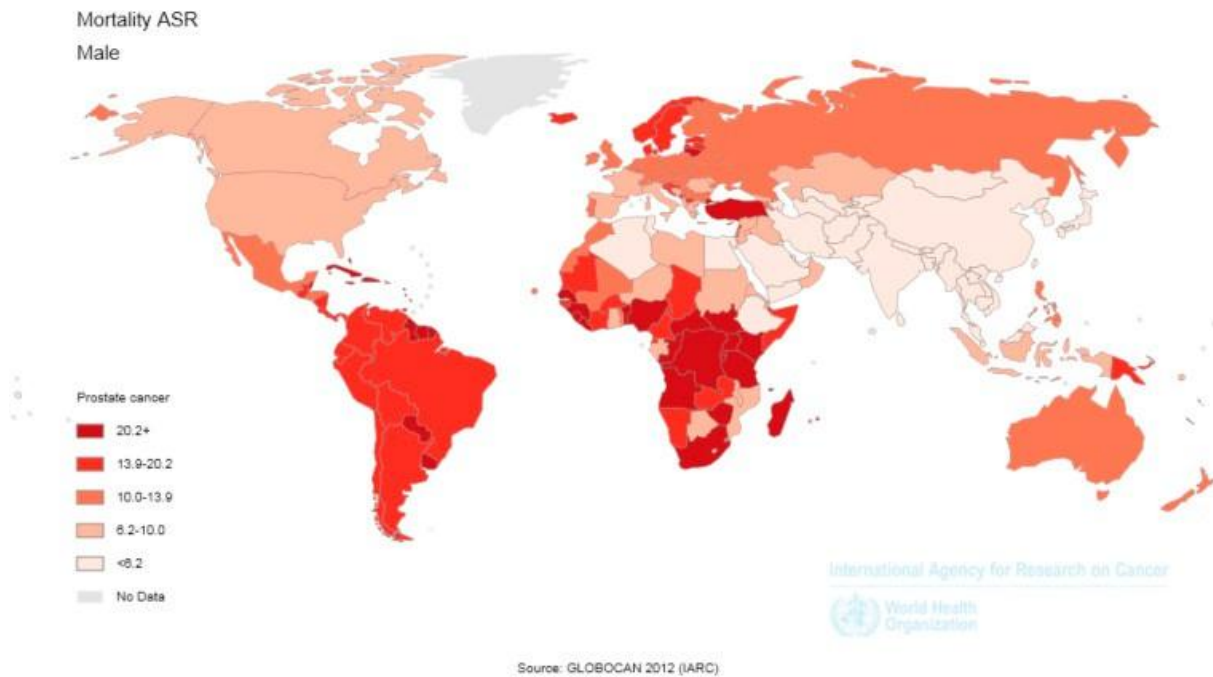


Figure 10: Mortalité due au cancer de la prostate dans le monde en 2012 d'après GLOBOCAN [8]

A- Incidence:

1 - Variations ethniques et géographiques:

Les données issues des registres mondiaux montrent qu'il existe une très grande variation d'incidence selon les pays et des disparités sont observées aussi selon l'origine ethnique.

D'après le Globocan 2012, l'Australie/Nouvelle Zélande et l'Amérique du Nord ont les taux d'incidence les plus élevés avec des taux standardisés selon l'âge pour 100 000 respectivement de 111.6 et 97.2. Ils sont aussi élevés dans les pays du Nord, de l'Ouest et du Centre de l'Europe [8].

Cela est la conséquence d'un usage très répandu du diagnostic individuel précoce combinant le dosage du PSA et la biopsie prostatique dans les pays les plus développés.

Toutefois, certaines zones géographiques moins développées tel que les Caraïbes, le sud et l'extrémité Sud de l'Afrique ont des taux d'incidence relativement élevés [8].

L'incidence la plus basse est observée en Chine, au Japon et en Inde.

En France, l'incidence est de plus de 53000 nouveaux cas estimés en 2012 (source INCa 2015), son incidence est en forte augmentation (+8,5% par an entre 2000 et 2008) (Belot et al., 2008), le vieillissement de la population et la mise en place progressive du dépistage par dosage du PSA sont les principaux facteurs de l'augmentation de l'incidence avec des cancers détectés de plus en plus précocement.

Dans les Antilles, l'incidence et la mortalité du cancer de la prostate sont plus élevées que dans les autres régions françaises. Cela peut s'expliquer en partie par des différences dans les modalités de recueil des données et d'estimation ainsi que des facteurs génétiques, socioéconomiques et environnementaux qui rentrent en compte [8].

Au Maroc, selon le registre de la région du grand Casablanca (RCRC), reconnu comme référence à l'échelle nationale. L'incidence a été en nette augmentation sur les 3 années enregistrées pour atteindre 15.6/100000 habitant en 2007 avec 548 nouveaux cas entre 2005 et 2007.

Le registre des cancers de Rabat édition 2012 [9], a enregistré une incidence arrivant à 22.9/100000 habitant, avec 192 nouveau cas entre 2006 et 2008.

À Fès, on ne dispose pas d'un registre, mais d'un travail réalisé à l'échelle du CHU par des anatomopathologistes. Ce travail a enregistré l'ensemble des cancers diagnostiqués et traités au sein du CHU et au sein des hôpitaux régionaux entre 2004 et 2010 [10].

Durant cette période, 205 patients sont enregistrés représentant 3.7% de l'ensemble des cancers. Toutefois, 53% de ces patients sont enregistrés entre 2009 et 2010, ceci est lié à l'inauguration du CHU Hassan II et à l'introduction des techniques des biopsies écho-guidées et la notion de dépistage. Par conséquent, il représente 8.5% des cancers masculins enregistrés entre 2009 et 2010 et occupe le troisième rang après les cancers colorectaux et les tumeurs urothéliales.

2- Variations avec l'âge:

Le cancer de la prostate est rare avant 50 ans (< 0,1 % des cas) mais son incidence croît fortement ensuite et, plus de 75 % des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans (figure 11) [11, 12].

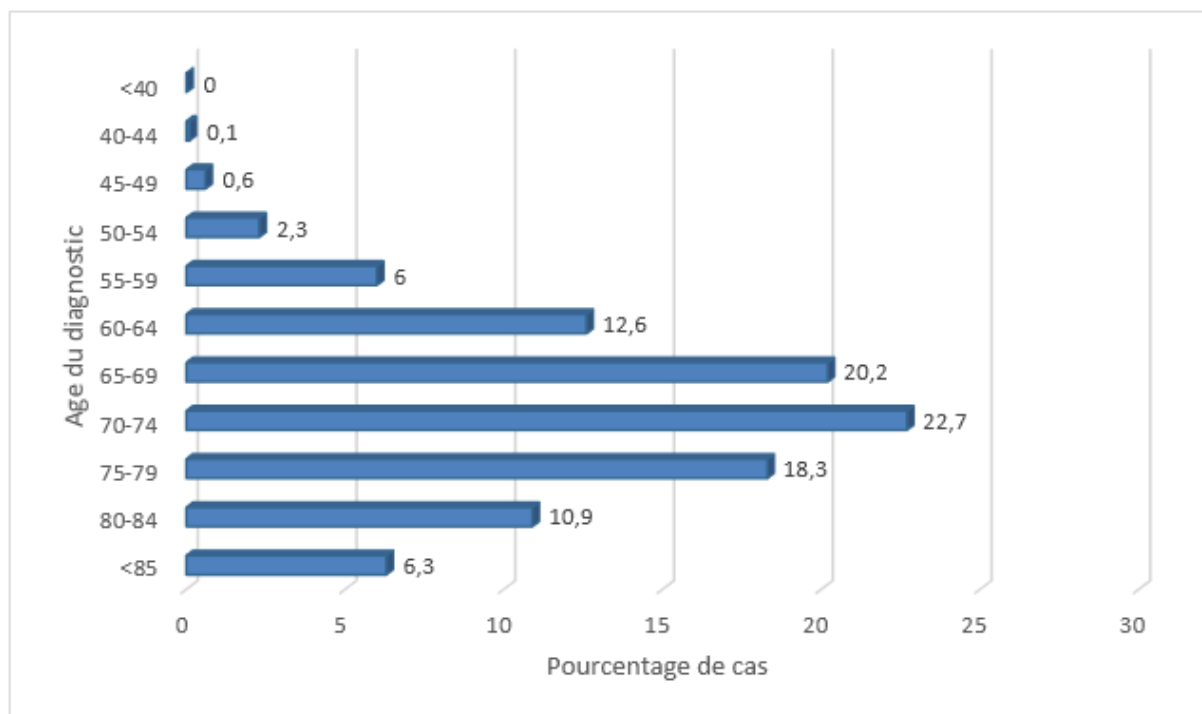


Figure 11: Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge (données SEER [Surveillance, Epidémiologie and End Results Program] et NCI [National Cancer Institute]).

Les statistiques nord-américaines rapportent une incidence annuelle de 21/100 000 hommes avant 65 ans, passant à 819 pour 100 000 hommes au-delà de 65 ans et la probabilité d’être atteint d’un cancer de la prostate croît avec l’âge, passant de 1/10 000 hommes à moins de 39 ans à 1/103 entre 40 et 59 ans et 1/8 hommes de 60 à 79 ans [13].

Le cancer de la prostate est par conséquent un problème de santé publique important dans les pays développés où l’espérance de vie est la plus longue, il représente 15 % des cancers chez l’homme dans ces pays contre 4 % dans les pays en voie de développement où le nombre d’hommes âgés est moindre [11].

Au Maroc, la moyenne d’âge des malades atteints du cancer de la prostate été de 70,4 ans (figure 12). La tranche d’âge la plus touchée est celle de 75 ans et plus.

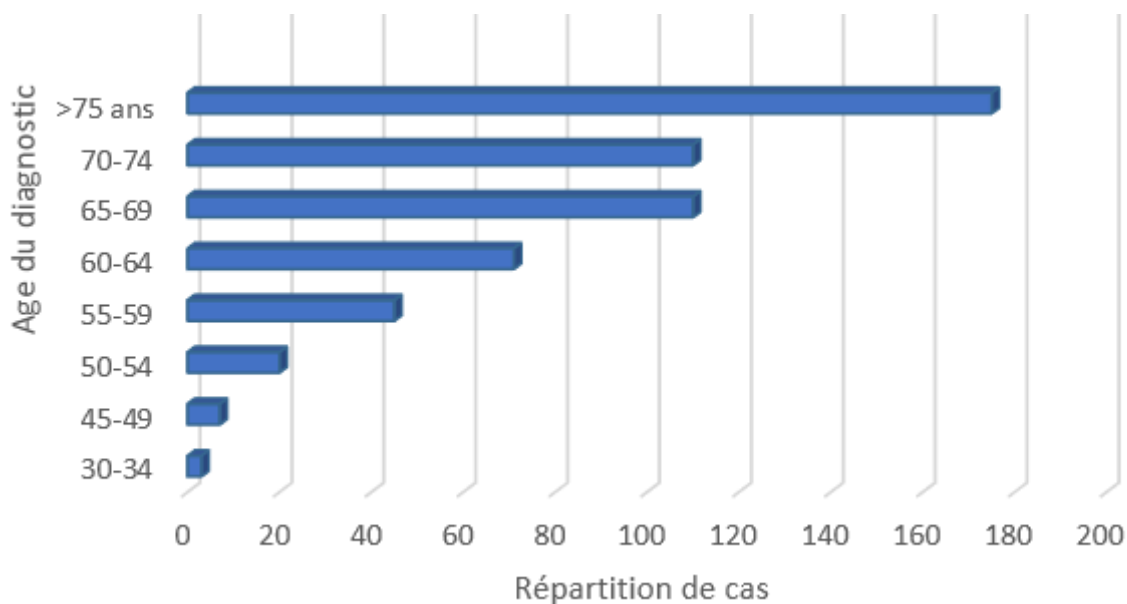


Figure 12: Répartition des cas de cancer de la prostate en fonction de l'âge (RCRC 2005–2007)

B- Mortalité:

La mortalité induite par le cancer de la prostate est relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence. Cela peut être expliqué par le fait que le recours au dosage du PSA a plus d'influence sur l'incidence que sur la mortalité.

Elle varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence [14].

La mortalité est plus forte dans les régions du Sud notamment dans les Caraïbes et l'Afrique sub-saharienne. Elle est faible en Asie et intermédiaire en Amérique et en Océanie [8].

Aux États-Unis, 3 % des hommes vivants aujourd'hui pourraient mourir du cancer de la prostate. En France, la mortalité était estimée à 10 104 cas en 2000.

Avec 8 950 décès en 2009, le cancer de la prostate est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon.

Le taux de mortalité augmente régulièrement avec l'âge et l'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans (figure 13).

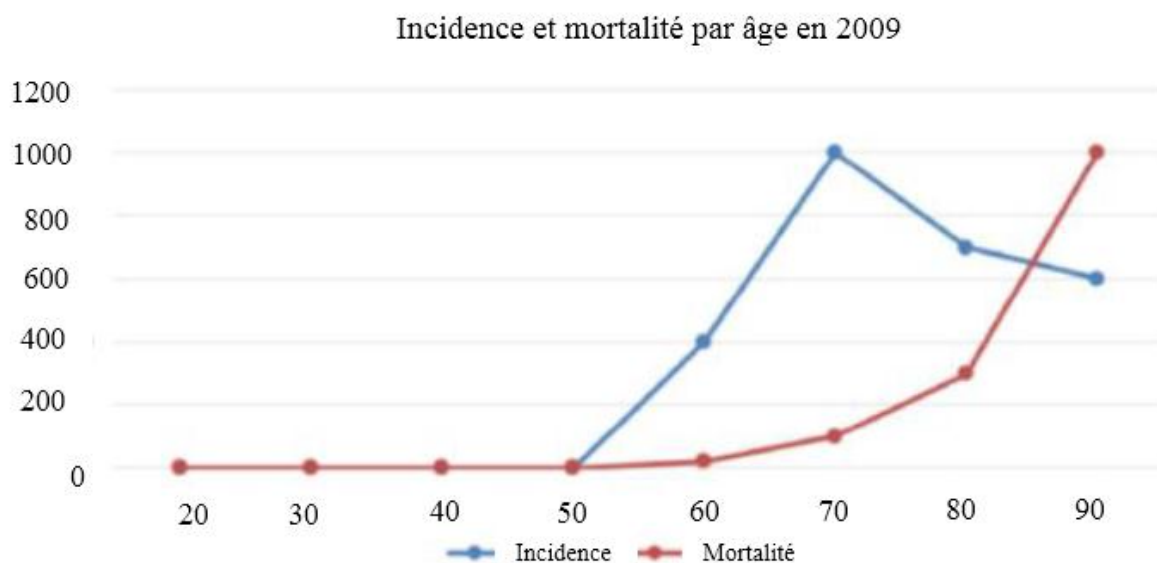


Figure 13: Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009

II-Histoire de la maladie:

Le cancer correspond à la multiplication anarchique de certaines cellules normales de l'organisme, qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication. Le mécanisme de déclenchement de cette cascade de proliférations tumorale étant encore aujourd'hui méconnu. La majorité des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes (90%) et correspondent à la multiplication anarchique des cellules du revêtement (épithélium) des glandes de la prostate.

L'adénocarcinome de prostate ne provient pas de la dégénérescence de l'hyperplasie bénigne de la prostate. Le cancer de la prostate se présente le plus souvent de manière multifocale. Environ 70 % des tumeurs se développent dans la zone périphérique, 20 % dans la zone de transition et 10 % dans la zone centrale, certaines pouvant envahir plusieurs zones. Le site de départ du cancer conditionne la distribution de celui-ci au sein et à l'extérieur de la glande [Puech 06]. Il représente donc une donnée importante pour le diagnostic et le choix de la modalité de thérapie.

L'histoire naturelle de l'adénocarcinome est longue. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un cancer à évolution très lente. de l'ordre de 10 à 15 ans, et ces tumeurs restent longtemps très localisées sans rupture de la capsule prostatique (AFU 2007).

Cependant, certaines formes plus agressives évoluent et s'étendent plus rapidement envahissant les structures voisines et atteignant les structures à distance via la circulation sanguine et lymphatique.

Les localisations à distance appelées métastases se font préférentiellement au niveau ganglionnaire puis osseux et plus tardivement au niveau hépatique et pulmonaire.

Ces cellules cancéreuses à distance gardent des propriétés identiques à celles des cellules prostatiques d'origine comme la sécrétion de PSA. Elles sont à l'origine des complications mortelles de la maladie en perturbant l'organisation et la physiologie des organes ou structures qu'elles colonisent [15].

Le cancer de la prostate évolue selon trois phases différentes :

A- La phase de cancer occulte

Une première phase, appelée cancer occulte ou latent, où les foyers cancéreux ne sont pas perceptibles par l'examen de la prostate au toucher rectal ou en imagerie (échographie ou IRM) et n'entraînent pas d'élévation significative du taux sanguin du PSA. A cette phase, le cancer est microscopique. Il n'est pas détectable par les outils actuels du dépistage. Toutefois, certains de ces cancers sont découverts fortuitement lorsque du tissu prostatique est enlevé lors du traitement des troubles mictionnels (difficultés pour uriner) entraînés par une hypertrophie bénigne de la prostate (adénome de la prostate) [16].

B- La phase de cancer localisé

Une deuxième phase, appelée cancer localisé, est caractérisée par un cancer confiné à la prostate, détectable à un stade précoce par des biopsies prostatiques réalisées soit parce que le taux sanguin du PSA est anormalement élevé (habituellement $> 4\text{ng/ml}$), soit parce que le toucher rectal révèle une induration nodulaire de la prostate. Le cancer, de part sa situation a priori exclusivement intraprostatique, peut être guéri définitivement par un traitement radical [16].

C- La phase de cancer avancé

La troisième phase correspond à un cancer avancé localement ou à distance (avec métastases) (Stade IV). Le diagnostic, confirmé par les biopsies prostatiques, est généralement facilement évoqué devant des signes cliniques urinaires (difficultés pour uriner, urines sanglantes...) ou les conséquences des métastases (douleurs osseuses...). La prostate est indurée avec une déformation de ses contours. Le taux sanguin du PSA est plus élevé qu'en cas de tumeur localisée. A partir de cette phase, le cancer ne peut plus être guéri définitivement. Une rémission plus au moins longue de la maladie peut être cependant obtenue, en particulier, par un traitement hormonal [16].

III-Facteurs de risque:

L'identification de facteurs de risque du cancer de la prostate, mais surtout de facteurs protecteurs contre son initiation, sa promotion et sa progression est un enjeu majeur de la recherche et de la lutte contre ce cancer.

Les facteurs de risques actuellement établis avec certitudes sont l'âge, l'hérédité (les antécédents familiaux du cancer de la prostate ou du sein) et l'origine ethnique (population de souche africaine comme les Afro-Américains ou les populations des Caraïbes). Cité de façon moins fréquente dans les rapports scientifiques, la taille atteinte à l'âge adulte semble être lui aussi un facteur de risque de cancer de la prostate mais qualifié de probable contrairement aux trois précédents.

D'autres facteurs de risque ont été rapportés, principalement liés à l'environnement mais dont l'influence sur la survenue du cancer de la prostate reste encore imprécise.

A- L'âge:

L'âge constitue le principal facteur de risque de cancer de la prostate, en effet, il est exceptionnel avant l'âge de 45 ans, puis sa fréquence augmente régulièrement avec l'âge. Un diagnostic de cancer de la prostate sur cinq est posé entre 70 et 74 ans [17].

Il a été démontré par l'étude et l'analyse de spécimens prostatiques obtenus lors d'autopsies que ce cancer est souvent présent mais non diagnostiqué chez une grande proportion d'hommes de plus de 60 ans (50 %) [Zlotta *et al.*, 2013], ce qui en dégage la notion d'indolence, plus que pour tous les autres cancer.

B – L'origine ethnique :

Les hommes noirs originaires d'Afrique sub-saharienne ont un risque plus élevé de développer un cancer de la prostate que les caucasiens alors que les asiatiques ont le risque le plus faible, chez les afro-américains, les CaP se développent à un âge plus jeune et sont plus agressifs. En France, le taux d'incidence le plus fort est observé chez les hommes d'origine africaine ou antillaise [18]

C- Facteurs familiaux et hérédité:

Dès les années 1950, les travaux de Morganti avaient relevé l'existence d'agrégation familiale pour le cancer de la prostate. Ultérieurement, des études cas-témoins et des analyses de ségrégation ont évalué la part des facteurs génétiques et le mode de transmission des formes héréditaires de la maladie. Des formes dites « familiales », comportant au moins deux cas de cancer de la prostate dans la famille sont recensées dans 20 % des cas environ (13-26 %). Parmi ces formes familiales, certaines sont liées au hasard du fait de la fréquence de l'affection, ou encore à

l'exposition des membres de la famille à un carcinogène commun, alors que d'autres sont véritablement des formes héréditaires susceptibles d'être transmises au cours des générations successives. Ces dernières ne représenteraient globalement que 3,6 % des cancers de la prostate. L'appartenance à une famille où il existe un ou plusieurs cas de cancers de la prostate confère un risque relatif aux apparentés du premier degré (père, fils, frère) variant de 1,6 à 11 selon le nombre d'apparentés atteints, les liens familiaux (1er degré ou non) et l'âge au diagnostic de l'apparenté porteur du cancer. Ainsi, le risque relatif (RR) de développer un cancer prostatique est estimé à 2 pour les hommes dont un apparenté au 1er degré est porteur d'un cancer de même nature. Il est de 1,7 pour les hommes ayant un apparenté au 2e degré porteur d'un cancer prostatique et de 8,8 lorsqu'il existe simultanément un apparenté au 1er et au 2e degré. Par ailleurs, le risque pour un individu est d'autant plus élevé que le cancer est survenu à un jeune âge chez l'apparenté atteint. Ainsi, le frère ou le père d'un sujet atteint d'un cancer prostatique diagnostiqué avant 50 ans, et dont un parent du 1er degré est également atteint, a un risque 7 fois plus élevé que le frère ou le père d'un sujet sans antécédent familial et dont le cancer a été diagnostiqué à 70 ans. Le RR de CaP est estimé à 4, 2,7 ou 0,8 si un parent du 1er degré est atteint d'un cancer de prostate respectivement avant 65 ans, entre 65 et 74 ans ou après 74 ans.

Critères de reconnaissance des formes héréditaires:

Au sein des formes familiales, la reconnaissance d'une forme héréditaire est établie sur des critères stricts (trois cas chez des apparentés du 1er ou du 2e degré ou deux cas diagnostiqués avant l'âge de 55 ans). La transmission héréditaire peut se faire non seulement sur un mode autosomique dominant (transmission par le père atteint ou la mère) mais aussi sur un mode lié au sexe (la transmission se fait alors par les mères, atteint les fils, mais ceux-ci ne transmettront pas la

prédisposition à leurs propres fils). Il faut donc étendre les critères de reconnaissance des formes héréditaires aux familles d'au moins trois cas (ou deux cas avant 55 ans) chez des apparentés du 2e degré sur la branche familiale des mères et des filles des hommes atteints. Cette transmission, liée au sexe, est probablement sous estimée car la maladie ignore régulièrement une génération [19] (Figure 14).

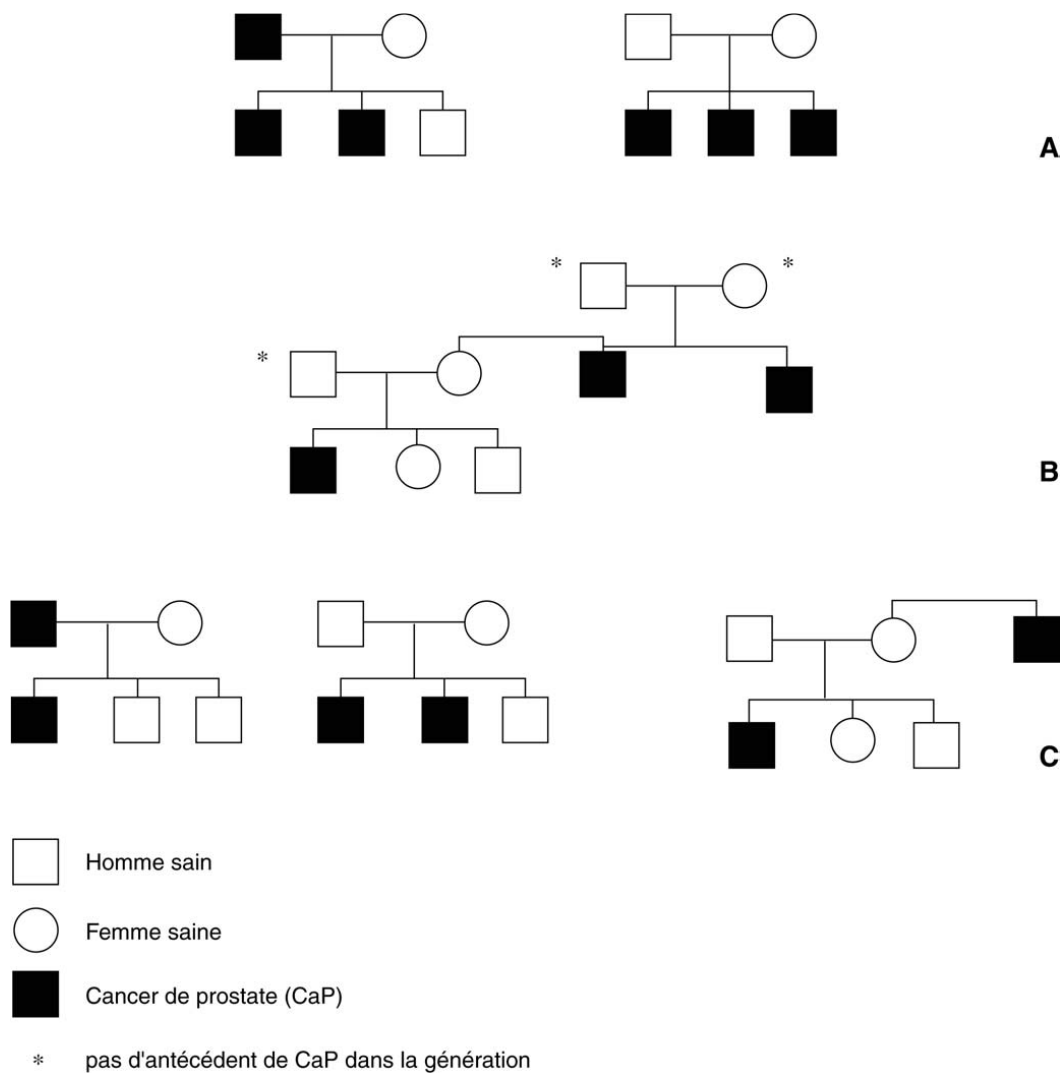


Figure 14 : Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancers de la prostate (d'après Cussenot). A. Au moins trois parents du 1er degré atteints. B. Au moins trois cas en tenant compte de la transmission liée à l'X. C. Deux parents du 1er degré, diagnostic avant 55 ans [19].

D- Taille à l'âge adulte:

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

E- Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance:

Les facteurs hormonaux ont été logiquement suspectés compte tenu des interactions étroites entre les androgènes d'une part et la prostate normale ou le cancer de la prostate d'autre part. Certains facteurs de risque ne sont en fait que la traduction de ces facteurs hormonaux. Le cancer de la prostate a la particularité d'être hormonodépendant.

1-Androgènes

Le rôle des androgènes dans le développement de la prostate normale et dans la progression des cancers de la prostate est largement établi depuis les travaux de Huggins dans les années 1940. Il est à la base du traitement hormonal du cancer de la prostate. Quelques études épidémiologiques ont rapporté des résultats contradictoires sur l'association entre taux d'androgènes circulants et risque de cancer de la prostate. Une méta-analyse concluant finalement qu'un taux de testostérone élevé expose à un risque supérieur à la normale [21].

2- Vitamine D

Contrairement aux androgènes, la vitamine D a un rôle inhibiteur de la prolifération tumorale prostatique. Des études épidémiologiques ont suggéré que des taux élevés de vitamine D étaient associés à un risque plus faible de cancer de la prostate, ce qui concorde avec l'existence d'une incidence plus élevée de l'affection

dans les pays à faible ensoleillement [22]. Les radiations UV pourraient ainsi avoir un rôle protecteur par le biais du métabolisme de la vitamine D.

F- Facteurs environnementaux, alimentaires et autres:

Le cancer de la prostate répond au concept de maladie multifactorielle survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, sous l'influence de facteurs environnementaux. Parmi ces facteurs, le chlordécone a été récemment identifié.

Il s'agit d'un pesticide organochloré ayant des propriétés hormonales de type oestrogénique. Une étude cas-témoins menée en Guadeloupe sur 709 patients a montré, après ajustement aux autres facteurs de risque connus, un risque augmenté de cancer de la prostate chez les sujets ayant des concentrations sanguines en chlordécone élevée [23].

1- Aliments à risque

La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température. L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras polyinsaturés (acide alpha linoléique) [24].

2-Aliments protecteurs

Certains aliments ont été promus au rang de facteurs protecteurs, voire de véritables alicaments pour la prévention du cancer de la prostate, car leur consommation est corrélée à une diminution du risque de cancer de la prostate [25].

a-Polyphénols du thé vert

Le thé vert a des propriétés anti-oxydantes par le biais de polyphénols (*epigallocatechin-3-gallate* - EGCG) et leur action antiproliférative est double :

propriétés proapoptotiques démontrées expérimentalement et inhibition de l'ornithine décarboxylase, enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate [26]. Le thé vert ainsi que le difluorométhylornithine (DFMO), inhibiteur de

l'ornithine décarboxylase sont de bons candidats potentiels pour des essais cliniques de prévention.

b- Phyto-estrogènes

Les aliments à base de soja contiennent des isoflavones qui ont une faible activité oestrogénique. La génistéine est l'isoflavone prédominant et possède des propriétés inhibitrices des récepteurs de la tyrosine kinase (*epidermal growth factor receptor* [EGFR]) impliqués dans la carcinogenèse prostatique. Son action anticancéreuse a été montrée expérimentalement chez l'animal mais des études de prévention utilisant les dérivés du soja sont nécessaires afin de confirmer ou non les premières études encourageantes [27].

c-Lycopène

Présent en grande quantité dans les tomates, ce caroténoïde antioxydant aurait un rôle protecteur. La cuisson augmente la biodisponibilité du lycopène de la tomate conduisant à l'effet protecteur. La réduction du risque de cancer de la prostate varie de 21 à 36 % selon les études [28,29].

d-Sélénium

Ce microélément d'origine minérale est un composant de la glutathion peroxydase antioxydante. Depuis les observations qui avaient montré une moindre mortalité dans les pays à sol riche en sélénium, des études prospectives ont confirmé son rôle protecteur. Une prévention aux doses étudiées (200 µg/j) est envisageable avec une faible toxicité digestive. Des études prospectives sont en cours, en particulier chez les hommes à risque élevé de cancer [30].

e-Vitamine E

La vitamine E, ou alpha tocophérol, a un rôle antioxydant contre les radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires. Son rôle protecteur par un mécanisme

proapoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études [31,32].

G- Autres facteurs:

L'exposition aux UV aurait un rôle protecteur par le biais de la vitamine D. Il n'a pas été montré d'incidence supérieure du cancer de la prostate chez les fumeurs mais en revanche, la mortalité par cancer de la prostate serait plus élevée. La consommation d'alcool n'est pas un facteur de risque, ni divers toxiques professionnels comme les pesticides. Enfin, ni la vasectomie ni l'activité sexuelle ne semblent avoir de rôle déterminant [19].

IV- Dépistage – diagnostic individuel précoce

Le dépistage du CaP consiste à rechercher la maladie de façon systématique dans une population asymptomatique. Son évaluation se fonde sur l'analyse de l'état de santé de l'ensemble de cette population avec pour objectif la réduction de la mortalité spécifique et le maintien ou, mieux encore, l'amélioration de la qualité de vie de la population dépistée, éventuellement ajustée selon les coûts de la démarche.

La détection précoce du CaP consiste à rechercher la maladie chez un patient asymptomatique considéré individuellement. Son évaluation se fonde sur l'analyse de l'état de santé de cet individu avec un objectif spécifique à chaque individu. Il s'agit d'une pratique médicale réalisant la synthèse de données scientifiques et des objectifs de santé propres à ce patient, issue d'un colloque singulier entre un médecin et ce patient.

Parmi les nombreuses études menées en vue d'estimer l'impact du dépistage par dosage de PSA sur la mortalité par cancer de la prostate, les deux essais contrôlés randomisés récents les plus pertinents, l'un américain (PLCO : Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian cancer trial) et l'autre européen (ERSPC : European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)

Il n'a pas été observé, en « intention de dépister » de réduction de la mortalité spécifique par cancer de la prostate pour l'étude PLCO à l'opposé de l'étude européenne ERSPC.

tandis que la fréquence des effets délétères liés à la procédure de confirmation diagnostique s'élevait pour les tests positifs dans les deux études [33].

Compte tenu des modalités d'analyse et de la grande liberté laissée aux différents pays sur des aspects importants du protocole, les résultats de ces deux études amènent à être réservés sur leur portée réelle quant à la mise en place d'un programme de dépistage du cancer de la prostate par dosage de PSA.

