



HAL
open science

Analyse d'une série de 1880 biopsies prostatiques réalisées au Centre Hospitalier Universitaire de Martinique de mars 2013 à mai 2016

Juliet Tantot

► **To cite this version:**

Juliet Tantot. Analyse d'une série de 1880 biopsies prostatiques réalisées au Centre Hospitalier Universitaire de Martinique de mars 2013 à mai 2016. Cancer. 2016. dumas-01448405

HAL Id: dumas-01448405

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01448405>

Submitted on 27 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES
ANNÉE 2016

FACULTE DE MÉDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N° 2016ANTI0081

ANALYSE D'UNE SERIE DE 1880 BIOPSIES PROSTATIQUES
REALISEES AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
MARTINIQUE DE MARS 2013 A MAI 2016

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement à l'U.F.R. Sciences Médicales Antenne de
Martinique de l'université des Antilles
Et examinée par les Enseignants de la Faculté de Médecin Hyacinthe BASTARAUD

Le 27 septembre 2016

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Juliet TANTOT

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Vincent MOLINIE
Monsieur le Professeur Raymond CESAIRE
Monsieur le Professeur Jean ROUDIE
Madame le Docteur Aude ALINE-FARDIN

Président
Membre
Membre
Directeur

UNIVERSITÉ DES ANTILLES



FACULTÉ DE MÉDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Présidente de l'Université : Corinne MENCE-CASTER

Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CÉSAIRE

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Serge ARFI

Médecine interne
CHU de FORT-DE-FRANCE

Bruno HOEN

Maladies Infectieuses
CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Pascal BLANCHET

Chirurgie Urologique
CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

André-Pierre UZEL

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Pierre COUPPIE

Dermatologie
CH de CAYENNE

Thierry DAVID

Ophtalmologie
CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Suzy DUFLO

ORL – Chirurgie Cervico-Faciale
CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Eustase JANKY

Gynécologie-Obstétrique
CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Georges JEAN-BAPTISTE

Rhumatologie
CHU de FORT-DE-FRANCE

François ROQUES

Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CHU de FORT-DE-FRANCE

Jean ROUDIE	Chirurgie digestive CHU de FORT-DE-FRANCE
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie orthopédique CHU de FORT-DE-FRANCE
André WARTER	Anatomopathologie CHU de FORT-DE-FRANCE
André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de FORT-DE-FRANCE
Philippe CABRE	Neurologie CHU de FORT-DE-FRANCE
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de FORT-DE-FRANCE
Philippe DABADIE	Anesthésiologie CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES
Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CHU de FORT-DE-FRANCE
Régis DUVAUFERRIER	Radiologie et imagerie Médicale CHU de FORT-DE-FRANCE
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de FORT-DE-FRANCE
Mathieu NACHER	Parasitologie CH de CAYENNE
Guillaume THIERY	Réanimation CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES
Magalie DEMAR	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de FORT-DE-FRANCE
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Professeurs des Universités Associés

Jeannie HELENE-PELAGE

Médecine générale
Cabinet libéral au Gosier

Karim FARID

Médecine Nucléaire
CHU de FORT-DE-FRANCE

Maîtres de Conférence des Universités - Praticiens Hospitaliers

Christophe DELIGNY

Gériatrie et biologie du vieillissement
CHU de FORT-DE-FRANCE

Jocelyn INAMO

Cardiologie
CHU de FORT-DE-FRANCE

Franciane GANE-TROPLENT

Médecine générale
Cabinet libéral les Aymes

Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE

Endocrinologie
CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH

Nutrition
CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Sébastien BREUREC

Bactériologie & Vénérologie
CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Narcisse ELENGA

Pédiatrie
CH de CAYENNE

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

Rémi EYRAUD

Urologie
CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

MARY Julia

Rhumatologie
CHU de FORT- DE - FRANCE

MOINET Florence

Rhumatologie et Médecine Interne
CHU de FORT- DE - FRANCE

Philippe CARRERE

Médecin Générale
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

DE RIVOYRE Benoit	Ophthalmologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
SEVERYNS Mathieu	Orthopédie CHU de FORT –DE- FRANCE
DELAIGUE Sophie	Dermatologie – Maladies Infectieuses CH de CAYENNE
Katlyne POLOMAT	Médecine interne CHU de FORT- DE - FRANCE
BORJA DE MOZOTA Daphné	Gynécologie Obstétrique CHU de POINTE- À –PITRE/ABYMES
ROSE-DITE MODESTINE Johan	Urologie CHU de POINTE- À –PITRE/ABYMES
JACQUES-ROUSSEAU Natacha	Anesthésiologie/Réanimation CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
GUILLE Jérémy	ORL et Chirurgie Maxillo Faciale CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
BLETTYERY Marie	Rhumatologie 5D CHU de FORT- DE - FRANCE
SCHOELL Thibaut	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE
SAJIN Ana Maria	Psychiatrie CHU de FORT- DE - FRANCE
GHASSANI Ali	Gynécologie Obstétrique CHU de POINTE- À –PITRE/ABYMES
BRUNIER-AGOT Lauren	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE
GALLI-DARCHE Paola	Neurologie CHU de FORT- DE - FRANCE

CHARMILLON Alexandre	Maladies Infectieuses CH de CAYENNE
Rémi EYRAUD	Urologie CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES
Lauren BRUNIER-AGOT	Rhumatologie CHU de FORT-DE-FRANCE
Xavier BOUILLOUX	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES
Philippe CARRERE	Médecine Générale CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES
Cédric Sandy PIERRE	ORL CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES
Katlyne POLOMAT	Médecine interne CHU de FORT-DE-FRANCE
Teddy TOTO	Gynécologie Obstétrique CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES
Laurent BRUREAU	Urologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
JACQUES-ROUSSEAU Natacha	Anesthésiologie/Réanimation CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES
GUILLE Jérémy	ORL CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES
BLETTERY Marie	Rhumatologie CHU de FORT-DE-FRANCE
SCHOELL Thibaut	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire CHU de FORT-DE-FRANCE
ROUX Guillaume	Parasitologie CH de CAYENNE

Professeurs Émérites

CARME Bernard

CHARLES-NICOLAS Aimé

Parasitologie

Psychiatrie Adulte

REMERCIEMENTS PROFESSIONNELS

A Monsieur le Professeur MOLINIE,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le Président de mon jury et d'avoir partagé votre expérience professionnelle avec moi. Votre enseignement et votre patience m'ont permis d'acquérir des bases solides et une rigueur de travail nécessaire à la profession de pathologiste. Pour la confiance et le soutien que vous m'accordez. Cela aurait été un honneur de continuer ma formation à vos côtés.

A Monsieur le Professeur CESAIRE,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur ROUDIE,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury et de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Aude ALINE-FARDIN,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Mes deux semestres à tes côtés m'ont beaucoup appris, merci pour ta rigueur, ta disponibilité et ton soutien au cours de cette dernière année d'internat.

Au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques du CHUM pour ces belles années de formation et les rencontres inoubliables. Monsieur le Professeur WARTER, vous m'avez accueillie dans votre service à mon tout début d'internat toute fraîchement débarquée en Martinique, pour mes premiers pas en anatomie et cytologie pathologiques. Je vous remercie de m'avoir transmis votre amour de votre spécialité et de cette belle île. Merci à l'équipe médicale, Nadia pour ta patience et ton dévouement, Raluca, Mme Ossono, Adjé et Leila pour ta pédagogie, ces séances de correction ponctuées d'éclats de rire et pour ton soutien. L'équipe paramédicale de choc, techniciens, secrétaires et agents de service, pour votre intérêt et la qualité de votre travail que vous avez su me transmettre, merci de m'avoir acceptée parmi vous : Alex, Céline, Claudia, Daniel, Dominique, Emmanuelle, Evelyne, Jessica, Liliane, Laurianne, Marie-Alberte, Myriam, Samantha, Sylvère, Valérie et Yolène. Vous allez tous me manquer énormément.

A mes co-internes en Martinique : à nos séances de macroscopie à 4 mains, les parties de chasse aux microscopes, aux pauses midi ensoleillées, les bons plans resto et plages. Au plaisir de se revoir en congrès ou en vacances : Julia, Agathe, Anne-Sophie, Clémence, Christelle, Nizar, Nadjla, Chloé, Gladys, Claire et François.

Au service de dermatologie du CHUM pour m'avoir, durant deux semestres enseigné les bases de la dermatologie clinique essentielles à mon apprentissage de la dermatopathologie. Emilie, Sylvie, Emmanuelle, Anne, Nicola, vous êtes des médecins et des enseignantes hors pair. Longues vies au staff du mardi. Merci à l'équipe de la consultation, que de belles rencontres. Sandra, Danielle et Sylvie nos

soirées champagne sont mythiques, pleines de discussions légères ou profondes, toujours un boost de bonne humeur. Ne changez rien vous êtes parfaites.

Aux services d'anatomie et cytologie pathologiques parisiens qui m'ont accueillie pendant deux années.

A Henri Mondor, Professeur Zafrani grâce à vous « lire les livres » est devenu un réflexe, merci pour les séances de lames du mardi, indispensables et formatrices. Messieurs et madame les Professeurs Gaulard, Copie-Bergman et Ortonne, merci pour votre patience et votre enseignement. Julien, Raymond, Justine et Barouyr pour ces 6 mois de folie, de missions petite sirène, de séances de lame, de fous rire qui ont aboutit à la création de l'inimitable et indétronable groupe des anaputh : Merci.

A la Pitié-Salpêtrière, Professeur Capron je vous remercie de m'avoir acceptée dans votre service. Armelle, Eva, Frédérique, Elizabeth, Geneviève et Philippe merci pour votre accueil et votre disponibilité au cours de ces 6 mois.

A Bichat, pour cette ambiance familiale, l'enseignement dispensée par vous toutes, pour les repas en salle de garde, les démonstrations de trottinette électrique et les jeudis midi en anglais : merci Professeur Couvelard, Claire, Muriel, Laurence, Lydia, Aurélie pour ces 6 mois formateur et de bonne humeur.

A Cochin, une belle équipe alliant performance et convivialité. Quel plaisir de travailler avec vous : les réunions de lames, les bibliographies et les interrogations intempestives et toujours formatrices au multi-tête. Merci Professeur Terris, Mathilde, Frédérique, Virginie, Frédéric, Rouquette, Sara et Marie.

Merci aux équipes techniques et administratives qui m'ont toujours accueillie avec bienveillance et acceptée au sein des leurs. Spéciale dédicace à Marion, Angélique, Brigitte, Laura, Marine.

Et un grand merci à tous mes co-internes parisiens qui m'ont si bien intégrée. Ces deux ans ont été riche en rencontres, je ne vous oublierai pas : Justine, Barouyr, Insaf, Ilhem, Aurélie, Margot, Chloé, Anne-Laure, Ariane et Sophie. Aux congrès à venir.

Merci au Professeur Devouassoux pour mon assistanat à Lyon Sud, vous me permettez de continuer ma formation au sein de votre équipe et également de revenir sur Lyon Sud, ma faculté d'origine. Merci au Dr Sylvie Isaac, vous m'avez fait visiter un laboratoire d'anatomo-pathologie pour la première fois et aidée au moment des choix de l'ECN. A notre future collaboration.

Merci à Rishika Banydeen pour ton implication dans ce travail et ton accompagnement même durant le mois d'août. Les statistiques sont un monde un peu moins obscur. A nos futures collaborations dans l'univers de la prostate.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

A mes parents, pour tout. Pour l'amour dont vous me bercez depuis toujours. Votre confiance en moi est une force. Merci de m'avoir inculqué vos valeurs qui m'ont permis de me construire et de toujours voir le beau côté des choses. Vous m'avez donné les armes pour tout affronter dans la vie. Ma réussite je vous la dois. Je vous aime.

A Benoit, mon frère, à nos heureux souvenirs d'enfance et nos retrouvailles sur Lyon.

A mes grands-parents, Mamayou et Pascale, merci pour votre tendresse infinie et votre sagesse, Papayou je pense toujours à toi. A André que j'aurais aimé connaître.

A ma famille, avec les années, nos retrouvailles s'espacent un peu mais sont toujours aussi fortes. Oncles et tantes, cousins et cousines et petit-cousins merci pour ses beaux souvenirs et ceux à venir. Aux vieux de la vieille, Catherine et Dominique, Pascale et Bernard, Françoise et André, présents depuis ma naissance et à chaque étape de ma vie et de mes longues études, merci de toujours répondre présents. A Didier, merci pour les merveilleux souvenirs d'enfance, les voyages, ton amour de la médecine. Ton dévouement et ta pratique médicale sont des modèles pour moi.

A Zouzou, une rencontre comme on en fait peu dans une vie. A notre amitié qui s'est comme imposée à nous, naturellement et ne cesse d'évoluer. Malgré la distance nous sommes toujours aussi proche, tu fais partie de ma famille. Ça y est je rentre sur Lyon, enfin !

A Oliv, the oldest one, toi qui m'a donnée l'idée de partir aux Antilles, merci. Quel bonheur de t'avoir à mes côtés, de partager les moments clés de nos vies, de toujours nous retrouver avec le même plaisir. A tous tes projets à venir dans lequel tu m'embarques avec joie.

A Poline, et Fabien, pour ces belles années que ce soit sous le soleil martiniquais ou la pluie parisienne, quel plaisir de vous retrouver toujours autour d'une bonne adresse et bonne bouteille de vin. Merci Poline d'être toujours là, à l'écoute, motivante et rassurante. Faute de vous avoir rejoint en Asie, j'espère pouvoir faire partie de votre prochain voyage.

Aux meilleurs, les Lyonnais, quel groupe de connected people all over the world. Merci pour votre amitié sans faille depuis tout ce temps. Vous êtes les meilleurs grâce à vous je voyage, j'évolue, je ris, j'aime ma vie. Mimou, reviens dans la région, raconte-moi encore et toujours tes rêves et tes histoires de magistrat. Typh et Franck, the kooples, inspirants. A vos petites prises de bec, les films de franckette, Titi ma co-J, je suis trop contente de te retrouver sur Lyon nous avons tellement de choses à faire, découvrir, tester... Féloche, Ben et Léontine, au plaisir de vous revoir la belle petite family. Marine, Benoit et Alice et Vivienne (et oui lyonnais un jour lyonnais toujours), merci pour votre accueil parisien, mes deux années à vos côtés étaient parfaites. Merci de m'avoir acceptée dans votre vie de famille. Julie tu poseras peut-être tes valises sur Lyon un petit moment pour qu'on puisse se voir plus. Alex et Valérie, en Colombie, en Suisse, en Corse, en Tanzanie, vous avez la bougeotte et tant mieux, merci de nous faire partager vos expériences et de nous inviter à les vivre avec vous !