Cependant, la majorité des recommandations publiées au niveau international considèrent qu'en l'état actuel des connaissances, la mise en place d'un programme de dépistage à grande échelle du cancer de la prostate par dosage du PSA (et/ou toucher rectal) n'est pas recommandé.

Toutes les recommandations et évaluations s'accordent néanmoins, de façon très consensuelle, sur la nécessité qu'une information adaptée préalable soit délivrée par le médecin aux hommes souhaitant un dosage du PSA, afin de les éclairer sur les avantages et inconvénients de la détection précoce en matière de démarche diagnostique et de traitement.

Recommandations de l'Association française d'urologie (2013) pour le dépistage individuel du cancer de la prostate

- Pas de dépistage de masse systématique du cancer de la prostate.
- Dépistage individuel (diagnostic précoce) après information objective (bénéfices et incertitudes de la détection précoce, la pertinence de réaliser une biopsie, le risque de surdiagnostic, les différentes options de la prise en charge dont la SA) pour ne pas laisser méconnaître et laisser évoluer un éventuel cancer agressif de la prostate.
- Le dépistage individuel repose sur le toucher rectal et sur le dosage du PSA.
- Le dépistage individuel pourrait être recommandé à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de développer un cancer de la prostate : les patients afro-antillais et les patients ayant au moins deux cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans.
- Le dépistage individuel peut sinon être recommandé chez les hommes âgés de 50 ans à 75 ans, si l'espérance de vie est > 10 ans.
- Le dépistage individuel n'est pas recommandé chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée inférieure à 10 ans en raison d'un âge avancé ou de comorbidités sévères.
- Si le PSA est > 4 ng/ml ou le TR est suspect une consultation urologique est recommandée pour avis, en vue de l'indication d'une biopsie prostatique écho guidée (12 prélèvements)

Le contrôle de la valeur du PSA autour de 50 ans reste un élément prédictif du risque de survenue d'un cancer de la prostate au cours de la vie. Les modalités de suivi et l'intervalle entre les dosages sont en fonction de la valeur initiale du PSA et de la cinétique d'évolution (Tableau 1)

Tableau 1 : Valeur du PSA et risque de survenue du cancer de la prostate [34].

Âge	Valeur du PSA total (ng/ml)	Risque de survenue de cancer de la prostate
<50 ans	PSA < 0.5	< 7.5 %
	0.5 < PSA < 1	×2.5
	2 < PSA < 3	× 19
50 ans	PSA < 1.5	Pas d'augmentation
	PSA > 1.5	× 5
60 ans	PSA < 1	< 2% (et diminution du risque de décès par cancer de la prostate)

L'Association européenne d'urologie (EAU) propose dans ses dernières recommandations :

- De faire un premier dosage à 40-45 ans. Une valeur de PSA \geq 1ng/ml à 45 ans et une valeur de PSA \geq 2ng/ml à 60 ans sont associées à une augmentation significative du risque de mortalité spécifique et du risque de diagnostic de cancer de la prostate avancé ou métastatique même 25 ans après ce premier dosage. Il a été démontré que les hommes avec une valeur de PSA \geq 2ng/ml à 60 ans avaient 26 fois plus de risque de mourir d'un cancer de la prostate ;
- D'adapter la fréquence de ce dosage en fonction de cette valeur initiale, avec un intervalle de 2 à 4 ans pour les hommes avec un PSA \geq 1ng/ml à 45-59 ans et de 8 ans pour ceux avec un PSA < 1ng/ml [34].

En utilisant cette approche, il serait possible de réduire les inconvénients du dépistage en ciblant une population plus restreinte d'hommes à haut risque d'avoir un cancer de la prostate. Si des intervalles de dosage plus courts sont préférables pour éviter de passer à côté d'un cancer agressif, des intervalles plus longs pourraient être préférables pour réduire le risque de surdiagnostic et les coûts du dépistage [34].

V- Démarche diagnostique :

A- Diagnostic clinique :

1- Circonstances de découverte:

Le cancer de la prostate est en général cliniquement asymptomatique

Il est le plus souvent découvert devant:

- Une élévation de la valeur du PSA sérique total et/ou une anomalie de la consistance de la prostate détectée au toucher rectal
- Un examen anatomopathologique du tissu prélevé lors du traitement chirurgical d'un obstacle prostatique (adénome).

Plus rarement, il peut être découvert au décours d'une infection de l'appareil urinaire, d'une hématurie, d'une rétention aigue ou chronique d'urine, de lombalgies ou de douleurs osseuses.

2- Signes fonctionnels:

Dans la plupart des cas, le cancer de la prostate est une tumeur qui évolue lentement. Pendant de nombreuses années, il entraîne peu ou pas de manifestations cliniques.

La présence de certains symptômes doit faire évoquer un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique :

- des troubles urinaires irritatifs ou obstructifs, signe d'un envahissement trigonal par le cancer de la prostate;
- une hématurie;
- une altération de l'état général;
- des douleurs osseuses, révélatrices de métastases osseuses;
- des signes neurologiques (paresthésie, déficit musculaire des jambes, un syndrome de la queue-de-cheval) faisant évoquer une compression médullaire par des métastases rachidiennes;

- une impuissance sexuelle (dysfonction érectile);
- des douleurs et/ou le dysfonctionnement ou la défaillance d'autres organes liés à la présence de métastases.

3- Le toucher rectal

L'examen clinique fondamental est le toucher rectal, il peut être réalisé systématiquement dans le cadre du dépistage ou bien lors du bilan d'une affection de voisinage (affection digestive, hernie inguinale) et/ou le plus souvent devant une élévation du PSA, plus rarement, à l'occasion de signes locaux urinaires (pollakiurie, dysurie), sexuels (impuissance), devant une hémospemie ou une hématurie, ou lors d'un bilan de métastases osseuses.

Il consiste à palper la face postérieure de la prostate avec le doigt à travers la paroi antérieure du rectum et permet ainsi de déceler des modifications du volume, de la forme et de la consistance. Ces modifications sont caractéristiques d'une anomalie de la prostate.

C'est un geste simple et indolore, réalisé après miction en position debout ou allongée, en absence de toute infection urinaires ou prostatiques récentes.

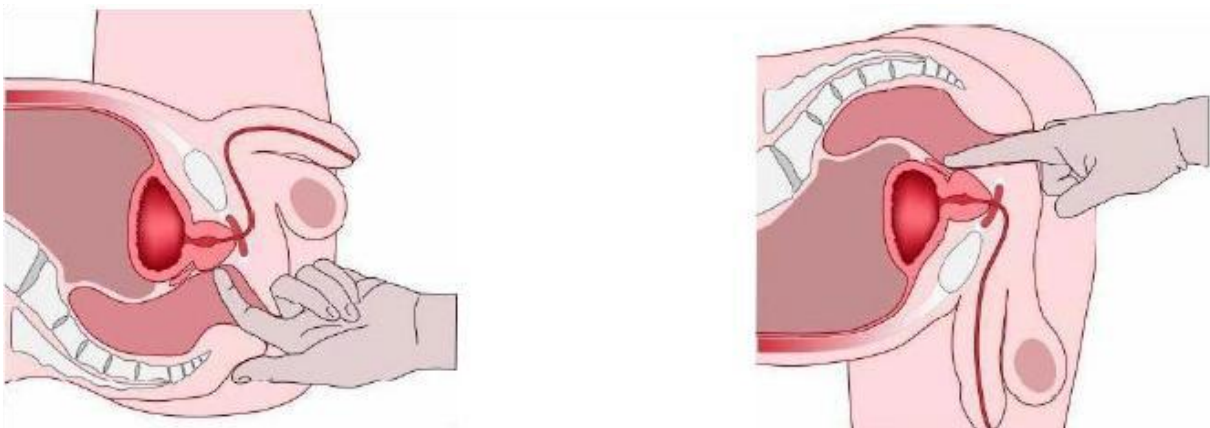


Figure 15: Le toucher rectal en position debout et couchée

Une prostate normale est souple, le signe le plus spécifique du CaP est une induration de la partie périphérique de la glande. Cette induration peut être nodulaire, localisée à un endroit ou étendue à un lobe ou à la totalité de la glande palpable, limitée à la prostate ou la débordant. Une consistance hétérogène ou une asymétrie sont des signes beaucoup moins spécifiques, qui peuvent aussi bien traduire un simple adénome, notamment lorsque la prostate est de grande taille.

Le TR était le seul outil de dépistage avant l'ère du PSA et ses limites ont été démontrées. En effet, le toucher rectal est un examen peu reproductible, opérateur dépendant qui sous-estime la lésion chez environ 50 % des patients Il a surtout un intérêt dans les tumeurs palpables cT2 et les stades cliniques localement avancés (cT3-4) [35], mais celles du stade T1 ne sont pas palpables. En revanche, la sensibilité et la spécificité du PSA sont estimées faible avec seulement 75 % des cancers entraînant une valeur de PSA élevée et dont 25 % uniquement sont associées à une biopsie positive. l'association de ces deux examens es donc importante pour renforcer le diagnostic.

Tableau 2: Probabilité d'un cancer prostatique selon PSA et TR

<i>PSA ng/ml</i>	<i>0-3</i>	<i>3-4</i>	<i>4.1-10</i>	<i>> 10</i>
<i>TR -</i>	<i>1%</i>	<i>20%</i>	<i>35%</i>	<i>60%</i>
<i>TR +</i>	<i>7.5%</i>	<i>25%</i>	<i>45%</i>	<i>75%</i>

* Le TR est recommandé préalablement à la prescription du dosage du PSA total, un toucher rectal suspect est associé à un risque plus élevé de tumeur indifférenciée, et est une indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA [33].

4- Examen physique :

L'examen clinique est le plus souvent pauvre en dehors du TR. Il s'attachera à rechercher d'autres signes évocateurs du cancer de la prostate ou d'une complication :

- Gros rein ;
- Globe vésical ;
- Foie métastatique ;
- Œdème d'un des membres inférieurs (compression veineuse par des adénopathies métastatiques);
- Déficit neurologique.

B- Diagnostique biologique:

1- PSA

Le PSA est une protéine sécrétée par les cellules épithéliales de la prostate comme par les cellules du cancer de la prostate. Elle est donc spécifique du tissu prostatique et non du cancer de la prostate. Un taux sanguin élevé est un marqueur sérique d'anomalies de la glande prostatique, bénignes ou malignes.

Le PSA est excrété dans la circulation sanguine, les urines et le liquide séminal.

Sa concentration dans le liquide séminal est environ 10^6 fois plus importante que dans le sérum. C'est une protéase dont le rôle physiologique est le clivage d'une protéine impliquée dans la liquéfaction du liquide séminal et facilitant ainsi la migration des spermatozoïdes. L'expression du PSA est régulée par les androgènes.

Découverte en 1960 et utilisée en oncologie prostatique depuis 1987, le PSA est le marqueur tumoral de référence utilisé dans toutes les étapes de la prise en

charge du cancer de prostate : dépistage, diagnostic, suivi post-traitement, diagnostic de récurrence (AFU).

a- Les différents types de PSA

Dans le sang, le PSA circule sous une forme libre (IPSA) (10 à 40 % du PSA total), forme prépondérante dans l'hypertrophie bénigne de la prostate ou complexé à des inhibiteurs de protéases, essentiellement à l'inhibiteur de sérine protéase ACT ou alpha-1 antichymotrypsine (PSA-ACT)(60 à 90 % du tPSA, forme prépondérante dans le cancer de la prostate) et l'alpha2-macroglobuline (PSA-AMG), Le dosage du PSA total est la somme du PSA libre et du PSA-ACT, les sites antigéniques du PSA-AMG étant masqués [36].

b- Dosage du PSA:

Le dosage se fait sur une prise de sang, il n'est pas nécessaire d'être à jeun. Il est important que le dosage soit pratiqué par la même méthode et dans le même laboratoire afin d'obtenir des résultats comparables dans le temps. Le dosage du PSA dans le cadre du dépistage du cancer de prostate doit avoir lieu à distance d'un toucher rectal (huit jours) ou d'une infection urogénitale récente (deux mois) (AFU).

c- Les variations du PSA sérique total:

Une augmentation progressive du PSA sérique total est observée avec l'âge, le PSA sérique total devant être < 2,5 ng/ml avant 50 ans, < 3,5 ng/ml entre 50 et 60 ans, < 4,5 ng/ml entre 60 et 70 ans et < 6,5 ng/ml entre 70 et 80 ans (HAS, 2013).

Le PSA peut être augmenté dans différentes circonstances hormis le cancer de la prostate notamment (HAS, 2013) :

- une augmentation modérée est observée après éjaculation (pendant 48 heures), un toucher rectal ou un exercice physique intense (dans les 48 heures qui précèdent le dosage)

- une élévation importante est observée après une infection urinaire, une prostatite aigue (attendre 2 mois après guérison de l'infection avant de doser le PSA), la pratique assidue de la bicyclette (massage prostatique par la position sur la selle), une rétention aigüe d'urines, une cystoscopie, un sondage vésical, une échographie endorectale, une biopsie de la prostate ou une résection endoscopique de la prostate.
- les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase utilisés pour le traitement des dysfonctionnements mictionnels liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate réduisent de moitié la valeur du PSA après 6 mois de traitement.
- Les derniers travaux de l'ANAES et de la HAS concluaient que, dans le cadre du dépistage, le dosage du PSA sérique total a une performance médiocre et que son usage génère des biopsies prostatiques inutiles (ANAES, 2004) (HAS, 2013):
- pour une valeur seuil ≥ 4 ng/ml, la sensibilité est comprise entre 20 % et 75 % et la spécificité est de l'ordre de 90 %
- le test peut être faussement négatif et rassurer à tort celui qui le fait ; la valeur prédictive négative (VPN) est de 90 %, ce qui signifie que, parmi les hommes qui ont un PSA total < 4 ng/ml, un sujet sur 10 a un cancer et 9 sur 10 n'ont pas de cancer.
- la valeur prédictive positive (VPP) est de 30 %, ce qui signifie que, parmi les hommes qui ont un PSA total > 4 ng/ml, 3 sur 10 ont un cancer de la prostate et 7 sur 10 n'en ont pas.
- le test peut détecter des cancers d'évolution lente (cancer de la prostate dit indolent) ou des cancers considérés comme cliniquement non significatifs (de petit volume et de faible grade) ou des formes tardives pour lesquelles aucun traitement ne serait mis en œuvre.

d- Valeur seuil et limites du PSA

La norme du PSA fixée à 4 ng/ml correspond à un seuil décisionnel moyen visant à détecter le plus grand nombre de cancers tout en essayant de limiter le nombre de biopsies inutiles. Il n'y a pas de valeur cible pour laquelle la sensibilité et la spécificité soit simultanément élevées. Au seuil de 4 ng/ml, la sensibilité et la spécificité sont de l'ordre respectivement de 20% et 90%. En effet, des cancers peuvent exister sans augmentation du PSA et le taux de PSA augmente avec l'âge et diverses pathologies de la prostate (prostatite, HBP). Diminuer ce seuil de 4 ng/ml conduirait à une augmentation du nombre de biopsies [36].

Pour pallier aux performances limitées du PSA total, d'autres paramètres ont été développés en guise d'améliorer le taux de détection du cancer de la prostate avec une meilleure spécificité mais dont aucun n'a été recommandé pour le dépistage.

2- Cinétique du PSA

Il existe deux méthodes de mesure de la cinétique du PSA : la vélocité du PSA (PSAV) est exprimée en ng/ml par an et correspond à l'augmentation linéaire du PSA dans le temps, elle est considérée comme informative, une augmentation plus rapide du taux de PSA dans le temps est observée dans les formes tumorales. Un taux de croissance de plus de 0,75 ng/ml/an ou de 20% a été proposé comme valeur seuil pour effectuer des biopsies écho guidées même si le taux de PSA total reste sous 4 ng/ml [36], le temps de doublement du PSA (PSADT) décrit l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois. La cinétique du PSA est un facteur pronostique de survie après PT et après radiothérapie mais l'utilisation de la cinétique du PSA dans le cadre du diagnostic n'est pas supérieure au PSA total seul [34].

3-Densité du PSA

La densité du PSA rapporte le taux de PSA total soit au volume prostatique (PSAd), soit au volume de l'hyperplasie bénigne de la prostate (PSAdtz). La densité du PSA améliore la valeur diagnostique du PSA dans la tranche de 2,5 à 10 ng/ml [34].

4- Rapport PSA libre/PSA total

Le rapport PSA libre/PSA total est le paramètre le plus utilisé actuellement.

La fraction libre est moins élevée en cas de cancer qu'en cas d'HBP. Un rapport du PSA libre sur le PSA total (PSA l/t) bas (< 15 %) est corrélé avec la présence d'un cancer. Cependant, seul le PSA total doit être dosé dans le cadre du dépistage. Le dosage du PSA libre reste réservé à une utilisation en seconde intention par l'urologue en cas de PSA compris entre 4 et 10ng/ml et de première série de biopsie négative [34].

5- PSA complexé et pro-PSA:

Le dosage du PSA complexé (PSA non libre) est plus spécifique que le PSA total, à sensibilité égale, pour les valeurs de PSA entre 2 à 10 ng/ml (Roddam AW, 2005).

Des isoformes moléculaires du PSA libre ont été identifiées : les Pro-PSA, le PSA intact, la kallikréine humaine de type 2 (hK2) et le BPSA. Le dosage des formes moléculaires du PSA pourrait avoir un intérêt discriminant lorsqu'il est utilisé en association avec celui du PSA total et libre, mais ceci est toujours en cours d'évaluation [34]. Il a été mis en avant que l'association d'un panel de kallikréines (PSA libre, PSA intacte et hK2) au PSA total permettrait de diminuer de 50 % le nombre de biopsies inutiles (Vickers AJ, 2010).

6- Nouveaux biomarqueurs du cancer de la prostate en évaluation:

Les faiblesses du PSA comme marqueur diagnostique des formes précoces du cancer de la prostate, font rechercher de nouveaux marqueurs plus performants dans cette indication, certains dosables dans le sang ou dans les urines après massage prostatique. L'objectif est de pouvoir mieux indiquer les biopsies prostatiques chez les patients ayant un risque accru de cancer et d'évaluer les gènes d'agressivité tumorale.

Enfin des tests génétiques sont en développement sur les biopsies prostatiques afin de mieux apprécier leur agressivité et donc mieux affiner les indications thérapeutiques.

a- Nouveau marqueur PCA3

Le gène PCA3 (prostate cancer gène 3 = gène 3 spécifique au cancer de la prostate), de découverte récente, est surexprimé (en moyenne 66 fois) dans plus de 95% des tissus cancéreux prostatiques comparativement aux tissus sains chez le même patient.

Le test PCA3 est un test permettant la détection de la présence de l'ARNm du gène PCA3 par biologie moléculaire à partir des urines du patient. Ce test est particulièrement spécifique du cancer de la prostate et, contrairement au taux sérique du PSA, sa valeur est indépendante du volume de la prostate.

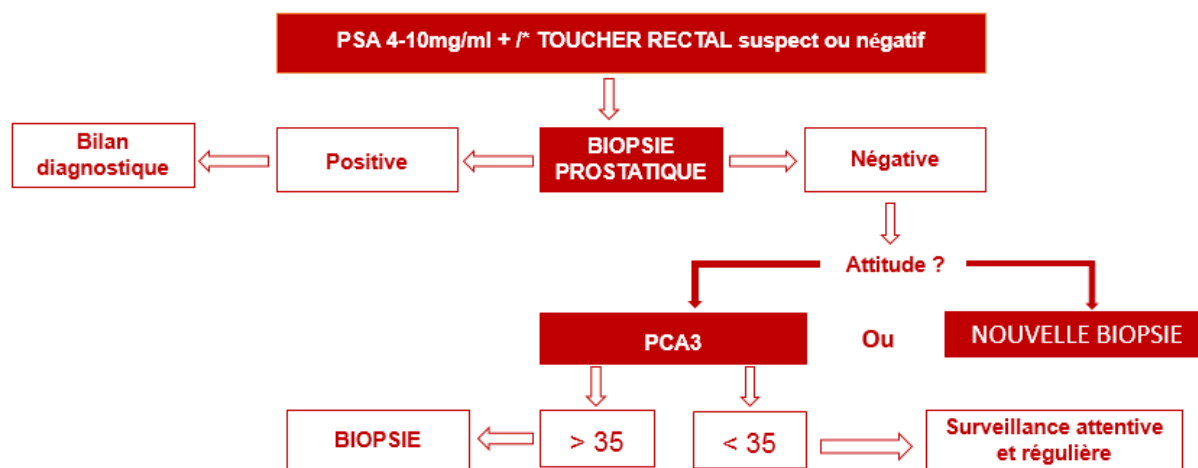


Figure 16 : Place du PCA3 dans le dépistage du cancer de la prostate

Ainsi, le test PCA3 se positionne comme une aide supplémentaire afin de permettre à l'urologue de mieux juger de la nécessité d'effectuer une biopsie dans les cas problématiques augmentation modérée du taux sérique de PSA avec un TR négatif et des biopsies antérieures (négatives) [36]. Le score PCA3 serait supérieur aux autres marqueurs (PSAT, PSAL/T et PSAV) pour réduire le risque d'une seconde série inutile. Ce bénéfice disparaissait à partir de deux séries de biopsies négatives. Un score est établi en faisant le rapport de l'ARNm du PCA3 et du PSA urinaire. Un score supérieur à 35 serait prédictif du cancer de la prostate sur les biopsies [34].

b- Gènes TMPRSS2 :

En 2005, Tomlins et al. ont mis en évidence une fusion des gènes *TMPRSS2-ETS* dans la majorité des CaP. Le gène *TMPRSS2* code pour une sérine protéase, son expression est régulée par les androgènes. Hessels et al. rapportaient une sensibilité de 37 %, une spécificité de 93%, une valeur prédictive positive de 94 % et négative de 36 % . Il existait une corrélation entre le nombre de transcrits *TMPRSS2-ERG* et le PSA, le stade pathologique et le score de Gleason. Dernièrement, les mesures d'expression du PCA3 et de *TMPRSS2-ERG* ont permis de conclure que la combinaison des deux marqueurs permettait d'obtenir une sensibilité de 93,6 %, une spécificité de 97,5 % pour une valeur seuil de 19,6 pour le PCA3 et de 2,71 pour *TMPRSS2-ERG* [35].

c- Le test génétique SelectMDx:

Le test Select MDx for Prostate Cancer est un test urinaire moléculaire breveté. Il s'agit d'une méthode de "biopsie liquide", non-invasive, qui évalue le risque de cancer de la prostate chez l'homme. Des études récentes portant sur le test SelectMDx ont démontré qu'il est capable d'identifier correctement les hommes les plus susceptibles de présenter un risque de développer un cancer de la prostate agressif et qui pourraient bénéficier au mieux d'une biopsie de la prostate et d'une

détection précoce. Le test fournit une valeur prédictive négative de 98 % en ce qui concerne les maladies cliniquement significatives, contribuant à la réduction du besoin de procédures d'IRM et de biopsies de la prostate de près de 50 %, et réduisant ainsi les coûts liés à la santé.

Une étude rétrospective, menée par des chercheurs du centre médical Radboud, a évalué la corrélation entre les résultats de SelectMDx et de PCA3 et les scores PI-RADS d'IRM-mp chez 172 patients. Une biopsie a permis de détecter un cancer de la prostate chez 100 patients (58 %), et 52 d'entre eux (52 %) présentait une maladie de haut grade confirmée par SelectMDx avec un score sensiblement supérieur ($p < 0,01$). Le score de SelectMDx présentait une différence statistique significative entre un PI-RADS 3 et 4 ($p < 0,01$), et entre un PI-RADS 4 et 5 ($p < 0,01$). Le test PCA3 a révélé des résultats contradictoires sur la corrélation entre le PCA3 et l'IRM-mp. Les chercheurs ont conclu que le score de risque de SelectMDx pourrait orienter les cliniciens dans l'identification des patients présentant un risque d'un cancer de la prostate significatif et dans la sélection des patients nécessitant un diagnostic complémentaire par IRM-mp, afin de réduire les procédures inutiles [37].

C- Biopsie prostatique:

Le diagnostic formel du cancer de la prostate est anatomopathologique, il permet ainsi d'apporter des critères histo-pronostiques indispensables guidant la décision thérapeutique.

Le matériel histologique est le plus souvent recueilli par des biopsies prostatiques, plus rarement le diagnostic est réalisé sur les copeaux de résection transurétrale de prostate ou sur les pièces d'adénomectomie prostatique obtenues lors du traitement chirurgical de l'hyperplasie bénigne prostatique.

1 – Indications:

Les biopsies prostatiques sont indiquées en cas de suspicion de cancer de la prostate au TR ou en cas d'élévation ou de progression du taux de PSA.

Dans certains cas, le taux de PSA peut être interprété en fonction de l'âge du patient et une valeur de 3 ng/ml peut servir de référence chez les patients à partir de 45 ans ayant un risque familial de cancer de la prostate ou chez les patients d'origine afro-antillaise, selon les recommandations sur le dépistage du cancer de la prostate.

Toute anomalie au toucher rectal reste une indication absolue à la réalisation de biopsies prostatiques indépendamment du taux du PSA.

Si le PSA est supérieur à 4 ng/ml, les biopsies seront indiquées de toute façon, quelque soit l'aspect de la prostate au toucher rectal. Plus le taux de PSA monte plus le risque d'extension du CaP est important.

Pour les patients ayant un PSA inférieur à 4 ng/ml avec anomalie au toucher rectal, il a été démontré qu'un cancer peut être diagnostiqué dans 14 à 30% des cas.

La présence de lésion pré-néoplasique (PIN) ou de lésion atypique de type ASAP (atypic Small acinar proliferation) constitue une indication à rebiopsier le patient : entre 27 et 79% des patients ayant une lésion de PIN sur une série de biopsies prostatiques vont développer un cancer de la prostate. En cas de lésion ASAP, le taux de re-biopsies positives est d'environ 50% [38].

La sensibilité de la biopsie est de l'ordre de 60 % et sa spécificité de l'ordre de 100% (HAS 2013).

Des biopsies négatives n'écartent pas totalement le diagnostic de cancer de la prostate et ne permettent pas d'éliminer la survenue ultérieure de cette maladie. Cependant, si les éléments cliniques ou biologiques continuent d'indiquer un risque de cancer de la prostate, les biopsies peuvent être refaites 3 à 6 mois après la

première biopsie. Si le dosage du PSA est resté anormal alors que la biopsie est négative, le risque qu'une nouvelle biopsie soit positive et qu'on détecte un cancer de la prostate est au maximum de 1 sur 4 (ANAES, 2004).

2- Préparation

Le patient doit être informé de l'objectif du geste et des modalités pratiques de son déroulement ainsi que des complications éventuellement possibles.

Il s'agit d'un examen fréquemment réalisé en ambulatoire, c'est-à-dire sans hospitalisation, ou lors d'une hospitalisation "de jour".

Une préparation rectale (lavements) est souvent préconisée. L'utilisation d'un lavement rectal par Normacol® ou d'un suppositoire type Eductyl® est optionnelle (AFU 2010).

Une antibioprofylaxie est indispensable avant les biopsies et diminue très fortement le risque infectieux, elle utilise les fluoroquinolones systémiques (ofloxacin 400mg ou ciprofloxacine 500mg, ou levofloxacine 500mg) en une prise unique par voie orale, une à deux heures avant la réalisation de l'acte. En cas d'allergie ou d'intolérance aux quinolones, ou en cas de prise récente de quinolones, l'alternative proposée est la ceftriaxone (AFU 2010).

L'antibioprofylaxie doit être maintenue 7 jours en cas de diabète, immunodépression et prostatite chronique. En cas de valvulopathie ou de prothèse valvulaire, un traitement prophylactique de l'endocardite bactérienne est nécessaire [38,39].

La prise concomitante d'un traitement anticoagulant est en principe contre-indiquée et cet éventuel traitement peut faire l'objet d'un arrêt ou d'une modification temporaires [40].

L'examen cytbactériologique des urines n'est pas recommandé, sauf en cas d'antécédent de prostatite ou de signe clinique urinaire irritatif. Les examens de

coagulation sanguine ne sont pas recommandés, sauf en cas de troubles de la coagulation ou de traitement anticoagulant (AFU, 2010).

3- Technique de réalisation:

La réalisation d'un bloc péri-prostatique par injection de lidocaïne à 1 % sous contrôle échographique est la technique de choix, permettant de réaliser sans aucune douleur autant de prélèvements que nécessaire. La simple instillation intrarectale d'un gel anesthésiant est nettement moins efficace. L'anesthésie au mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) est possible avec un personnel formé et une salle équipée. L'anesthésie générale ou locorégionale est réservée à certain cas particuliers représentant moins de 10% des actes: intolérance psychologique ou physique, une sténose du canal anal, des antécédents de chirurgie ou de pathologie anorectale, voie d'abord périnéale (AFU 2010).

Pour réaliser une biopsie prostatique, on utilise une sonde d'échographie de haute fréquence (7 Mhz), un guide qui sera clippé sur la sonde et une aiguille à biopsie.

Le patient peut être installé en décubitus latéral ou en décubitus dorsal, selon les habitudes du chirurgien.

L'examen commence par un toucher rectal, permettant de bien explorer la glande, sa consistance, l'existence d'une induration éventuelle.

Puis la sonde d'échographie recouverte de la gaine de protection adaptée et enduite de gel est introduite par voie transrectale et permettre une analyse complète de la glande (dimensions, échostructure et anomalies des contours)

Un système de guidage visible sur l'écran permet des biopsies précises dans les zones sélectionnées. Les biopsies peuvent être réalisées, indifféremment en coupes transversales ou sagittales (AFU 2010).

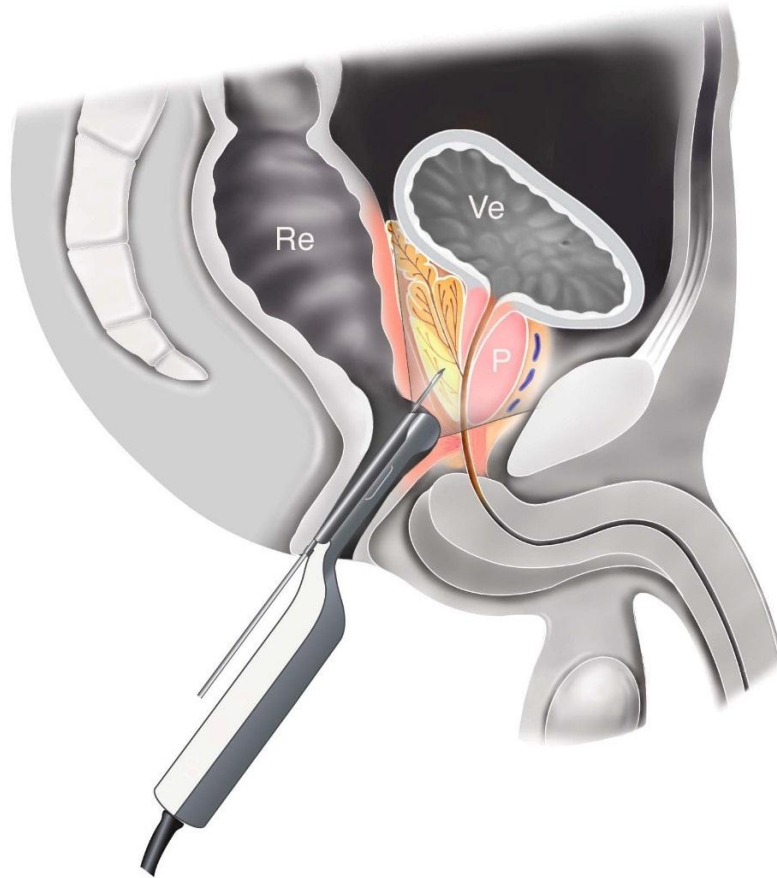


Figure 17 :Vue sagittale du bassin montrant la position intrarectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille 18 Gauge. La prostate (P) est visualisée et les biopsies sont placées précisément soit selon un schéma systématisé, soit dirigées sur une anomalie. Ve : vessie.

La biopsie réalise une véritable cartographie de la prostate en prélevant 12 carottes (six dans chaque lobe) permettant d'avoir des échantillons représentatifs de l'ensemble de la glande.

4- Suites habituelles et complications:

Les suites sont habituellement simples à type de pesanteur pelvienne le lendemain de la biopsie. Une hématurie minime pendant 24 à 48 heures est fréquente, de même qu'une hémospémie pouvant durer plusieurs semaines (AFU 2010). La douleur, si elle est présente, s'estompe généralement rapidement. Il est parfois conseillé de prendre un antalgique le même jour en cas d'inconfort (AFU 2012).

La reprise de l'activité est rapide dès le lendemain des biopsies (AFU 2012).

Les complications infectieuses sont présentes dans 2 à 5 % des cas, principalement sous forme des prostatites, parfois septicémiques (AFU 2010). Le risque d'infection est lié au nombre de biopsies réalisées [33]. Il est essentiel de les prendre charge très rapidement, avec un traitement adapté (les germes responsables sont pratiquement toujours résistants aux fluoroquinolones, une bi-antibiothérapie parentérale associant une céphalosporine de troisième génération et un aminoside est préconisé [33]. Il est donc impératif d'en avertir le patient et d'organiser à l'avance la prise en charge d'une complication éventuelle. Les complications hémorragiques graves sont très rares et nécessitent une prise en charge en hospitalisation (AFU 2010).