Steph et Viv, on se retrouve avec toujours autant de bonheur, comme au temps du lycée. Nous n'avons peut-être pas tant grandi que ça ! Aux litres de grenadine que vous m'avez fait boire, à vos années Erasmus, aux belles sorties théâtres parisiennes et à votre amour.

Aux amitiés scellées par les années d'externat et qui durent malgré l'éloignement : Colombe et Laurianne, après vos mariages j'ai hâte de voir vos petits bouts, Laure, l'inconditionnelle des Antilles, ravie de pouvoir être présente à ton mariage, Amélimélo, ton courage et ta persévérance m'impressionnent, Flavie, Mélit', Bastien et Adé, on aurait pu se retrouver à Dijon mais je me rapproche quand même de vous.

Merci à la Martinique pour m'avoir offert 3 ans de bonheur dans tes paysages magnifiques et enchanteurs que ce soit tes eaux caraïbes ou ta forêt tropicale, et grâce à toi de belles amitiés sont nées : Annie et Alice les 1ères colocs, les fondements, les racines ; Guylène ma maman martiniquaise merci pour tous ces bons moments ; Paola, Louis, François, Marême, Camille et Franck, nos diners-discussions et nos fou-rires sont des moments essentiels et des souvenirs mémorables, à tous les futurs diners avec vos mini-vous ; Thierry, Florie et Anna pour cette dernière année à vos côtés ; Aurélie et Lazlo, une rencontre trop tardive, à mes colocs de Case-pi, Caro, Hassan et Tuan, à nos soirées endiablées un peu trop zoukées, à nos concours de bombes, nos brunchs. Caroline, viens déguster les bons vins de ma région pour changer du bordeaux, merci pour la remise au sport, souvent contrebalancée par les crêpes pur beurre bretonnes, les discussions interminables, les délires, vive Case-pi sud !!

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	Afro-américain
CA	Caucasien américain
CaP	Cancer de prostate
CHUM	Centre Hospitalier Universitaire de Martinique
dPSA	Densité de PSA
ET	Ecart-type
HAS	Haute Autorité de Santé
HES	Hématoxyline Eosine Safran
HBP	Hypertrophie bénigne de prostate
HK2	Kallicréine Humaine liée à la peptidase 2
IHC	Immunohistochimie
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
InVs	Institut de veille sanitaire
L/T	Taux de PSA libre sur total
Min	Valeur minimale
Max	Valeur maximale
OMS	Organisation mondiale de la santé
PINHG	Néoplasie intra-épithéliale de haut grade
PR	Prostatectomie radicale
PSA	antigène spécifique de la prostate
RA	Récepteurs aux androgènes
RR	Risque relatif
SA	surveillance active
SG	Score de Gleason
UPA	plasminogène urokinase

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	18
I. Epidémiologie du cancer de prostate.....	18
1. Cancer de prostate dans le monde	18
2. Cancer de prostate chez les hommes d'origine africaine	20
3. Cancer de prostate en Martinique	21
II. Facteurs de risque de CaP	23
1. Facteurs de risque connus du cancer de prostate.....	23
2. Mode de vie et environnement.....	24
III. Dépistage du cancer de prostate	27
1. Indications	27
2. Controverse dans l'intérêt du dépistage	28
3. Outils disponibles	29
IV. Diagnostic du cancer de prostate	32
1. Toucher rectal.....	32
2. Antigène spécifique de la prostate (PSA).....	32
3. Biopsies prostatiques.....	33
4. Effets de l'amélioration des techniques de détection	38
V. Facteurs d'agressivité	39
1. Marqueurs biologiques	39
2. IRM.....	41
3. Histologie	42
4. Génétiques et biomarqueurs	46
VI. Algorithmes décisionnels	52
1. Classification de d'Amico	53
2. Groupes histopronostiques de OMS 2016	54
3. Classification de Cambridge.....	55
VII. Objectifs de l'étude	58
MATERIEL ET METHODES	59
I. Objectif principal.....	59
II. Objectifs secondaires.....	60
1. Comparaison des CaP du CHUM avec une cohorte parisienne.....	60
2. Corrélation biopsies – prostatectomie radicale en Martinique	60
3. Comparaison du nombre de patients éligibles pour la surveillance active.	61
III. Analyses statistiques	61
RESULTATS	63
I. Résultats des biopsies de prostate réalisées au CHUM	63
1. Lecteurs des biopsies de la cohorte du CHUM	63
2. Caractéristiques des biopsies de prostate de la cohorte du CHUM.....	63
II. Résultats des analyses stratifiées de la cohorte martiniquaise	71
1. Age et stade clinique	71
2. Taux de PSA.....	71
3. Score de Gleason.....	75
4. Longueur totale de cancer et nombre de biopsies positives par rapport aux groupes pronostiques.....	77
5. Infiltration des nerfs et extension extra-prostatique	79
6. PINHG.....	80

7.	Lésions associées.....	80
8.	Surveillance active.....	80
9.	Corrélation biopsies – prostatectomies radicales.....	81
III.	Caractéristiques des cancers de prostate de la cohorte de Saint Joseph	82
1.	Age.....	82
2.	Stade clinique.....	82
3.	PSA.....	82
4.	Longueur totale des biopsies et nombre de biopsie total.....	83
5.	Longueur totale de cancer et nombre de biopsie positive.....	83
6.	Score de Gleason.....	83
7.	Infiltration des nerfs et extension extra-prostatique.....	83
8.	ERG.....	84
9.	SA.....	84
IV.	Comparaison des CaP de la série du CHUM et de la série du groupe hospitalier Paris Saint Joseph.....	84
1.	Comparaison des cohortes du CHUM et de Saint Joseph.....	84
2.	Comparaison CHUM Saint Joseph en fonction des classifications pronostiques... ..	88
V.	Surveillance active.....	92
DISCUSSION.....		94
I.	Intérêt de l'étude.....	94
II.	Caractéristiques du cancer de prostate chez les hommes de la cohorte martiniquaise.....	96
1.	Nombre de cas.....	96
2.	Caractéristiques cliniques et biologiques.....	97
3.	Caractéristiques histologiques.....	104
4.	Critères d'agressivité.....	108
5.	Biomarqueurs.....	109
6.	Perspectives futures.....	110
III.	Surveillance active.....	110
IV.	Dépistage dans la population d'origine afro-antillaise.....	112
V.	Limitations de l'étude.....	114
CONCLUSION.....		116
ANNEXES.....		117
	Annexe 1 : Caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques des 1880 séries de biopsies prostatiques analysées.....	117
	Annexe 2 : Caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques des CaP de la cohorte du CHUM	118
	Annexe 3 Comparaisons des caractéristiques des CaP diagnostiqués au CHUM et à Saint Joseph	120
SERMENT D'HIPPOCRATE.....		131
BIBLIOGRAPHIE.....		122

INTRODUCTION

I. Epidémiologie du cancer de prostate

1. Cancer de prostate dans le monde

Le cancer de prostate (CaP) est le second cancer chez l'homme dans le monde avec 1.1 million de nouveaux cas diagnostiqués par an en 2012. Il correspond à 15% des cancers de l'homme et représente la 5^{ème} cause de mortalité liée au cancer chez les hommes avec 307 000 décès en 2012 soit 6,6% de décès chez l'homme¹.

L'incidence du CaP a connu une importante hausse dans les années 90 en partie expliquée par le vieillissement de la population et l'instauration du dosage sanguin du taux d'antigène spécifique de la prostate (PSA). Depuis 2005, on observe une diminution de l'incidence pouvant s'expliquer par la prise de conscience du risque de sur-diagnostic et de sur-traitement incitant à la prudence les soignants et la population générale. L'incidence est très faible avant 50 ans (0,6% en 2011)².

Le taux de mortalité spécifique est en diminution depuis 2003 ce qui est liée à une détection de cancers à des stades précoces, accessibles aux traitements radicaux, à l'amélioration des techniques chirurgicales et à la plus grande diversité dans les traitements pour les cancers de stade avancé (radiothérapie, chimiothérapie et émergence des biothérapies). Le CaP possède un bon pronostic avec une survie nette standardisée à 5 ans à 90% pour les cancers diagnostiqués en 2002³.

Il existe une disparité de l'incidence dans le monde avec des taux plus élevés dans les pays industrialisés tels que l'Amérique du Nord, l'Europe de l'Ouest et du Nord et les pays de la Caraïbe, que dans les pays d'Asie (Figure 1).

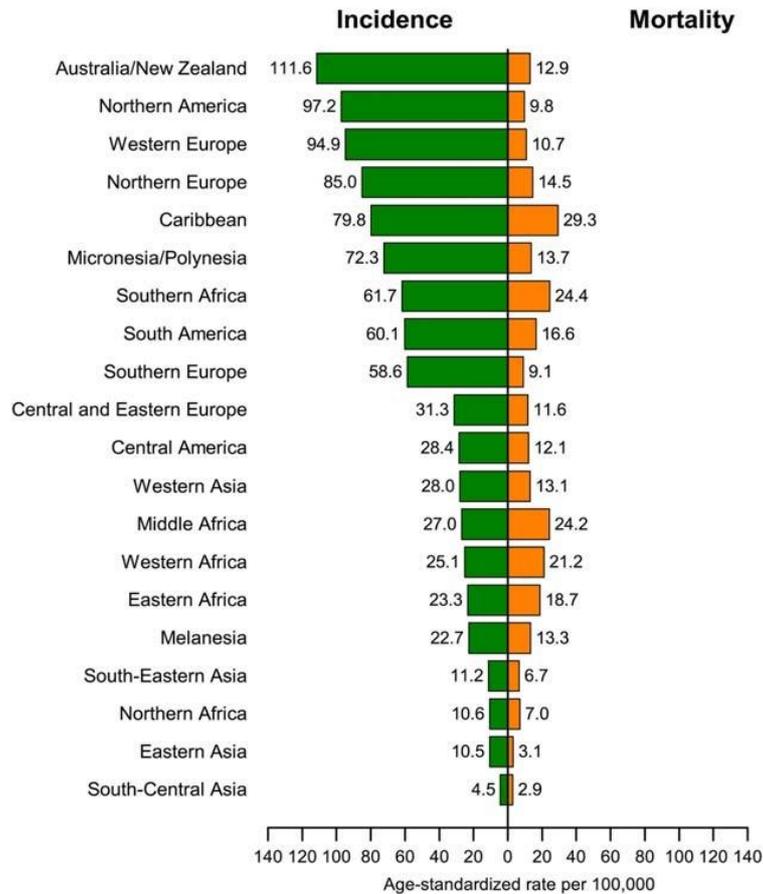


Figure 1 Taux d'incidence et de mortalité du cancer de prostate dans le monde, Ferlay and al Int J.Cancer 2014

Cette variation géographique peut être attribuée à différents phénomènes tels que l'inégalité des systèmes de santé et l'existence ou non de registres des cancers, les conditions environnementales et les origines ethniques des populations étudiées. En effet, l'utilisation du dosage des PSA est beaucoup plus courante dans les pays industrialisés. Au contraire, dans les pays plus pauvres, le manque de recensement des patients peut sous-estimer l'incidence.

Le taux de mortalité diffère également d'une région du monde à l'autre avec les taux les plus élevés retrouvés dans les pays dont la population est d'origine africaine (Afrique Sub-Saharienne et les îles de la Caraïbe). Il est également élevé chez les Afro-Américains et dans les pays scandinaves.

2. Cancer de prostate chez les hommes d'origine africaine

a. Aux Etats-Unis

Les hommes d'origine afro-américaine (AA) ont l'un des taux d'incidence le plus élevé dans le monde et en particulier deux fois plus élevé que celle des hommes américains d'origine caucasienne⁴. Les hommes d'origine AA ont un risque significativement augmenté de détection de CaP sur leur première série de prostate avec un risque relatif (RR) de 1,31⁵.

Dans de nombreuses études américaines observationnelles, le CaP des hommes AA est plus agressif que pour leurs homologues d'origine caucasienne⁶ avec un taux de mortalité 2,4 fois plus élevé⁷. Ils ont un taux de récurrence biologique après prostatectomie radicale (PR) plus élevés (RR=1,28, p=0,006)⁸. Ils sont plus jeunes au moment du diagnostic (57 versus 60 ans, p<0,001)⁹ et présentent des stades pathologiques plus élevés^{10,11}. Les volumes tumoraux sont également plus importants¹².

b. En Europe

Des résultats similaires aux études portant sur les hommes d'origine africaine sont retrouvés dans les études anglaises¹³ et celles concernant la France métropolitaine¹⁴, pays multi-ethniques, montrant des incidences de CaP plus élevées chez les hommes d'origine afro-caribéenne que chez les hommes d'origine caucasienne et chez les hommes d'origine africaine (respectivement 110,1/100 000, 44,9/100 000 and 99,2/100 000).

c. Dans les îles de la Caraïbe

Dans les îles de la Caraïbe, la forte incidence corrobore l'impact de l'origine ethnique africaine dans le CaP. Les taux d'incidence standardisés à la population mondiale de

CaP sont plus élevés pour les Antilles françaises variant de 51,1/100 000 en Jamaïque à 173,7/100 000 en Guadeloupe¹ et 175,3/100 000 en Martinique¹⁵. Malgré des incidences plus élevées, les îles françaises présentent des taux de mortalité standardisés à la population mondiale comparable voire inférieurs à ceux de leurs voisins de la Caraïbe (28,6/100 000 pour la Martinique en 2013¹⁵ contre 26,3 pour l'ensemble de la région en 2008)¹⁶ probablement lié à un meilleur accès à des soins de qualité, aux moyens de détections plus précoces et à l'amélioration des traitements.

3. Cancer de prostate en Martinique

a. Géographie et population

La Martinique est un département français d'Amérique qui constitue un territoire singulier pour étudier les données épidémiologiques de par sa situation géographique, son environnement et sa population. On considère qu'au moins 90% des habitants sont des descendants d'esclaves d'Afrique de l'ouest arrivés en Martinique entre le 17^{ème} siècle et la moitié du 19^{ème} siècle puis des migrants de l'Afrique du centre dans la deuxième moitié du 19^{ème} siècle¹⁷.

Le système de santé est le même qu'en France métropolitaine, partageant les mêmes pratiques médicales et suivant les mêmes recommandations pour les prises en charge thérapeutiques. L'espérance de vie est similaire aux moyennes nationales¹⁶.

L'institut national de la statistique et des études économiques (Insee) constate un vieillissement de la population martiniquaise avec plus de 23% d'habitants de plus de 60 ans (vs 21,6% en France métropolitaine). Depuis 2008, on observe une baisse annuelle du nombre d'habitants en Martinique. Ce déficit migratoire est lié aux

nombreuses émigrations touchant plus fortement les jeunes martiniquais contribuant au vieillissement de la population.

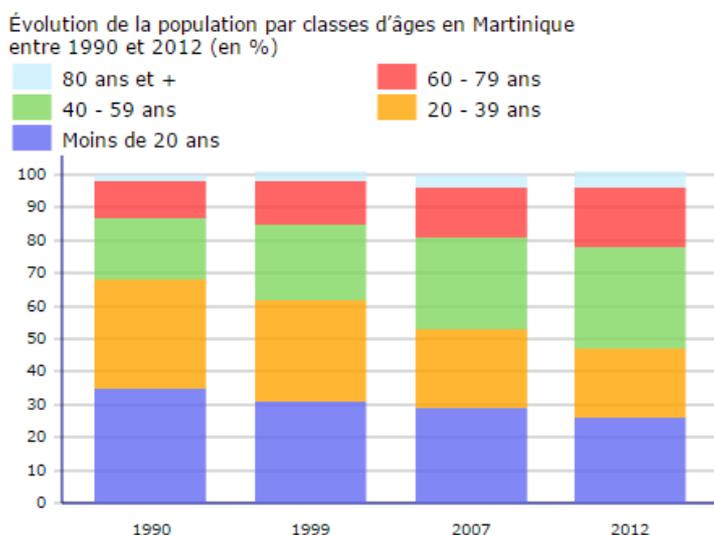


Figure 2 Accélération du vieillissement, Recensement de la population, InVS, 2014

b. Incidence du cancer de prostate en Martinique

Des études ont démontré que le taux d'incidence de CaP en Martinique est deux fois plus élevé que celui en France métropolitaine¹⁸. D'après le registre du cancer de Martinique, l'AMREC, l'incidence du CaP en Martinique de 2008 à 2010 est de 282,2/100 000 avec un taux standardisé sur la population mondiale de 175,3/100 000. En France métropolitaine, le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale de 97,7/100 000 hommes en 2011². L'évolution de l'incidence est similaire en Martinique et en France métropolitaine avec une nette augmentation entre 1990 et 2005 puis une baisse depuis 2005.

L'âge moyen au diagnostic est de 68 ans en Martinique alors qu'en métropole il se situe juste avant 70 ans.

Le taux de mortalité brut est de 60,2/100 000 hommes par an en 2011¹⁵ contre 38,8/100 000 en France métropolitaine en 2008 selon l'Insee.

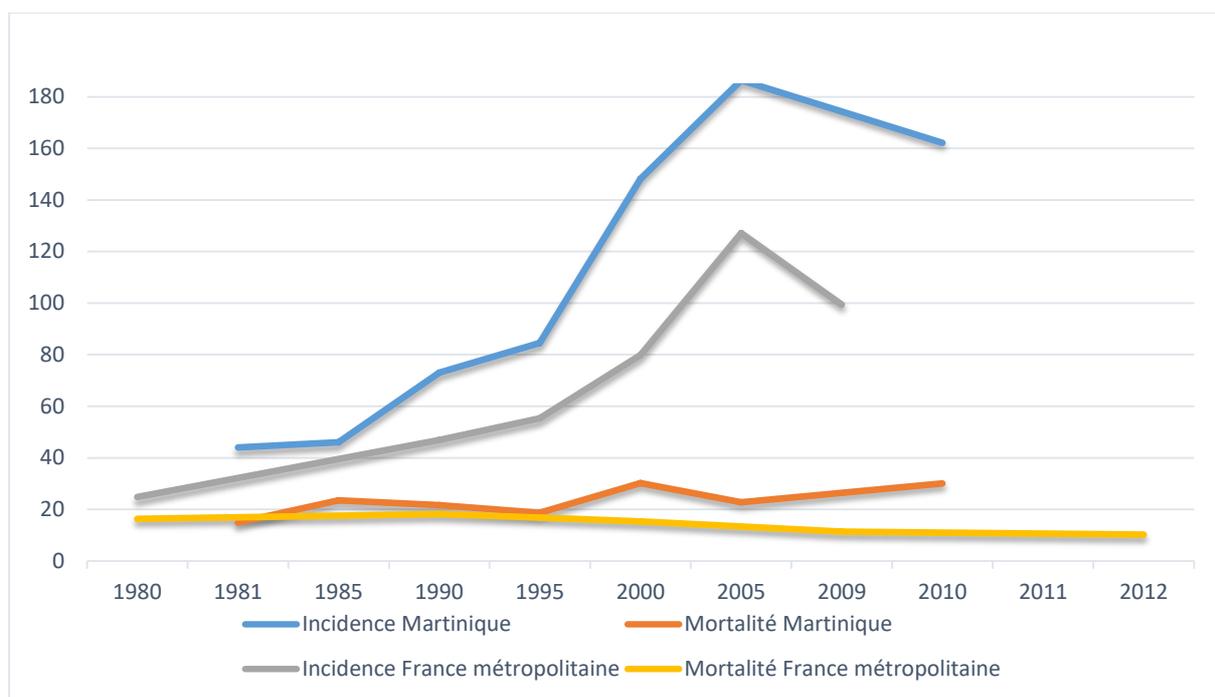


Figure 3 Evolution de l'incidence et de la mortalité en Martinique et en France métropolitaine

II. Facteurs de risque de CaP

De nombreuses études cherchent à confirmer l'existence de facteurs de risque du CaP afin de pouvoir mettre en place une prévention primaire. Mieux comprendre la physiopathologie du CaP améliorera sa prise en charge thérapeutique.

L'amélioration des outils pronostiques disponibles permettrait de mieux distinguer les cancers évolutifs des cancers latents réduisant ainsi les coûts de la prise en charge tout en assurant la qualité de celle-ci.

1. Facteurs de risque connus du cancer de prostate

Les facteurs de risque reconnus pour le CaP sont l'âge, les antécédents familiaux et l'origine ethnique.

La détection du CaP est fortement liée à l'âge, le plus souvent après 60 ans. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 70 ans. Le CaP chez les hommes âgés de moins de 50 ans est rare, il représente de 1 à 2% des CaP¹⁹.

Des études ont montré que le risque de CaP est multiplié par deux en cas d'antécédent familial au 1^{er} degré et par 5 à 11 s'il y a deux cas d'antécédent au 1^{er} degré. Cependant, il n'a pas été retrouvé de différence dans la survie spécifique et le grade pathologique chez ces patients par rapport à des hommes sans antécédents familiaux²⁰.

L'origine ethnique est le facteur de risque connu le plus important²¹. De nombreuses preuves sont avancées concernant l'influence de la génétique dans le développement du CaP. Ces théories expliquent le plus haut taux d'incidence dans des populations ayant des ancêtres africains alors qu'ils vivent dans des pays aux environnements et aux modes de vie radicalement différents²²²³.

2. Mode de vie et environnement

De nombreuses études recherchent des facteurs de risque sur lesquels la prévention primaire est possible²⁴. Les études sur les populations migrantes mettent en évidence l'influence des facteurs environnementaux car le risque de CaP des hommes migrants d'un pays à faible risque augmente tout en restant inférieur à celui des hommes natifs du pays d'accueil. Ce phénomène est observé pour les hommes asiatiques immigrant aux Etats-Unis²⁵ et dans les études sur les immigrations en Suède²⁶. On observe également une augmentation du taux de mortalité par CaP dans certains pays d'Asie, d'Afrique et d'Europe centrale et de l'Ouest qui peut s'expliquer de par l'occidentalisation du mode de vie : augmentation des taux d'obésité, régimes plus riches en graisse et diminution de l'activité physique.

a. L'alimentation

Les taux de mortalité sont en augmentation dans les pays d'Asie et d'Europe centrale pouvant être le reflet du développement économique associé à une occidentalisation du mode de vie entraînant une augmentation de la consommation

des graisses animales^{27,28}. La consommation de viandes rouges est un facteur de risque de cancer de prostate²⁹.

Les carcinogènes alimentaires, les œstrogènes et les oxydants provoquent une inflammation chronique du tissu prostatique qui réalise le lit de la carcinogénèse. On observe les mêmes altérations génétiques dans les cellules épithéliales sièges d'atrophie ou d'inflammation que dans celles de la néoplasie intra-épithéliale de haut grade³⁰.

L'obésité est un facteur de risque de CaP significatif dans 23 études prospectives³¹. Elle pourrait avoir un rôle dans le passage d'un cancer de prostate indolent à un cancer cliniquement significatif. En effet, l'obésité plus ou moins associée à l'hypertension artérielle augmente le taux de cytokines inflammatoires engendrant un stress oxydatif permanent qui entraîne des altérations de l'ADN et l'activation de la voie NFκB. Cette activation provoque une hyperstimulation du récepteur aux androgènes induisant une prolifération cellulaire³². De plus, l'obésité entraîne une diminution des hormones sexuelles liées aux protéines et donc une augmentation de la fraction libre de testostérone. Les AA ont un index de masse corporelle (IMC) plus élevé que les CA, leurs habitudes alimentaires sont plus riches en graisses insaturées et ils sont plus à risque de diabète. Une part de la différence dans l'incidence du CaP peut être liée à ce facteur de risque alimentaire.

b. Le tabac

Le tabac serait un facteur de risque de progression du CaP, sans différence entre les AA et les CA³³.

c. L'activité sportive

La pratique du sport diminuerait le risque de CaP, mais cette tendance n'est que suggérée par l'étude sans qu'il y ait de différence significative³⁴. Dans les études américaines, il est montré que les AA pratiquent moins d'activité physique que les CA.

d. Les pesticides

Les pesticides organochlorés sont reconnus comme des cancérogènes environnementaux³⁵. Ils augmentent le risque de CaP^{36,37}. L'étude KARUKERA-Prostate menée en Guadeloupe³⁸ montre un lien significatif entre l'exposition au chlordecone et le CaP avec un RR de 1,77 ; $p = 0,01$ pour les plus hautes concentrations de dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) $> 5,19 \mu/L$. La valeur médiane de DDE dans la population contrôle est de $0,38 \mu/L$. Le chlordecone est un promoteur du CaP par effet hormonal. Il est un ligand compétitif pour les récepteurs aux androgènes et aux œstrogènes alpha et bêta et provoque donc une inhibition de l'action des gènes androgène-dépendant. Cette action abouti à une inflammation chronique et une prolifération cellulaire aberrante. Le risque ne paraît pas distribué de manière homogène parmi les individus, il est plus élevé notamment en milieu professionnel.

Le territoire de la Martinique a été contaminé par le pesticide organochloré le Chlordecone, massivement utilisé dans les plantations de bananes entre 1973 et 1993. La contamination intéresse les sols, les réserves d'eau, et les légumes, source directe de contamination des habitants. Il s'accumule dans le tissu adipeux et est relâché dans la circulation sanguine. Dieye et coll³⁹ utilise l'index d'exposition aux pesticides créé par l'agence régionale française de l'industrie, la recherche et l'environnement, pour classer la population martiniquaise en 4 niveaux d'exposition

(aucun, faible, intermédiaire et haut). Les communes avec les plus fort taux de contamination sont les zones rurales agricoles, or l'incidence du CaP est plus élevé dans le sud de l'île, à distance des zones agricoles¹⁸. Il faudrait mettre en place une étude qui évaluerait le taux de chlordecone par habitant pour confirmer la différence d'exposition entre zones rurales et zones urbaines et pouvoir faire le lien avec l'incidence du CaP par commune.

III. Dépistage du cancer de prostate

1. Indications

Le CaP remplit de nombreux critères définis par l'OMS pour la mise en place d'un dépistage de masse, il représente un problème de santé publique, le stade latent et curable est identifiable, l'histoire naturelle de la maladie est comprise et les tests diagnostiques sont acceptables. Pourtant la Haute Autorité de Santé (HAS) confirme en 2012 qu'il n'y a pas la place pour un dépistage systématique du CaP même dans les populations à haut risque⁴⁰.

Les recommandations de l'association européenne d'urologie (EAU) sont de discuter de façon individuelle, chez les patients ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans, des bénéfices et des risques du dépistage. Actuellement, l'AFU recommande une détection précoce du CaP individualisée par le dosage du PSA total sérique associé à un toucher rectal, tous les ans, chez les patients sans polyopathie pour les hommes âgés entre 50 et 75 ans. Une élévation du taux de PSA supérieur à 4 ng/ml et/ou une anomalie au toucher rectal indique la réalisation de biopsies de prostate. L'âge de la détection précoce individualisée est abaissé à 45 ans chez les hommes à haut risque : origine afro-antillaise, antécédent familiaux⁴¹.

Un rapport de l'OPEPS (Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé) révèle que plus de 80% des médecins généralistes pratiquent un dépistage individuel par dosage du PSA.

2. Controverse dans l'intérêt du dépistage

L'étude américaine PLCO (Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial)⁴² est un essai randomisé multicentrique de supériorité, dont l'objectif était de déterminer l'effet d'un test PSA annuel et du toucher rectal (TR) sur la mortalité par cancer de la prostate, chez des hommes âgés de 55 à 74 ans, après un suivi initialement prévu à 10 ans et ajusté à 13 ans. Les objectifs secondaires étaient d'estimer la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive des tests utilisés, l'incidence du cancer de la prostate, et de décrire les stades du cancer au diagnostic et la survie des cas de cancer. À 7 et à 10 et 13 ans, il n'y avait aucune différence significative de mortalité spécifique du cancer de la prostate entre le groupe dépisté et le groupe contrôle. Le taux de sur-diagnostic est estimé entre 23 et 42% entraînant de sérieux potentiels effets secondaires au sur-traitement.