5- Protocoles de biopsies

a- Biopsies initiales:

En l'absence d'anomalie clinique (stade cT1c) et/ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma standard étendu à 12 prélèvements est recommandé. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médiolobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas de prostate de volume < 40-50 cm³, les deux biopsies médio-lobaires de l'apex peuvent ne pas être pratiquées (schéma à 10 biopsies) (Niveau de preuve 3).

La réalisation de plus de 12 prélèvements lors d'un schéma de biopsies initial n'augmente pas significativement le taux de détection (Niveau de preuve 1) . En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie, d'anomalie intra ou péri-prostatiques, des biopsies dirigées complémentaires peuvent être réalisées. En cas de stade métastatique avec cancer localement avancé et étendu à l'ensemble de la glande (stade clinique T2c à T4), deux prélèvements dans chaque lobe suffisent (accord professionnel) [33].

Les carottes biopsiques sont ensuite numérotées et envoyées de façon distincte à l'anatomopathologiste avec les renseignements cliniques (stade clinique (TR), PSA, volume prostatique, présence de zone échographiquement suspecte).

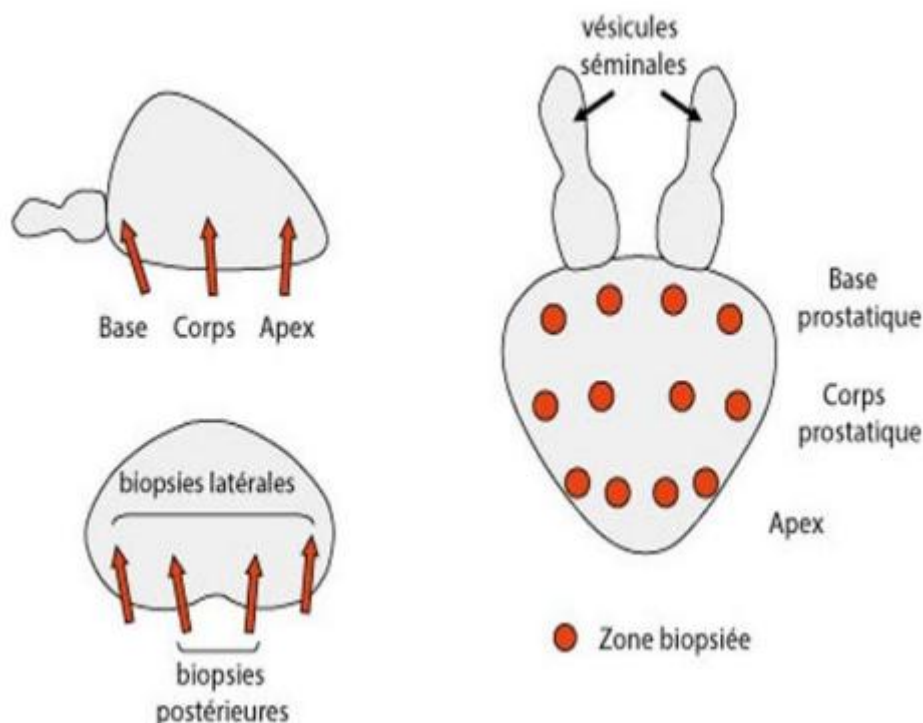


Figure 18 : La prostate en coupe frontale et en coupe transversale

b-Deuxième série de biopsies

En cas d'atypie (ASAP : atypical small acinar proliferation) ou de doute diagnostique quant à la présence de cellules cancéreuses sur une première série de biopsies, une deuxième série est recommandée. Cette deuxième série de biopsie est recommandée dans les 3 à 6 mois après la première (Niveau de preuve 2) . Dans cette situation, le taux de détection du cancer par la deuxième série de biopsies est élevé, d'environ 40 %. Le taux de cancer détecté est plus élevé lorsque les lésions d'ASAP sont associées à des lésions de PIN (prostatic intraepithelial neoplasia) (58 % versus 35 %) .

En cas de lésions isolées de PIN de haut grade, une deuxième série de biopsies n'est pas recommandée, sauf si la première série n'a pas été réalisée selon un

schéma étendu à 12 biopsies ou en cas d'augmentation persistante du PSA ou d'apparition d'une anomalie au toucher rectal. Il n'y a pas de consensus quant au meilleur délai entre les séries de biopsies. Le type de schéma à suivre lors d'une deuxième série de biopsies n'est pas validé. En l'absence d'évaluation par IRM à la recherche d'un cancer antérieur, la deuxième série de biopsies devrait inclure 4 à 6 biopsies additionnelles, au niveau de l'apex antérieur et de la zone de transition en plus du schéma standard des 12 biopsies [41].

c-Biopsies ciblées

En cas de deuxième série de biopsie, une IRM est indiquée notamment à la recherche de cancers de localisation antérieure. Aucune étude prospective randomisée publiée n'a validé l'intérêt d'une IRM systématique avant une première série de biopsie et cette stratégie peut se heurter à des limites de ressources liées à l'accès à l'IRM, à la formation des radiologues à l'IRM prostatique et au coût. Néanmoins, plusieurs études ont montré que l'IRM multiparamétrique avant une première série de biopsie permet d'augmenter la détection des cancers significatifs et/ou agressifs (score de Gleason ≥ 7) grâce à la réalisation des biopsies ciblées sur les zones suspectes. Le meilleur schéma correspondrait à la combinaison des biopsies systématisées et des biopsies ciblées en cas d'anomalies suspectes à l'IRM avec une meilleure détection et une meilleure qualité d'échantillonnage. L'échographie est l'examen de référence pour la réalisation des biopsies ciblées sur les lésions suspectes détectées à l'IRM, soit par un guidage visuel (repérage cognitif), soit par des techniques de fusion d'images IRM-échographie. Les biopsies ciblées sous IRM sont techniquement plus difficiles, elles nécessitent une IRM interventionnelle dédiée, un matériel spécifique et ne sauraient pour le moment être proposées systématiquement en routine pour des raisons de coût et de disponibilité [33]

Dans le grand essai clinique PROMIS, les investigateurs ont comparé chez des hommes avec PSA élevé l'approche "au hasard" et l'approche d'une biopsie "ciblée"

sur la base des résultats de l'IRM préliminaire. Cette étude démontre la supériorité de l'approche ciblée. La sensibilité diagnostique de l'IRM, soit sa capacité à démontrer la présence d'un cancer quand elle est positive, est de 93% alors que celle de la biopsie "au hasard" n'est que de 48%. L'utilisation systématique de l'IRM comme outil de triage avant les biopsies prostatiques écho guidées permet d'éviter une biopsie chez 27% des hommes et d'améliorer la détection du cancer cliniquement significatif. Cette technique radiologique permettrait aussi d'éviter un sur-diagnostic de tumeurs non significatives (score de Gleason inférieur à 4 et lésions de moins de 5 mm) chez 5 % des patients.

En outre, l'utilisation combinée de l'IRM et des biopsies écho-guidées permettrait d'augmenter le nombre des diagnostics de tumeur de taille (cliniquement) significative de 18 %. Cette étude est un argument de poids supplémentaire pour adapter les recommandations actuelles [42].

6- Résultats des biopsies prostatiques:

Les informations fournies par l'examen anatomopathologique sont :

- le type histologique de cancer (adénocarcinome le plus souvent)
- Le caractère uni ou bilatéral du cancer selon qu'il affecte un ou les deux lobes de la prostate
- le nombre de biopsies positives sur la totalité des biopsies réalisées et leur siège
- la longueur d'envahissement du cancer sur les biopsies
- le score histopronostique de Gleason (degré de différenciation du cancer)
- L'infiltration ou l'envahissement de la capsule et des espaces péri-prostatiques
- l'infiltration péri-nerveuse : oui/non

D- Anatomopathologie :

Elle occupe une place essentielle pour le diagnostic du cancer de la prostate, la stadification, l'évaluation pronostique et la détermination des indications thérapeutiques.

L'adénocarcinome prostatique est la forme habituelle de cancer de la prostate (rarement sarcomes, lymphomes ou les carcinomes transitionnels)

1- Néoplasie intraépithéliale (« prostatic intraepithelial neoplasia » ou PIN):

La néoplasie intraépithéliale (PIN) est constituée d'acini ou de canaux prostatiques dont l'architecture est bénigne mais qui sont composés de cellules atypiques de haut grade. Elle était auparavant appelée dysplasie intracanalair et il en existe trois types : PIN de grades 1, 2, ou 3 correspondant aux dysplasies de faible grade, dysplasie moyenne ou sévère. La dénomination de PIN de haut grade regroupe les PIN des grades 2 et 3 alors que la PIN 1 correspond aux PIN de faible grade. Plusieurs arguments permettent de considérer les lésions de PIN de haut grade comme des lésions précancéreuses : présence de ces lésions en cas de cancer de la prostate contrairement à la prostate normale, augmentation du nombre de foyers de PIN en cas de lésions cancéreuses multifocales, localisation préférentielle au niveau de la prostate périphérique, expression commune de différents marqueurs entre PIN et cancer de la prostate. Dans la pratique, l'existence de lésions de PIN de haut grade est rapportée dans 6 % des biopsies prostatiques en moyenne (0,7–20 %), ce qui conduit à effectuer de nouvelles biopsies car le taux de cancers découverts sur ces biopsies ultérieures peut atteindre plus de 50 % (24–75 %) dans certaines séries. Les lésions de PIN de haut grade constituent ainsi des lésions précancéreuses en particulier pour les cancers développés dans la prostate périphérique, les plus fréquents. Il existe néanmoins des cancers prostatiques sans lésions de PIN associées, comme ceux développés dans la zone de transition [19].

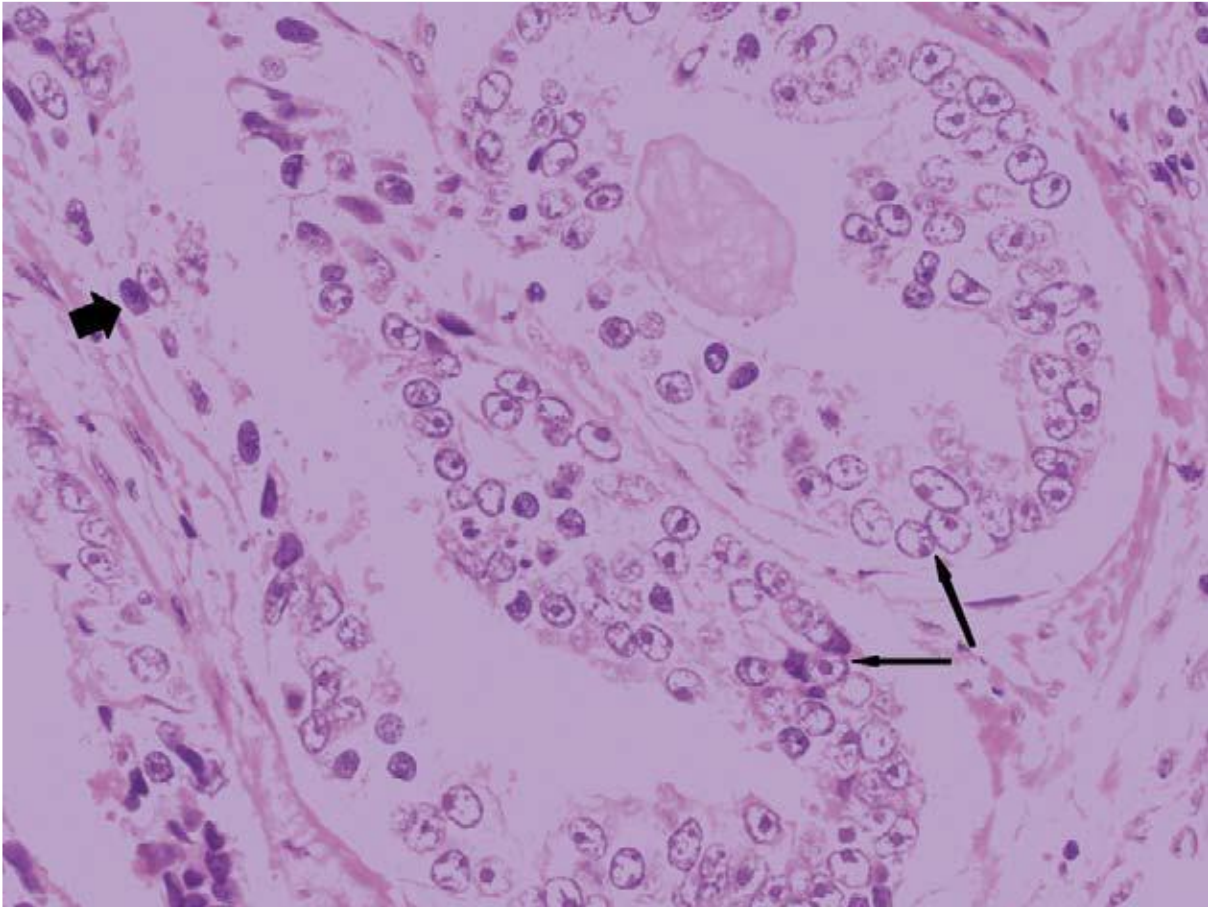


Figure 19 : Néoplasie intra-épithéliale de grade 3

2- Adénocarcinome:

a-Localisation:

Soixante-dix pour cent des cancers siègent dans la zone périphérique de la prostate, accessible au toucher rectal à partir d'un certain volume et 10 % dans la zone centrale ; 20 % siègent dans la zone de transition (siège de développement de l'hyperplasie bénigne de la prostate) et sont souvent diagnostiqués fortuitement sur des copeaux de résection endoscopique ou pièce d'adénomectomie. Le diagnostic de cancer de la zone de transition est plus fréquent actuellement sur les pièces opératoires de prostatectomie du fait de la prédominance des cancers de stade T1c au diagnostic par rapport aux stades T2 (17 % de cancers de la zone de transition dans les T1c versus 0 % dans les T2). Ces cancers auraient un pronostic plus

favorable que les autres localisations du fait d'altérations moléculaires différentes et/ou car, à volume égal, leur situation à distance des limites de la glande est responsable d'un envahissement extraprostatique plus tardif et elles sont mieux différenciées. Par ailleurs une des caractéristiques du cancer de la prostate est la multifocalité des lésions au sein d'une même glande observée dans plus de 85 % des cas, au sein d'un même lobe ou bilatérales [19].

b- Extension:

Après pénétration capsulaire, la tumeur s'étend dans la graisse péri-prostatique, dans la majorité des cas à la partie postéro-latérale de la glande via les espaces péri-nerveux, puis vers les vésicules séminales par contiguïté (extension directe le long des canaux éjaculateurs ou à partir de la graisse de voisinage), ou exceptionnellement par métastase.

L'atteinte rectale est très rare, elle est observée dans les tumeurs volumineuses. L'atteinte du col vésical, du trigone et de la terminaison des uretères, voire de la paroi pelvienne, apparaît dans les tumeurs localement évoluées. Les métastases les plus fréquentes sont ganglionnaires et osseuses. L'extension ganglionnaire est d'abord pelvienne (drainage obturateur, iliaque interne puis iliaque primitif) puis rétropéritonéale lomboaortique, voire sus-diaphragmatique. Les atteintes osseuses d'origine hémotogène prédominent sur le squelette axial, touchant préférentiellement le bassin, le rachis, les côtes et le sternum. L'atteinte pulmonaire, bien que fréquente sur les études autopsiques, est rarement détectée en clinique courante et les autres localisations (hépatiques, surrénaliennes, rénales, cutanées...) sont exceptionnelles [19].

c- Grade tumoral: Le score de Gleason:

Le score de Gleason est un système de grading histopronostique permettant d'évaluer l'agressivité et l'évolutivité du cancer prostatique, il permet de grader les cancers de la prostate selon leur différenciation [43]. Il est à ce jour le plus communément utilisé pour déterminer le degré de différenciation des adénocarcinomes prostatiques. En 2005, les recommandations de l'ISUP (International Society of Urological Pathology) ont permis de mettre à jour et de modifier le score de Gleason, le rendant encore plus prédictif [44]. Le score de Gleason est établi en attribuant à la tumeur un grade de 1 à 5, le grade 1 étant le plus différencié et le grade 5 le plus indifférencié (figure 20).

Sur les biopsies, le score est obtenu en additionnant le grade le plus représenté et le grade le plus défavorable, tandis que sur la pièce de prostatectomie, c'est la somme des deux grades les plus représentés qui est réalisée. Si un seul grade tumoral est représenté dans la tumeur, on le double. Il est recommandé de réaliser le score de Gleason biopsie par biopsie.

Un consensus parmi les anatomopathologistes a été établi pour déterminer que sur des biopsies, ce score devait être quantifié de 6 à 10, plus le score est élevé, plus la tumeur est agressive [45].

- Score de 6: cancer de la prostate bien différencié et de bon pronostic
- Score de 7: cancer de la prostate moyennement différencié pouvant se reclasser en deux formes les 3+4 et les 4+3 ayant une agressivité différente. Le 3+4 étant moins agressif qu'un 4+3.
- Score de 8 à 10: cancer de la prostate peu différencié, de mauvais pronostic.

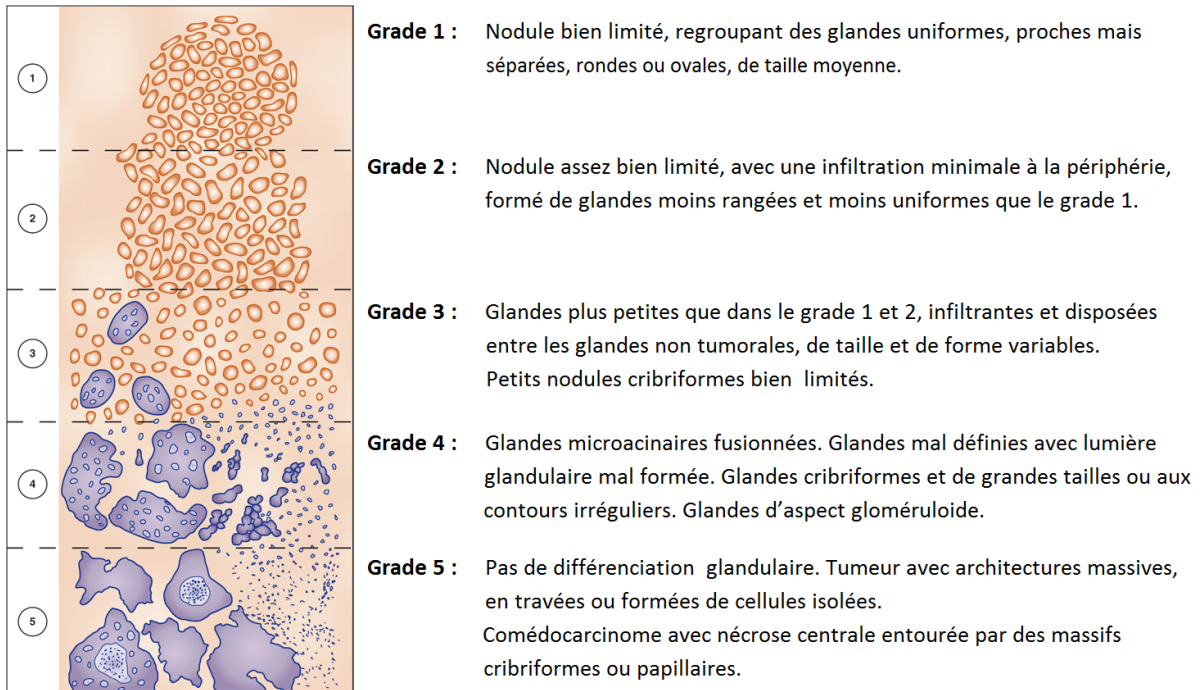


Figure 20 : Système de classification de Gleason modifié (ISUP 2005)

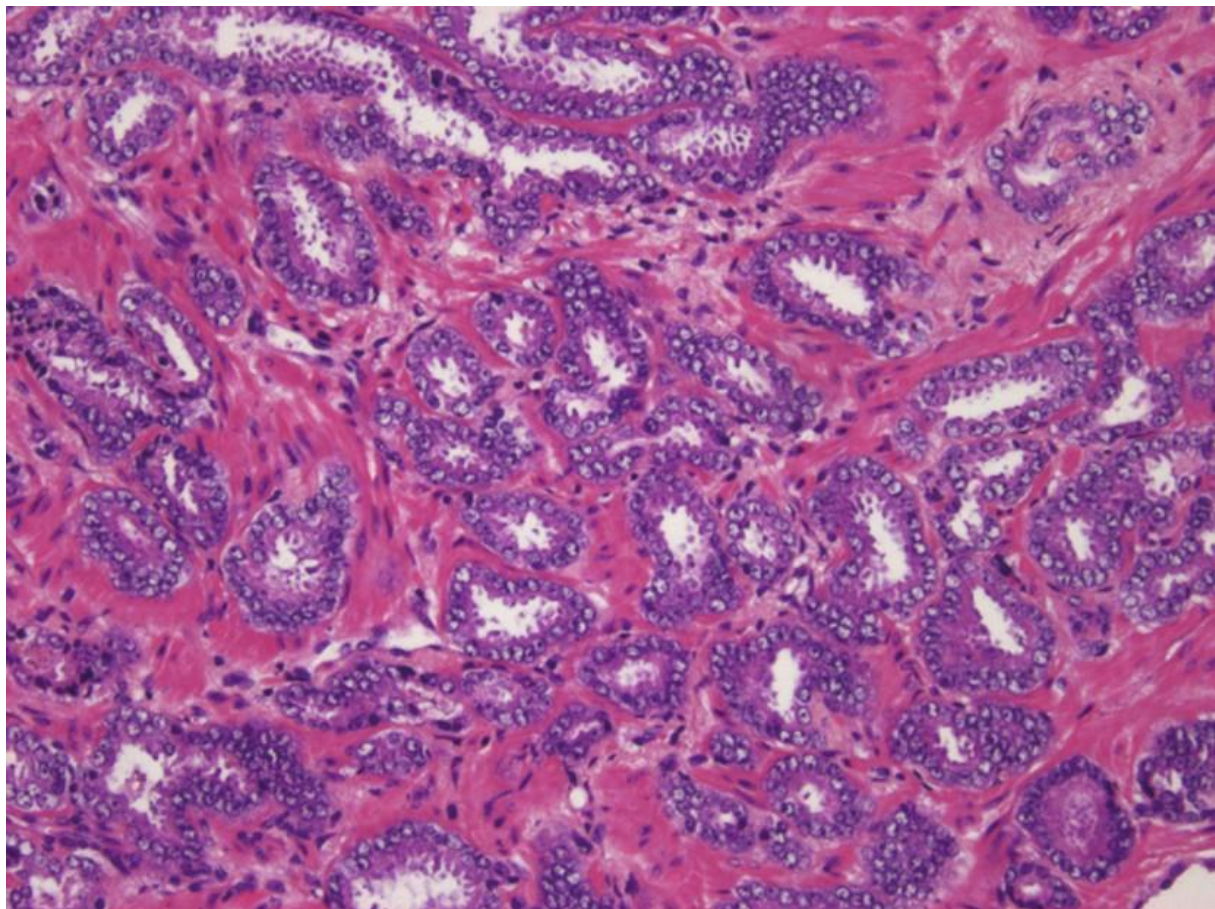


Figure 21 : Adénocarcinome prostatique, score de Gleason 6: 3+3

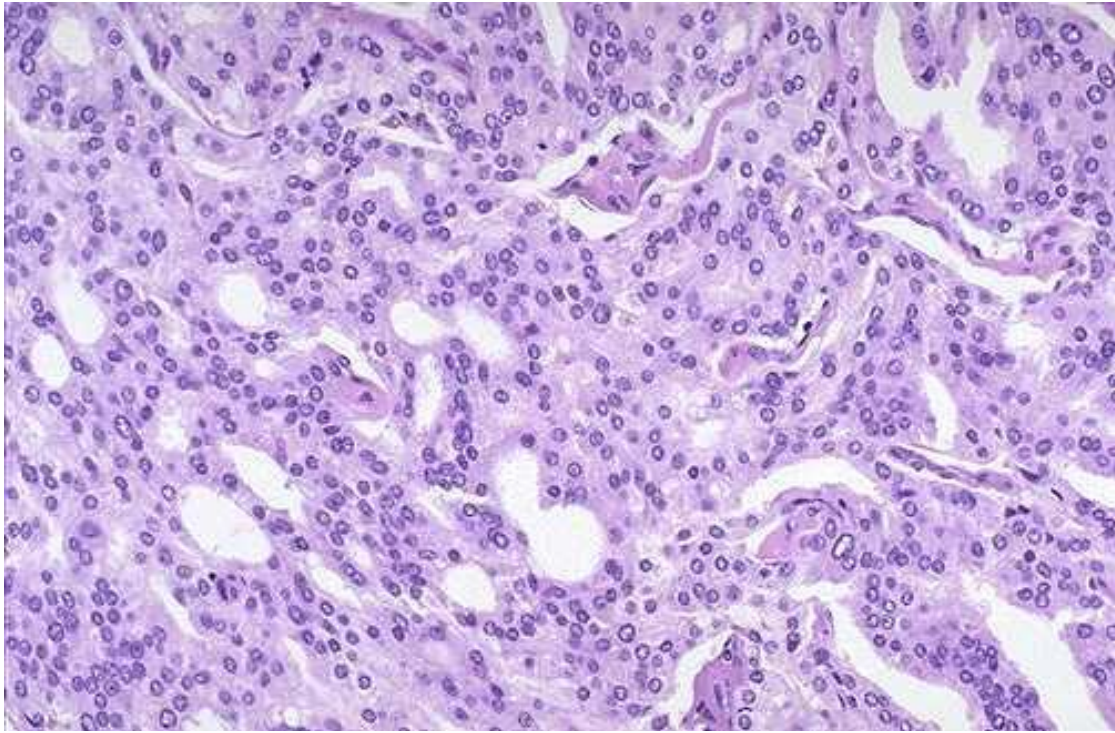


Figure 22 : Adénocarcinome prostatique, score de Gleason 7: 3+4

3- Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP):

L'ASAP est une croissance anormale de cellules glandulaires qui peut se transformer en cancer de la prostate. Chez les hommes qui présentent une ASAP, le risque de découvrir un cancer de la prostate au cours d'une biopsie est d'environ 40 à 50 % [46].

4-Formes particulières:

- L'adénocarcinome colloïde est une forme rare et agressive qui a en commun, avec la forme habituelle, la localisation osseuse des métastases et une ascension du PSA avec le volume tumoral.
- Le carcinome à petites cellules peut être isolé ou coexister avec un adénocarcinome habituel. Le pronostic est redoutable avec une survie inférieure à 1 an et une sécrétion hormonale est parfois observée (*adrenocorticotrophic hormone* [ACTH], *antidiuretic hormone* [ADH]).

- L'adénocarcinome canalaire représente 0,4 à 0,8 % des cas, le diagnostic est souvent fait plus tardivement et l'évolution est rapide.
- Enfin, le carcinome épidermoïde primitif pur de la prostate est rare et a une évolution rapide, différente de la forme habituelle : métastases ostéolytiques, hormono-insensibilité. Il est à distinguer de la différenciation épidermoïde parfois associée à l'adénocarcinome [19].

E-Bilan d'extension:

Le bilan d'extension n'est pas systématique, il est réservé aux patients à risque intermédiaire/haut selon la classification de D'Amico.

Il permet d'apprécier l'envahissement local, ganglionnaire et à distance

1-Scanner abdomino-pelvien:

Il est recommandé pour les patients à risque intermédiaire ou élevé à la recherche de métastases ganglionnaires ou viscérales. La taille pathologique généralement admise en TDM est de 8 mm pour les ganglions pelviens et de 10 mm pour les ganglions rétropéritonéaux, avec une augmentation du risque de métastase si le ganglion a une forme arrondie plutôt qu'ovale. La TDM est aujourd'hui supplantée par l'IRM et ne devrait être réalisée qu'en cas de contre-indication à l'IRM [41].

2- IRM-multiparamétrique:

Le rôle de l'IRM dans le CaP s'est longtemps limité à l'analyse de l'extension tumorale locorégionale pour planifier la stratégie thérapeutique. L'IRM multiparamétrique a désormais une place reconnue dans le bilan pré-thérapeutique du CaP en apportant des indications essentielles sur la taille et la localisation tumorale, le risque d'extension locale et à la graisse péri-prostatique, l'évaluation du statut ganglionnaire et même l'agressivité tumorale. En 2012, Barentsz et la

Société européenne de radiologie urologique (ESUR) ont publié les recommandations de l'IRM dans le CaP. L'IRM de la prostate doit être multiparamétrique, combinant des séquences traditionnelles T2 à des séquences dynamiques de perfusion et diffusion qui augmentent la fiabilité (sensibilité 93 %, spécificité 98 %) pour la détection des tumeurs significatives ($SG \geq 7$ et volume $> 0,5 \text{ cm}^3$) (en dessous de ce volume tumoral seuil les cancers prostatiques sont classés comme « non significatifs ») [35]. Le taux de détection, par IRM-mp des cancers significatifs de petit volume ($0,5-1 \text{ cm}^3$) avec un score de Gleason ≥ 7 est $> 85 \%$.

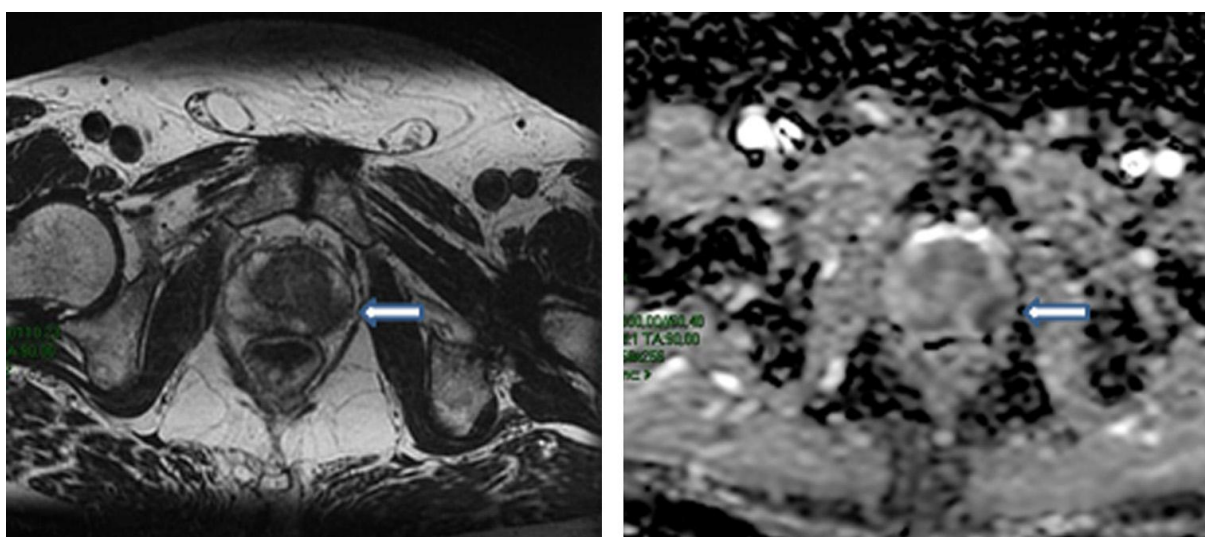


Figure 23 : IRM prostatique en séquences T2 et diffusion : lésion tumorale de la zone périphérique moyenne gauche (flèche) [47].

L'IRM-mp de prostate et de nouveaux biomarqueurs peuvent réduire le sur-diagnostic induit par la mauvaise spécificité du dosage du PSA, en sélectionnant les indications de biopsies itératives.

L'IRM-mp de prostate optimise la prise en charge des cancers classés à faible risque évolutif en apportant des critères d'agressivité à des lésions sous stadifiées qui relèvent d'un traitement curatif et en confirmant les critères anatomocliniques d'indolence des lésions infracliniques qui peuvent justifier d'une surveillance.

L'IRM-mp couplée à l'échographie 3D en fusion d'image, optimise la valeur prédictive des biopsies et améliore la stadification des tumeurs, en particulier lorsqu'une hypertrophie bénigne de la prostate ($>40\text{cm}^3$) est associée au tableau clinique.

De nouveaux marqueurs tissulaires réalisables sur les biopsies permettent de mieux préciser le risque évolutif des cancers de petit volume afin de conforter les indications de surveillance ou de traitement curatif différé [48].

Le score PI-RADS dans le cancer de la prostate :

Un score de 1 à 5 est attribué à chaque lésion selon chaque technique IRM-mp :

- Score 1 : très faible risque de cancer cliniquement significatif
- Score 2 : faible risque
- Score 3 : risque équivoque
- Score 4 : risque élevé
- Score 5 : risque élevé

Cancer cliniquement significatif = Gleason $\geq 4+3$ et/ou
lésion $\geq 0.5\text{cm}^3$ en volume

3-Scintigraphie osseuse:

Le caractère ostéoblastique des métastases osseuses du cancer de la prostate facilite leur détection en scintigraphie. La forte incidence des adénocarcinomes de la prostate, l'impact économique de leur prise en charge et l'ostéophilie de ces tumeurs font que la place de la scintigraphie osseuse dans le bilan d'extension du cancer de la prostate a été largement étudiée. Du fait de la relation forte entre la probabilité de métastases osseuses et le taux du PSA.