L'étude européenne ERSCP (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)⁴³ est un essai randomisé multinational de supériorité. L'objectif principal était de déterminer l'effet d'un test PSA total, proposé à un rythme variable selon les pays, sur la mortalité par cancer de la prostate, chez des hommes âgés de 50 à 74 ans, après un suivi initialement prévu à un minimum de 10 ans. Les objectifs secondaires, étudiés pour la plupart dans des études ancillaires ayant fait l'objet de nombreux articles intermédiaires, ont permis d'estimer la sensibilité et la spécificité des tests utilisés, l'incidence du cancer de la prostate, et de décrire les effets secondaires de la biopsie. L'étude montre une diminution significative de la mortalité de 21% à 13 ans de suivi. Mais l'augmentation du nombre de cancers indolents diagnostiqués

remet en cause le bénéfice du dépistage. Pour éviter un décès lié au CaP, il faut dépister 781 hommes et 27 cas seront sur-diagnostiqués. Cependant, la période de suivi (13 ans) est toujours trop courte pour établir le réel intérêt du dépistage car le CaP évolue lentement (entre 15 et 25 ans)⁴⁴. De plus, dans cette étude, il existe une grande hétérogénéité des pratiques de dépistage entre les différents pays et les résultats d'efficacité en intention de dépister ne sont pas concluantes.

Le sur diagnostic est considéré comme la plus importante potentielle nuisance liée au dépistage. Car en plus d'un stress psychologique pour le patient et d'un surcoût pour la société, elle expose le patient aux effets secondaires des traitements (dysfonction érectile, incontinence, morbidité post radicale).

3. Outils disponibles

a. Cliniques

Une prise en compte des antécédents familiaux, de l'origine ethnique et des facteurs de risque précédemment cités est utile afin de mieux orienter les patients vers un dépistage approprié.

b. Biologique

Le taux de PSA est sujet à de nombreuses variations : augmentation fréquente dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, lors de maladies inflammatoires ou de manipulations digitales. De plus il existe une variation biologique. De ce fait, le PSA possède une faible spécificité (24%) et une valeur prédictive positive de 25 à 35% pour un PSA entre 4 et 10 ng/ml et de 50 à 80% pour un PSA > 10 ng/ml. Cependant la valeur prédictive négative est bonne.

Il existe une large « zone grise » lorsque le taux de PSA est compris entre 2 et 10 ng/ml. Aucune valeur seuil du taux de PSA n'exclue un cancer de prostate de haut

grade. L'étude PCPT montre qu'un CaP de score de Gleason > 7 est diagnostiqué chez 2,3% des hommes inclus dans le bras placebo avec un PSA < 4 ng/ml⁴⁵.

Abaisser le seuil du PSA à 2 ng/ml augmente la sensibilité à 94% de détection de cancer de prostate chez les AA avec une spécificité toujours élevée de 93%⁴⁶.

Il est recommandé devant un dosage anormal de PSA et un TR normal, de ré-effectuer le dosage de PSA avant de réaliser des biopsies afin de diminuer le nombre de biopsies non nécessaires⁴⁷.

De nouveaux éléments pourraient aider à la décision de réaliser de biopsies prostatiques⁴⁸.

- Fraction libre du PSA : elle est moins élevée en cas de cancer qu'en cas d'HBP. Un rapport PSA libre sur PSA total (PSA l/t) <10% fait suspecter la présence d'un cancer dans 56%. Si le taux PSA l/t > 25%, on suspecte un cancer dans 8%.
- Vitesse du PSA : elle correspond à l'augmentation linéaire du taux de PSA dans le temps. Une vitesse > 0,75 ng/ml/an suggère l'existence d'un CaP⁴⁹ mais sa valeur diagnostique n'est pas supérieure à celle du PSA total.
- Densité du PSA : il s'agit du rapport entre le taux de PSA total et le volume prostatique. Il améliore l'efficacité du PSA total pour les tranches entre 2,5 et 10 ng/ml. Cependant, la variabilité de l'estimation du volume prostatique par l'échographie ne permet pas son utilisation en routine⁵⁰.
- PCA3 il s'agit d'un gène, situé sur 9q21-22, exprimé exclusivement par les cellules tumorales du CaP indépendamment du taux de PSA, du volume prostatique et de l'inflammation⁵¹ mis en évidence en 1990, qui se comporte comme un ARN non codant. Il n'est présent dans aucun autre tissu ou tumeur.

Son rôle dans la pathogénie tumorale reste encore inconnu mais il serait un reflet d'un changement moléculaire précoce dans la voie de cancérogénèse car il est également retrouvé dans les lésions de PINHG, mais pas dans les cellules saines.

Puisqu'il ne produit pas de protéine, il est nécessaire d'utiliser un test moléculaire par RT-PCR pour doser l'ARN messager dans les urines après massage de la glande prostatique. La technique de dosage est complexe, nécessitant une analyse par PCR et l'établissement d'un score urinaire correspondant au ratio du nombre de copies d'ARNm PCA-3/nombre de copies d'ARNm PSA. Un score de 35 serait prédictif de CaP avec une meilleure spécificité et sensibilité que les autres marqueurs car il est indépendant du taux de PSA, de l'âge et du volume prostatique. Mais il n'existe pas encore de consensus international et la technique est chère⁵².

- Prostate Health Index^{53,54} : Le score PHI permettrait une meilleure détection du CaP et de façon préférentielle les cancers agressifs^{52,55}.

c. Radiologique

L'IRM est un examen non invasif utile pour localiser la tumeur, évaluer sa taille et les possibles invasions extra-prostatiques. L'IRM multiparamétrique combinant la sensibilité élevée de l'IRM dynamique (>85%) à la spécificité élevée de l'IRM de diffusion (85%) permettrait de différencier le cancer du tissu non tumoral.

Afin d'améliorer la représentativité des biopsies prostatiques, on peut associer une délimitation des contours de la tumeur à l'IRM afin de cibler les zones à biopsier⁵⁶. L'IRM est également très utile en cas de tumeur de faible risque pour laquelle la surveillance active est envisagée permettant d'affirmer l'absence de stade pT3.

IV. Diagnostic du cancer de prostate

1. Toucher rectal

Le stade clinique est déterminé par l'urologue lors de l'examen du toucher rectal (TR). Pour les stades localisés, le stade cT1 est défini par l'absence de nodule détecté au TR et le stade cT2 correspond à une tumeur palpable localisée à la glande prostatique. Le stade cT2a est défini par un nodule occupant moins de la moitié d'un lobe, le stade cT2b un nodule occupant plus de la moitié d'un lobe et le stade cT2c une tumeur palpable dans les deux lobes prostatiques. Le stade cT3 est défini par une tumeur dépassant la capsule prostatique. Dans le stade cT4, la tumeur envahi les organes voisins de la prostate tels que la vessie, le rectum.

Un examen par le TR anormal (\geq cT2a) doit conduire à la réalisation de biopsies prostatiques.

2. Antigène spécifique de la prostate (PSA)

Le PSA est une protéase à sérine de la famille des kallicréines produite par les cellules épithéliales luminales des glandes prostatiques et qui présente une activité de protéase de type trypsine. Le gène hKLK3, qui code pour le PSA est localisé sur le chromosome 19q13.4. La transcription du gène est régulée positivement par le récepteur aux androgènes (RA). Son expression reflète donc leur activité. Le PSA est sécrété dans le liquide séminal et permet sa liquéfaction. Une certaine quantité est déversée dans le sang, sous deux formes : une partie libre et une autre sous complexée, liée avec des inhibiteurs de protéases. Le taux sérique normal est de l'ordre de 1 ng/ml. Son taux varie avec l'âge et le volume prostatique. L'élévation du taux de PSA témoigne d'une pathologie prostatique : le CaP, l'hypertrophie bénigne

de la prostate (HBP) ou encore une pathologie inflammatoire.

Un taux supérieur à 4 ng/ml pour les hommes âgés de 50 à 75 ans est considéré comme anormal et doit conduire à la réalisation de biopsies prostatiques. Cette valeur seuil permet d'obtenir une sensibilité de 93% mais une spécificité de 24%. Ce taux peut être abaissé à 3 ng/ml chez les patients ayant des antécédents familiaux de CaP ou chez les patients d'origine afro-antillaise⁴¹. Il n'y a pas de valeur seuil sous laquelle il n'y a pas de risque de cancer.

3. Biopsies prostatiques

Les biopsies prostatiques sont indiquées chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée supérieure ou égale à 10 ans et qui ont une suspicion clinique ou biologique de cancer de la prostate : anomalie suspecte au toucher rectal et/ou élévation du PSA sérique⁴¹. Chez les hommes dont l'espérance de vie est réduite, l'intérêt de réaliser des biopsies prostatiques doit être discuté au cas par cas, en fonction du terrain, du stade clinique, de la valeur du PSA et de la nécessité de mise en route d'un traitement. Le diagnostic de cancer sur les biopsies est le fait de l'association de plusieurs critères architecturaux et cytologiques. Dans plus de 95% des cas il s'agit d'un adénocarcinome prostatique.

a. Score de Gleason

Le score de Gleason, développé par le Dr Donald F. Gleason entre 1966 et 1974, est basé sur l'architecture tumorale et son degré de différenciation. Le score de Gleason est défini par la somme des deux grades les plus présents dans la tumeur, le premier étant le plus représenté et le deuxième le second plus fréquent. Selon l'architecture, le grade va de 1, le mieux différencié à 5, le moins bien différencié. Il a souvent été

modifié au cours des dernières années dont le plus récemment lors de les conférences de la société internationale de pathologie urologique (ISUP) en 2005⁵⁷ et 2014⁵⁸ durant lesquelles de nouvelles recommandations ont été établies concernant la définition du grade 3 et du grade 4.

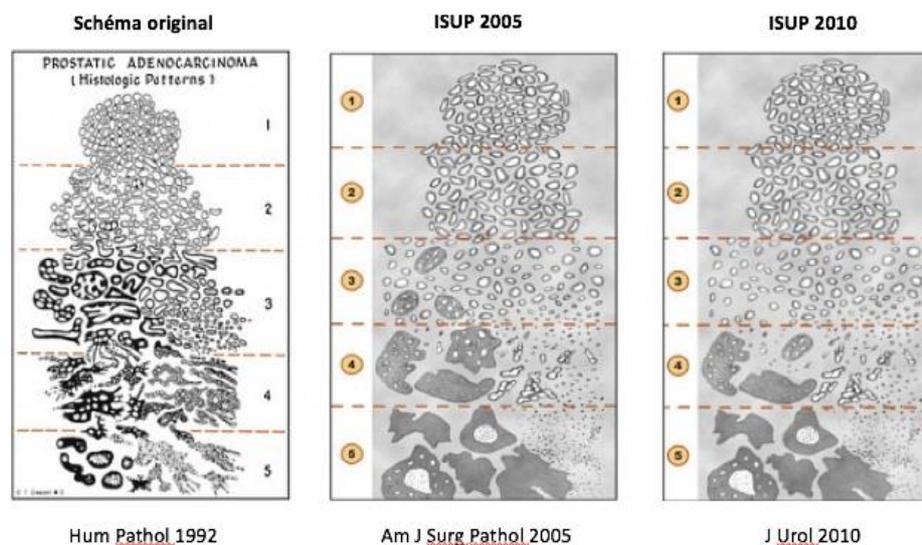


Figure 4 Schémas avec évolution des scores de Gleason.

Le grade 1 définit une prolifération de glandes régulières dont la taille est sensiblement identique à celles des glandes normales. Il correspond en fait à un foyer d'adénose ou d'hyperplasie adénomateuse atypique.

Les tumeurs de grade 2 correspondent à des foyers tumoraux nodulaires bien limités à faible grossissement, constitués de glandes tumorales de taille assez semblables et uniformes séparées par un fin stroma. Le cytoplasme des cellules tumorales est abondant et clair. Compte tenu de l'architecture relativement régulière et de la difficulté à voir les nucléoles, le diagnostic de cancer est parfois hésitant.

Les grades 1 et 2 ne doivent plus être appliqués sur les biopsies du fait de la mauvaise reproductibilité et de la faible corrélation avec les pièces de prostatectomie. De nombreuses études ont montré que la majorité des cancers de

score 4 sur biopsie correspondait à des adénocarcinomes de score plus élevé après la relecture et après l'analyse des pièces de prostatectomie⁵⁹.

Le grade 3 de Gleason se caractérise par une prolifération de glandes tumorales, de taille et de forme irrégulière s'insinuant entre les glandes prostatiques normales. Les glandes tumorales sont tantôt arrondies, tantôt étirées, allongées ou tortueuses, séparées les unes des autres, à tel point qu'entre deux glandes on pourrait y placer une troisième. Le cytoplasme est éosinophile et renferme un noyau dont le nucléole est bien visible. En 2005, la réunion de consensus de l'ISUP a reclassé les proliférations cribriformes, initialement décrites comme une variante du grade 3 comme étant de grade 4. Il pouvait exister des petits massifs cribriformes réguliers bien limités qui pouvaient être considérés comme étant de grade 3. Depuis 2010 toutes les proliférations d'aspect cribriforme sont de grade 4.

Le grade 4 se définit par la perte des structures glandulaires et/ou par la fusion des glandes. Les cellules tumorales sont d'aspect plus basophile et peuvent être organisées en cordons ou massifs cribriformes, recreusées de petites cavités glandulaires mais dont les limites en périphérie apparaissent irrégulières. Une des controverses du grade 4 est la perte des structures glandulaires. La persistance de glandes de petites tailles non fusionnées, mais présentant encore des lumières glandulaires, ne doit pas être interprétée comme étant de grade 4 mais de grade 3. Les massifs cribriformes du carcinome ductal, avec persistance de cellules basales, sont de grade 4. La forme hypernéphroïde est caractérisée par des nappes de cellules à cytoplasme clair et est classée en grade 4, de même que l'architecture gloméruloïde.

Le grade 5 se caractérise par la perte de la différenciation glandulaire. Les cellules

tumorales le plus souvent basophiles s'organisent en nappes, cordons ou travées, ou restent isolées les unes des autres. L'aspect de comédocarcinome caractérisé par des massifs tumoraux pleins ou cribriformes renfermant des foyers de nécrose tumorale éosinophile avec la présence de cellules tumorales nécrosées fait partie du grade 5.