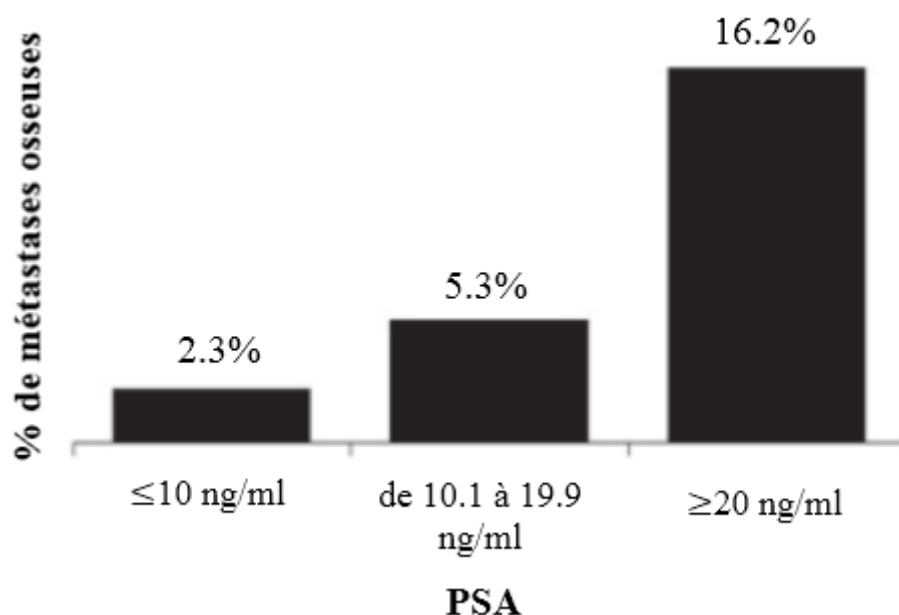


Figure 24 : Relation entre PSA et pourcentage de patients avec métastases osseuses d'après la méta-analyse de S. Abuzallouf [49]

Les indications de la scintigraphie osseuse dans le bilan d'extension initial des adénocarcinomes de la prostate sont pondérées en fonction de ce taux mais aussi de l'extension locale de la tumeur et de sa différenciation. Dans les recommandations 2007 du Comité de Cancérologie de l'Association française d'urologie, les indications sont fonction du risque de progression métastatique et de décès spécifique. Ainsi, la scintigraphie osseuse n'est pas indiquée à titre systématique dans le bilan d'extension initial des cancers de la prostate à faible risque (Stade < T2b et PSA ≤ 10 ng/ml et score de Gleason < 7). Dans le groupe à risque intermédiaire (Stade T2b ou PSA entre 11 et 20 ng/ml ou score de Gleason = 7), la scintigraphie osseuse est recommandée pour les tumeurs palpables T2b avec un PSA > 10 ng/ml ou un contingent de grade 4 sur les biopsies prostatiques. Dans le groupe à haut risque (Stade ≥ T2c ou PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason ≥ 8), la scintigraphie osseuse est indiquée dans tous les cas [49].

4- La TEP au PSMA-Ga68:

Le PSMA est un antigène transmembranaire exprimé par pratiquement tous les CaP, environ 1000 fois au sein des tissus tumoraux plus que dans les cellules prostatiques normales, Il n'est que peu ou pas décelable dans le reste du corps [50], il a une fonction enzymatique de glutamate carboxypeptidase dont la signification physiopathologique n'est pas connue. Le PSMA est étudié en oncologie prostatique comme cible pour l'imagerie TEP et pour la thérapie. Un anticorps marqué à l'indium-111 pour la scintigraphie n'a pas permis d'obtenir les performances diagnostiques espérées et n'a jamais été enregistré en France. Plus récemment, des ligands ou antagonistes de cet enzyme ont été marqués avec des nucléides pour l'imagerie TEP. L'un d'entre eux, marqué au gallium-68, le [68Ga] HBED-CC aussi abrégé en PSMA-11, rencontre actuellement un grand intérêt [51].

Les premières séries cliniques étudiant la TEP ⁶⁸Ga-PSMA donnent des résultats très prometteurs. Afshar-Oromieh et al. ont étudié rétrospectivement 319 patients ayant bénéficié d'une TEP-TDM ⁶⁸Ga-PSMA dans le cadre de cancers prostatiques (lésions primitives, récurrence biologique ou cancers métastatiques). Le taux de détection par patient était 82.9%. Par lésion la sensibilité était de 76.6% et la spécificité de 100%. Lorsque le PSA était ≤ 0.5 ng/ml la TEP-TDM ⁶⁸Ga-PSMA a détecté 50% des lésions. Parmi les 446 lésions prouvées histologiquement, 30 ont été faussement négatives (1 locale et 29 ganglions) avec le ⁶⁸Ga-PSMA.

Ce traceur est en cours d'étude en France et n'a pas encore obtenu l'AMM [52].

a-Bilan d'extension initial:

Eiber et al. ont analysé l'atteinte tumorale locale chez 53 patients en comparant les résultats de l'IRM mp, de la TEP ⁶⁸Ga-PSMA seule et la TEP-IRM ⁶⁸Ga-PSMA avec l'analyse histologique par sextant. Par patient, le taux de détection de

l'IRM seule était de 66%, celui de la TEP seule de 92% et celui de la TEP-IRM de 98%. L'analyse par sextant a montré que la TEP-IRM ⁶⁸Ga-PSMA était plus performante que l'IRM et la TEP ⁶⁸Ga-PSMA seules. Les images TEP ⁶⁸Ga-PSMA avait un ratio de fixation élevé entre les lésions tumorales et le tissu sain.

Pour la recherche de métastases ganglionnaires la TEP-TDM ⁶⁸Ga-PSMA est très spécifique mais semble de sensibilité variable du fait de la possibilité de non visualisation de petits ganglions métastatiques. Budaus et al. ont comparé les résultats de la TEP-TDM ⁶⁸Ga-PSMA préopératoire et les résultats anatomopathologiques du curage ganglionnaires chez des patients ayant un cancer prostatique à haut risque. Sur les 30 patients étudiés (608 ganglions analysés), 12 patients présentaient des métastases ganglionnaires (53 ganglions secondaires). La TEP-TDM ⁶⁸Ga-PSMA a correctement diagnostiqué 4 patients, la taille moyenne des ganglions métastatiques détectés était de 13.6 mm (4-20mm); elle n'a pas détecté l'atteinte ganglionnaire secondaire chez 8 patients, la taille moyenne des ganglions métastatiques non détectés était de 4.3 mm (1-10.8mm). Maurer et al. ont étudié les performances de la TEP-TDM ⁶⁸Ga-PSMA pour la recherche de métastases ganglionnaires en pré-opératoire chez 130 patients ayant des cancers prostatiques de risque intermédiaire et haut. Au total 41 patients étaient métastatiques ganglionnaires. Par patient les sensibilité et spécificité étaient respectivement de 65.9% et de 98.9%. Par lésion (117 métastases sur 734 ganglions analysés) les sensibilité et spécificité étaient respectivement de 68.3% et de 99.1%.

Par ailleurs au niveau ganglionnaire, le PSMA marqué à l'¹¹¹Indium pourrait permettre une détection par sonde per opératoire des ganglions.

La TEP-TDM ⁶⁸Ga-PSMA permet également de mettre en évidence des métastases extra ganglionnaires, en particulier osseuses avec des performances supérieures à celles de la scintigraphie osseuse [52].

b- Récidive biologique:

La TEP-TDM ⁶⁸Ga-PSMA permet de détecter les récidives après traitement initial même en cas de faible valeur du PSA. Eiber et al. ont étudié rétrospectivement 248 patients ayant bénéficié d'une TEP-TDM ⁶⁸Ga-PSMA dans le cadre de récidive biologique après prostatectomie radicale. La TEP a été positive pour 222 patients. Le taux de détection était de 96.8% lorsque le PSA ≥ 2 ng/mL et de 57.9% pour un PSA entre 0.2 et <0.5 ng/mL. Le taux de détection était variable également en fonction de la vélocité du PSA. La détection était significativement plus élevée en cas de Gleason haut (≤ 7 vs ≥ 8). Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre le taux de détection et le temps de doublement ou en fonction du traitement antihormonal. Plusieurs études comparant la TEP-TDM ⁶⁸Ga-PSMA et la TEP-TDM ¹⁸F-choline dans le cadre des récidives biologiques ont montré la supériorité de la TEP-TDM à la PSMA particulièrement lorsque la valeur du PSA était faible (<0.5 ng/mL)

Pour la recherche de récidive de la loge prostatique Afshar-Oromieh et al. ont comparé chez 20 patients la TEP-TDM et la TEP-IRM au ⁶⁸Ga-PSMA. La TEP-IRM s'est avérée être l'examen le plus informatif avec un meilleur contraste et une meilleure résolution des images. De plus les images douteuses en TEP-TDM étaient franches en TEP-IRM [52].

c-Thérapeutique:

Les mêmes anticorps ou petites molécules antagonistes ciblant le PSMA sont également en voie de développement à visée thérapeutique (radio immunothérapie) [52].

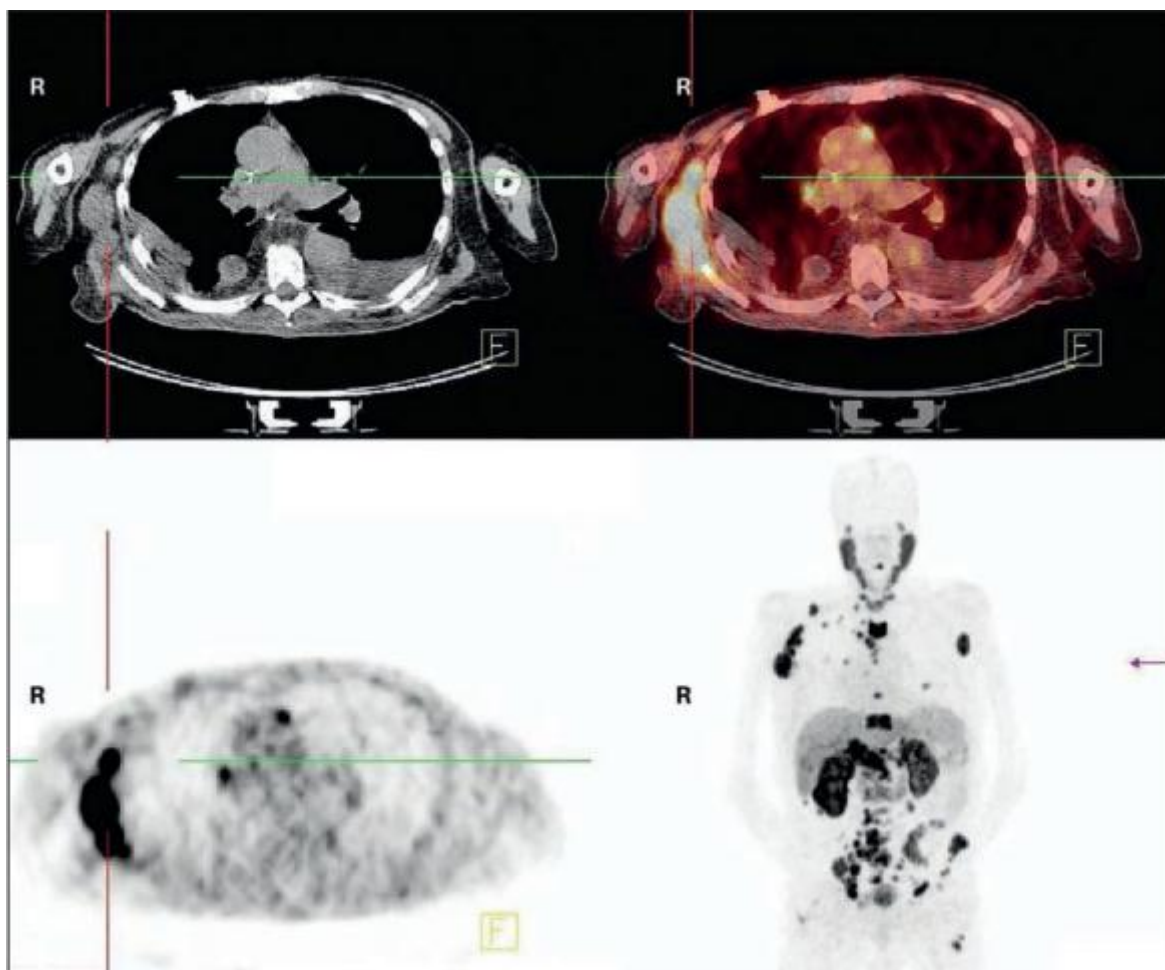


Figure 25: TEP/TDM avec ligands PSMA radiomarqué au Ga chez un patient de 70 ans présentant un carcinome prostatique résistant à la castration avec métastases osseuses et lymphatiques. Forte accumulation de PSMA au niveau des métastases lymphogènes, osseuses et hépatiques. Les images ont été acquises par la clinique universitaire de Marbourg et mises à disposition pour reproduction. [50]

F- Classification:

1- Le stade du cancer: Classification clinique (cTNM) de 2010

Les stades du cancer de la prostate sont définis, selon la classification TNM, en fonction de l'envahissement de la tumeur(T), de son extension, régionale (ganglions atteints - N) et à distance (métastases - M)

Les cancers de la prostate sont classés en 4 stades :

- Cancer de la prostate localisé : T/T2, NO, MO
- Cancer de la prostate localement avancé : T3/T4, NO-X, MO
- Cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne : tous T, cN1/pN1, MO
- Cancer de la prostate métastatique : tous T, tous N, M1

Classification TNM 2010

Catégorie	Classification	Descriptif
T (Tumeur primitive)	Tx	→ Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
	T0	→ Absence de tumeur primitive
	T1	→ Tumeur ni palpable au TR, ni visible en imagerie
	T1a	→ Tumeur occupant moins de 5% du tissu réséqué avec un SG < 7 ou absence de grade 4 ou 5
	T1b	→ Tumeur occupant plus de 5% du tissu réséqué ou un SG > 7 ou présence de grade 4 ou 5
	T1c	→ Tumeur diagnostiquée par élévation de PSA et biopsie à l'aiguille avec examen anatomopathologique positif
	T2	→ Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
	T2a	→ Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
	T2b	→ Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
	T2c	→ Atteinte des 2 lobes
	T3	→ Extension au-delà de la capsule
	T3a	→ Extension extra-capsulaire uni ou bilatérale
	T3b	→ Extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale
	T4	→ Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne
N (Adénopathies régionales)	Nx	→ Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
	N0	→ Absence de métastase ganglionnaire régionale
	N1	→ Métastase ganglionnaire régionale
M (Métastases à distance)	Mx	→ Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
	M0	→ Absence de métastase à distance
	M1	→ Métastase à distance
	M1a	→ Métastase localisée à un ganglion non régional
	M1b	→ Métastase osseuse
	M1c	→ Métastase localisée à d'autres sites avec ou sans atteinte osseuse

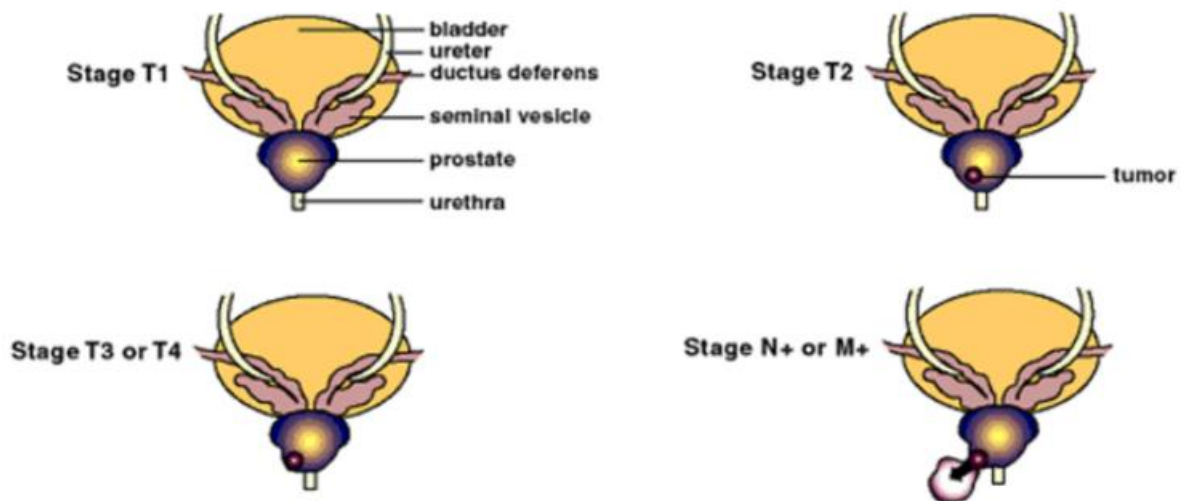


Figure 26 : Stades cliques du cancer de la prostate

2- Les classifications pronostiques:

a- CLASSIFICATION DE D'AMICO

La classification de D'Amico, qui s'applique aux cancers prostatiques non métastatiques, est la plus utilisée en pratique clinique courante, à la fois pour l'orientation thérapeutique et pour le pronostic. Elle utilise à la fois la classification TNM, le score de Gleason, et le taux de PSA, et permet une classification en trois groupes :

Tableau 3 : Classification de D'Amico

	<i>Faible risque</i>	<i>Risque intermédiaire</i>	<i>Haut risque</i>
<i>Stade clinique</i>	≤ T2a	T2b	T2c
<i>Score de Gleason</i>	et ≤ 6	Ou 7	Ou > 7
<i>PSA sérique (ng/ml)</i>	et < 10	Ou > 10 et < 20	Ou > 20

b-Classification anatomopathologique (pTNM)

La classification pathologique TNM (pTNM) est à distinguer de la classification clinique TNM (cTNM) car elle est établie a posteriori après chirurgie. Elle concerne des tumeurs présumées localisées lors de la classification clinique initiale, puis opérées par prostatectomie, voire curage ganglionnaire.

pT0 : Absence de tumeur identifiée après prostatectomie

pT2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

pT2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins

pT2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe

pT2c : Atteinte des deux lobes

pT3 : Extension au-delà de la capsule

T3a : Extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale incluant le col vésical

T3b : Extension aux vésicules séminales (uni- ou bilatérale)

T4 : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral externe, rectum, muscles releveurs de l'anus, paroi pelvienne)

-Reliquat tumoral post-opératoire

L'absence ou la présence d'un reliquat tumoral après prostatectomie totale (marges chirurgicales) est décrite dans la classification UICC (Union internationale contre le cancer) à l'aide du symbole R. Les marges après prostatectomie sont codées comme suit:

- Rx: Non évalué
- R0: Absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- R1: Reliquat microscopique (focal ou étendu à préciser). Il est alors précisé sur le compte rendu anatomopathologique la longueur de la marge, ce qui est un critère pronostique reconnu.
- R2: Reliquat macroscopique

VI- Prise en charge des cancers localisés de la prostate :

A- Moyens thérapeutiques:

Le choix de la stratégie thérapeutique se fait à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et en accord avec le patient.

La stratégie thérapeutique est définie en fonction :

- des caractéristiques du cancer : stade TNM, différenciation (selon la classification de D'Amico pour les tumeurs localisées)
- des caractéristiques de la prostate (volume notamment) ;
- des caractéristiques du patient (âge, comorbidités, existence de troubles mictionnels) ;
- des préférences du patient (en particulier dans le cas où il existe des alternatives thérapeutiques présentant un rapport bénéfice/risque équivalent).

Le patient doit être informé de toutes les options de prise en charge adaptées à sa situation avec leurs bénéfices et effets indésirables respectifs.

Le traitement curatif tient compte des comorbidités du patient et de son espérance de vie, un seuil minimal d'espérance de vie de 10 ans est retenu pour proposer un traitement à visée curative pour un cancer localisé de la prostate.

1- Abstention – surveillance (watchfull waiting)

C'est le cas d'une tumeur localisée à risque faible ou intermédiaire selon D'Amico chez les patients âgés dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans avec des comorbidités multiples et importantes.

Elle consiste à surveiller ces patients et d'instaurer un traitement palliatif par hormonothérapie dès lors de l'apparition des symptômes. (HAS 2012)

Le risque de décès spécifique est lié au grade de la tumeur [33].

2- La surveillance active:

Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui déplace l'éventuel moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie. Elle est recommandée pour les cancers de la prostate à (très) faible risque de progression chez des patients demandeurs dont l'espérance de vie (estimée par l'âge et les polyopathologies associées) est supérieure à 10 ans [34].

Les critères de sélection des patients éligibles à la surveillance active sont basés sur l'examen clinique, le PSA total, le score de Gleason et la charge tumorale sur les biopsies (nombre de biopsies positives sur au moins 12 carottes et le pourcentage d'envahissement par carottes) [33].

Le suivi évolutif est déterminant pour confirmer le caractère latent du cancer [53].

Les modalités de la SA incluent systématiquement un contrôle régulier du PSA tous les 3 à 6 mois avec calcul du temps de doublement, un TR tous les 6 à 12 mois, et un contrôle histologique par une nouvelle série de biopsie entre 3 et 24 mois après la biopsie initiale. Les biopsies de confirmation restent fondamentales pour réduire la probabilité de sous-évaluation initiale et détecter une progression précoce. La nécessité de renouveler plus tardivement les biopsies de contrôle est discutée, surtout en cas d'IRM normale. Ces biopsies de suivi sont programmées tous les 12 à 36 mois selon les protocoles. la place de l'IRM dans le suivi de ces patients reste à définir dans le cadre d'études dédiées, et pourrait éviter des biopsies inutiles.

L'IRM avec biopsies ciblées diminue le risque de reclassification biopsique au cours du suivi en améliorant l'évaluation pronostique initiale.

La SA peut être une option en cas de cancer de risque intermédiaire (grade 3 majoritaire), particulièrement parmi les patients avec comorbidités et espérance de vie limitée.

L'aggravation d'un des critères de surveillance doit faire envisager un traitement actif, le critère consensuel de progression est l'apparition d'un grade 4 de Gleason sur les biopsies de contrôle [33].

3- La prostatectomie radicale:

a- Indications:

La PT est un des traitements de référence du CaP localisé, qui offre le plus de garantie de contrôle carcinologique à long terme. L'objectif de la PT est l'ablation de la totalité de la prostate et des vésicules séminales en permettant de respecter les structures responsables de la continence et de l'érection

Il n'y a pas d'âge seuil pour indiquer la PT mais le bénéfice en survie globale n'est présent qu'en cas d'espérance de vie > 10 ans.

L'âge est un facteur insuffisant pour la décision thérapeutique et l'évaluation globale des comorbidités par des scores adaptés et validés est indispensable [54].

Classiquement réservée aux tumeurs intra-capsulaires, la prostatectomie totale peut également s'envisager pour des tumeurs avec une extension extra-capsulaire limitée (T3a clinique, biopsique ou IRM), en particulier chez des patients jeunes, combinée à d'autres modalités thérapeutiques [34].

b- Soins péri-opératoires:

L'intervention ne nécessite pas de préparation particulière hormis un lavement rectal la veille ou le matin de l'intervention. Un ECBU est prescrit une semaine avant l'intervention et en cas de présence de germes un traitement antibiotique devra avoir été institué depuis au moins 48 heures avant l'intervention. Si cet examen est stérile, une antibioprophylaxie sera réalisée au début de l'intervention.

En fin d'intervention, une sonde vésicale et un drain de redon sont laissés en place. Le drain est habituellement laissé en place 48 heures et la sonde 5 jours. La durée habituelle d'hospitalisation est d'environ une semaine [55].

c- Voies d'abord:

Historiquement, la prostatectomie était réalisée par voie périnéale. Dans les années 1980, a été proposée la voie rétropubienne (PTR) qui est toujours utilisée de nos jours.

Les techniques chirurgicales ont évolué pour faire place à des techniques minimalement invasives telles la laparoscopie et la chirurgie robot assistée (LRA) . Ces 2 approches ont été rapportées comme équivalentes aux interventions ouvertes que ce soit sur le plan carcinologique ou fonctionnel. Les approches moins invasives présentent toutefois les avantages de diminuer les saignements associés à l'intervention et de réduire la durée de l'hospitalisation [54].

d- Préservation nerveuse:

Elle peut être effectuée chez la plupart des patients présentant un désir de conservation de leur fonction érectile en cas de CaP localisé.

La préservation n'est pas recommandée dans les cas de risque élevé de franchissement capsulaire (cT3 ou cT2, toutes les biopsies envahies du même côté, SG>7). L'IRM multiparamétrique et les nomogrammes préopératoires permettent d'évaluer le risque de franchissement capsulaire et d'adapter le geste chirurgical [54].

La préservation vasculo-nerveuse est un facteur indépendant de récupération des érections (Niveau de preuve 2). Les taux d'érections sont meilleurs après préservation bilatérale qu'après préservation unilatérale (60 vs 40 %) (Niveau de preuve 2). L'impact de la préservation vasculo-nerveuse sur le risque de marges chirurgicales positives reste controversé [34].

e- Curage ganglionnaire:

Le curage ganglionnaire du cancer de la prostate comprend l'exérèse des ganglions ilio-obturbateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque.

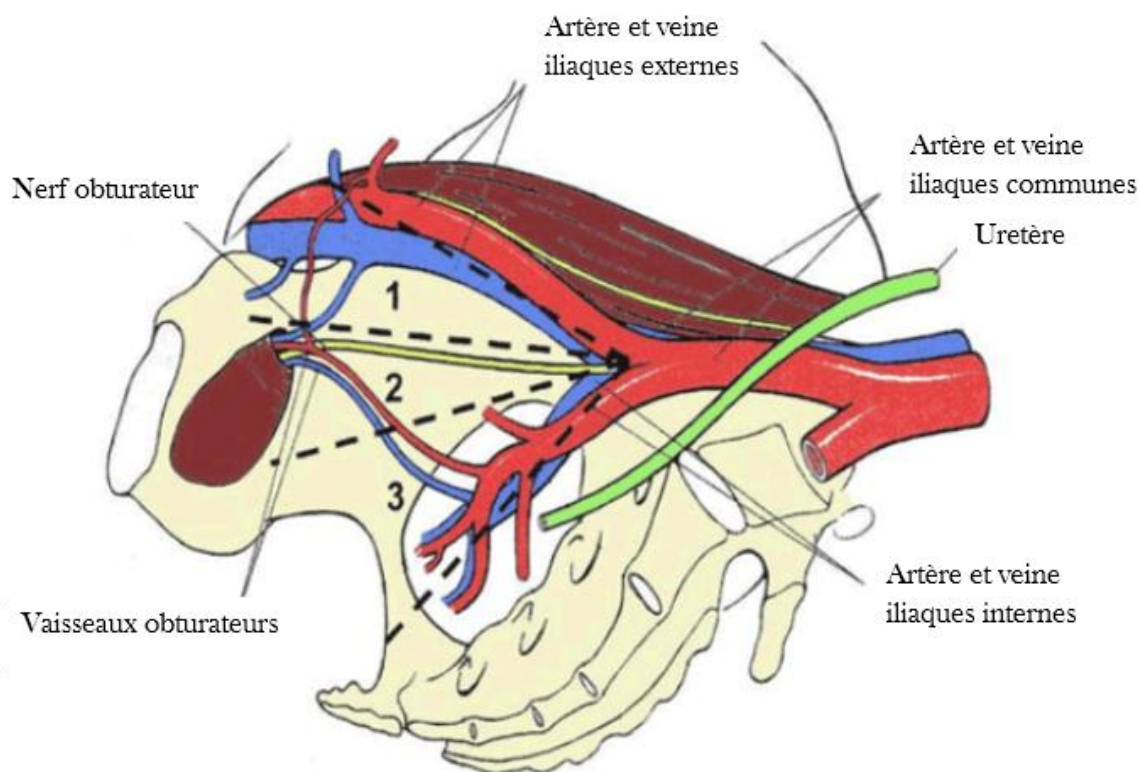


Figure 27 : Limites anatomique du curage ganglionnaire (curage ganglionnaire du cancer de la prostate: association française d'urologie)

1-Veine iliaque externe, 2-Fosse obturbatrice ; 3-Artère / veine iliaque interne

Un tel curage lymphonodal améliore la qualité de l'évaluation ganglionnaire pour les patients de risques intermédiaire et élevé, mais n'augmente pas le taux de positivité ganglionnaire pour les tumeurs à faible risque.

Le curage ganglionnaire est le meilleur moyen de stadification quand il est réalisé de façon étendue. Aucun examen d'imagerie n'offre cette qualité.

Concernant son indication, un calcul du risque d'envahissement ganglionnaire doit être réalisé en se basant sur de calculateurs (Briganti, MSKCC ou formule de

Roach). Un risque estimé d'envahissement de plus de 5 % doit indiquer un curage extensif.

L'examen extemporané n'est pas recommandé. La technique du ganglion sentinelle reste encore expérimentale et n'est pas recommandée. Le rôle thérapeutique du curage ganglionnaire est à valider dans des études prospectives, mais il apporte une information sur le statut ganglionnaire, et donc le pronostic.

Le taux de complication est augmenté en cas de curage extensif (de l'ordre de 20 %) avec une proportion plus importante de lymphocèle en cas d'approche extrapéritonéale [54].

f- Complication:

Les complications de la PT sont peu fréquentes et essentiellement dominées par le saignement péri-opératoire, le risque de transfusion, les fuites anastomotiques, l'hématome pelvien et les lymphocèles. Les complications per-opératoires sont rares et représentées par des plaies rectales, urétérales ou vasculaires. Les complications médicales sont le plus souvent infectieuses et thromboemboliques.

L'incontinence urinaire et la dysfonction érectile sont les deux complications postopératoires fréquentes. La moyenne de continence dans les plus larges séries répertoriées est de 88 % en cas de PTR et de 92 % en cas de PTLRA. Le taux d'érection en cas de conservation unilatérale était de 43 % et 60 %, en cas de préservation bilatérale de 61 et 93,5 % pour la chirurgie ouverte et robotique, respectivement. Récemment, une série prospective non randomisée rapportait à 1 an un taux d'incontinence de 20 % vs 21 %, et une dysfonction érectile de 75 % et 70 % en PTR vs PTLRA respectivement [54].

g- Facteurs histopronostiques:

Le pathologiste renseignera la présence de foyers tumoraux en précisant :

- Le score de Gleason du foyer principal et du (des) autre(s) foyer(s) ;
- Le siège ;
- L'extension extra-capsulaire de la tumeur ;
- L'état des marges ;
- Le score de Gleason s'établit en effectuant la somme du grade le plus représenté et du grade le plus péjoratif ;
- Le pathologiste doit préciser le siège, l'importance et le caractère uni ou plurifocal de l'extension extra-prostatique.

4- La RT externe:

a -Technique :

La radiothérapie doit utiliser une technique conformationnelle tridimensionnelle, si possible en modulation d'intensité (RCMI). L'augmentation de dose au-delà de 80Gy ou la radiothérapie hypofractionnée ne sont possibles qu'avec une RCMI. La radiothérapie guidée par l'image est conseillée en cas d'augmentation de dose au-dessus de 76-78Gy.

La RCMI permet de réduire la toxicité tardive par rapport à la radiothérapie conventionnelle à dose équivalente et d'augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter significativement la toxicité (Niveau de preuve 2) [34].

b- Dose :

L'augmentation de dose (74-80Gy) réalisée par photons, protons ou curiethérapie a été comparée à une dose conventionnelle (65-70Gy) délivrée selon un fractionnement conventionnel (1,8-2Gy/fraction) dans le cadre d'une irradiation exclusive ou associée à une hormonothérapie courte. Une amélioration significative

du contrôle biochimique et de la survie sans récurrence clinique est rapportée ainsi que pour la survie spécifique, mais sans amélioration de la survie globale (Niveau de preuve 2) [34].

c-Volume :

Le volume initial comprend la prostate dans son ensemble. L'irradiation des aires ganglionnaires a montré des résultats discordants avec un bénéfice non démontré (Niveau de preuve 2). Les essais randomisés démontrant l'intérêt de l'irradiation dans les tumeurs à haut risque ou localement avancées ont tous inclus une irradiation ganglionnaire. La RCMI permet d'irradier de plus grands volumes pelviens avec absence de majoration de la toxicité majorée [34].

d- Les contre-indications:

Une irradiation pelvienne antérieure, une maladie inflammatoire rectale active constituent des contre-indications à la radiothérapie externe.

L'existence de symptômes obstructifs urinaires sévères augmente le risque de rétention vésicale pendant la radiothérapie et de complications ultérieures.

Après résection transurétrale, la radiothérapie doit être différée de 6 à 8 semaines pour réduire le risque de complication urinaire et notamment de sténose urétrale.

La présence de prothèse de hanche (en particulier bilatérale) ne constitue pas une contre-indication à la radiothérapie mais nécessite des techniques et une dosimétrie adaptée [34].

e- Toxicité:

La toxicité aiguë, constante, est principalement urinaire avec une pollakiurie et une dysurie, une rectite et une diarrhée. Cette toxicité chez certains malades est réversible en quelques semaines après la fin du traitement. Les complications tardives surviennent après plusieurs mois. Il s'agit de rectorragies (5 à 10 %)

pouvant nécessiter un traitement local, de sténose urétrale (moins de 5 % des cas), d'hématurie ou de pollakiurie avec une vessie de petit volume (moins de 5 % des cas) [56].

La mortalité est nulle et l'incontinence est peu fréquente par rapport à la PTR <12%. Dans 40 à 60% des cas il apparaît une impuissance qui s'installe progressivement en quelques années.

5- La curiethérapie:

La curiethérapie consiste en l'implantation intra-prostatique de grains d'iode 125 radioactifs par voie transpérinéale, sous contrôle endoscopique endorectal [33].

Elle peut constituer une alternative à la prostatectomie radicale pour les tumeurs à risque faible et peut être proposée chez certains patients du groupe intermédiaire ayant un taux de PSA inférieur ou égale à 15 ng/ml ou un score de Gleason 7 (3 + 4) sous couvert d'une IRM ne mettant pas en évidence de franchissement capsulaire.

Elle donne des résultats carcinologiques identiques à la chirurgie et à la radiothérapie externe, avec un taux de contrôle biochimique à dix ans avoisinant 90 % [57].

Une meilleure sélection conduit à tenir compte du nombre de biopsies positives, du pourcentage de biopsies positives (<50 % et pour certains <33 %) et de l'imagerie par IRM qui permet de confirmer le stade et l'éligibilité (volume prostatique) [54].

La CuT permet d'atteindre des doses de radiations à la prostate nettement supérieures à celles employées avec la RT standard (145 Gy contre 70-80 Gy) tout en préservant d'une dose excessive les organes à risque situés à proximité, soit la vessie et le rectum [Lehnert *et al.*, 2005].

Les contre-indications relatives à cette technique sont : un volume prostatique sup à 50-60 ml, l'existence d'un lobe médian, un ATCD de résection endoscopique de prostate et des troubles mictionnels préexistants [33].

La qualité de la dosimétrie (dose reçue par la prostate) apparaît comme un facteur pronostique déterminant. Le jeune âge ne doit pas être une contre-indication à la curiethérapie, les résultats chez les patients de moins de 60 ans étant équivalents à ceux des patients plus âgés. L'HT néoadjuvante n'est pas recommandée [54].

Les effets secondaires sont retardés de quelques semaines, à type de difficultés mictionnelles et de douleurs pelviennes. Les risques d'incontinence sont très faibles <11% [58] et la fonction sexuelle peut être préservée chez plus de 60 % des patients [57].

6-Autres :

a- L'hormonothérapie:

Le traitement hormonal du CaP, en cas de maladie localement avancée ou métastatique, a pour objectif de diminuer la testostérone circulante en dessous d'un seuil empiriquement fixé à 50ng/dl, bien que la testostérone médiane obtenue après orchidectomie soit de 15ng/dl. Un seuil optimal a été fixé, sur avis d'experts, à 20ng/ml [54].

Les effets secondaires de l'hormonothérapie sont nombreux, majoritairement liés à la baisse de la testostérone (bouffées de chaleur, troubles de l'érection et de la libido, altérations cognitives et troubles de l'humeur, anémie), ils doivent être recherchés, prévenus et traités [34].

b- HIFU (Ultra-sons Focalisés à Haute Intensité):

L'HIFU est une thérapeutique non chirurgicale développée depuis 20 ans pour des patients sélectionnés présentant un CaP localisé. Deux mécanismes

prédominant à la lésion tissulaire, l'effet thermique et la cavitation. Elle est appliquée par voie transrectale sous contrôle échographique, sous anesthésie générale ou rachianesthésie et incorpore actuellement l'IRM préopératoire.

En France, l'AFU a obtenu un forfait « innovation » qui encadre la pratique de l'HIFU et fournit une base de données autour d'une charte de fonctionnement.

Les indications retenues, à partir de la charte AFU dans le cadre d'une étude clinique observationnelle (étude HIFI), sont : information sur les niveaux de recommandation dans les autres pays, âge de plus de 70 ans et probabilité de survie d'au moins 7 ans (ou patients plus jeunes lorsqu'il existe une morbidité compétitive), tumeur T1-T2 N0 M0, score de Gleason ≤ 7 (3+4), PSA < 15 ng/ml, volume prostatique < 50 mL, volume tumoral limité (moins de 4 zones prostatiques atteintes sur 6).

L' HIFU peut être également proposé dans le rattrapage des échecs de la RT.

Une étude cas témoins en 2015 a comparé HIFU et curiethérapie, la survie sans récurrence biologique était meilleure dans le bras curiethérapie, mais sans différence pour les survies sans récurrence métastatique, spécifique et globale, mais le recul reste modeste (83 mois) et les effectifs restreints (70 patients dans chaque groupe)

Une revue de la littérature en 2015 portant sur 4000 patients retrouve une survie sans récurrence biologique à un an moins bonne avec l'HIFU par rapport à la radiothérapie, cette différence disparaissant à 5 ans. Cette revue de la littérature est particulièrement biaisée.

Le risque de fistule prostatorectale est de 0 à 3 %. Le taux de complications augmente avec le nombre de séances. Le taux d'incontinence urinaire varie selon les séries de 1 à 25 %, selon la gravité et l'outil de mesure. L'obstruction du bas appareil varie de 10 à 30 %. Environ 20 à 50 % des patients ayant des rapports

sexuels sans aide médicamenteuse avant traitement gardent cette fonction indemne [54].

c-Cryothérapie:

La cryothérapie est une technique en cours d'évaluation, envisagée comme un traitement alternatif aux traitements de référence du CaP localisé lorsque ceux-ci sont contre-indiqués.

Le mode d'action repose sur la congélation (-40°C) du tissu conduisant à une dénaturation protéique, une rupture des membranes cellulaires par les cristaux de glace, et des microthromboses vasculaires avec apoptose. Les aiguilles de cryothérapie sont introduites par voie périnéale sous anesthésie générale et contrôle échographique transrectale.

Les patients potentiellement candidats ont des prostates de volume inférieur à 40mL, un stade tumoral localisé, un PSA inférieur à 20ng/ml et un score de Gleason <7 . La cryothérapie est principalement proposée dans le rattrapage de la radiothérapie [54].

Les suivis sont variables avec des critères de survie sans progression fondés sur la valeur du PSA post-cryothérapie ou le résultat des biopsies post-traitement. La survie sans récurrence biologique (selon les critères de Phoenix) est respectivement pour les groupes à risque faible, intermédiaire et élevé, de 83, 79, 67 % à 5 ans et de 80 %, 74 et 45 % à 10 ans. Le taux de biopsies positives varie de 2 à 25 % (Niveau de preuve 4) [34]. Le taux de complications a diminué significativement avec les améliorations techniques. L'incontinence urinaire varie selon les séries de 1 à 8 %, selon la gravité et l'outil de mesure. L'obstruction varie de 4 à 10 %. Le risque d'impuissance sexuelle 30 à 100 %. Le risque de fistule prostatorectale est de 0 à 1 % [54].

B- Indications: [33]

Recommandations : traitement des CaP à faible risque	NP	Grade
Surveillance simple de type <i>Watchfull Waiting</i> (traitement palliatif en cas d'évolution) pour les patients non éligibles aux autres options	2	A
Surveillance active Optionnel chez les patients ayant une probabilité de survie >10 ans	2	A
Prostatectomie totale Patients ayant une probabilité de survie > 10 ans	1b	A
Radiothérapie	2	A
Curiethérapie	2	
Cryothérapie et HIFU Pour les patients ne pouvant relever d'une chirurgie ou radiothérapie ou curiethérapie Ou hommes de plus de 70 ans dans le cadre de l'étude AFU	3	C
Traitement focal Le traitement focal ne peut pas être propose en dehors d'essais cliniques	4	A
Traitement hormonal : Non recommandé	4	A

Recommandations : traitement des CaP à risque intermédiaire	NP	Grade
Surveillance simple de type <i>Watchfull Waiting</i> (traitement palliatif en cas d'évolution) pour les patients non éligibles aux autres options avec une probabilité de survie courte	3	B
Prostatectomie totale ± curage Patients ayant une espérance de vie > 10 ans	1	A
Radiothérapie 74 à 78 Gy seule ou associée à une suppression androgénique courte (4-6 mois)	2	A
Curiethérapie	3	B
Cryothérapie et HIFU Pour les patients ne pouvant relever d'une chirurgie ou radiothérapie ou hommes de plus de 70 ans dans le cadre de l'étude AFU	4	C
Le traitement focal ne peut pas être proposé en dehors d'essais cliniques	4	A
Traitement hormonal : Non recommandé	4	A

Recommandations : traitement des CaP à haut risque	NP	Grade
L'hormono-radiothérapie est supérieure à la radiothérapie exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie globale à 10ans	1	A
L'hormonothérapie longue (2 ou 3ans) est supérieure à une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans métastase et la survie globale	1	A
La PT peut être proposée dans la prise en charge du CaP de haut risque ou localement avancé.il faut l'envisager dans le cadre d'une approche multimodale.	2	B
L'hormonothérapie seule est inférieure à la radio-hormonothérapie sur le contrôle biologique, la survie sans métastase et la survie globale chez des patients sans polypathologie sévère associée	1	A

MATERIELS ET METHODES

Notre étude a été réalisée de façon rétrospective à partir des données disponibles dans les archives du CHU de Bicêtre en France entre 2000 et 2006, soit une période de six ans.

Nous avons envisagé de prendre la cohorte de patients ayant reçu un diagnostic de cancer de la prostate score de Gleason 6 sur la base de biopsies prostatiques écho guidées motivées par des niveaux de PSA élevés et/ou des résultats anormaux de TR. Ainsi, notre population d'étude comprenait 215 patients.

Les données préopératoires (l'âge, le PSA initial, le toucher rectal, le nombre de biopsies positives, le nombre total de carottes, la série de biopsie, la longueur totale de la tumeur sur les biopsies) et les données pathologiques (le score de Gleason sur la pièce de prostatectomie radicale, le stade pathologique, le statut des marges chirurgicales, l'état de la capsule et des vésicules séminales, l'envahissement ganglionnaire) ont été recueillies de façon rétrospective pour l'analyse.

Le sous groupe de patients ayant subi une PR a été identifié. Tous les patients n'ont pas reçu un traitement avant l'opération.

Tous les échantillons de BP et toutes les pièces de PR ont été examinés par les mêmes uropathologites.

Tableau 4 : Nombre de patients étudiés en fonction des années

Années	Nombre de patients
2000	9
2001	16
2002	10
2003	4
2004	39
2005	61
2006	76

Analyse statistique :

Les données ont été saisies sur Excel, l'analyse a été faite au laboratoire d'épidémiologie à la faculté de médecine de Fès et le logiciel qui a été utilisé est le SPSS version 20.

L'analyse descriptive pour les variables quantitatives a été faite par le calcul de la moyenne \pm l'écart type, pour les variables qualitatives nous avons utilisé la fréquence.

Dans l'analyse bivariée : nous avons utilisé le test ANOVA pour les variables quantitatives (comparaison de plusieurs moyennes), pour les variables qualitatives nous avons utilisé le test de khi 2. L'objectif étant d'examiner lesquelles de ces variables peuvent servir de facteurs prédictifs pour la mise à niveau ultérieure du score de Gleason biopsique à la PR.

Nous avons extrait toutes les variables significatives afin de les introduire dans un modèle multivarié pour déterminer les paramètres influençant la survie globale des patients selon les différents grades du score de Gleason.

Pour décrire la survie, nous avons utilisé la méthode Kaplan–Meier.

Dans le modèle final qui est le modèle de Cox incluant toute variable significative, le seuil de significativité fixé était de 0,05.

RESULTATS

I- Analyse des caractéristiques pré- opératoires:

1- L'âge

L'âge moyen au moment du diagnostique pour l'ensemble de notre population d'étude était de $66,53 \pm 8,059$, avec des extrêmes allant de 46 à 86 ans.

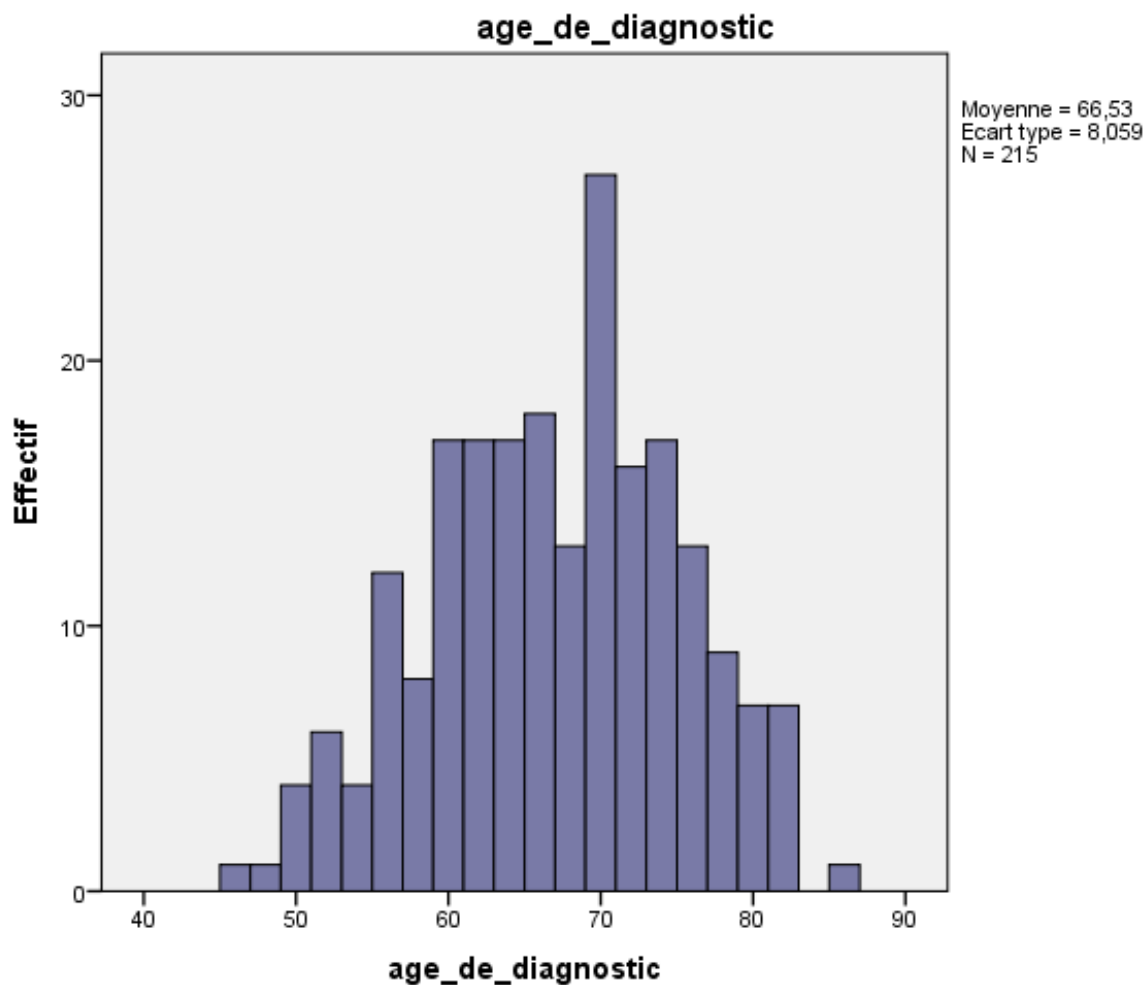


Figure 28 : Répartition de la population en fonction de l'âge au diagnostique

2- PSA initial:

Le taux de PSA initial pour l'ensemble de notre population d'étude a varié de 1,47 ng/ml à 51,60 ng/ml avec une moyenne de 9,27 +/- 6,84 ng/ml.

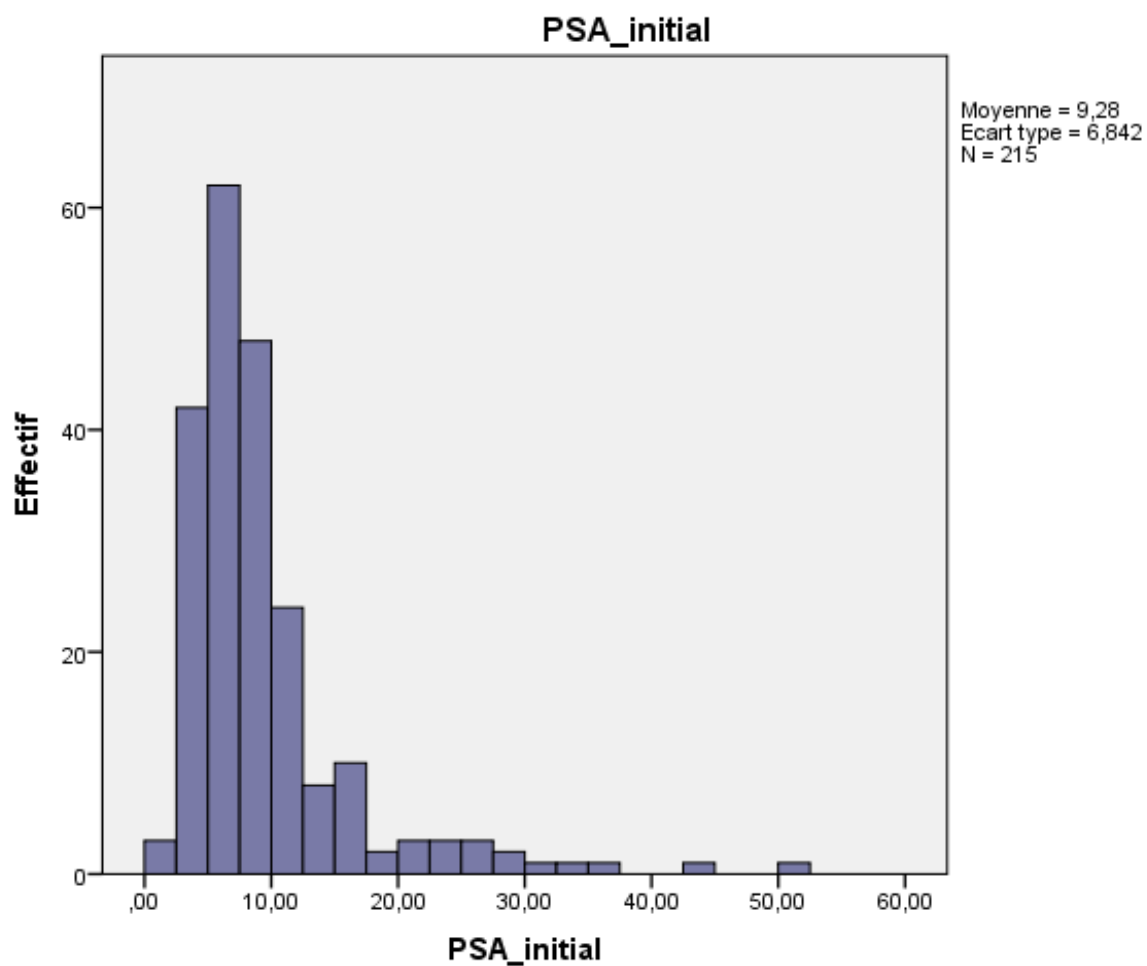


Figure 29 : Répartition de la population en fonction du PSA initial

3- Toucher rectal :

Dans notre population d'étude, le TR a pu être identifié chez 177 malades avec selon la classification TNM du cancer de la prostate, 118 malades classe T1c soit 66,7% et 59 malades classe T2a soit 33,3%.

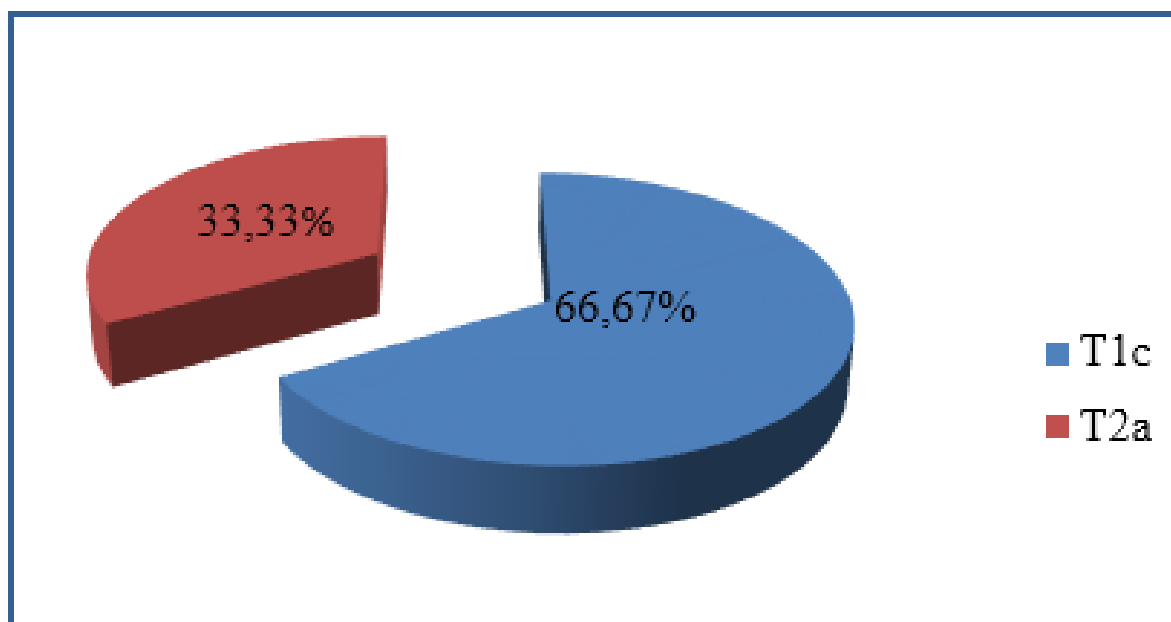
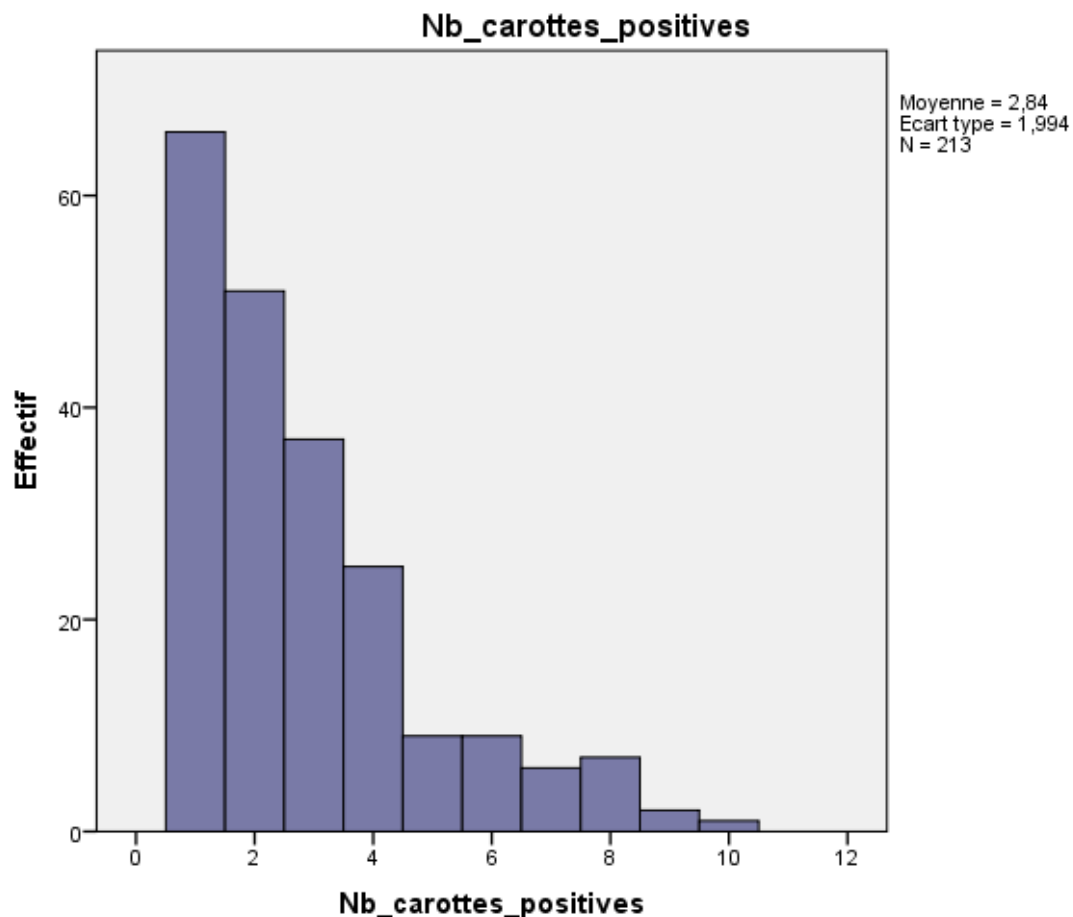


Figure 30 : Répartition des patients selon leur stade clinique

4- Nombre de carottes positives:

Le nombre de carottes positives a été identifié chez 213 malades, allant de 1 à 10 carottes positives avec une moyenne de 2,84 +/- 1,99.



Répartition de la population en fonction du nombre de carottes positives

5- Nombre total de carottes :

Le nombre total de carottes retrouvé chez 213 malades variait de 2 à 25 carottes avec une moyenne de 10,13 +/- 3,61.

6- La TTL :

La TTL a été identifiée chez 157 malades, allant de 1 à 54 mm avec une moyenne de 7,04 +/- 8,78 mm.

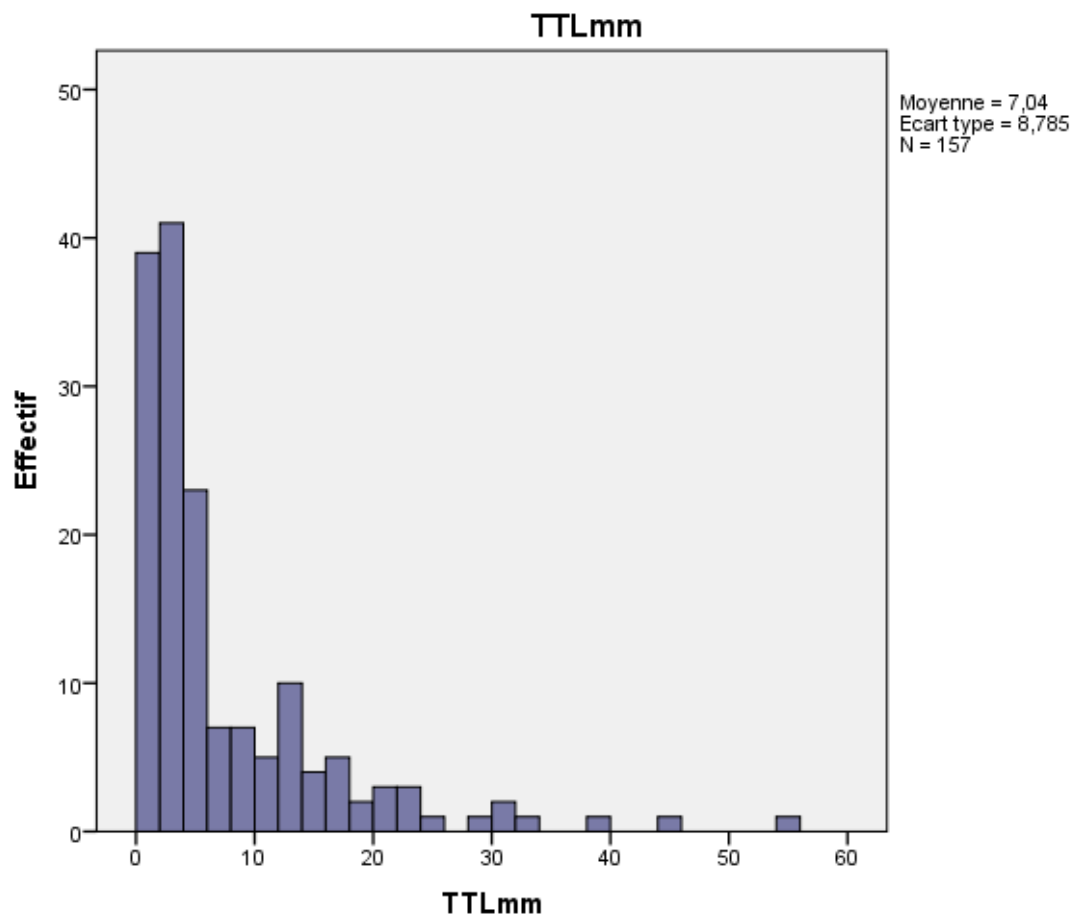


Figure 32 : Répartition de la population en fonction de la TTL

7- La série de biopsie:

On note 212 malades ayant subi une ou plusieurs séries de biopsies: 1, 2, 3, 4 séries, respectivement chez 178 (soit 84%), 24 (soit 11,3%), 8 (soit 3,8%) et 2 (soit 0,9%) malades.

II- La corrélation entre le score de Gleason à la biopsie et celui à la PR:

Parmi les 215 malades chez qui des biopsies prostatiques écho guidées ont confirmé la présence d'un CaP Gleason 6, 123 ont pu obtenir un score de Gleason définitif à la suite d'une PR soit 57,2% de la population d'étude.

La voie d'abord chirurgicale pour tous les malades correspondait à la laparotomie rétropubienne sauf pour 1 malade qui a été opéré par voie coelioscopique.

Le score de Gleason correspondait à celui de la prostatectomie radicale dans 49,6% des cas, le passage du score de Gleason au grade 7 à la PR s'est produit dans 48% des cas avec un grade 4 majoritaire qui représentait 4,9%, le passage au grade 8 s'est observé chez 3 malades soit 2,4% des cas.

	Score de Gleason définitif				
	3+3	3+4	4+3	3+5	4+4
Gleason (3+3)	61 (49.6%)	53 (43.1%)	6 (4.9%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)

III- L'analyse des facteurs prédictifs de mise à niveau du score de Gleason à la PR:

1- Le TR:

L'information sur le TR a été disponible pour 101 (47%) parmi 123 malades ayant obtenu un score de Gleason à la fois à la biopsie et à la PR.

TR	Score de Gleason définitif					p-value
	3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	
T1c	37 (48,1%)	35 (45,5%)	3 (3,9%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0,32
T2a	13 (54,2%)	7 (29,2%)	3 (12,5%)	1 (4,2%)	0 (0,00%)	

Parmi 77 malades ayant un stade T1c au TR, 48,1% ont gardé leur score de Gleason 6 à la PR, 49,4% sont passés au score 7 et 2,6% sont passés au score 8.

Pour les 24 malades stade T2a, 54,2% sont restés score 6 tandis que 41,7% sont montés au score 7 et 4,2% au score 8.

Pas d'association significative entre le TR et le score de Gleason définitif ($p=0,32 > 0,05$).

2- La série de biopsie:

L'information sur la série de biopsie a été disponible pour 121 (56,3%) parmi 123 malades ayant obtenu un score de Gleason à la fois à la biopsie et à la PR.

Série de biopsie	Score de Gleason définitif					p-value
	3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	
1	45 (45,9%)	45 (45,9%)	5 (5,1%)	2 (2,00%)	1 (1,00%)	0,77
2	13 (76,5%)	3 (17,6%)	1 (5,9%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
3	2 (40%)	3 (60%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
4	0 (0,00%)	1 (100%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	

La 1ère série de biopsie a diagnostiqué 98 malades G6 avec 45,9% score 6 initialement à la biopsie qui n'ont pas changé de score à la PR, en revanche, 51% sont passés au score 7 et 3% au score 8.

La 2ème série de biopsie a diagnostiqué 17 malades G6 avec 76,5% score 6 initialement à la BP qui n'ont pas changé de score à la PR, en revanche, 23,5% sont passés au score 7.

La 3ème série de biopsie a diagnostiqué 5 malades G6 avec 40% score 6 initialement à la BP qui n'ont pas changé de score à la PR, en revanche, 60% sont passés au score 7.

La 4ème série de biopsie a diagnostiqué 1 malade G6 initialement et qui amélioré sont score à 7 à la PR.

Pas de différence significative observée entre les différentes séries de BP et le Gleason définitif ($p= 0,77 > 0,05$)

3-L'âge au diagnostique:

L'âge au diagnostique a été retrouvé chez tous les malades ayant un score de Gleason à la BP et à la PR

	Score de Gleason définitif					p-value
	3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	
Age au diagnostique	63,77±6,19	62,89±7,47	63,33±4,84	66,50±0,70	64,00±0,00	0,92

La moyenne d'âge des malades G6 à la PR était de 63,77±6,19, elle était de 62,89±7,47 pour le SG 7 (3+4), de 63,33±4,84 pour le SG 7 (4+3), de 66,50±0,70 pour le SG 8 (4+4) et enfin de 64,00±0,00 pour le SG 8 (3+5).

Pas de différence significative entre les différentes classes d'âge et le Gleason définitif ($p= 0,92 > 0,05$)

4- PSA initial:

Le PSA initial a été retrouvé chez tous les malades ayant un score de Gleason à la BP et à la PR.