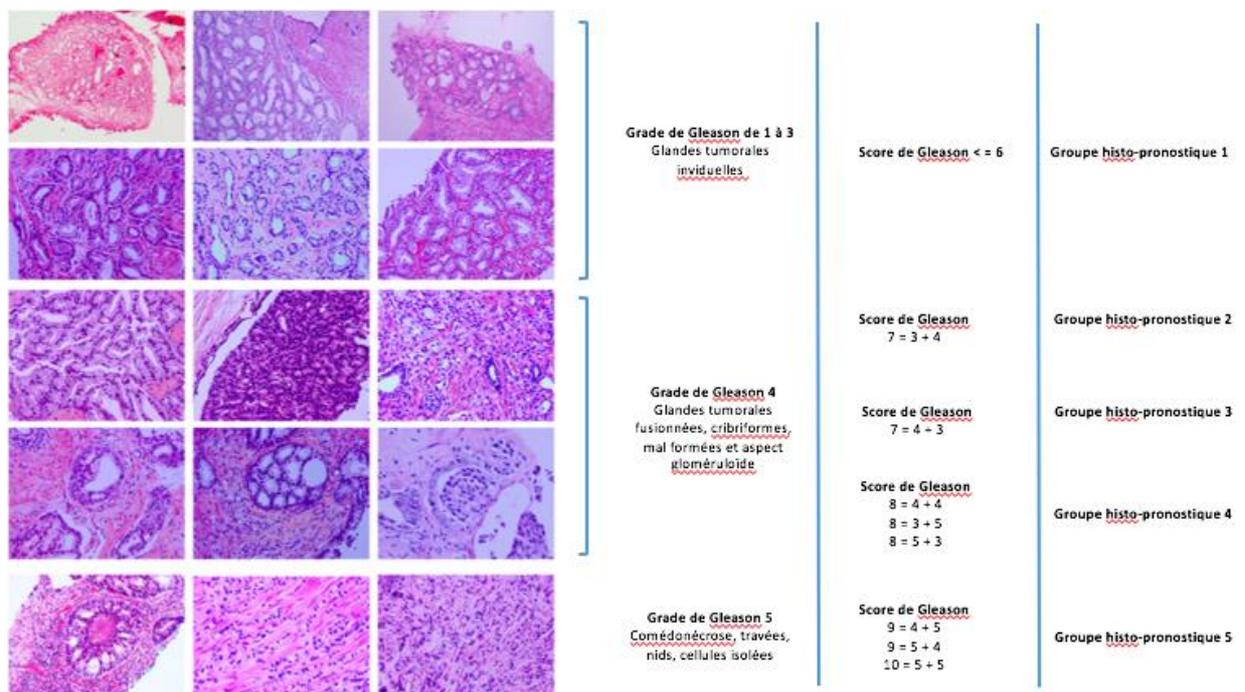


Figure 5 Schémas du passage des scores de Gleason Isup 2005 - 2010 et OMS 2016. Chen N, Chin J Cancer Res 2016.

b. Effets des modifications successives du score de Gleason

Les modifications portées sur la définition des grades de Gleason ont amélioré la reproductibilité inter-observateurs du score de Gleason⁶⁰. Les cancers de SG 7 sont devenus les plus fréquents avec une étude de Danneman et coll qui les estime à 38% des cas en 2011, montrant par ailleurs une quasi disparition des cancers de score 2 à 5 (diminution entre 1998 et 2011 de 27% à 1%)⁶¹.

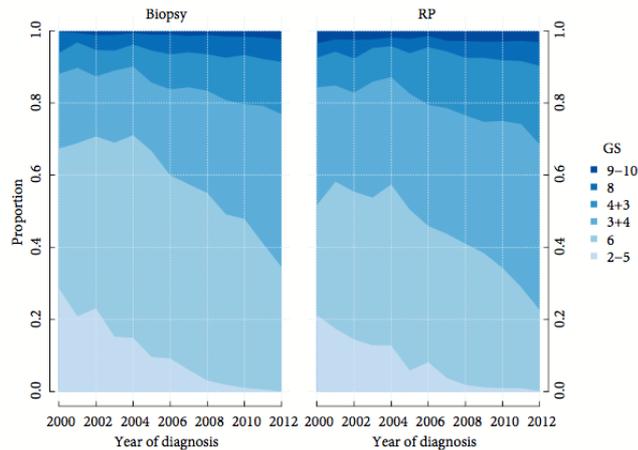


Figure 6 Distribution des scores de Gleason (GS) dans les biopsies (gauche) et les pièces de prostatectomie radicale (droite) entre 2000 et 2012, Danneman et coll, BJU Int.

c. Recommandations pour le compte-rendu des biopsies de prostate

Il est recommandé de faire apparaître sur le compte-rendu histologique des biopsies de prostate⁶² la longueur des biopsies, leur nombre et leur siège, le score de Gleason site par site, la longueur des foyers tumoraux par sextant, la présence d'extension extra-capsulaire. Le pourcentage de grade 4 et 5 doit être pris en compte dès qu'il représentent plus de 5% du volume tumoral. Dans la 4^{ème} édition de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2016 des tumeurs prostatiques, il est recommandé de retenir comme score de Gleason global celui de la biopsie avec le score le plus élevé car il est celui qui est le mieux corrélé avec le stade, le SG de la pièce de prostatectomie et le pronostic⁶³.

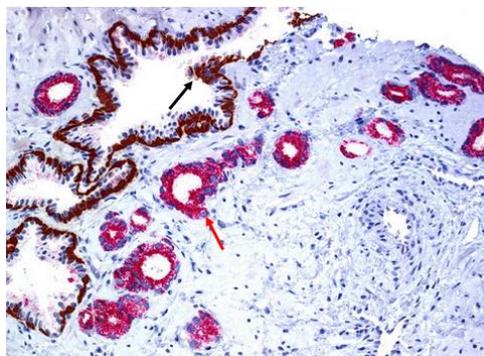


Figure 7 IHC avec le PIN-cocktail, Flèche noire: marquage nucléaire des cellules basales par l'anticorps anti-P63 dans les glandes saines; Flèche rouge: marquage cytoplasmique des cellules luminales des glandes tumorales par l'anticorps anti-P504s

En cas de lésion suspecte de moins de 1mm, une étude immunohistochimique peut être nécessaire avec l'utilisation d'anticorps dirigés contre les cellules basales (cytokératine 903, cytokératine 5/6 ou P63) et avec un anticorps réagissant avec les cellules tumorales prostatiques (alpha-CoA-Methyl-Racemase (AMACR, Racemase, P504S). La combinaison de l'anticorps anti-P63 et anti-P504s se nomme le PIN-cocktail⁶⁴.

Une double lecture peut être requise en cas de foyer minime, de discordance entre la clinique et l'analyse histologique ou en cas de doute de la part du pathologiste afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique du patient⁶⁵.

En cas d'absence de cancer, le pathologiste doit préciser la présence de foyer de néoplasie intra-épithéliale de haut grade (PINHG) et de foyers de prostatite.

4. Effets de l'amélioration des techniques de détection

L'instauration et l'utilisation massive du dosage du PSA ont eu pour conséquence un changement dans la présentation clinique du CaP⁶⁶ avec des âges au diagnostic plus jeunes, des stades cliniques plus souvent localisés à la prostate et de meilleur stade pathologique. Les cancers à des stades localisés, de faible risque, représentent plus de 60% des CaP⁶⁷.

On observe l'émergence de l'entité de CaP indolent ou non cliniquement significatif⁶⁸ dont la survie à 10 ans est comparable à celle de la population générale⁶⁹. Les cancers non significatifs sont définis par Epstein par des cancers dont le volume tumoral est inférieur à 0,5ml. Pour ces CaP de très bas risque, la surveillance active (SA) est une nouvelle approche thérapeutique active, contrairement à l'attitude thérapeutique observationnelle de l'abstention-surveillance. Elle permet de différer

ou de surseoir au traitement radical tant que les caractéristiques du cancer ne se modifient pas sous une surveillance régulière. Cette attitude thérapeutique permet de diminuer le nombre de cancers indolents sur-traités et les effets secondaires liés au traitement. Il n'a pas été montré de différence dans la survie sans récurrence et dans la mortalité spécifique entre les patients subissant une prostatectomie radicale (PR) d'emblée au moment du diagnostic par rapport à ceux qui entrent dans un protocole de surveillance active (SA)⁷⁰.

V. Facteurs d'agressivité

1. Marqueurs biologiques

a. PSA

Le taux du PSA est indépendamment corrélé à l'agressivité du CaP avec une augmentation du risque d'extension extra-prostatique, d'envahissement des vésicules séminales, d'une extension métastatique et d'un score de Gleason élevé⁷¹. Un taux supérieur à 100 ng/ml est associé à 100% à la présence de métastases osseuses. Le taux de PSA est indépendamment corrélé à l'agressivité du CaP.

b. PSA-libre

Il existe 3 formes de PSA libre : le pro-PSA, le BPSA et le PSA libre intact. Le taux de pro-PSA/PSA libre est lié à des caractéristiques histopathologiques d'agressivité et à une diminution de la survie⁷².

c. Vitesse du PSA

La vitesse du PSA possède une valeur pronostique pour la survie sans récurrence, la survie sans métastase après PR ou radiothérapie. Le risque de récurrence est plus élevé quand la vitesse est supérieure à 2 ng/ml/an⁷³.

De plus une vélocité élevée du taux de PSA serait associée à un CaP agressif lors du suivi du protocole de surveillance active.

d. Kallicréine Humaine liée à la peptidase 2 et plasminogène urokinase (uPA)

La Kallicréine Humaine liée à la peptidase 2 (hK2) est une sérine protéase de la même famille de gène que le PSA. Dans le sang, hK2 est présent sous deux formes : liées à l'inhibine protéase ou libre. Son dosage concomitant à celui du PSA libre et total augmenterait leurs valeurs prédictives positives⁷⁴. Un taux élevé d'hK2 serait également un facteur d'agressivité⁷⁵ associé à un score de Gleason plus élevé, la présence d'extension extra-prostatique et une plus fort taux de récurrence biologique. Cette notion n'est pas validée par toutes les études.

Le plasminogène urokinase (uPA) est un précurseur inactif de la sérine protéase qui, se liant à un récepteur de surface spécifique l'uPAR, induit la transformation du plasminogène en plasmine. L'activation de la cascade de protéase conduit à la dégradation des protéines de la matrice extracellulaire favorisant la progression tumorale. Une concentration élevée de uPA est associée à une CaP de mauvais pronostic⁷⁶. Des concentrations élevées de uPA et uPAR seraient associées à un stade avancé de la maladie et la présence de métastases osseuses⁷⁷. Des études multi-institutionnelles sont en cours pour valider le rôle de ces marqueurs pour le CaP métastatique.

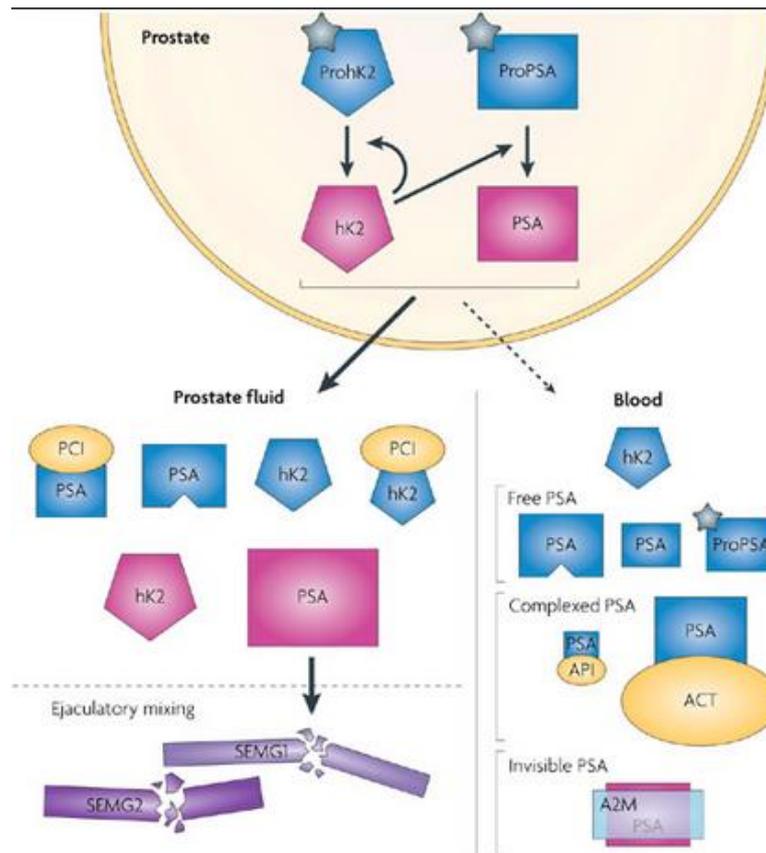


Figure 8 Sous-formes du PSA et interactions. Formes actives en rouge et inactives en bleu ou en vert. Dans la prostate, le clivage du pro PSA et du prohK2 produit les formes catalytiques matures. Le PSA et hK2 sont libérés à forte concentration dans le fluide séminal et à faible concentration dans le sang. Dans le fluide prostatique les formes présentes sont le PSA actif, le PSA nu et le PSA complexé à l'inhibiteur de la protéine C. Dans le fluide séminal, le PSA actif serait responsable de la liquéfaction par protéolyse des protéines de gel SEMG1 et SEMG2. Le sang contient les formes libres du PSA (nu, intact et pro-PSA) et le PSA complexé. Hans Lilja, 2008, Nature Reviews

e. Prostate Health Index

Le Prostate Health Index (PHI) englobe le taux de PSA libre et total et le taux de 2proPSA isoforme. Il permettrait de détecter les cancers de prostate cliniquement significatifs et pourrait avoir un rôle dans la surveillance active.

2. IRM

L'IRM multiparamétrique permettrait d'estimer le stade tumoral et agressivité⁷⁸. Les CaP de haut grade auraient une restriction de la diffusion significativement plus basse que les CaP de bas grade.

Les séquences en T2 et de diffusion et dynamique ont une bonne sensibilité pour le diagnostic de CaP de haut grade (SG > 7) si le volume tumoral est supérieur à 2ml. L'IRM détecte 100% des extensions extra-prostatiques si elles mesurent plus de 3mm⁷⁹, elle n'est pas contre que peu contributive si elles mesurent moins de 1 mm.