	Score de Gleason définitif					p-value
	3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	
PSA initial	7,46±4,23	7,83±3,81	9,23±3,32	17,00±12,72	5,24±0,00	0.02

La moyenne du PSA initial pour les malades SG6 à la PR était de 7,46±4,23, elle était de 7,83±3,81 pour le SG 7 (3+4), de 9,23±3,32 pour le SG 7 (4+3), de 17,00±12,72 pour le SG 8 (4+4) et enfin de 5,24±0,00 pour le SG 8 (3+5).

L'association entre le PSA initial et le SG définitif est significative ($p= 0,02 < 0,05$), le PSA initial est donc un facteur prédictif d'amélioration du SG à la PR.

5- Nombre de carottes positives:

L'information sur le nombre de carottes positives a été disponible pour 121 malades parmi 123 malades ayant obtenu un score de Gleason à la fois à la biopsie et à la PR.

	Score de Gleason définitif					p-value
	3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	
Nb de carottes pos	2,08±1,49	3,19±2,13	2,50±2,73	2,50±0,70	1,00±0,00	0,03

La moyenne des carottes positives pour les malades G6 à la PR était de 2,08±1,49, elle était de 3,19±2,13 pour le SG 7 (3+4), de 2,50±2,73 pour le SG 7 (4+3), de 2,50±0,70 pour le SG 8 (4+4) et enfin de 1,00±0,00 pour le SG 8 (3+5).

L'association entre le nombre de carottes positives et le SG définitif est significative ($p= 0,03 < 0,05$), le nombre de carottes positives est donc un facteur prédictif d'amélioration du SG à la PR.

6- Nombre total de carottes:

L'information sur le nombre total de carottes a été disponible pour 121 malades parmi 123 malades ayant obtenu un score de Gleason à la fois à la biopsie et à la PR.

	Score de Gleason définitif					p-value
	3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	
Nb total de carottes	10,93±3,95	10,35±3,57	8,67±2,50	6,00±0,00	10,00±0,00	0,26

La moyenne du nombre total de carottes pour les malades G6 à la PR était de 10,93±3,95, elle était de 10,35±3,57 pour le SG 7 (3+4), de 8,67±2,50 pour le SG 7 (4+3), de 6,00±0,00 pour le SG 8 (4+4) et enfin de 10,00±0,00 pour le SG 8 (3+5).

L'association entre le nombre total de carottes et le SG définitif n'a pas été retrouvée ($p= 0,26 > 0,05$).

7- TTL:

L'information sur la TTL a été disponible pour 93 malades parmi 123 malades ayant obtenu un score de Gleason à la fois à la biopsie et à la PR.

	Score de Gleason définitif					p-value
	3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	
TTL	4,19±4,68	8,18±8,36	12,00±14,73	6,00±0,00	1,00±0,00	0,04

La moyenne de la TTL pour les malades G6 à la PR était de 4,19±4,68, elle était de 8,18±8,36 pour le SG 7 (3+4), de 12,00±14,73 pour le SG 7 (4+3), de 6,00±0,00 pour le SG 8 (4+4) et enfin de 1,00±0,00 pour le SG 8 (3+5).

L'association entre la TTL et le SG définitif est significative ($p = 0,04 < 0,05$), la TTL est donc un facteur prédictif d'amélioration du SG à la PR.

IV- Analyse des caractéristiques post- opératoires:

1- Le volume tumoral:

Le VT a été décrit chez 110 malades sur un total de 123 malades opérés. On note un volume tumoral occupant toute la hauteur des deux lobes chez 51,80% de malades, une atteinte de moins de la moitié des deux lobes chez 39,10% de malades et une atteinte de plus de la moitié des deux lobes chez 9,10%.

L'ensemble de ces résultats est représenté dans le graphique ci-dessous:

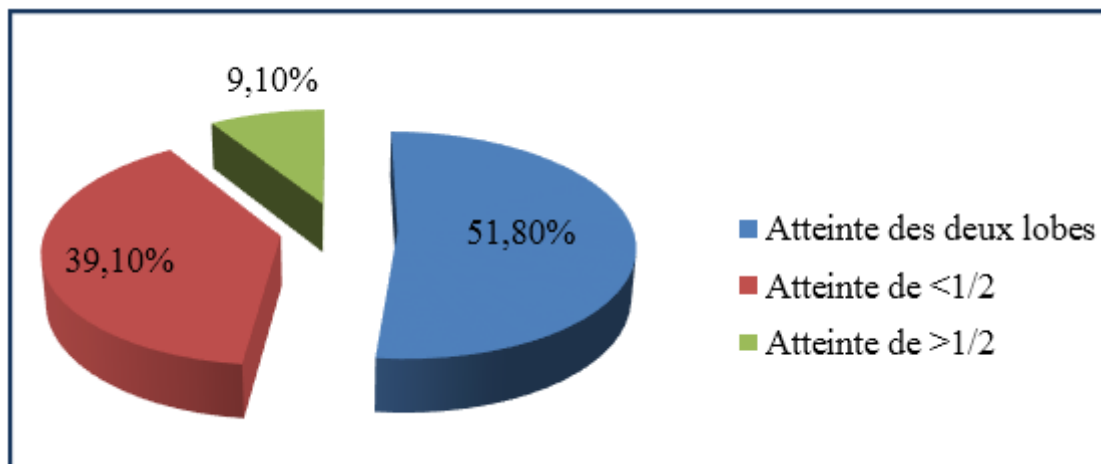


Figure 33 : Distribution en fréquence du volume tumoral

2- Curage ganglionnaire :

Le curage ganglionnaire a été effectué chez 121 malades sur un total de 123 malades opérés soit 90,90% comme représenté dans le graphique suivant :

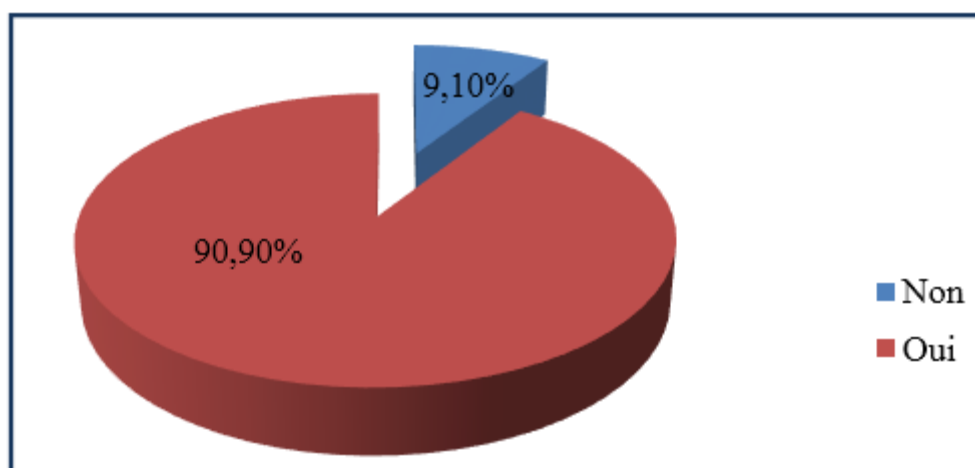


Figure 34 : Distribution en fréquence du curage ganglionnaire

3- Poids de la prostate:

La prostate a été pesée chez 119 malades parmi 123 malades opérés, allant d'un poids minimal de 27,4g à un poids maximal de 170g avec une moyenne de $59,28 \pm 24,046$.

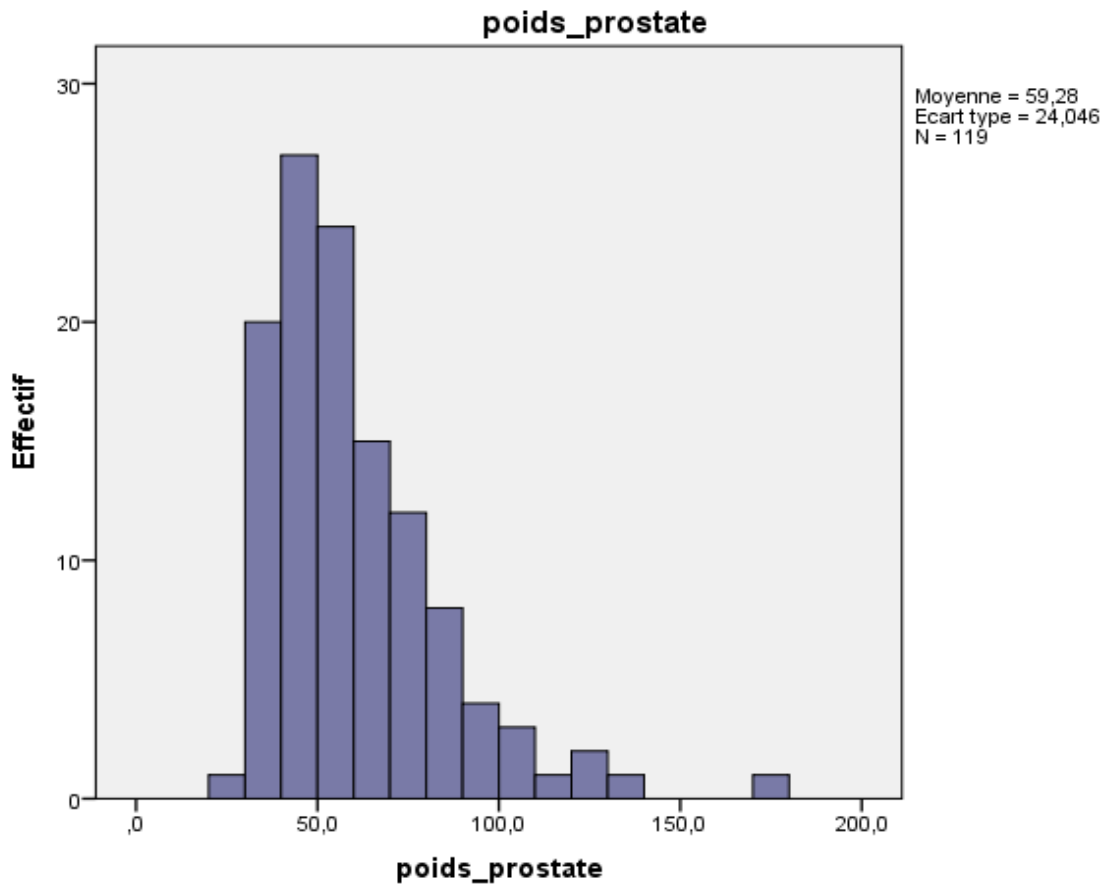


Figure 35 : Répartition de la population en fonction du poids de la prostate

4- La capsule:

Le statut de la capsule a été défini chez 120 malades parmi les 123 malades opérés, en comparant les scores de Gleason 6 (3+3) et 7 (3+4), on constate que plus on monte dans le score plus la probabilité d'envahissement capsulaire devient plus importante, la comparaison avec les autres scores 7 (4+3), 8 (4+4) et 8 (3+5) n'a pas pu être faite car leur effectifs trop petits ne l'ont pas permis.

Score de Gleason définitif

Capsule	3+3	3+4	4+3	4+4	3+5
Envahie	26 (38,8%)	32 (47,8%)	6 (9,00%)	2 (3,00%)	1 (1,50%)
Non envahie	34 (64,2%)	19 (35,8%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

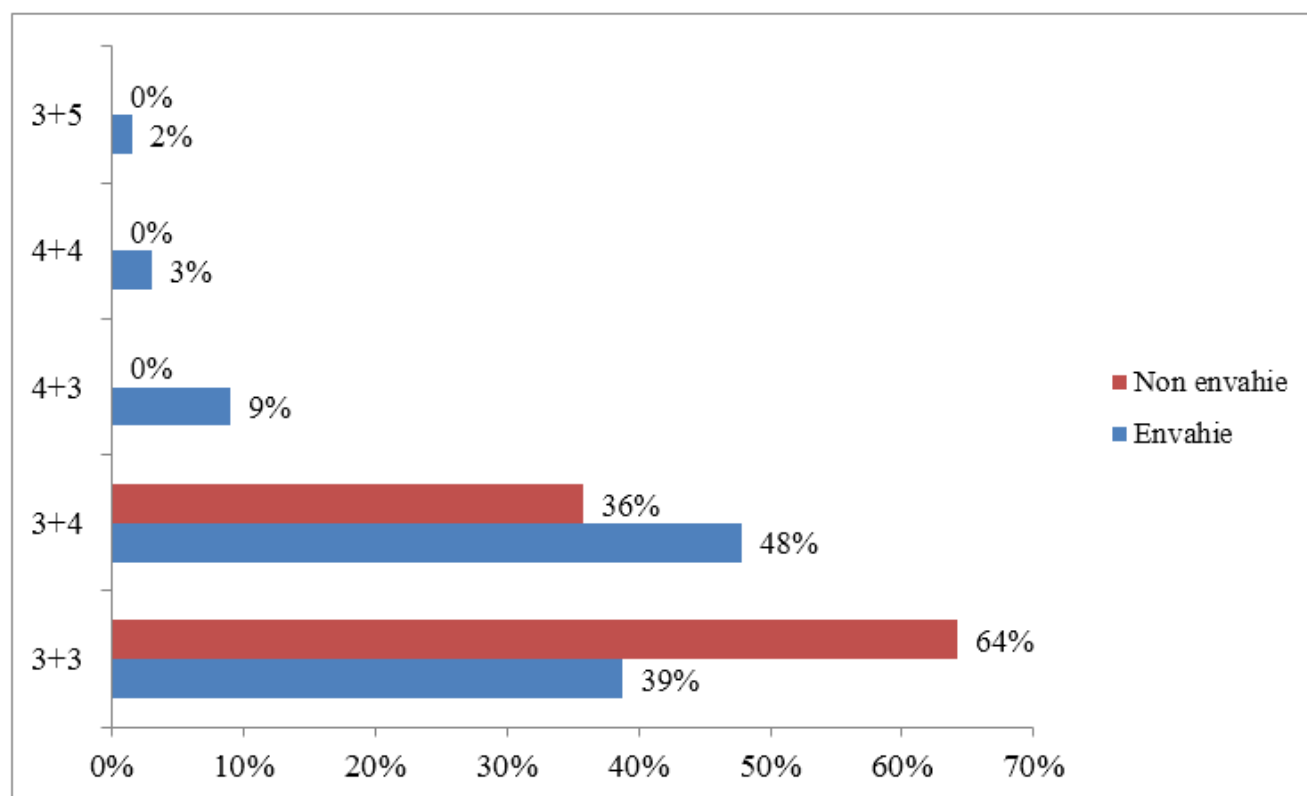


Figure 36 : Descriptif de l'état de la capsule dans la population étudiée

5- Les vésicules séminales:

Le statut des vésicules séminales a été défini chez 120 malades parmi les 123 malades opérés, le risque d'envahissement des vésicules séminales est plus important si on a un score plus élevé, cependant le problème au niveau de nos résultats est en rapport avec le nombre et la distribution des effectifs entre les différents groupes de patients.

Score de Gleason définitif					
VS	3+3	3+4	4+3	4+4	3+5
Envahie	1 (20,00%)	3 (60%)	1 (20,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Non envahie	59 (51,3%)	48 (41,7%)	5 (4,3%)	2 (1,7%)	1 (0,9%)

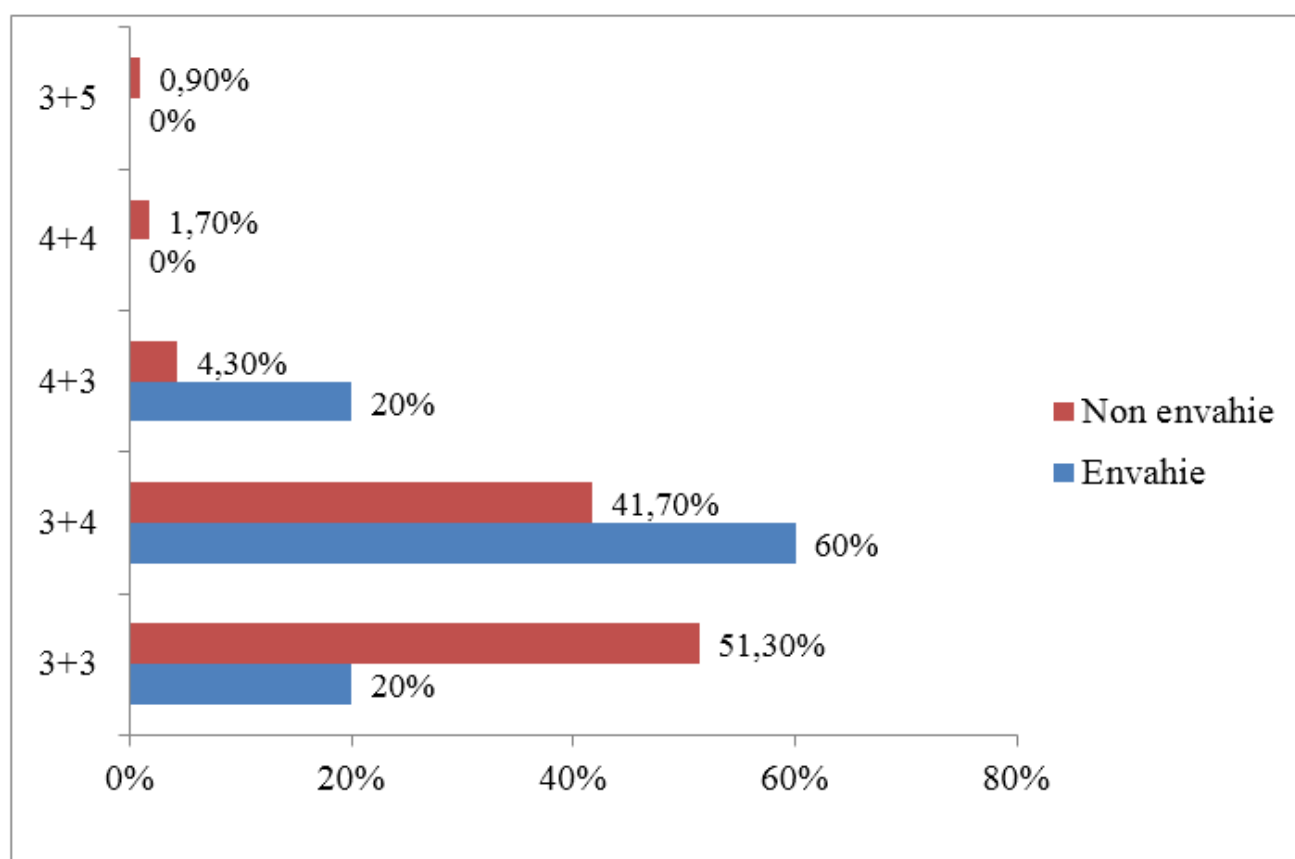


Figure 37 : Descriptif de l'état des vésicules séminales dans la population étudiée

6- Le stade tumoral:

Le stade tumoral a été défini chez 46 malades parmi les 123 malades opérés, en comparant le SG 6 (3+3) et le SG 7 (3+4), on remarque que le SG (3+3) gagne le stade tumoral le plus bas, l'information a manqué pour les autres scores.

Score de Gleason définitif					
pT	3+3	3+4	4+3	4+4	3+5
pT2a	6 (100%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	-	-
pT2c	16 (44,4%)	20 (55,6%)	0 (0,00%)	-	-
pT3a	0 (0,00%)	2 (100%)	0 (0,00%)	-	-
pT3b	0 (0,00%)	1 (50%)	1 (50%)	-	-

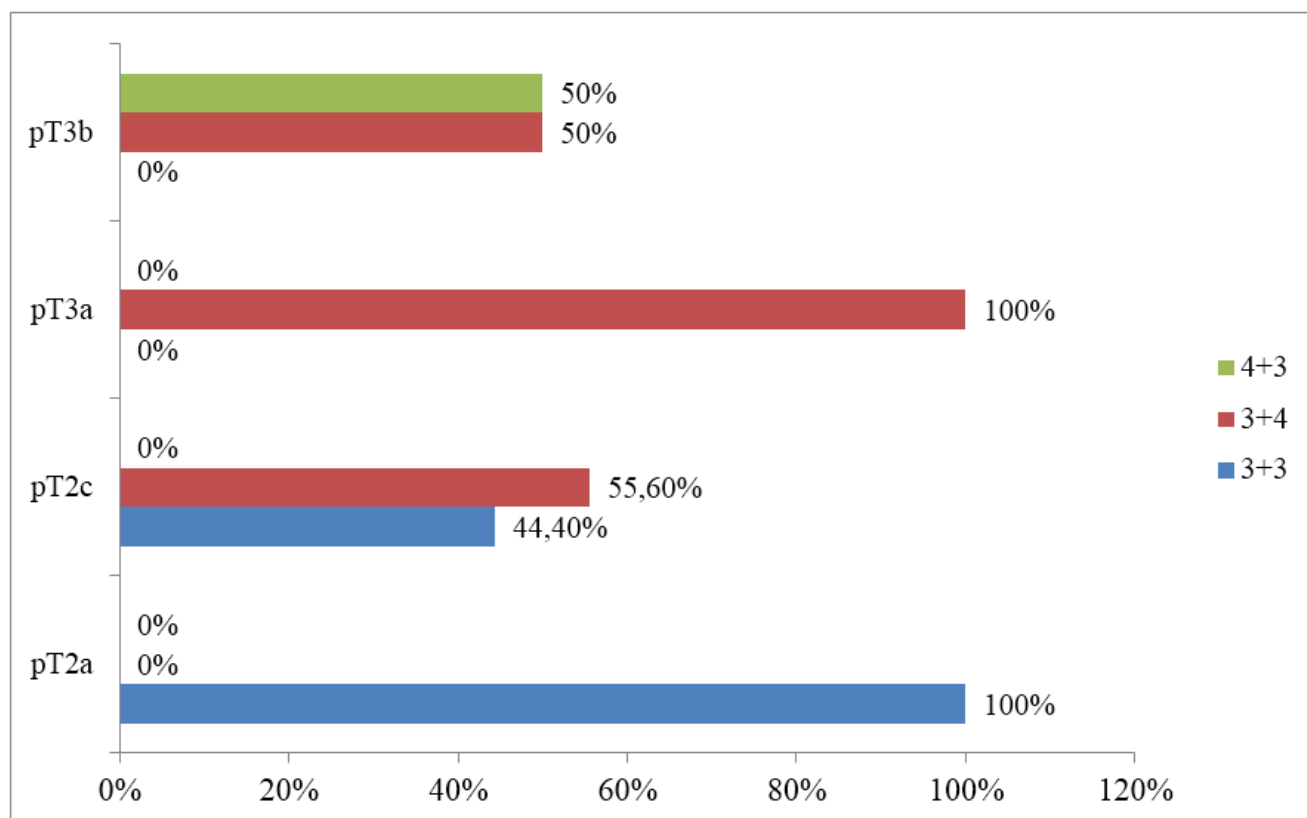


Figure 38 : Descriptif du stade tumoral dans la population étudiée

7- Les marges chirurgicales:

Le statut des limites d'exérèse a été défini chez 122 malades parmi un total de 123 malades opérés, en comparant la distribution de l'état des marges entre les différents scores de Gleason et en fonction des effectifs obtenus, on constate que plus le SG est bas plus les marges chirurgicales sont négatives.

Score de Gleason définitif					
R	3+3	3+4	4+3	4+4	3+5
R0	52 (64,2%)	25 (30,9%)	4 (4,90%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
R1	9 (22,00%)	27 (65,9%)	2 (4,90%)	2 (4,90%)	1 (2,40%)

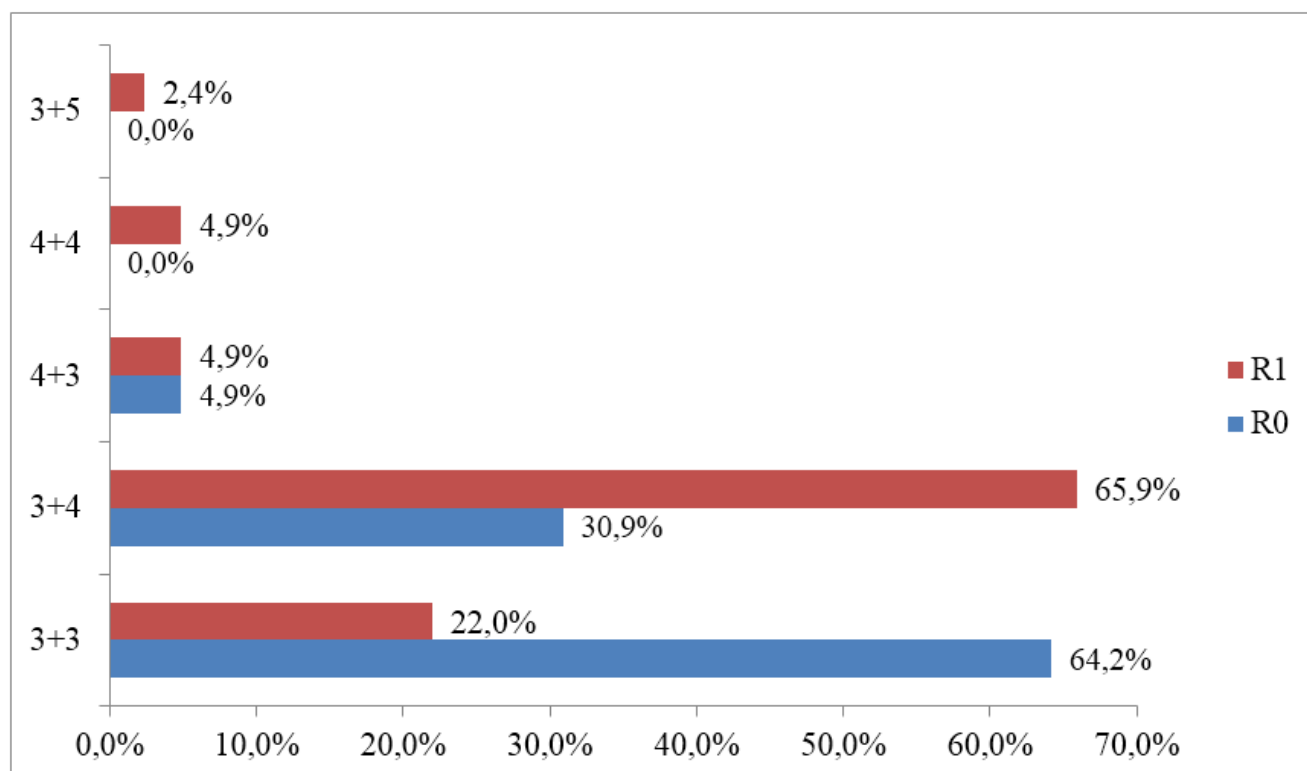


Figure 39 : Descriptif de l'état des marges chirurgicales dans la population étudiée

8- L'envahissement ganglionnaire:

L'envahissement ganglionnaire a pu être défini chez 121 malades parmi un total de 123 malades opérés, l'envahissement ganglionnaire a été observé chez un seul cas de SG 7 (3+4), le problème du nombre et de la distribution des effectifs entre les différents scores rend difficile l'interprétation des résultats.

Score de Gleason définitif					
pN	3+3	3+4	4+3	4+4	3+5
Nx	3 (33,3%)	6 (66,7%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
N0	58 (52,3%)	44 (39,6%)	6 (5,4%)	2 (1,8%)	1 (0,9%)
N1	0 (0,00%)	1 (100%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

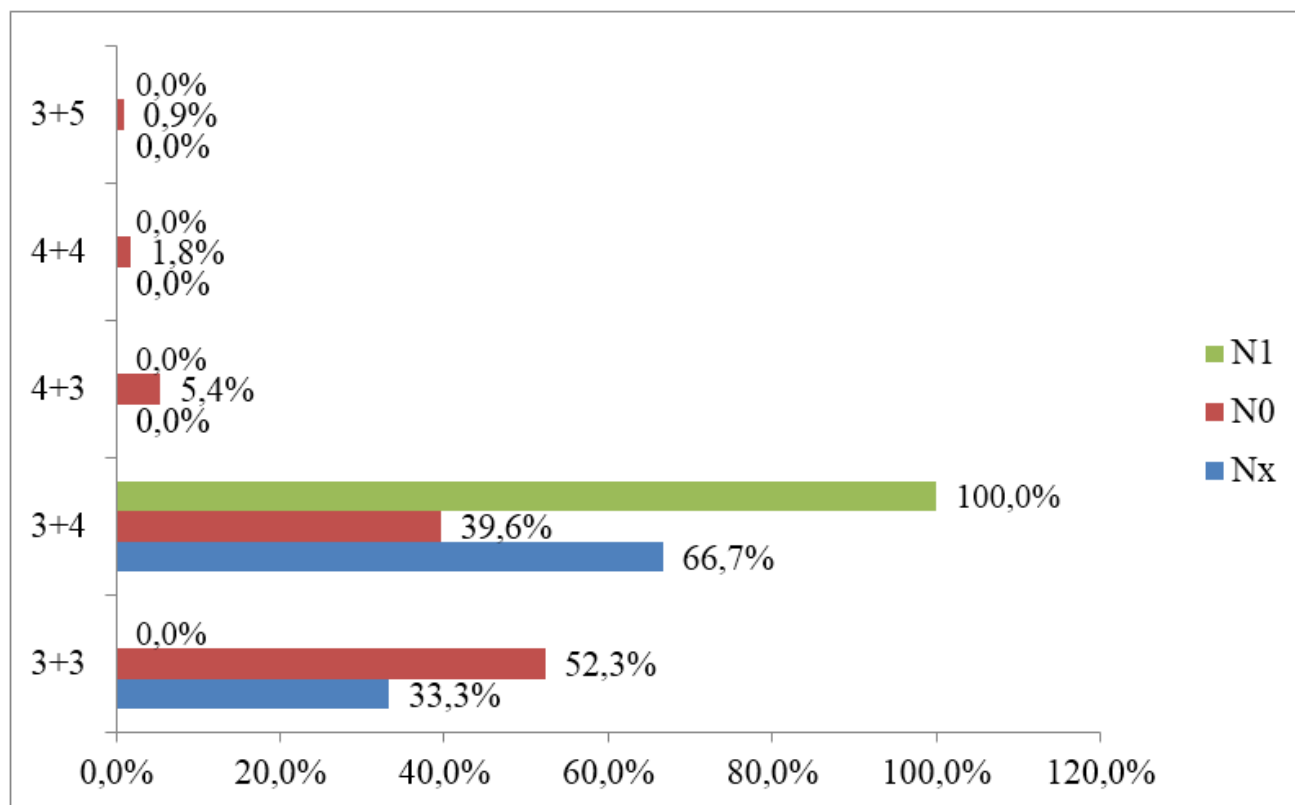


Figure 40 : Descriptif de l'envahissement ganglionnaire dans la population étudiée

V- Progression biologique:

Les données sur la progression biologique ont pu être connues chez 79 malades dont 22 ont présenté une progression biologique soit 27,8% contre 57 soit 72,2% qui n'ont pas présenté de progression.

Progression biologique	Score de Gleason définitif					p-value
	3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	
Oui	3 (21,40%)	7 (50,00%)	2 (14,30%)	2 (14,30%)	-	0.01
Non	25 (52,10%)	21 (43,80%)	2 (4,20%)	0 (0,00%)	-	

A partir de ces résultats, et en tenant compte des effectifs obtenus, on peut comprendre que plus le score de Gleason est élevé, plus le risque de progression est important (p= 0,01).

RTE complémentaire	Score de Gleason définitif					p-value
	3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	
Oui	2 (28,60%)	3 (42,90%)	2 (28,60%)	0 (0,0%)	0 (0,00%)	0,03
Non	54 (53,50%)	42 (41,60%)	3 (3,00%)	1 (1,00%)	1 (1,00%)	

Parmi les 108 malades dont le statut par rapport à la RTE complémentaire à la PR a été connu, 7 malades soit 6,5% ont reçu une RTE complémentaire contre 101 malades soit 93,5% qui ne l'ont pas reçu.

VI- L'étude de la survie:

Moyenne			Médiane	
Estimation	Intervalle de confiance à 95%		Estimation	Intervalle de confiance à 95%
	Limite inférieure	Limite supérieure		Limite inférieure
101,926	91,243	112,609	84,000	72,557

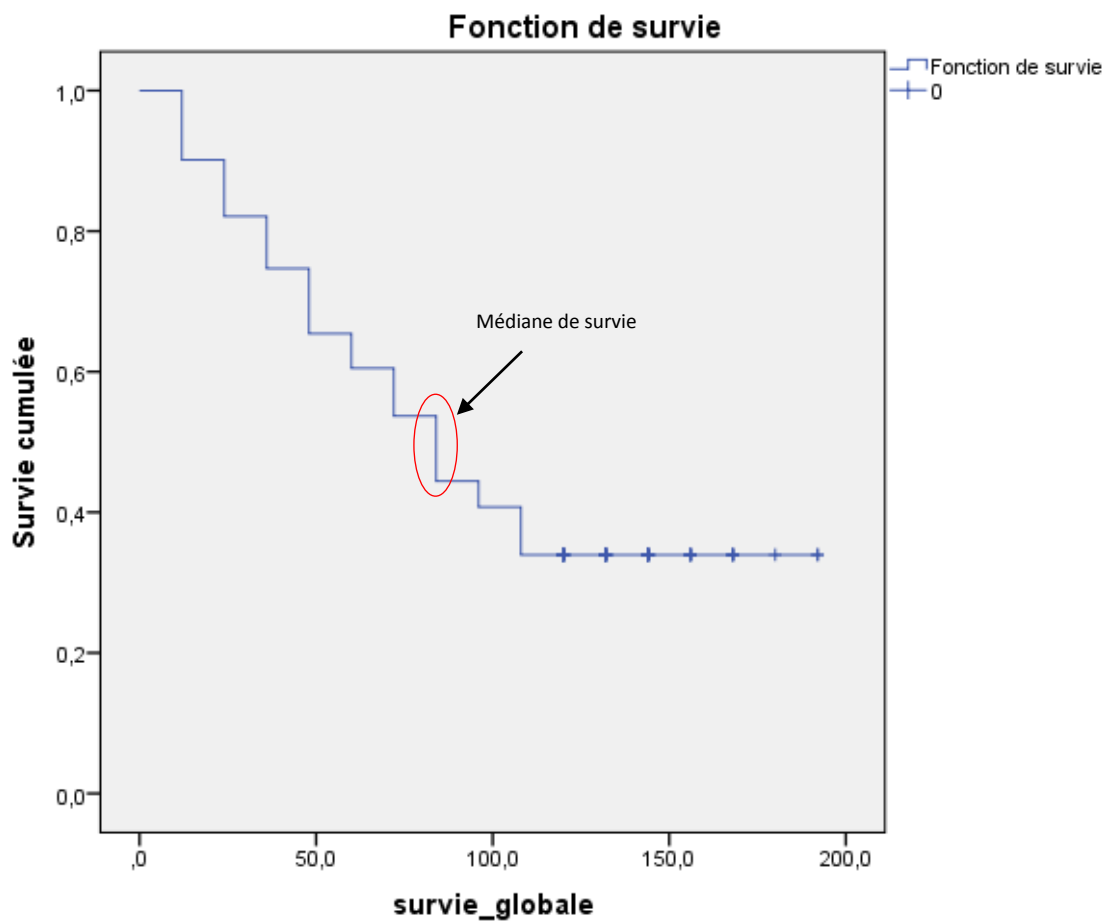


Figure 41 : Médiane de survie de l'ensemble de la population d'étude

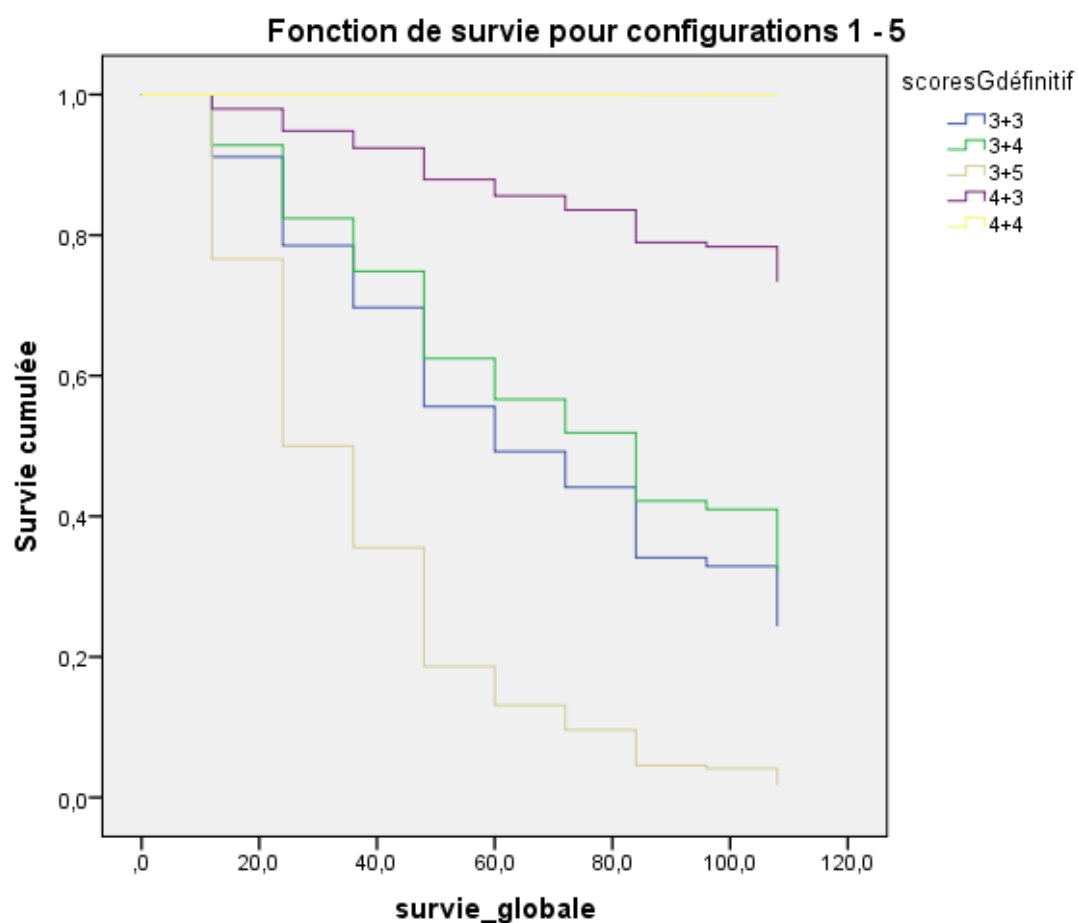


Figure 42 : Résultats de la survie globale pour les différents scores de Gleason

Tableau 5 : Distribution de la médiane de survie selon les différents scores de Gleason

Scores définitifs de Gleason	Médiane de la survie ± écart type
3+3	144
3+4	102
4+3	84
4+4	84
3+5	36

La médiane de survie de notre population est de 84 mois avec un intervalle de confiance compris entre 91,243% et 112,609%.

La survie la plus longue a été observée chez le groupe de malades avec un score G (3+3), suivi par ceux avec un score G (3+4), ensuite par le groupe G (4+3).

Enfin, la survie n'a pas pu être étudiée chez les G (4+4) et G (3+5) en raison de leur très petit effectif estimé à seulement 3 personnes pour les deux groupes réunis.

Dans cette étude, bien que la différence en survie a été établie entre les différents groupes de score de Gleason mais cette différence n'a pas été justifiée par les différents paramètres significatifs inclus dans l'étude qui sont la TTL, l'âge au diagnostique, le nombre de carottes positives, le TR, le PSA initial et le poids de prostate.

DISCUSSION

Le score de Gleason sur la biopsie transrectale à ultrasons est un prédicteur de résultat indépendant important du cancer de la prostate cliniquement localisé. L'intégration du SG à la BP avec le PSA sérique et le stade clinique de la maladie crée des modèles pronostiques bien établis. En utilisant ces modèles, le pronostic chez un individu peut être déduit.

En conséquence, un SG 6 à la BP, qui est le score le plus courant chez les patients nouvellement diagnostiqués, classe le patient comme étant à un risque faible, ce qui constitue une caractéristique clinique importante pour d'autres décisions de traitement.

Cependant, les erreurs de classement par rapport à la note pathologique réelle à la prostatectomie radicale sont fréquentes.

Plusieurs groupes utilisant différentes méthodologies pour la biopsie ont documenté un large éventail de taux d'augmentation des scores allant du SG 6 (à la BP) au SG 7 (sur la pièce de PR) de 12% à 92%, la plupart des taux de discordance rapportés se situe dans la fourchette de 30% à 50% [60], dans notre série d'étude, la concordance entre le SG à la BP et celui à la PR était de 49,6%.

Les résultats de notre étude suggèrent des solutions possibles à ce problème.

Dans notre étude, un fort prédicteur de la mise à niveau du SG était le PSA sérique au moment du diagnostic, sur l'analyse de régression logistique bivariée, le PSA était significativement associé à la mise à niveau du Gleason 6 biopsique avec une p-value <0,02

Un autre facteur qui a été jugé prédictif de la mise à niveau potentielle du SG était le volume du cancer dans les carottes de BP, sur l'analyse univariée, les patients atteints de tumeurs G6 qui ont finalement été améliorés à G 7 ont eu près de deux fois le volume de cancer que les patients qui n'ont pas été améliorés. Sur l'analyse

bivariée, le volume du cancer a été significativement associé à la mise à niveau du SG 6 à la biopsie à SG 7 sur la PR ($p < 0,04$).

Certains rapports suggèrent que l'augmentation du nombre total de carottes prélevées en BP pourrait diminuer le sous classement.

King et Long ne notent pas l'avantage des schémas de biopsie prolongés comprenant jusqu'à 18 carottes pour améliorer le taux d'erreur de classement. Cependant, après la répétition de sextant de BP dans les tumeurs de G6, Fleshner et al. ont constaté que le taux de sous classement du SG 7 sur la PR diminuait de 58% (32 patients sur 55) à 28% (5 patients sur 18).

Ainsi, une biopsie répétée peut être justifiée lorsque le SG 7 modifierait un plan de traitement individuel [60].

Les données fournies par le registre des résultats du cancer de la prostate – Victoria (PCOR–Vic) ont été utilisées pour analyser une cohorte de 951 hommes atteints de CaP G6 ou moins à la BP initiale et ayant eu au moins une biopsie à répétition au cours de leur inscription à une SA.

Parmi ces hommes, 39% ont vu reclassé leur score de Gleason vers un état de maladie à risque plus élevé avec une médiane de suivie de 2,2 ans, les hommes porteurs de la maladie cT2 étaient 30% plus susceptibles d'avoir une progression par rapport aux hommes atteints de la maladie cT1. La moitié des hommes atteints de cT2 ont été reclassés dans les 1,6 ans suivant le diagnostic, contre 2,7 ans pour le groupe cT1.

Le stade clinique dans cette cohorte était un élément de données essentiel pour aider à classer avec précision le CaP. Aussi, le pourcentage d'envahissement par carotte a été utilisé comme mesure indirecte du volume de la tumeur dans cette cohorte, un patient avec un volume de tumeur plus élevé lors de la biopsie initiale avait une probabilité plus élevée d'avoir une maladie de grade plus élevé détectée

lors d'une biopsie répétée. Il est intéressant de noter que l'étude de cette cohorte a révélé que le risque de progression du grade diminuait avec un plus grand nombre de biopsies répétées [61].

Dans notre étude, plus de la moitié des CaP marqués SG 6 à la BP sont des CaP SG 7 à PR. Ces résultats mettent en évidence la difficulté de sélectionner les patients appropriés pour un traitement non chirurgical sur la base d'une seule BP avec un SG à 6. Le nombre de biopsies positives en association avec le PSA sérique et le volume du cancer dans la biopsie peuvent améliorer la valeur prédictive de la biopsie initiale et du traitement ultérieur.

Les patients présentant un motif de Gleason 3 à volume élevé présentent un risque considérablement plus élevé de développer un cancer de grade supérieur. Le seuil de volume de Gleason 3 sur la biopsie, point auquel un cancer de grade supérieur est plus susceptible d'être présent, n'est pas clair. Un groupe a récemment identifié ceci comme étant plus de 8 mm de cancer total sur biopsie systématique. La prise en charge des patients présentant un volume plus élevé de Gleason 6 consiste à exclure de manière rigoureuse la présence d'un cancer de grade supérieur. Les patients dont on a confirmé qu'ils ne possédaient que Gleason 6, même si leur volume était élevé, ne nécessiteraient probablement pas de traitement [62].

Une densité élevée de PSA a été démontrée dans de nombreuses études comme un facteur prédictif de la progression du risque. Une forte densité de PSA chez certains candidats à la surveillance reflète un PSA provenant d'un grand cancer occulte. Une prudence accrue est justifiée dans ces cas. Cela inclut en particulier les jeunes hommes (âgés de moins de 55 ans) qui ont un cancer étendu à Gleason 6 lors d'une biopsie. Chez ces patients, des incertitudes existent. Le risque de véritable progression tumorale au fil du temps, ainsi que le risque d'héberger une

maladie occulte de haut grade. Il est raisonnable d'offrir un traitement à ces hommes. La ligne de démarcation est une question de jugement clinique [62].

La race joue un rôle. Les Afro-Américains sous surveillance active présentent un taux plus élevé de reclassement du risque et d'échec du PSA après traitement que les hommes blancs et un taux plus élevé de cancers antérieurs de grande taille. Les hommes japonais âgés de moins de 60 ans présentent un taux de cancer histologique «par autopsie» inférieur à celui des hommes blancs. Ainsi, la découverte d'un cancer de la prostate de bas grade chez les jeunes hommes asiatiques est moins fréquente et le risque de sur-diagnostic peut être moindre.

Cependant, la plupart des patients noirs et asiatiques chez lesquels un cancer de la prostate de bas grade a été diagnostiqué ont peu ou pas de risque de décès lié au cancer de la prostate dans leurs vies restantes, et la surveillance active reste une option attrayante pour ceux qui ont été stratifiés de manière appropriée en fonction du risque [63].

Il est donc presque impossible, vu la mise à niveau, de définir l'histoire naturelle de la maladie de Gleason 6 diagnostiquée, puisque près de la moitié de ces cas sont véritablement une maladie de Gleason 7 ou plus au moment du diagnostic. Ainsi, il n'est pas clair si la progression de la maladie chez les hommes présumés avoir la maladie de Gleason 6 est due à la progression des éléments de Gleason 6 ou représente une conséquence d'une maladie coexistante à plus haut risque.

Des informations supplémentaires sur l'histoire naturelle de la maladie de Gleason 6 peuvent être obtenues à partir du suivi à long terme des hommes qui choisissent une surveillance active. L'interprétation de ces études nécessite la reconnaissance du taux important de sous-évaluation de ces séries en raison des limites actuelles de la stratification des risques [64].

Néanmoins, les expériences cliniques rapportées par de nombreuses études portant sur des hommes atteints d'un cancer de la prostate Gleason 6 traité et non traité montrent clairement que la maladie de Gleason 6, lorsqu'elle n'est pas associée à un cancer de grade élevé, ne démontre pratiquement jamais de capacité à métastaser.

Dans une étude de cohorte rétrospective utilisant les données générées par le programme Surveillance, épidémiologie et résultats finaux (SEER), la base de données nationale sur le cancer (NCDB) et une base de données institutionnelle à l'Université de Chicago en médecine (UCM), l'évaluation de l'incidence des métastases ganglionnaires chez les hommes présentant le CaP SG6 a été identifiée lors d'une chirurgie avec dissection des ganglions lymphatiques.

Les métastases positives des ganglions lymphatiques ont été révélées chez 0,2% des SEER et 0,18% des patients NCDB ayant subi une dissection des ganglions lymphatiques. Le PSA élevé, le stade clinique supérieur et la race afro-américaine étaient associés à une positivité des ganglions lymphatiques dans l'une de ces bases de données ou les deux ($P < 0,05$).

Parmi les patients UCM ayant subi une dissection des ganglions lymphatiques, aucune métastase des ganglions lymphatiques n'a été retrouvée. En revanche, certains hommes ont présenté un faible taux de récurrence biochimique après une prostatectomie radicale avec dissection des ganglions lymphatiques et qui ont ensuite reçu un traitement de sauvetage, le PSA a diminué à des niveaux indétectables dans tous les cas, ce qui suggère également une récurrence locale plutôt que distante. Dans la cohorte de patients n'ayant pas subi de dissection des ganglions lymphatiques et ayant développé plus tard une BCR, 4 patients ont continué à présenter des taux de PSA détectables après la radiothérapie de sauvetage. Trois de ces cas ont été passés à la maladie de Gleason 7 selon les

normes de classification Gleason en vigueur. Dans ce cas, les taux de PSA ont diminué après traitement de radiothérapie à un niveau stable de 0,1 ng / ml avec aucune preuve supplémentaire de métastases locales ou distantes.

Ces analyses populationnelles et institutionnelles indiquent que les métastases ganglionnaires du CaP G6 sont extrêmement rares et peuvent être attribuable à la variabilité ou sous-classement dans la classification pathologique à travers les institutions.

Dans cette étude, un risque accru de métastases des ganglions lymphatiques a été identifié spécialement chez les hommes afro-américains. Cette conclusion est cohérente avec celle de plusieurs analyses de cohortes de surveillance active, qui montrent des résultats pathologiques défavorables pires chez les hommes afro-américains par rapport aux hommes blancs, ainsi que des taux plus rapides de progression de la maladie chez les patients afro-américains [65].

Dans une grande cohorte de surveillance active, Klotz et al. ont constaté que 16 des 837 patients (2%) atteints CaP G6 diagnostiqués par biopsie avaient développé ultérieurement une métastase à un suivi médian de 6,4 ans. Tous les patients sauf deux avaient des échantillons chirurgicaux disponibles pour examen et tous étaient passés à la maladie de Gleason 3 + 4 [65].

Donin et al. ont pris en compte 1 781 hommes atteints de CaP ayant subi une prostatectomie radicale ouverte. Parmi les 857 hommes (48,1%) ayant eu un diagnostic de CaP SG6, une récurrence biochimique est survenue dans 23 cas (2,7%). Un total de 16 patients ont présenté une récurrence biochimique significative, définie comme une BCR avec un temps de doublement du PSA de 36 mois, et une radiothérapie de sauvetage a été réalisée dans tous les cas, avec une diminution ultérieure du PSA à 0,1 ng / ml. Il n'y avait aucune preuve de métastases lymphatiques ou systémiques au suivi médian de 6 ans. De plus, 2 hommes (0,23%)

qui ont développé une BCR à la suite d'une radiothérapie de sauvetage présentaient un score de Gleason de 7 lors de l'examen contemporain de leurs échantillons chirurgicaux. Ces résultats suggèrent que tous les hommes avec une BCR significative ont une récurrence locale de la maladie et approuvent la conclusion selon laquelle le CaP G6 a une capacité extraordinairement faible pour les métastases [65].

Une série d'un chirurgien de l'Université de New York a démontré que sur 857 hommes qui ont subi une prostatectomie radicale pour le vrai score pathologique Gleason 6, 16 (1,9%) avaient une récurrence biochimique significative. Tous les 16 hommes ont subi une radiothérapie de sauvetage et 14 ont eu des réponses de PSA durables, indiquant que leur rechute était causée par une maladie locale résiduelle seulement. Pour les deux hommes qui n'ont pas répondu, ce qui suggère une maladie systémique, une revue de leur pathologie a démontré la présence de Gleason 4 dans les deux cas. Ces données s'ajoutent pour confirmer que la maladie de Gleason 6 peut provoquer une récurrence du PSA à la suite d'une maladie locale résiduelle mais ne semble pas se propager par l'intermédiaire de métastases [64].

Dans une étude connexe, Miyamoto et al ont réanalysé 2 551 cas de tumeurs de Gleason 6 dans la série Hopkins et ont identifié seulement 38 cas (1,5%) de BCR. Sur les 38 cas dans lesquels une RCB s'est développée, 27 (71%) ont été trouvés sur la réévaluation pour avoir un grade supérieur à celui de l'origine. Ainsi, une RCB s'est développée dans seulement 11 cas sur 2 551 (0,4%) avec de véritables tumeurs de Gleason 6. Le même groupe a combiné les données de quatre bases de données de prostatectomie radicale institutionnelle et a identifié les rares cas (22 cas sur 14 123) dans lesquels les patients atteints de tumeurs pathologiques Gleason 6 avaient des métastases ganglionnaires. Un examen de la pathologie finale dans ces cas a démontré qu'il y avait eu sous-évaluation dans tous les cas; ainsi, en aucun cas, une

vraie tumeur pathologique Gleason 6 n'a métastasé aux ganglions lymphatiques au moment de la prostatectomie radicale [64].

Les résultats de notre étude, à leur tour, n'ont montré aucune preuve de métastases ganglionnaires chez les hommes atteints de CaP G6 lors d'une évaluation pathologique complète à la suite d'une prostatectomie radicale.

En 2005, la Société internationale des pathologistes urologiques (ISUP) a modifié les critères histologiques pour distinguer les modèles de Gleason 3 et 4, qui ont reclassé de nombreux cancers SG6 en SG7. Le SG 6 est le niveau le plus bas observé pour le CaP contemporain et les recherches soutenant la métastase du vrai SG6 incluent principalement les cancers réévalués avant l'ISUP et classés selon des critères histologiques désormais obsolètes.

L'absence de potentiel métastatique pour le SG6 est corroborée par des études récentes qui ont identifié le motif 4 de Gleason dans tous les échantillons de RP archivés provenant de patients SG6 métastatiques.

Dans une étude de 451 patients atteints de CaP G6 traités au cours de deux décennies, plusieurs méthodes d'aveuglement des pathologistes ont été utilisées pour éviter les biais de mise à niveau et fournir une caractérisation non biaisée de l'incidence des métastases associée au CaP G6. Ainsi, les deux cas métastatiques identifiés présentaient le motif 4 de Gleason contemporain après examen de la PR.

En outre, presque tous les patients (88%) atteints du CaP G6 non métastatiques avec échec biochimique et présentant une suspicion clinique élevée de micrométastase présentaient un motif de Gleason 4 lors de l'examen de la PR, comparativement à une minorité (38%) de patients traités sans échec biochimique. La concordance entre pathologistes était parfaite entre tous les cas de métastases et de micrométastases présumées, soulignant la reproductibilité de ces résultats [66].

Les 29 patients présentant un échec biochimique et subissant une irradiation postopératoire ont présenté un motif de Gleason 4 après examen de la PR ou une réponse biochimique complète correspondant à une maladie confinée à la prostate.

Donin et al ont rapporté des résultats similaires: tous les patients avec un échec biochimique sur 16 ayant subi une RT ont présenté une réponse biochimique sauf deux sur 16, et ces deux cas ont été améliorés à GS7 lors de l'examen du RP.

Ces résultats apportent un nouvel appui non biaisé à l'incapacité des cancers GS6 à métastaser.

A l'heure actuelle, il n'existe aucun rapport sur un patient métastatique dont le spécimen de PR a été confirmé comme CaP SG6 lorsqu'il a été reclassé selon les normes histologiques contemporaines.

Dans l'ensemble, les données sont assez convaincantes que le CaP Gleason 6 (avec le score basé sur le système Gleason modifié par l'ISUP 2005) ne présente pratiquement aucun risque de maladie métastatique. Ceci suggère la SA comme une excellente option de gestion pour ce cancer sous réserve de s'entourer de toutes les précautions pour confirmer l'absence de coexistence d'un élément de qualité supérieure et de l'impossibilité de développer un diagnostic de maladie de plus haut grade au fil du temps.

La «surveillance active», décrite explicitement pour la première fois en 2002, est désormais une stratégie de gestion acceptée pour les hommes atteints d'un cancer de la prostate localisé à faible risque, la SA a été développée à partir de l'expérience d'attente vigilante chez des hommes dont on pensait qu'ils ne nécessitaient pas de traitement radical, car on croyait que leur âge ou leurs comorbidités faisaient concurrence au risque de décès par cancer de la prostate, les données les plus récentes disponibles indiquent que la proportion de patients atteints d'une maladie à faible risque, traitée de manière conservatrice, est passée

d'environ 10% en 2000 à 40–90% en 2016. Les taux de participation les plus élevés ont été enregistrés en Suède (> 90% des patients à très faible risque) et au Canada (> 95% des patients à faible risque dans certaines régions) [63]. L'avantage le plus évident de la surveillance active est la réduction de la morbidité associée à la chirurgie en retardant ou en évitant le traitement radical des glandes. Les autres avantages sont notamment la réduction des coûts globaux pour le système de santé et potentiellement une meilleure qualité de vie. Ces avantages doivent être mis en balance avec les risques de traitement différé, le plus important d'entre eux étant le développement d'une maladie plus agressive. Des critères de sélection appropriés et la définition de déclencheurs pour une intervention avec une thérapie radicale sont des composants essentiels d'un protocole de surveillance active. La capacité d'identifier et de soigner avec précision les hommes dont les cancers vont évoluer à l'aide de données cliniques, de biopsies et d'imagerie reste à résoudre, de même que le fardeau psychologique de vivre avec un cancer non traité.

Les critères d'inclusion à considérer pour la SA ont variés selon différentes lignes directrices de pratique clinique (Tableau 6). Ils sont basés sur l'examen clinique, le PSA total, le score de Gleason et la charge tumorale sur les biopsies (nombre de biopsies positives, pourcentage d'envahissement par carotte). La densité du PSA est également utilisée, notamment dans l'étude PRIAS européenne. Le but de ces critères étant de sélectionner au mieux la population à bas risque sans restreindre le nombre de patients éligibles. Actuellement, aucune comparaison prospective des différents critères n'a été effectuée. Les recommandations européennes considèrent comme éligibles à une surveillance active les cancers de la prostate à très bas risque définis par les critères du Johns Hopkins Hospital : PSA<10, Gleason 6, 1–2 biopsies positives envahissant moins de 50 % des carottes [54].

Tableau 6 : Critères d'inclusion des différents protocoles de surveillance active [47,53].

	Gleason	Taux de PSA (ng/mL)	Densité du PSA (ng/m)	Stade clinique	Biopsies positives	Pourcentage d'envahissement par biopsie
Université de Toronto	≤ 3+4	≤ 15	—	—	—	—
Royal Marsden	≤ 3+4	≤ 20	—	T1/T2	—	—
John Hopkins	≤ 6	—	≤ 0,15	T1	≤ 2	≤ 50%
UCSF	≤ 6	≤ 10	—	T1/T2a	≤ 1/3 des biopsies	≤ 50%
MSKCC	≤ 7	—	—	T1/T2	—	—
PRIAS	≤ 6	≤ 10	≤ 0.2	T1/T2	≤ 2	—
SurACaP	≤ 6	≤ 10	—	T1/T2a	≤ 2	≤ 3mm
Miami	≤ 6	≤ 10	—	T1a -T2	≤ 2	≤ 20%
Etude multicentrique américaine	≤ 6	≤ 10	—	≤ T2a	≤ 3	≤ 50%

L'ensemble de ces critères sont encore assez empiriques et devront être précisés par les études prospectives en cours, jusqu'à présent, l'établissement de ces critères demeure rétrospectif, basé sur les pièces de prostatectomie ou, parfois, sur des protocoles ne comportant que six carottes biopsiques. Si la spécificité de ces critères est supérieure à 95 % dans la quasi-totalité des séries, la sensibilité reste médiocre ne permettant pas d'éliminer une sous évaluation du grade de Gleason et du stade anatomopathologique [67].

Les publications récentes permettent maintenant de définir le risque de surveillance en fonction des critères d'inclusion. Une approche inclusive permettra d'offrir une surveillance à environ la moitié des hommes nouvellement

diagnostiqués; mais le coût est de 2-3% en cours de progression vers les métastases à 15 ans (L'expérience de TORONTO) [63].

En revanche, une approche restrictive interdira la surveillance à de nombreux hommes qui pourraient autrement en bénéficier, mais permettrait une mortalité par cancer de la prostate de moins de 1% sur 15 ans. Sur la base de ces études, on peut développer un terrain d'éligibilité intermédiaire: la plupart des Gleason 6, quel que soit le volume (sauf peut-être une maladie très étendue ou des patients très jeunes, c'est-à-dire <50 ans). La surveillance de Gleason 7 devrait être proposée avec plus de prudence; c'est une option pour les hommes âgés dont l'espérance de vie est inférieure à 15 ans (c'est-à-dire plus de 70 ans), mais qui comporte un risque important pour les hommes plus jeunes (l'expérience de Hopkins) [63].

Les modalités de la surveillance active sont également variables d'une série à l'autre. Cependant, elles incluent systématiquement un contrôle régulier du PSA (tous les 3 à 6 mois, avec calcul du temps de doublement), un TR tous les 6 à 12 mois, et un contrôle histologique par nouvelles biopsies entre 3 et 24 mois après la biopsie initiale. Les biopsies de confirmation restent fondamentales pour réduire la probabilité de sous-évaluation initiale et détecter une progression précoce. La nécessité de renouveler plus tardivement les biopsies de contrôle est discutée, surtout en cas d'IRM estimée normale. Ces biopsies de suivi sont programmées tous les 12 à 36 mois selon les protocoles. La place de l'IRM dans le suivi de ces patients reste à définir dans le cadre d'études dédiées, et pourrait éviter des biopsies inutiles [54].

L'aggravation d'un des critères de surveillance doit faire envisager un traitement actif (Tableau7). Le critère consensuel de progression est l'apparition d'un grade 4 selon Gleason (niveau de preuve 2). Les taux de traitements secondaires diffèrent en fonction des critères retenus pour définir la progression.

Ainsi, l'équipe du Johns Hopkins University a montré que le taux de progression était de 9 pour 100 patients et par année de suivi en prenant en compte tous les paramètres biopsiques et le taux de doublement du PSA comme critères de progression, et seulement de 4 pour 100 patients et par année de suivi en ne considérant que l'apparition de grade 4 [54].

Tableau 7 : Critères d'arrêt de la surveillance active selon différentes études [53]

Protocole/Auteur	Critères de traitement
Johns Hopkins	Gleason ≥ 7 ≥ 3 biopsies positives >50% de cancer sur une carotte biopsique
Université de Toronto	PSA DT < 3 ans Gleason ≥ 7
UCSF	Cinétique du PSA Gleason ≥ 7 Augmentation des paramètres biopsiques
Miami	Augmentation du volume tumoral (mesuré à partir des biopsies) Présence de grade 4 ≥ 3 biopsies positives
Royal Marsden	PSA > 1 ng/mL/an Gleason ≥ 7 >50% de biopsie positive
PRIAS	TD PSA < 3 ans Gleason ≥ 7 ≥ 3 BP positives
SURACAP	>T2a PSA > 10 TD PSA < 3 ans Gleason ≥ 7 ≥ 3 biopsies positives +3mm de cancer sur une carotte

La validité de la surveillance active a été confirmée par plusieurs séries prospectives, certaines ayant maintenant un long suivi (niveau de preuve 2)

L'EXPÉRIENCE CANADIENNE (TORONTO)

Klotz a inclus de façon prospective 450 patients. Les critères de sélection étaient les « risques faibles » pour les patients jusqu'à 70ans (PSA \leq 10ng/ml et score de Gleason \leq 6) et certains « risques intermédiaires » après 70ans (PSA $<$ 15ng/ml et score de Gleason \leq 7 (3+4) (20 % de la cohorte). En cas d'espérance de vie de plus de 15ans, des critères complémentaires étaient ajoutés : moins de trois carottes positives et moins de 50 % de la longueur de chaque carotte envahie.

La surveillance reposait sur un toucher rectal et un dosage du PSA tous les trois mois pendant deux ans, puis tous les six mois (en cas de stabilité du PSA), la réalisation de biopsies prostatiques systématiques à un an (10-12 carottes), puis tous les trois ans jusqu'à l'âge de 80ans. Les critères de traitement actif étaient la demande du patient, l'apparition de grade 4 majoritaire sur les biopsies, une modification du TR, un temps de doublement du PSA (calculé sur au moins huit prélèvements) inférieur à trois ans.

Après un suivi médian de 6,8ans, 315 patients (70 %) étaient toujours sous surveillance, 135 (30 %) ont été traités incluant 117 patients qui ont eu un traitement curatif dont 30 % n'avaient pas de critère de progression (souhait des patients). Les autres causes de traitement étaient un temps de doublement du PSA inférieur à trois ans (15 % des patients) ou une progression histologique sur les biopsies itératives (4 %). Parmi les 117 patients avec traitement curatif, la récurrence biologique du PSA a été de 50 %. La survie globale était de 78,6 % et la survie spécifique de 97,2 % à dix ans pour l'ensemble des patients.

Parmi les 24 patients ayant eu une prostatectomie totale, 58 % avaient une tumeur classée pT3 et 8 % étaient pN+. Ces deux points représentent une des limites des critères d'inclusion et de surveillance utilisés par cette équipe.

Cette expérience est prolongée actuellement par l'étude de phase III NCIC CTG PR11 randomisant les patients de faible risque entre SA et traitement curatif (prostatectomie totale ou radiothérapie) [67].

L'ETUDE PRIAS

Issue de l'ERSPC, a été lancée au mois de décembre 2006 aux Pays-Bas. Il s'agit d'une étude observationnelle prospective fournissant un protocole pour l'inclusion et le suivi des hommes avec une maladie à faible risque pour valider la gestion du cancer de la prostate avec une surveillance active.

L'étude PRIAS est un registre en croissance rapide et bien accepté pour la surveillance active du cancer de la prostate à faible risque. L'étude est menée dans le monde entier et est facilitée par un protocole électronique et un outil de décision basé sur le Web. Plus de 2000 hommes ont été inclus dans plus de 100 centres participants dans 17 pays sur quatre continents.

Les critères d'éligibilité pour PRIAS sont acceptés sur le plan international, sur la base des critères bien connus d'Epstein pour les maladies non significatives. Ils comprennent un stade clinique T1c ou T2, un taux de PSA de 10,0 ng / ml ou moins, un TD PSA de moins de 0,2 ng / ml , un score de Gleason de 3+3=6 ou plus favorable, et un ou deux carottes de biopsie envahies par le cancer de la prostate . Le protocole de surveillance comportait un PSA/3 mois pendant 2 ans puis/6 mois, un TR/6 mois, une biopsie de contrôle à 1 an puis/3 ans [68].

La survie spécifique est excellente – avec un recul qui reste cependant insuffisant. Le risque a été revu à la hausse dans 27 % des cas et 22 % des patients ont eu une conversion à un traitement actif .