3. Histologie

a. Score de Gleason

Comparé au stade clinique et au PSA, le score de Gleason est le critère de prédiction de récurrence et de mortalité spécifique le plus puissant⁸⁰. Il est corrélé à l'agressivité de la tumeur. Le risque d'extension extra-prostatique, d'envahissement des vésicules séminales et de métastases ganglionnaires augmente significativement avec le taux de PSA⁸¹.

Le rôle des biopsies de prostate devient donc de plus en plus important, n'étant plus seulement un examen pour permettre le diagnostic de CaP mais également un outil nécessaire, en corrélation avec les paramètres cliniques, radiologiques et biologiques, pour évaluer le stade post-opératoire et le potentiel d'agressivité de la tumeur afin d'adapter la prise en charge thérapeutique dès le diagnostic initial⁸².

b. Taille du cancer

La taille du cancer et le nombre de biopsies positives sont corrélés au stade pathologique.

Powell et coll suggère que le CaP chez les patients d'origine africaine évoluerait plus vite que chez les caucasiens, avec une transformation en tumeur cliniquement significative plus rapide, expliquant les volumes tumoraux plus importants et les stades cliniques plus avancés. En effet, les résultats d'études autopsiques montrent que les AA et les CA développent des CaP et des lésions de PINHG à partir du même âge. Les volumes tumoraux et la proportion de PINHG deviennent

significativement plus importants chez les AA pour les patients âgés de 40 à 69 ans⁸³.

c. Engainements péri-nerveux

La présence d'engainement péri-nerveux est corrélée au stade pathologique de la PR et indépendamment associé à la survie dans quelques séries⁸⁴. Quinn et coll démontre dans une large cohorte de 696 hommes que l'invasion nerveuse est un facteur prédictif indépendant de survie en analyse multivariée⁸⁵. Delancey et coll montre également qu'il s'agit d'un facteur prédictif de la récurrence biologique, de la survie spécifique et de la survie globale après PR⁸⁶. L'intérêt prédictif des engainements péri-nerveux est rarement évalué dans les études car ils ne sont pas souvent mentionnés dans le compte-rendu des biopsies prostatiques. De plus le nombre de sections nerveuses intéressées par biopsies varie grandement.

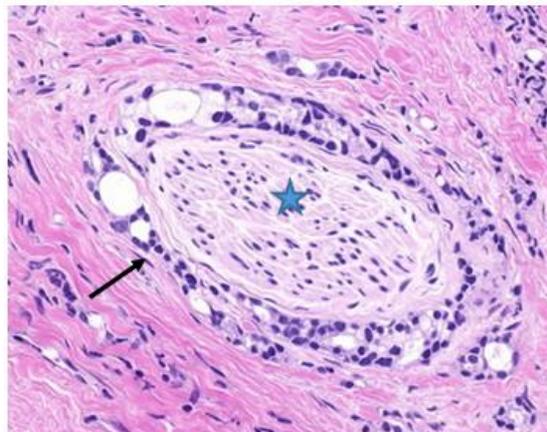


Figure 9 Envahissement péri-nerveux HES; Flèche noire: cellules tumorales

d. Extension extra-prostatique

Les extensions extra-prostatiques sont rares et plus souvent vues dans les cancers extensifs de haut grade. Leurs présences indiquent que le CaP est au minimum de stade pathologique pT3a. Elles sont définies par la présence de cellules tumorales au contact du tissu adipeux, ou par la présence de tumeur entourée d'un stroma au-delà du contour prostatique, au sein des fibres musculaires condensées autour de la

prostate, ou dans le col vésical⁸⁴. L'infiltration de la paroi musculaire des vésicules séminales (VS) est également un signe d'extension extra-prostatique. Il existe une forte concordance inter-pathologiste pour le diagnostic de l'invasion des VS (94% avec kappa 0,83) mais faible pour l'extension extra-prostatique autrement définie (57,5% avec kappa de 0,33)⁸⁷. Les extensions extra-prostatiques sont associées à un taux de récurrence après chirurgie plus élevé^{88,89}. En analyse multivariées, l'extension extra-prostatique reste un facteur prédictif indépendant significatif de récurrence biologique. La survie sans récurrence est meilleure pour les CaP dont l'extension extra-prostatique est focale versus extensive (75,6% versus 58,8% $p < 0,001$) mais il n'existe pas de recommandations internationales pour la définition du caractère focal ou extensif des extensions extra-prostatiques⁹⁰. La présence d'extension extra-prostatique n'est pas un facteur influant sur la survie globale⁹⁰.

e. Néoplasie intra-épithéliale de haut grade (PINHG)

La PINHG est considérée comme une lésion précurseur du CaP et un important facteur prédictif de diagnostic de cancer sur une deuxième série de biopsie. En cas de PSA augmenté, de toucher rectal suspect et de présence de PINHG sur des biopsies, il est nécessaire de réaliser une deuxième série de biopsie⁹¹ dans le but de rechercher un adénocarcinome prostatique adjacent. La reproductibilité inter-observateur pour le diagnostic de PINHG est faible.

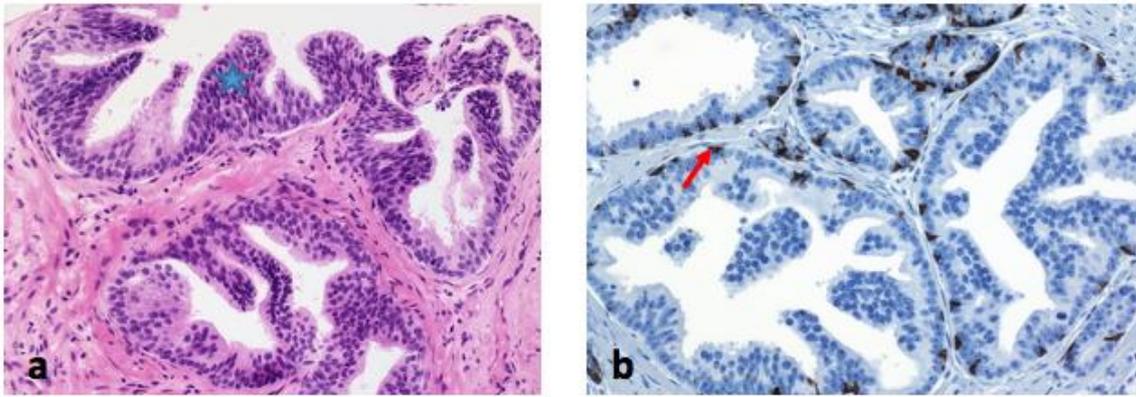


Figure 10 PINHG a: HES Etoile bleue : pluri stratification nucléaire ; b : IHC Flèche rouge : conservation focale de cellules basales P63+

f. Carcinome intra-ductal

Le diagnostic de carcinome intra-ductal est lié à la présence de glandes de large calibre, supérieure à deux fois ceux de glandes saines, la persistance des cellules basales, des atypies nucléaires et parfois de la comédonécrose. Les lésions de carcinome intra-ductal sont un continuum avec celles de PINHG. Elles sont associées à un plus grand volume tumoral, un CaP de haut grade et la présence de métastase. En cas de carcinome intra-ductal isolé dans les biopsies, il est nécessaire de réaliser une deuxième série de biopsies car dans 90% des cas, il est associé à un CaP⁹². Il présente une valeur prédictive positive de récurrence biologique après prostatectomie radicale⁹².

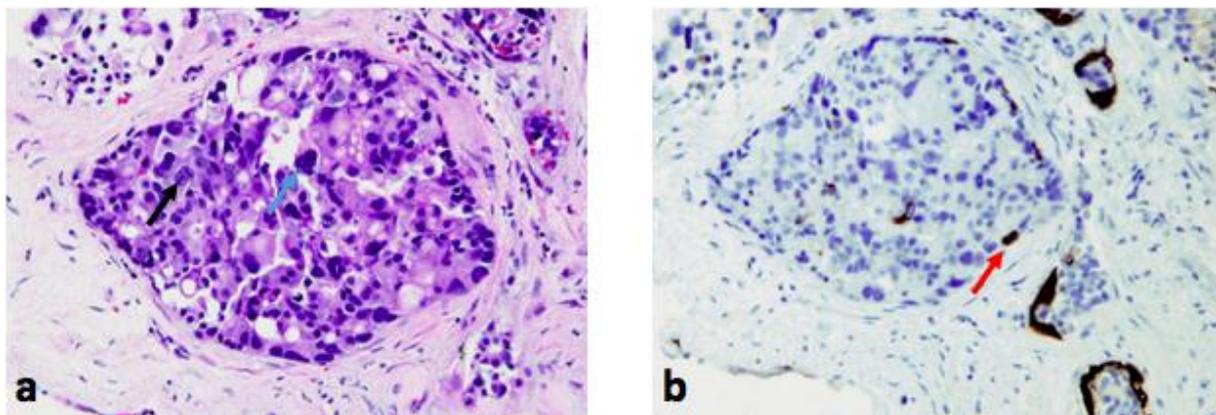


Figure 11 Carcinome intra-ductal; a: HES flèche noire: atypie nucléaire; flèche bleue: figure mitotique; b: IHC flèche rouge: présence focale de cellules basales P63+

g. Présence de macrophages

Le stroma tumoral est le plus souvent constitué de lymphocytes, fibroblastes, leucocytes et cellules endothéliales. La présence de macrophages (>22 pour un champs au grossissement 400) est un facteur indépendant de survie sans récurrence biologique en analyse multivariée dans une étude de faible effectif⁹³. Des études des profils génétiques montrent de nombreuses différences dans l'immunobiologie tumorales entre les AA et les CA montrant deux microenvironnements tumoraux différents⁹⁴. La population cellulaire du stroma tumoral est rarement décrite dans la pratique quotidienne ainsi que dans les différentes études.

4. Génétiques et biomarqueurs

Les biomarqueurs sont des tests moléculaires apportant une information pertinente et nouvelle par rapport aux données cliniques et biologiques. L'étude des biomarqueurs moléculaires devrait permettre d'aboutir à une amélioration de la détection précoce du cancer de prostate, à une meilleure prise en charge des patients en améliorant la prédiction de l'agressivité du CaP, du risque de récurrence et de la sensibilité au traitement. L'objectif est de créer une classification moléculaire du CaP en fonction de leur pronostic afin d'adapter au mieux la prise en charge^{95,96}.

Le CaP est une maladie génétique liée à l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur. Grâce aux techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) la liste des altérations génomiques dans le CaP s'est rapidement étendue. Différentes études mettent en évidence l'existence de 70 loci ou régions génétiques associés au risque de CaP⁹⁷. L'hétérogénéité moléculaire pourrait expliquer le comportement clinique variable. En effet, une étude par micro-array retrouve 95 gènes surexprimés spécifiquement chez les AA et 132 gènes chez les CA suggérant fortement une différence génétique dans le CaP entre les deux

ethnies⁹⁸. Dans le groupe de gènes impliqués dans le CaP des AA on retrouve ceux de la voie NFκB et des cytokines inflammatoires alors que ceux la voie TNF sont présents chez les CA.

A l'heure actuelle de la recherche, de nombreux nouveaux biomarqueurs sont en cours de validation⁹⁹⁻¹⁰¹. Cette validation est délicate compte tenu de la lente évolution du CaP, de l'absence de cohorte diagnostique au moment de la réalisation des biopsies prostatiques, des différents profils d'études utilisés ne permettant pas une comparaison et des différences dans les valeurs seuil utilisées. Ce manque de reproductibilité empêche la standardisation des résultats.

a. Ki67

L'antigène Ki-67 fait partie des marqueurs de prolifération. Cet antigène est présent sur une protéine nucléaire de 360 kDa présent dans les cellules prolifératives. Il est présent au niveau du noyau des cellules prolifératives, en phase G1, S, G2 et M.

Il s'agit du facteur le plus étudié sur les biopsies de prostate. On observe une forte corrélation avec le score de Gleason. Pour Zellweger et coll un taux de Ki67 supérieur à 10% sur les biopsies est un facteur indépendant de prédiction d'invasion des vésicules séminales¹⁰². Sur une cohorte de 71 patients, Rubio et coll montre qu'un index de prolifération estimé par le Ki67 inférieur à 5% des cellules tumorales marquées sur les biopsies de prostate est un critère de survie sans récurrence après PR¹⁰³. Une étude par micro-array sur 293 biopsies prostatiques montre qu'un taux de Ki67 supérieur à 10% est un facteur prédictif indépendant de mortalité¹⁰⁴.

L'analyse des biopsies prostatiques des AA montre une plus forte expression du Ki67¹⁰⁵.

b. pTEN

Le gène pTEN (phosphatase and tensin homolog) est un régulateur négatif de la voie de signalisation de phosphoinositol-3-kinase-Akt (Pi3k) et le plus fréquent gène suppresseur de tumeur inactivé dans les cancers humains. La protéine Akt déclenche une cascade protéique contrôlant la prolifération cellulaire, la migration et l'apoptose. Une délétion ou inactivation de PTEN est retrouvée dans 50% des CaP surtout dans les cancers avancés. Elle est corrélée à un score de Gleason élevé, un stade avancé et une résistance à la castration¹⁰⁶.

c. Fusion TMPRSS2-ERG

La fusion de TMPRSS2-ERG est une des altérations génétiques la plus commune, présente dans 50 à 70% des CaP¹⁰⁷¹⁰⁸. ERG fait partie de la famille des gènes ETS qui codent pour des facteurs de transcription intervenant dans plusieurs voies de signalisation cellulaire. TMPRSS2 est une sérine protéase transmembranaire 2. Le gène possède dans son promoteur des éléments de réponse aux androgènes. La fusion TMPRSS2-ERG sous l'influence de la stimulation androgénique entraîne la surexpression de la protéine ERG.

Sur les biopsies, il existe une très bonne corrélation entre la présence de la fusion TMPRSS2-ERG et l'expression immunohistochimique détectée par l'anticorps anti-ERG¹⁰⁹.

Les études actuelles présentent des résultats divergents en ce qui concerne la valeur prédictive de la présence de ce gène de fusion, mais les populations étudiées sont différentes et les critères d'évaluation également gênant les interprétations statistiques.

Ce remaniement moléculaire est un événement précoce dans la tumorigénèse prostatique, on l'observe dans 20% des lésions de PINHG¹¹⁰.

Laxman et coll montre que l'association du dosage de 4 biomarqueurs urinaires (TMPRSS2-ERG, SPINK1, PCA3 et GOLPH2) permet une meilleure détection des CaP cliniquement significatifs que l'association du dosage de PSA sérique et PCA3¹¹¹.

d. Récepteurs aux androgènes

Le tissu prostatique a un développement hormono-dépendant nécessitant des récepteurs aux androgènes fonctionnels et une sécrétion adaptée d'androgène dont le métabolite actif est le 5-alpha-dihydrotestostérone (DHT). Les androgènes sont produits par les cellules de Leydig présentes dans les testicules, les surrénales et la peau. Les précurseurs (DHEA et SDHEA) sont transformés en androgènes actifs au niveau de la prostate.

Les récepteurs aux androgènes sont présents dans les cellules épithéliales prostatiques et sont activés dans leurs cytoplasmes par leurs ligands naturels, la DHT. La DHT se lie au RA libérant la protéine chaperonne permettant la dimérisation du récepteur et sa translocation dans le noyau où il peut agir en tant que facteur de transcription pour de nombreux gènes dont hKLLK3 codant pour le PSA.

Une amplification du RA est retrouvée dans 40 à 50% des CaP métastatiques mais pas dans les cancers localisés. La prolifération cellulaire devient alors indépendante aux taux d'androgène circulants. Son potentiel de biomarqueur prédictif n'a pas encore été prouvé. Price and coll¹¹² a montré une association entre des variant génétiques de la 5alphareductase stéroïde 1 et 2 et des CaP de haut risque.

L'expression des récepteurs aux androgènes est 81% plus élevé chez les AA que chez les CA. La stimulation androgénique aurait des effets sur l'incidence et la progression du CaP chez les AA. Mais ces études nécessitent de plus grands effectifs pour juger de son effet significatif.

e. Interleukine 6 et TGFB-1

L'augmentation du taux d'IL6 entraîne une augmentation de la phosphorylation de la voie des MAP-kinase. L'action du RA est alors indépendante de la fixation d'un ligand par la phosphorylation du domaine N-terminal¹¹³. Le taux d'interleukine 6 (IL6) est plus élevés chez les patients AA que chez les CA. Michalaki et coll¹¹⁴ a montré que des taux élevé d'IL6 et de récepteur aux IL6 sont associés à une évolution métastatique du CaP, une hormono-résistance et une augmentation du risque de récurrence biologique.

Le transforming growth facteur beta 1 est un facteur de croissance impliqué dans la prolifération cellulaire, la réponse immunitaire, la différenciation cellulaire et l'angiogenèse. Son expression dans le CaP est lié à un grade tumoral plus élevé et à la présence de métastases¹¹⁵.

Les taux d'IL6 et de TGFB1 ont été intégrés à l'algorithme de prédiction de Kattan améliorant la valeur prédictive de 71,1% à 87,9%, $p < 0,001$ ⁷⁷. Ce dernier a eu une validation externe par une étude récente⁷⁷.

f. SPINK1

SPINK1 est un inhibiteur de kinase cycline-dépendante agissant sur la progression du cycle cellulaire, au moment de la phase G1. Une étude récente montre que la surexpression de SPINK1 est un facteur prédictif de mortalité spécifique liée au CaP avec métastase (RR = 2.48, 95% CI 0.96-6.4) et de récurrence biologique (RR = 3, 95% CI 1.1-8). L'analyse univariée démontre que les tumeurs sur-exprimant SPINK1 sont plus fréquentes chez les AA que chez les CA (OR = 5, 95% CI 1.6-16)¹¹⁶ et 13% vs 7% avec $p = 0.069$ ¹¹⁷. Dans les CaP primitifs, le phénotype SPINK1+/ERG+ est associé à un score de Gleason plus élevé, suggérant que ce phénotype tumoral

pourrait être lié à des tumeurs plus agressives dans une population à plus haut risque de métastases ganglionnaires¹¹⁸.

g. Cytochrome P450

Le gène CYP17 est présent sur le chromosome 7, codant pour une protéine du cytochrome P450 qui régule le métabolisme de la testostérone. Le variant génétique CYP3A4 est présent chez 8% des CA et 81% des AA. Il entraîne une augmentation de la conversion de la testostérone en déhydrotestostérone (DHT) et celle du cholestérol en androgènes circulants. Ce variant serait lié à des CaP plus agressifs¹¹⁹. Le variant de l'allèle G est fortement associé à un cancer de prostate agressif chez les AA¹²⁰. L'absence de désactivation oxydative de la testostérone augmente sa disponibilité biologique et le stimulation du récepteur aux androgènes.

h. Variant 8q24

Des délétions partielles de séquences chromosomiques du chromosome 8 sont fréquemment retrouvées dans les CaP. La délétion 8p est un événement précoce dans la carcinogénèse prostatique car elle est observée au stade de PIN. Il existe notamment 5 régions sur le chromosome 8 dont le loci 8q24¹²¹.

Le marqueur de la région 2 du loci 8q24 est constamment retrouvé chez les hommes descendants d'ancêtres africains¹²². Le polymorphisme rs16901979 est associé aux CaP de haut risque chez les AA, les Afro-caribéens (Barbade, Tobago, Guadeloupe) et les hommes de l'Afrique de l'Ouest¹²³. Le génotype AA et l'allèle A de rs16901979 sont associés à des risques élevés de CaP en Guadeloupe (RR=1,84 p=0,002 et RR = 1,36 p=0,001)¹²⁴. Des résultats similaires sont retrouvés à la Barbade et à Tobago (RR : 1,4 p = 0,02 et RR : 1,41 p=0,04 respectivement)¹²⁵. Mais cette association n'est pas retrouvée chez les patients jamaïquains, pouvant être lié à un effectif trop petit ou à une hétérogénéité génétique. Il n'a pas non plus été retrouvé chez les

caucasiens et les asiatiques¹²⁶. Les génotypes AC=AA sont associés à des cancers de haut risque (SG > 7) avec un OR = 1,79 p = 0,007¹²⁷.

VI. Algorithmes décisionnels

Le CaP est un cancer d'évolution lente, avec une phase de latence clinique de l'ordre de 9 à 16 ans. Durant la phase symptomatique, le CaP présente une évolution très hétérogène avec des cancers restant localisés dans la prostate et d'autres qui se développent en envahissant l'espace extra-prostatique puis évoluent vers un stade métastatique. Certains cancers de prostate supposés indolents au moment du diagnostic progressent cliniquement. En effet il existe un taux non négligeable de reclassification du score de Gleason sur les pièces de prostatectomies radicales¹²⁸ (57,2%) de patients sortis du protocole de SA. Alors qu'il persiste des CaP sous-diagnostiqués ou dont le potentiel évolutif est sous-évalué retardant une prise en charge thérapeutique adaptée.

Le défi actuel est d'arriver à prédire le potentiel d'agressivité du CaP au moment du diagnostic afin d'adapter la prise en charge thérapeutique au risque de récurrence biologique et à la mortalité spécifique.

L'agressivité du CaP est liée à la fréquence des métastases qui sont dans 5% des cas présentes au moment du diagnostic et dans 20 à 40% des cas d'apparition secondaire, suite à un traitement local. Pour aider à prédire l'agressivité du CaP, de nombreux algorithmes ont été créés utilisant des critères cliniques, biologiques et histologiques. L'intérêt de la classification tumorale est de réunir les patients partageant un pronostic similaire afin de faciliter et d'harmoniser les prises en charge thérapeutiques adaptées au risque de récurrence biologique présumée de la tumeur. Ces scores clinico-biologiques sont étudiés dans le cadre de CaP au stade localisé à

la prostate (cT2). La classification de d'Amico¹²⁹, le score CAPRA-S¹³⁰, les tables de Partin⁷¹ ou de la NCCN¹³¹ possèdent tous une validation externe par des études sur la survie sans récurrence et la survie spécifique après traitement radical. La classification de d'Amico a été jugée comme celle approchant au plus près la prédiction réelle d'agressivité tumorale¹³² sans pour autant être parfaite. La combinaison du stade clinique défini par l'examen du toucher rectal, du taux de PSA préopératoire et du score de Gleason établis sur les biopsies est le meilleur outil de prédiction⁷¹.

1. Classification de d'Amico

La classification de d'Amico concerne les CaP cliniquement localisés et les répartit en 3 niveaux de risque de récurrence biologique et d'évolution métastatique après traitement curatif radical (PR, radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle). Les 3 groupes de risque sont faible, intermédiaire et haut risque en rapport avec le taux de survie spécifique sans récurrence biologique, qui est respectivement de 90%, 70% et de 50% à 5 ans après traitement radical¹²⁹.

Groupe de risque de d'Amico	Critères
Faible	cTNM ≤ cT2a
	ET PSA ≤ 10 ng/ml
	ET SG ≤ 6
Intermédiaire	cTNM = T2b
	OU 10 < PSA ≤ 20 ng/ml
	OU SG = 7
Haut	cTNM = cT2c
	OU PSA > 20 ng/ml
	OU SG > 7.

Tableau 1 Description des groupes à risque de d'Amico

2. Groupes histopronostiques de OMS 2016

En 2016, l'organisation mondiale de la santé a développé une nouvelle classification du cancer de prostate en 5 groupes histopronostiques en fonction du score de Gleason et de leur risque pronostique¹³³.

Nouveau système de classification histologique OMS 2016	
Groupes histopronostiques	Description architecturale
Groupe 1 : SG ≤ 6	Glandes bien formées, séparées les unes des autres
Groupe 2 : SG = 7 (3 + 7)	Prédominance de cellules bien formées avec un contingent plus faible de glandes mal formées, fusionnées ou cribriformes
Groupe 3 : SG 7 = (4 + 3)	Prédominance de glandes mal formées, fusionnées ou cribriformes associé à un contingent de glandes bien formées ^a .
Groupe 4 : SG = 8	<ul style="list-style-type: none"> - Uniquement des glandes malformées, fusionnées ou cribriformes - Prédominance de glandes bien formées avec un petit contingent massif^b - Prédominance de plages diffuses sans différenciation glandulaire avec un petit contingent de glandes bien formées^b
Groupe 5 : SG = 9 ou 10	Absence d'architecture glandulaire, nécrose avec ou sans glandes mal formées ^a

Tableau 2 Description des groupes histopronostiques de l'OMS 2016

^a Un contingent de glandes bien formées inférieur à 5% n'est pas comptabilisé dans le score de Gleason.

^b le contingent mineur peut également être constitué de glandes mal formées, fusionnées ou cribriformes.

Epstein et coll¹³⁴ a montré un intérêt significatif de cette nouvelle classification en 5 groupes, dissociant les grades 3+4 et 4+3 et en groupant les grades 4+5 ; 5+4 et 5+5 par rapport à la classification en 3 groupes avec laquelle il persistait une hétérogénéité au sein de groupes. En effet les CaP de SG 7 ; 3+4 ou 4+3 ; n'ont pas la même évolution clinique, la survie sans récurrence à 5 ans est de 83% pour les SG 3+4 versus 65% pour le SG 4+3⁸⁰. Ne pas les distinguer contribue au sur-traitement de CaP peu agressif et au sous-traitement de cancers potentiellement agressifs.

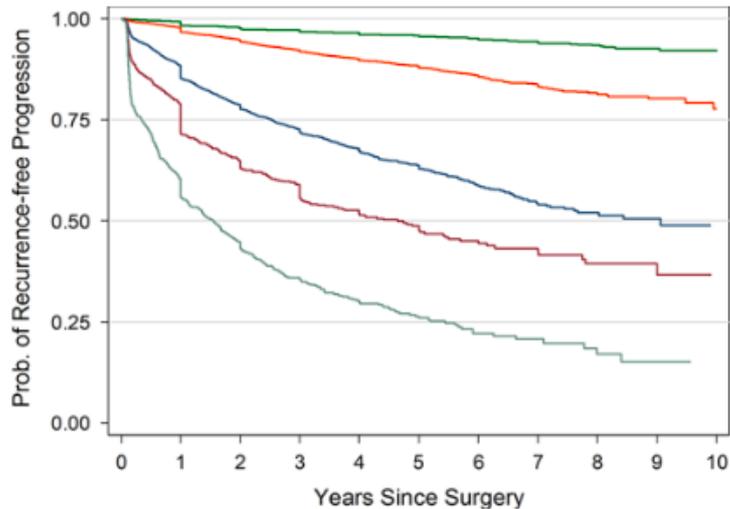


Figure 12 Survie sans récurrence biologique après PR stratifiée par les groupes histoprognostiques (ligne verte- groupe 1; ligne orange- groupe 2; ligne bleu foncé- groupe 3; ligne marron- groupe 4; ligne grise- groupe 5; Epstein et coll, EAU 2015).

Les cancers de SG 6 étant de bon pronostic, ils seront classés dans le groupe 1 et non plus à 6 sur une échelle de 10, rendant plus compréhensible les démarches thérapeutiques par les patients⁵⁸ et diminuant les possibles angoisses. Une étude multicentrique a démontré qu'en utilisant le score de Gleason modifié, ces CaP dont le score 6 a été confirmé sur la pièce de PR ne présentent pas de potentiel métastatique¹³⁵. Leur taux de guérison est de 96% à 5 ans même en cas d'extension extra-prostatique et de marges chirurgicales positives¹³⁴.

3. Classification de Cambridge

Gnanapragasam et coll¹³⁶ propose un système de stratification du risque pour le CaP incluant les nouveaux groupes histoprognostiques de l'OMS 2016 ainsi que le taux de PSA et le stade clinique.

Groupe de risque	Critères
1	OMS 1 ET PSA < 10ng/ml ET cT1-cT2
2	OMS 2 OU 10 ≤ PSA ≤ 20 ng/ml ET cT1-cT2
3	OMS 2 ET 10 ≤ PSA ≤ 20 ng/ml ET cT1-cT2 OMS 3 ET cT1-cT2
4	OMS 4 OU PSA > 20 ng/ml OU cT3
5	OMS 4 ET PSA > 20 ng/ml ET cT3 OMS 5 cT4

Tableau 3 Descriptions des groupes pronostiques de Cambridge

Leur étude montre que ce nouvel algorithme est meilleur que la classification en 3 groupes pronostiques issue de la classification de d'Amico pour distinguer les patients dont le CaP est de pronostic différent en ce qui concerne la mortalité spécifique dans une population non dépistée.