Deux essais contrôlés ont montré que l'absence de traitement radical immédiat était une option thérapeutique sûre sur le plan carcinologique, en cas de cancer de la prostate localisé, particulièrement à faible risque. L'essai PIVOT (367 patients surveillés vs 364 prostatectomies totales, suivi médian 10 ans) n'a pas mis en évidence de différence de survie spécifique ou globale entre surveillance simple et PT (50 % des patients étaient classés « faible risque »). La PT était associée à un bénéfice en survie globale uniquement pour la population dont le PSA était >10ng/mL ($p=0,04$) et une tendance à l'amélioration de la survie pour les groupes à risque intermédiaire et haut risque ($p=0,07$).

Dans l'essai suédois SPCG-4 (348 patients surveillés vs 347 PT, suivi médian 12,8 ans), il a été montré un bénéfice en survie sans métastase et en survie globale chez les patients de moins de 65 ans traités par PT. Cependant, il s'agissait d'une population essentiellement composée de tumeurs de risque intermédiaire ou élevé, ne relevant pas d'une surveillance active avec les critères actuels. Une surveillance simple était appliquée dans ces études.

L'essai du groupe ProtecT est la seule étude ayant comparé directement chirurgie, radiothérapie et surveillance active. De 1999 à 2009, 82 429 hommes ont eu un dosage de PSA dans le cadre d'un programme de dépistage. Un cancer de la prostate a été diagnostiqué chez 2264 patients, et 1643 ont accepté d'être randomisés entre chirurgie, radiothérapie (associée à une HT de 3-6 mois) et SA. Les caractéristiques de la population étaient les suivantes : âge moyen : 62 ans ; PSA médian : 4,6 ng/mL ; Gleason 6 : 77 % ; T1c : 76 %, sans différence entre les trois

groupes. Il faut noter que plus de 20 % des patients avaient un Gleason 7 et 2 % un Gleason 8-10.

Il n'y avait pas de différence de mortalité spécifique ou mortalité globale à 10 ans mais une différence significative entre SA et chirurgie/radiothérapie pour le risque de progression clinique ou de métastases. Les modalités de SA étaient critiquables dans cet essai. En matière de qualité de vie globale, d'anxiété et de dépression, il n'y avait pas de différence entre les trois approches [54].

Les résultats oncologiques (taux de traitement différé, survies) des principales séries internationales sont rapportés dans le tableau 8. Le plus long suivi médian est de 6,4 ans (série de Toronto) avec moins de 3 % de progression vers une maladie métastatique. La probabilité pour un patient de rester en surveillance à 5 ans varie entre 59 et 67 %

Tableau 8 : Résultats de la surveillance active dans différentes études publiées [54].

	Taux de traitement différé	Survie spécifique	Survie globale	Raisons d'arrêt de la surveillance	Perdus de vue
University of Toronto	27%	10 ans : 98%	10ans : 80%	PSADT 44% GS 7 35% Patient 6% Biopsique 5%	2.5%
UCSF	24%	100%	10ans : 98%	PSAV 31% GS 7 40% Patient 29%	NR
PRIAS	21%	100%	4ans : 86.5%	PSADT 21% GS 7 41% Patient 9% Biopsique 38%	1.7%
Göteborg	37%	5ans : 100%	10ans : 81%	PSA 28% GS 7/Biopsique 47% Patient 5%	NR
Beaumont Hospital	42.5%	100%	NR	PSA 18% GS 7/Biopsique 68% IRM 12%	NR
University of Miami	14%	NR	NR	NR	NR
Royal Marsden Hospital	31%	8ans : 98%	8ans : 91%	PSAV 41% GS 7/Biopsique 30% Patient 29%	NR
Johns Hopkins University	33%	100%	98%	GS 7 45% Biopsique 55%	10.7%
REDEEM	12%	NR	NR	NR	NR

La durée médiane avant traitement différé est de 1,2 à 3 ans. Le taux de progression sur les biopsies de suivi est de 25-35 % environ, ce qui est comparable aux critères pathologiques défavorables rapportés sur les pièces de prostatectomie des patients finalement opérés [54].

Jusqu'à présent, les résultats de la surveillance active sont encourageants, mais un suivi plus long est nécessaire pour valider la sécurité de cette approche en terme de survie au cancer de la prostate.

Des études prospectives en cours en Europe, telles que PRIAS et l'étude Royal Marsden, sont nécessaires pour optimiser encore l'inclusion et les critères de suivi pour la surveillance active.

Ainsi, Les futures études sur l'utilisation d'algorithmes déjà existants intégrant de multiples caractéristiques cliniques pour prédire le risque de développer une maladie indolente contribueront à la gestion individuelle des patients [68]. De plus, L'utilisation émergente de l'IRM et des biomarqueurs offre la possibilité d'identifier plus tôt ces cas à risque plus élevé et améliorera probablement les résultats déjà favorables de la surveillance active [63].

L'analyse génétique du cancer a démontré de manière concluante que des mutations préhistologiques conférant un phénotype agressif sans modifier l'histologie peuvent se produire et le motif histologique de Gleason 3, en particulier lorsqu'il coexiste avec un cancer de grade supérieur, peut être porteur d'altérations génétiques préhistologiques conférant un phénotype plus agressif.

Plusieurs tests interrogent le microfocus de Gleason 6 trouvé sur la biopsie pour identifier le risque de progression de ces cellules vers une maladie à risque plus élevé, ainsi que la présence d'un cancer de grade supérieur ailleurs dans la prostate.

Ceux-ci incluent le test Oncotype DX (GPS: Genomic Prostate Score) de Genomic Health qui identifie un ensemble de gènes liés à un phénotype plus agressif, le test Prolaris (Myriad Genetics), qui recherche une expression anormale de gènes liés au cycle cellulaire. Le test Decipher prédit avec puissance le risque d'échec du PSA après une intervention chirurgicale. Le test Mitomics identifie la présence d'une délétion de l'ADN mitochondrial fonctionnelle associée à un cancer agressif de la prostate.

Le fait que les biomarqueurs puissent y parvenir confirme l'interdépendance des cancers hétérogènes multifocaux [62].

L'IRM multiparamétrique est un autre outil puissant permettant d'identifier le patient présentant un cancer de bas grade sur biopsie et présentant un cancer de haut grade important ailleurs dans la prostate. Ces cancers occultes sont généralement antérieurs et constituent une partie de la prostate plus difficile à cibler à l'aide de biopsies systématiques guidées par TRUS, mais facilement détectables en IRM. Une étude a montré que 100% des cancers > 1 cm chez les hommes sous surveillance ayant subi une intervention chirurgicale étaient antérieurs [62].

Des techniques d'IRM fonctionnelle et des biopsies guidées par IRM peuvent être utilisées pour détecter et localiser le cancer de la prostate, ainsi que pour optimiser la précision du bilan de stade, ce qui pourrait s'avérer précieux pour la sélection et le suivi futurs des patients sous surveillance active.

Les résultats d'une étude sur l'IRM pondérée en diffusion chez des patients sous surveillance active ont montré que l'ajout de l'imagerie par résonance magnétique endorectale à l'évaluation clinique initiale des hommes atteints d'un cancer de la prostate présentant un risque clinique faible permet de prédire les résultats d'une biopsie de confirmation et d'évaluer l'éligibilité à une surveillance

active et aiderait à identifier ceux qui pourraient être mieux gérés avec un traitement radical [69].

Dans une autre étude publiée portant sur l'utilisation de l'IRM pondérée en T2 pour sélectionner les patients soumis à une SA, Ploussard et al. ont rapporté que 96 patients avaient décidé de suivre un traitement définitif, bien qu'ils aient été jugés éligibles pour une SA sur la base de critères rigoureux (Schéma de biopsie à 21 carottes, Gleason score de 6 ou moins, moins de 3 carottes impliqués par le cancer et longueur de la tumeur par carotte inférieure à 3 mm) .

Les auteurs ont conclu que les résultats de l'IRM n'amélioraient pas la prédiction des caractéristiques défavorables à la prostatectomie dans la population étudiée [69].

Dans le cadre de l'étude PRIAS, une cohorte d'hommes de la région de Nimègue (Pays-Bas) est soumise conformément au protocole de l'IRM depuis 2010. Les résultats préliminaires ont été rapportés chez 10 patients chez lesquels quatre biopsies guidées par IRM par patient ont été réalisées.

Aucun cancer n'a été détecté dans quatre des dix cas et, chez trois patients, la confirmation du cancer à faible risque n'a pas modifié la politique de surveillance active. Chez trois patients, un score de Gleason supérieur (> 6) a modifié le traitement. Il est évident qu'au sein de PRIAS, cette technique mérite une plus grande attention [68].

Une série consécutive de 245 hommes présentant un diagnostic de CaP à faible risque (cT1c, GS 6, PSA < 10) basé sur une biopsie transrectale guidée par échographie a été inscrite à un protocole de surveillance active utilisant une biopsie subséquente guidée par IRM pour confirmation du score de Gleason.

Près de 25% des hommes atteints de CaP SG6 diagnostiqués par une biopsie échographique transrectale standard peuvent subir une mise à niveau du SG lors

d'une biopsie ultérieure par fusion IRM-échographie. Le prédicteur unique le plus important de la mise à niveau est un ROI de catégorie 5 sur l'IRM multiparamétrique. Le guidage par imagerie par résonance magnétique peut améliorer l'exactitude de la détermination du score de Gleason en dirigeant la biopsie vers des régions d'intérêt susceptibles d'abriter un cancer de la prostate de haut grade [70].

Ce taux de mise à niveau est conforme à d'autres études, qui ont rapporté des taux d'amélioration de 17% à 32% . Une méta-analyse récente a montré que les biopsies ciblées guidées par IRM présentaient une sensibilité relative de 120% par rapport aux biopsies TRUS pour la détection d'un CaP significatif. Bien que les protocoles de surveillance active aient donné d'excellents résultats à long terme chez des patients sélectionnés avec soin, plus d'un tiers des patients à 10 ans ne sont plus sous surveillance active. Ces données suggèrent un rôle important pour l'IRMmp dans l'identification des patients qui pourraient bénéficier de l'amélioration du SG sur une fusion IRM-échographie.

L'IRM joue donc un rôle croissant dans la prise en charge des patients sous SA. Il y a deux avantages potentiels: rassurer qu'aucune maladie à risque plus élevé n'est présente chez ceux qui n'ont pas de maladie visualisée; et, dans le sous-groupe hébergeant une maladie plus grave, une identification plus précoce de ce cancer. En ce qui concerne le premier, la valeur prédictive négative est la mesure clé. Cela a été rapporté à 97% pour un groupe d'environ 300 candidats à la surveillance au MSKCC, et un chiffre similaire de 95 à 97% signalé par plusieurs autres groupes. La VPP d'une anomalie IRM avec un score PI-RADS de 4 ou 5/5 était de 90% pour le cancer de haut grade. Cette anomalie est caractérisée par une lésion avec une image positive pondérée en T2, avec à la fois une diffusion restreinte et un contraste amélioré. Ces lésions devraient déclencher une biopsie ciblée. Si elle était confirmée par d'autres études, cette fiabilité permettrait un niveau de confiance en une IRM

négative lui permettant de remplacer la biopsie. Cela réduirait le nombre d'hommes nécessitant des biopsies (un besoin majeur non satisfait) et faciliterait l'identification précoce d'une maladie cliniquement significative [62].

Une autre technique d'imagerie qui pourrait faciliter la détection et la caractérisation du cancer de la prostate est l'échographie assistée par ordinateur (HistoScanning, Diagnostics médicaux avancés SA / NV, Waterloo, Belgique). Les premiers résultats ont montré une détection précise des foyers de cancer de la prostate avec un volume d'au moins 0,50 ml, mais une validation supplémentaire de cette technique est nécessaire pour évaluer son utilisation dans le dépistage et la surveillance active du cancer de la prostate. Les résultats préliminaires d'une étude de surveillance active initiée chez 58 hommes dans l'étude PRIAS montrent que les patients présentant une biopsie indésirable après un an de suivi présentent également un volume tumoral significativement plus important mesuré par HistoScanning à 12 mois par rapport à ceux dont les résultats de biopsie sont favorables. (S. van den Heuvel, communication personnelle, 2011). Cette technique est encore en cours de développement, car la normalisation de l'évaluation et de la notification pendant la surveillance active doit être mise en œuvre [68].

Au sein de l'ERSPC, un nombre limité d'évaluations de nouveaux biomarqueurs pronostiques ont été réalisées. La valeur pronostique des marqueurs moléculaires EZH2, MIB-2, p27 (kip1) et BMI-1 sur les carottes de biopsie d'hommes atteints d'un cancer de la prostate à faible risque et traités ultérieurement avec une prostatectomie radicale a montré qu'un taux élevé d'EZH2 et un faible p27 (kip1) étaient prédictifs d'une maladie importante, ce qui pourrait améliorer l'évaluation du risque avant traitement et la sélection des hommes atteints d'une maladie indolente [68].

Un besoin non satisfait consiste à mieux comprendre comment intégrer les résultats des tests de biomarqueurs génétiques et de l'IRM. Par exemple, la gestion optimale du patient chez qui les résultats sont divergents (c'est-à-dire que le test génétique indique un risque élevé mais que l'IRM est négative) est actuellement inconnue. Les deux approches diagnostiques ne sont pas parfaites. L'IRM peut passer à côté de petits cancers de haut grade; les analyses moléculaires peuvent surestimer ou sous-estimer le risque. Ces tests génétiques sont probablement les plus utiles pour les patients à faible risque et à faible risque intermédiaire (petite quantité de maladie de Gleason 4 sur biopsie) qui souhaitent une approche de surveillance. Une étude de l'impact du test GPS de Genomic Health a montré que la prise en charge de 25% des patients avait été modifiée à la suite du test, toujours dans le sens suggéré par le résultat du test [62].

L'IRM de la prostate peut modifier fondamentalement notre approche d'investigation des hommes présentant un PSA élevé, mais uniquement si elle est effectuée selon des lignes directrices consensuelles pour la notation des résultats (. Le système de notation PI-RADS est récemment devenu un système de notation standard pour l'IRMmp) et rapportée par des radiologues spécialisés. La plupart des avantages peuvent être obtenus avec un champ de 1,5 T, une bobine pelvienne à réseau phasé et une approche multiparamétrique utilisant des séquences pondérées en T2, pondérées en diffusion et à contraste renforcé [70,71].

CONCLUSION

La surveillance active est une approche attrayante pour les patients à faible risque et un antidote au problème largement reconnu du surtraitement du cancer de la prostate détecté par le dépistage.

L'amélioration de la précision du diagnostic basée sur les prédicteurs génétiques et l'IRM multiparamétrique devrait réduire le besoin de biopsies systématiques, améliorer l'identification précoce des maladies à risque plus élevé occultes et améliorer la capacité de détection des patients destinés à présenter une progression dans le temps.

Le point de vue du patient est essentiel, une bonne compréhension de la stratégie de la surveillance active et son acceptation sont la meilleure garantie d'une bonne adhésion à un suivi long et contraignant et une gestion optimale de l'anxiété en rapport avec le cancer non traité.

Cette étude a permis d'identifier les facteurs avec une tendance significative dans la prévision de l'amélioration du score de Gleason et a permis notamment d'approuver la conclusion selon laquelle le vrai CaP G6 n'a pas de potentiel métastatique.

Certaines limitations à considérer lors de l'interprétation de nos résultats, premièrement, nos résultats sont affectés par la nature rétrospective de l'étude et par la taille de l'échantillonnage, deuxièmement, les résultats à long terme ne sont pas connus pour la plupart des patients de notre cohorte.

RESUME

RESUME

L'utilisation exhaustive de la mesure du taux de PSA dans le cadre du dépistage du cancer de la prostate depuis les deux ou les trois dernières décennies a conduit à une flambée de diagnostic de cancer de la prostate à faible risque et en conséquence la soumission des hommes à des traitements excessifs avec leurs effets secondaires potentiels, affectant ainsi négativement la qualité de vie de ces hommes.

Dans le but de prévenir le surtraitement, la surveillance active est devenue une option plausible.

L'objectif de cette étude est d'aider à identifier avec précision les cas de cancers de la prostate indolents pouvant relever d'une surveillance active.

Matériel et méthodes :

Nous avons effectué une analyse de base de données rétrospective étalée sur une période de 6 ans, entre 2000 et 2006. Elle concerne 215 hommes pour lesquels un diagnostic de CaP Gleason 6 a été posé sur la base de biopsies prostatiques, parmi ces hommes, 123 ont subi une prostatectomie radicale. Nous avons analysé les caractéristiques cliniques et pathologiques chez l'ensemble de ces patients. Nous avons pu identifier, à l'aide d'une analyse bivariée, les facteurs associés à la présence du schéma de grade 4 sur la pièce de PR.

Nous avons ensuite étudié la progression chez ces patients et à l'aide d'un modèle multivarié, nous avons déterminé les facteurs susceptibles d'influencer la survie globale selon les différents grades du score de Gleason.

Résultats:

Le score de Gleason correspondait à celui de la prostatectomie radicale dans 49,6% des cas, le passage du score de Gleason au grade 7 à la PR s'est produit dans

48% des cas avec un grade 4 majoritaire qui représentait 4,9%, le passage au grade 8 s'est observé chez 3 malades soit 2,4% des cas.

Les facteurs prédictifs de la discordance entre le score de Gleason à la biopsie de la prostate et les scores de Gleason de la prostatectomie radicale étaient un niveau de PSA élevé ($p= 0,02$), une longueur tumorale importante sur les carottes de biopsie ($p= 0,04$) ainsi qu'un nombre de carottes positives élevé ($p= 0,03$).

Dans l'analyse pathologique de la pièce de PR, un envahissement ganglionnaire a été observé chez un seul cas avec un score de Gleason à 7 (3+4).

Pour une médiane de suivi de 84 mois, la survie la plus longue a été observée chez le groupe de malades avec un score G (3+3), suivi par ceux avec un score G (3+4), ensuite par le groupe G (4+3) , la survie n'a pas pu être étudiée chez les G (4+4) et G (3+5) en raison de leur très petit effectif estimé à seulement 3 personnes pour les deux groupes réunis.

Conclusion:

Malgré les limites de notre étude, nos résultats restent proches de ceux de la littérature et encouragent le recours à la surveillance active comme option thérapeutique pour les cancers de la prostate à faible risque.

Abstract:

The extensive use of PSA measurement in the context of prostate cancer screening for the past two or three decades has led to an outbreak of low-risk prostate cancer diagnosis and, as a result, the submission of men with excessive treatment with their potential side effects, thereby negatively affecting the quality of life of these men.

In order to prevent overtreatment, active surveillance has become a plausible option.

The purpose of this study is to help identify with precision cases of indolent prostate cancer that may be actively monitored.

Material and methods:

We carried out a retrospective database analysis spread over a period of 6 years, between 2000 and 2006. It concerns 215 men for whom a diagnosis of CaP Gleason 6 was made on the basis of prostate biopsies, among these men, 123 have undergone a radical prostatectomy. We analyzed the clinical and pathological characteristics in all these patients. We were able to identify, using a bivariate analysis, the factors associated with the presence of the grade 4 pattern on the PR piece.

We then studied progression in these patients and, using a multivariate model, we determined the factors that could influence overall survival according to the different grades of the Gleason score.

Results:

The Gleason score corresponded to that of the radical prostatectomy in 49.6% of cases, the transition from the Gleason score to grade 7 to RP occurred in 48% of the cases with a majority grade 4 which represented 4.9%, the transition to grade 8 was observed in 3 patients which corresponds to 2.4% of cases.

Predictors of the discrepancy between Gleason score at prostate biopsy and Gleason scores of radical prostatectomy were high PSA level ($p = 0.02$), significant tumor length on biopsy cores ($p = 0.04$) and a high number of positive cores ($p = 0.03$).

In pathological analysis of the RA patch, ganglionic invasion was observed in only one case with a Gleason score of 7 (3 + 4).

For a median follow-up of 84 months, the longest survival was observed in the group of patients with a G score (3 + 3), followed by those with a G score (3 + 4), then by group G (4 + 3), survival could not be studied in G (4 + 4) and G (3 + 5) because of their very small population estimated at only 3 people for both groups combined.

Conclusion:

Despite the limitations of our study, our results remain close to those of the literature and encourage the use of active surveillance as a therapeutic option for low-risk prostate cancers.

ملخص

أدى الاستخدام المكثف لقياس المولد المضاد الخاص بالموثة في سياق الكشف المبكر لسرطان الموثة خلال العقدين أو الثلاثة الماضيين إلى تفشي تشخيص سرطان الموثة منخفض الخطورة ، ونتيجة لذلك ، أصبح الرجال أكثر عرضة للعلاج المفرط مع آثاره الجانبية المحتملة ، وبالتالي يؤثر سلباً على نوعية حياة هؤلاء الرجال.

من أجل الحد من العلاج المفرط ، أصبحت المراقبة النشطة خياراً معقولاً.

الهدف من هذه الدراسة هو المساعدة في الرصد بدقة للحالات البطيئة لسرطان الموثة الذي من شأنه أن يحفز على اللجوء

للمراقبة النشطة كوسيلة لعلاج هذا النوع من المرض.

المواد و الطرق

لقد قمنا بإجراء تحليل قاعدة البيانات بأثر رجعي على مدى 6 سنوات، من 2000 إلى 2006.

ويتعلق الأمر ب 215 رجلاً تم تشخيص سرطان الموثة غليسون 6 لديهم عقب إجراء خزعات من الموثة، من بين

هؤلاء الرجال، 123 خضع للبتن الكلي للموثة. قمنا بتحديد الخصائص السريرية والمرضية لدى جميع هؤلاء المرضى.

لقد تمكنا من تحديد، باستخدام التحليل ثنائي المتغير، العوامل المرتبطة بوجود الصنف 4 لغليسون بداخل الموثة المبتورة

كلياً.

بعد ذلك قمنا بدراسة تقدم المرض عند هؤلاء المرضى باستخدام نموذج متعدد المتغيرات، وتمكنا بذلك من تحديد العوامل

التي قد تؤثر على بقاء هؤلاء المرضى على قيد الحياة وفقاً لدرجات غليسون المختلفة.

النتائج

تطابقت درجة غليسون المحصل عليها بواسطة الخزعات مع درجته عند استئصال الموثة في 49.6 % من الحالات،

وحدث الانتقال من درجة غليسون 6 إلى الدرجة 7 في 48 % من الحالات، 4.9 % منها تمثل الغالبية للصنف 4، وقد لوحظ

الانتقال إلى الصنف 8 عند 3 مرضى أي 2.4 % من الحالات.

تمثلت العوامل المؤثرة على التباين بين درجة غليسون في خزعة الموثة ودرجته في الموثة المستأصلة في ارتفاع مستوى

المولد المضاد الخاص بالموثة، أيضاً في وجود عدد كبير من النوى الإيجابية وأخيراً بمدى طول الورم في نوى الخزعة.

عند التحليل المرضي للموثة المستأصلة، لوحظ الغزو العقدي في حالة واحدة فقط مع الدرجة 7 لغليسون (3 + 4).

بالنسبة لمتوسط المتابعة الذي تقديره 84 شهراً، تمت ملاحظة أطول فترة بقاء في مجموعة المرضى الذين حصلوا على

درجة غليسون (3+3) ، تليهم مجموعة غليسون (4+3) ، ثم بالمجموعة (3+4) ، لا يمكن دراسة البقاء على قيد الحياة في

مجموعتين (4+4) و (5+3) بسبب تعدادهم الصغير جداً الذي يقدر بثلاثة أشخاص فقط لكننا المجموعتين.

الخاتمة

على الرغم من قيود دراستنا، لا تزال نتائجنا قريبة من تلك المذكورة في مختلف الدراسات وتشجع على استخدام المراقبة

النشطة كخيار علاجي لسرطان الموثة منخفض الخطورة.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. ROUPRET. Progrès en urologie. EncyclMedChir (Elsevier, Paris).2012
- [2] A. DESGRIPPES, P. MERIA, O. CUSSENOT. Anatomie chirurgicale et voies d'abord de la prostate *EMC. Techniques chirurgicales – Urologie. 1998. p 41–260*
- [3] M. ANDRADE, M. JACOMO. Anatomy of the human lymphatic system. *Cancer TreatRes* 2007. 135: 55–77.
- [4] FRANK H. NETTER, MD. Pelvis et Périnée. *Atlas d'anatomie humaine. Deuxième édition. Edition maloin. novartis. 1997*
- [5] GILVERNET S. Innervation de la vessie urinaire et de l'urètre postérieur. *Arch. Anat. Pathol.* 1964. p 12, 119–125.
- [6] McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathologie* 1988.12:619–33.
- [7] Moscovici J. Organogénèse des voies génitales mâles. *Prog En Urol.* 2001. 11:708-11.
- [8] <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp>
- [9] Registre des cancers de Rabat, Années 2006–2008, Edition 2012.
- [10] Rouhi S. Registre hospitalier des cancer : Résultats préliminaires du service d'anatomie pathologique CHU Hassan 2 Fès, doctorat en médecine, Fès, Faculté de médecine et pharmacie, 2009. p 235.
- [11] Alan J. Wein. *Campbell–Walsh Urology.* 10th edition 2012.
- [12] Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. *BJU Int* 2002.90:162 73.
- [13] Howlader, N., Noone, A.M., Krapcho. M., et al. SEER Cancer Statistics Review, (1975–2009).
- [14] Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003. 30:209–17

- [15] Détection précoce du cancer de la prostate; Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) Mai 2013.
- [16] <http://www.cerepp.org/cancerdelaprostate.aspx>
- [17] http://www.fondationarc.org/Flips/brochure_prostate/LesCancersDeLaProstate.html
- [18] Ravery V, Javerliat I, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Delmas V, Boccon-Gibod L. [Features of prostatic cancer in French individuals of African-Caribbean origin]. *Prog Urol* 2000;10(2):231-6.
- [19] G. Fournier. Cancer de la prostate. Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. *Encycl MedChir (Elsevier, Paris)*. 2004.
- [20] World Cancer Research Fund International, Continuous Update Project, American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and prostate cancer. 2014.
- [21] Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000.18:847-53.
- [22] Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996.56:4108- 10.
- [23] Multigner L, Ndong JR, Belhamou S, Fofana M, Senechal C, Vian E, et al. Exposition au chlordécone et risque de survenue du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010. 20:Abstract 98.
- [24] Norrish AE, Ferguson LR, Knize MG, Felton JS, Sharpe SJ, Jackson RT. Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999. 91: 2038-44.

- [25] Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Agarwal R, Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1997. 89:1881-6.
- [26] Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, Husain MM, Mukhtar H. Prostate cancer chemoprevention by green tea: in vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. *Cancer Res* 1999. 59:2115-20.
- [27] Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998. 9:553-7.
- [28] Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002. 94:391-8.
- [29] Miller EC, Giovannucci E, Erdman Jr JW, Bahnson R, Schwartz SJ, Clinton SK. Tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *Urol Clin North Am* 2002. 29:83-93.
- [30] Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR. Prostate cancer and selenium. *Urol Clin North Am* 2002. 29:67-70.
- [31] Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, Bernasconi F. Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: seventeen-year follow-up of the prospective Basel study. *Prostate* 1999. 38 :189-98.
- [32] Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998. 90:440-6.

- [33] F. Rozet, C. Hennequin, J.-B. Beauval, et al. Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'afu - actualisation 2018-2020 : cancer de la prostate.
- [34] L. Salomon. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris).
- [35] Dossier évaluation pré-thérapeutique
- [36] M. Soulié. Évaluation préthérapeutique du patient candidat à la chirurgie du cancer de la prostate. Encycl MedChir (Elsevier, Paris). 2015.
- [37] <https://mdxhealth.com/press-release/selectmdx-plus-performant-que-pca3-pour-s%C3%A9lectionner-les-hommes-devant-passer-une-irm>
- [38] DE LA TAILLE A, X MARTIN. Biopsies échoguidées endorectales de la prostate. CHU Mondor, CHU LYON Mars 2004.
- [39] BASTIDE C., BRENOT-ROSSI I., GARCIA S., DUMAS S., ANFOSSI E., RAGNI E. Intérêt de la technique isotopique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate. Progrès en Urologie (2004). 14, 501-506.
- [40] EM encyclopédie médicale
- [41] L. Salomon. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. Encycl MedChir (Elsevier, Paris).
- [42] Hashim U Ahmed, Ahmed El-Shater Bosaily, Louise C Brown. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. February 25, 2017.
- [43] Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep. 1966. 50(3):125-8.
- [44] Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005. 29(9):1228-42.

- [45]<https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html>
- [46]<https://www.cancer.ca/fr-ca/cancerinformation/cancer-type/prostate/prostate-cancer/precancerousconditions/?region=qc>
- [47]https://www.ketterhill.lu/_Resources/Persistent/ca90eaef2b56c91be305948eef16c8a6d4e33a58/PCA3low.pdf
- [48] R. Renard-Penna. Place de l'imagerie IRM, des biopsies en fusion d'image et des nouveaux marqueurs dans la stratégie diagnostique des cancers de la prostate. Progrès en urologie. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris). 2017
- [49] D. Vilain et al. Le point sur la scintigraphie osseuse dans les cancers urologiques de l'adulte. Encycl MedChir (Elsevier, Paris). 2008
- [50]<https://medicalforum.ch/fr/resource/jf/journal/file/view/article/smf/fr/fms.2015.02515/fms-02515.pdf/>
- [51]https://www.jle.com/download/ito-306487-une_innovation_dans_limagerie_du_cancer_de_la_prostate_la_tomographie_par_emission_de_positons--XA1psH8AAQEAAEfefzcAAAAM-a.pdf
- [52] L. Michaud, KA. Touijer. Mise au point sur l'imagerie moléculaire dans le cancer de la prostate. Progrès en urologie. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris). 2016.
- [53] F. Rozet. Prise en charge des tumeurs de la prostate à faible risque évolutif. Progrès en urologie. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris). 2014
- [54] F. Rozet, et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris). 2016
- [55] Dr Igor Latorzeff, Dr Xavier Gamé. Le cancer de la prostate: traitements. Vol.11-n°3-juillet-août-septembre 2011.

- [56] Guzzo TJ, Levin BM, Lee R, Guo M, Chen Z, Whittington R, et al.
Relationship of biochemical outcome to percentage of positive biopsies in men with clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Urology* 2008. 71:723–7.
- [57] C. Hennequin. Prostate brachytherapy: Indications and outcomes. *Progrès en urologie. Encycl MedChir (Elsevier, Paris)*. 2013.
- [58] Nurani R, Wallner K, Merrick G, Virgin J, Orio P, True LD. Optimized prostate brachytherapy minimizes the prognostic impact of percent of biopsy cores involved with adenocarcinoma. *J Urol* 2007. 178:1968–73.
- [59] Meelan Bul, Xiaoye Zhu et al. Active Surveillance for Low–Risk Prostate Cancer Worldwide: The PRIAS Study. *Platinum Priority – Prostate Cancer. EUROPEAN UROLOGY* 63 (2013) 597–603
- [60] Pinthus JH et al. Prostate cancers scored as Gleason 6 on prostate biopsy are frequently Gleason 7 tumors at radical prostatectomy: implication on outcome. US National Library of Medicine. National Institutes of Health. 2017
- [61] Sampurno F et al. Population–based study of grade progression in patients who harboured Gleason 3 + 3. US National Library of Medicine. National Institutes of Health. 2017
- [62] Laurence Klotz, MD, FRCSC, CM. Active surveillance and focal therapy for low–intermediate risk prostate cancer. Division of Urology, Sunnybrook Health Sciences Centre, University of Toronto, Canada. 2017
- [63] Laurence Klotz. Active surveillance for low–risk prostate cancer. Division of Urology, Sunnybrook Health Sciences Centre, University of Toronto, Canada. 2017

- [64] Lepor H, Donin NM. Gleason 6 Prostate Cancer: Serious Malignancy or Toothless Lion?. US National Library of Medicine. National Institutes of Health. Home of the journal ONCOLOGY. 2014
- [65] Hannah Wenger, M.D. Risk of lymph node metastases in pathological gleason score ≤ 6 prostate adenocarcinoma: Analysis of institutional and population-based databases. UrologicOncology:SeminarsandOriginalInvestigations35(2017)
- [66] Nunez Bragayrac LA et al. Blinded review of archival radical prostatectomy specimens supports that contemporary Gleason score 6 prostate cancer lacks metastatic potential. US National Library of Medicine. National Institutes of Health. 2017
- [67] F. Staerman et al. Place de la surveillance active dans le cancer de la prostate à faible risque de progression. Encycl MedChir (Elsevier, Paris). 2012
- [68] Chris H. Bangma, Meelan Bul, Monique Roobol. The Prostate cancer Research International: Active Surveillance study. Department of Urology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands. May 2012
- [69] Hebert Alberto Vargas et al. Magnetic Resonance Imaging for Predicting Prostate Biopsy Findings in Patients Considered for Active Surveillance of Clinically Low Risk Prostate Cancer. The journal of urology, November 2012 by american urological association education and research, inc.
- [70] Kamrava M et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer improves Gleason score assessment in favorable risk prostate cancer. US National Library of Medicine. National Institutes of Health. 2017
- [71] A.P.S. Kirkhman et al. Prostate MRI : Who, When, and how?. Report from a UK consensus meeting. Clinical Radiology 68 (2013)