Cette nouvelle classification intègre les groupes histopronostiques de l'OMS 2016 aux groupes à risque de d'Amico.

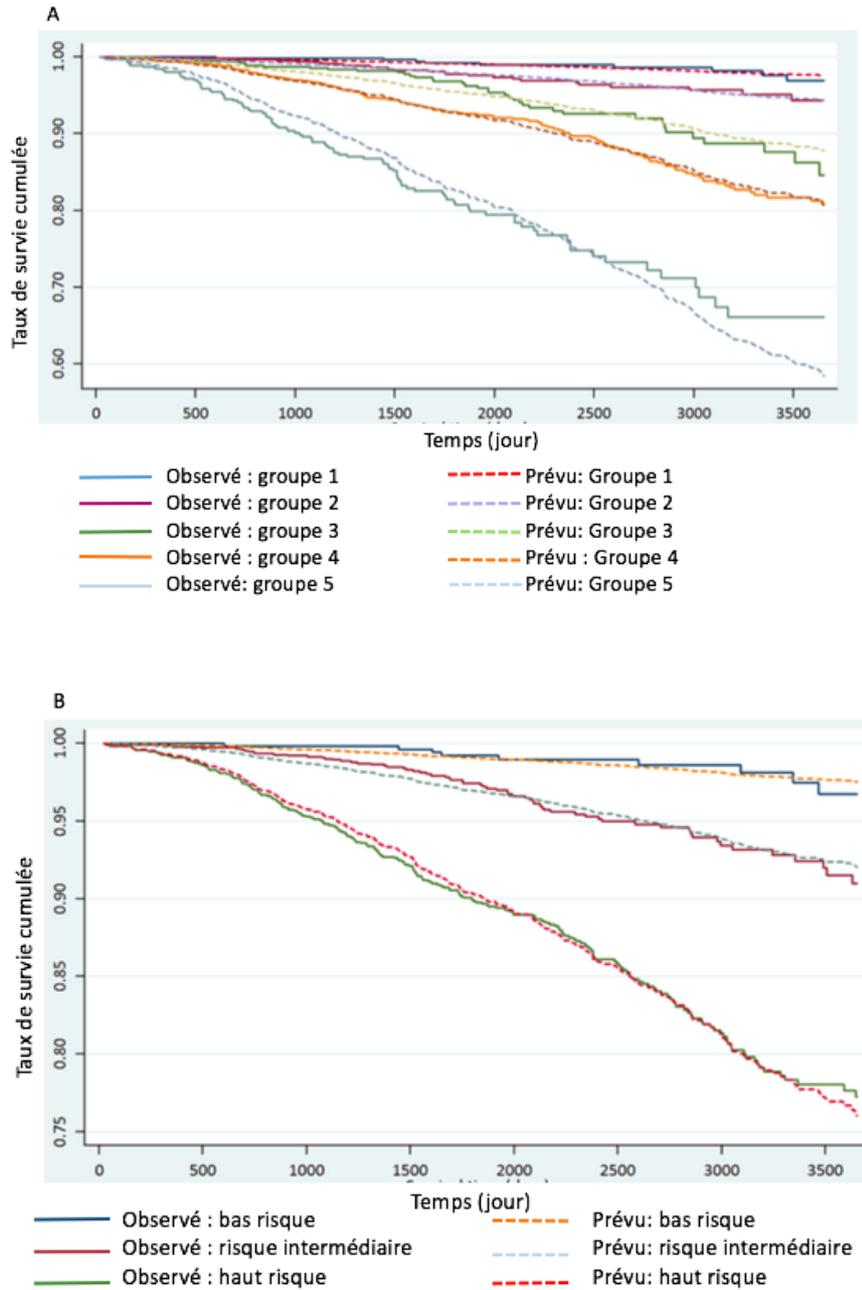


Figure 13 Comparaison des courbes de survie spécifique au CaP des groupes de Cambridge par rapport à A. les groupes histopronostiques OMS 2016 et B. selon la classification de d'Amico

VII. Objectifs de l'étude

La haute prévalence et morbidité associées à une mortalité importante fait du CaP un problème majeur de santé publique en Martinique, d'autant plus que la population vieillit. Mieux connaître les caractéristiques cliniques et histologiques du cancer est essentiel pour adapter au mieux la prise en charge thérapeutique.

L'objectif principal de cette étude est de décrire pour la première fois les caractéristiques cliniques et histologiques des biopsies de prostate réalisées au Centre Hospitalier et Universitaire de Martinique (CHUM) entre mars 2013 et mai 2016.

Dans un deuxième temps, nous comparerons les CaP diagnostiqués dans cette cohorte à ceux diagnostiqués au groupe hospitalier Paris Saint Joseph.

Puis, nous chercherons à évaluer l'agressivité du CaP au CHUM, grâce à la classification de d'Amico, aux groupes histopronostiques de l'OMS 2016 et aux groupe de Cambridge, que nous comparerons également aux données des cas du groupe hospitalier Paris Saint Joseph.

Et enfin, nous comparerons le nombre de patients éligibles à la surveillance active dans les deux cohortes.

MATERIEL ET METHODES

I. Objectif principal

Nous avons réalisé, à partir des comptes-rendus histologiques du service d'anatomie pathologique du CHUM, une étude rétrospective, descriptive, et analytique, unicentrique, des patients ayant eu des biopsies prostatiques au CHUM entre mars 2013 à mai 2016. Les biopsies de prostate ont toutes été réalisées par voie transrectale écho-guidée selon les recommandations de l'Association Française d'Urologie.

Les données ont été recensées à partir des comptes-rendus histologiques du laboratoire d'anatomie pathologique. Les données cliniques collectées concernaient la date de naissance et la date de diagnostic histologique, l'âge au moment du diagnostic, le stade clinique défini par l'examen clinique du toucher rectal, le taux de PSA au moment de la biopsie, le poids estimé de la prostate quand il était indiqué.

Concernant les données histologiques, nous avons colligé le nombre de biopsies réalisées, la longueur totale de parenchyme prostatique examiné, le nombre de biopsies positives, la longueur du cancer par biopsie et la longueur totale de cancer selon les recommandations établies par les conférences de l'ISUP.

Nous avons également colligé les données concernant le lecteur, la présence et l'absence d'infiltration des filets nerveux avec leur site et la présence et l'absence d'extension extra-prostatique. Le score de Gleason a été déterminé selon les recommandations de l'ISUP 2010 (cf. paragraphe I. 6. a.) pour chaque biopsie. Le score de Gleason global retenu était celui de la biopsie avec le score le plus élevé. Nous en avons déduit le groupe histopronostique du CaP selon les recommandations OMS 2016. La présence de lésions de néoplasie intra-épithéliale

de haut grade (PINHG) et de lésions associées telles que l'atrophie et l'inflammation ont été relevées.

II. Objectifs secondaires

1. Comparaison des CaP du CHUM avec une cohorte parisienne

Nous avons comparé les cas de CaP diagnostiqués au CHUM à partir de la cohorte décrite ci-dessus avec une cohorte de patients parisiens, dont le diagnostic de CaP a été porté au groupe hospitalier Paris Saint Joseph entre 2008 et 2013, avec les mêmes critères renseignés. Afin d'étudier l'agressivité des CaP, les patients ont été comparés en fonction de leur regroupement selon la classification de d'Amico, celle de l'OMS 2016 et celle proposée par Gnanapragasam (groupe de Cambridge) dont les critères ont été définis dans l'introduction.

2. Corrélation biopsies – prostatectomie radicale en Martinique

Nous avons recherché pour les CaP diagnostiqués au CHUM, ceux pour lesquels la pièce de prostatectomie radicale a été adressée au laboratoire de pathologie et reporté le score de Gleason du foyer principal, le nombre de foyers tumoraux, le statut des filets nerveux et de la capsule et le stade pathologique (pTNM). Le stade pTNM est établi selon la classification des tumeurs malignes UICC 2009 7^{ème} édition et les recommandations des conférences de l'ISUP qui montrent l'absence d'intérêt de la sous classification du stade pT2.

- pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
- pT2 : tumeur limitée à la prostate
- pT3 : extension extra-prostatique
 - pT3a : extension extra-prostatique uni ou bilatérale incluant le col vésical
 - pT3b : envahissement des vésicules séminales uni ou bilatérale

- pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou paroi pelvienne)

3. Comparaison du nombre de patients éligibles pour la surveillance active.

Dans un dernier temps, nous avons extrait des deux bases de données les patients éligibles à la surveillance active selon les critères retenus par l'AFU décrits dans le protocole français SURACAP. Les critères d'éligibilité sont les suivants :

- Age < 75 ans
- Espérance de vie > 10 ans
- Stade cT : cT1 ou cT2a
- PSA < 10 ng/ml
- Biopsie prostatique comportant \geq 10 biopsies
- Score de Gleason < 7
- Nombre de biopsies positives < 3
- Pas de carotte biopsique envahie sur > 3 mm

Nous avons pour les cas du CHUM, regardé la corrélation entre les biopsies et les pièces de prostatectomies radicales analysées au CHUM.

III. Analyses statistiques

Plusieurs sous-groupes ont été définis en fonction des paramètres cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques. En cas de données manquantes, les patients correspondants n'étaient pas considérés dans l'analyse stratifiée.

Le recueil de données a été effectué à l'aide du logiciel Excel (Microsoft, Seattle, USA). Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS.

Les données qualitatives sont exprimées en fréquence (%). Les données quantitatives sous forme de moyenne avec l'écart-type (ET) et de médiane avec les valeurs extrêmes.

Les tests statistiques ont été réalisés avec une valeur seuil de significativité $p < 0,05$.

Les comparaisons des variables quantitatives quand elles suivaient la loi normale ont été réalisées en utilisant le test de Student. Les variables quantitatives non paramétriques ont été analysées à l'aide des tests de Wilcoxon.

Quand l'effectif le permettait, les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test du Khi-2. Dans les autres cas, on a utilisé le test non paramétrique de Fisher.

Afin d'analyser statistiquement la concordance entre le résultat histologique des biopsies prostatiques et celui des pièces de PR, des tests de concordance ont été réalisés en utilisant le coefficient de concordance (Kappa). Un coefficient de Kappa supérieur à 0,8 définissait une concordance excellente ; entre 0,8 et 0,61 une bonne concordance, entre 0,41 et 0,6 une concordance modérée et inférieur à 0,6 une faible concordance.

RESULTATS

I. Résultats des biopsies de prostate réalisées au CHUM

De mars 2013 à mai 2016, 1880 patients ont eu des biopsies prostatiques qui ont été analysées dans le laboratoire de pathologie du CHUM.

1. Lecteurs des biopsies de la cohorte du CHUM

Près de 80% des biopsies au total et des biopsies avec CaP ont été lues par un pathologiste expert en uropathologie.

Lecteurs	Nombres de cas lus au total N = 1880	Fréquence	Nombre de cas lus avec CaP N = 945	Fréquence
L1	1479	78,67	735	77,78
L2	237	12,61	117	12,38
L3	77	4,10	43	4,55
L4	43	2,29	28	2,96
L5	22	1,77	16	1,69
L6	22	1,77	6	0,63

Tableau 4 Répartition des cas en fonction des anatomo-pathologistes du service du CHUM; L1: expert en uropathologie, L2 à L6 : médecins anatomo-pathologiste du CHUM.

2. Caractéristiques des biopsies de prostate de la cohorte du CHUM

La liste complète de leurs caractéristiques est résumée dans les tableaux des annexes 1 et 2. Les renseignements cliniques n'étaient pas indiqués ou incomplets sur les feuilles de demande pour 518 cas (482 cas sans renseignement sur le toucher rectal, 72 cas sans notion du taux de PSA et 36 cas pour lesquels il manquait les deux valeurs).

a. Age

L'âge moyen au moment de la réalisation des biopsies était de 67,24 ans ($\pm 8,33$). Il variait de 42 à 90 ans. Les hommes de moins de 50 ans représentaient 1,43% des

cas (n=27), les hommes âgés de 50 à 75 ans 81,28% (n=1528) et les hommes âgés de plus de 75 ans 17,29% (n=325).

Concernant les 945 CaP (50,27% des cas), l'âge moyen au moment du diagnostic était de 68,49 ans ($\pm 8,62$) avec une médiane de 68 ans (42-90 ans). La répartition des CaP diagnostiqués en fonction de l'âge montrait que 9 patients étaient âgés de moins de 50 ans (0,95%), 723 entre 50 et 75 ans (76,5%) et 213 ont plus de 75 ans (22,55%).

Aucun homme de moins de 40 ans n'a été soumis à la réalisation de biopsie de prostate.

Pour les patients sans CaP, l'âge moyen au moment de la réalisation des biopsies est de 64,09 ans ($\pm 7,83$) et la médiane est de 66 ans (45-89).

Age	CaP (n=945)	Pas de CaP (n=935)	p
Moyenne (ET)	68,49 ($\pm 8,62$)	64,09 ($\pm 7,83$)	< 0,001
Médiane (min-max)	68 (42-90)	66 (45-89))	

Tableau 5 Comparaison de l'âge en fonction de la présence de CaP ou non

b. Stade clinique

Les données du toucher rectal (TR) et du stade clinique étaient manquantes chez 482 (25,64%). Sept cent soixante patients (54,36%) présentaient un toucher rectal normal et 638 (45,64%) un toucher rectal anormal.

Les données du TR n'ont pas été communiquées pour 196 des cas de CaP (20,74%). Trois cents quarante et un patients présentaient un stade clinique cT1 soit 36,08%. Les stades cliniques cT2, cT3 et cT4 représentaient respectivement 308 cas (32,59%), 84 cas (8,89%) et 16 cas (1,69%). Deux cent trente patients sans CaP présentaient une anomalie lors du TR soit 35,44%.

La sensibilité du TR dans notre cohorte martiniquaise était évaluée à 54,4% et la spécificité à 64,5%. La valeur prédictive positive (VPP) du toucher rectal était de

64,1% et la valeur prédictive négative (VPN) de 55%. Vingt cancers diagnostiqués présentaient un TR anormal et un taux de PSA <4ng/ml.

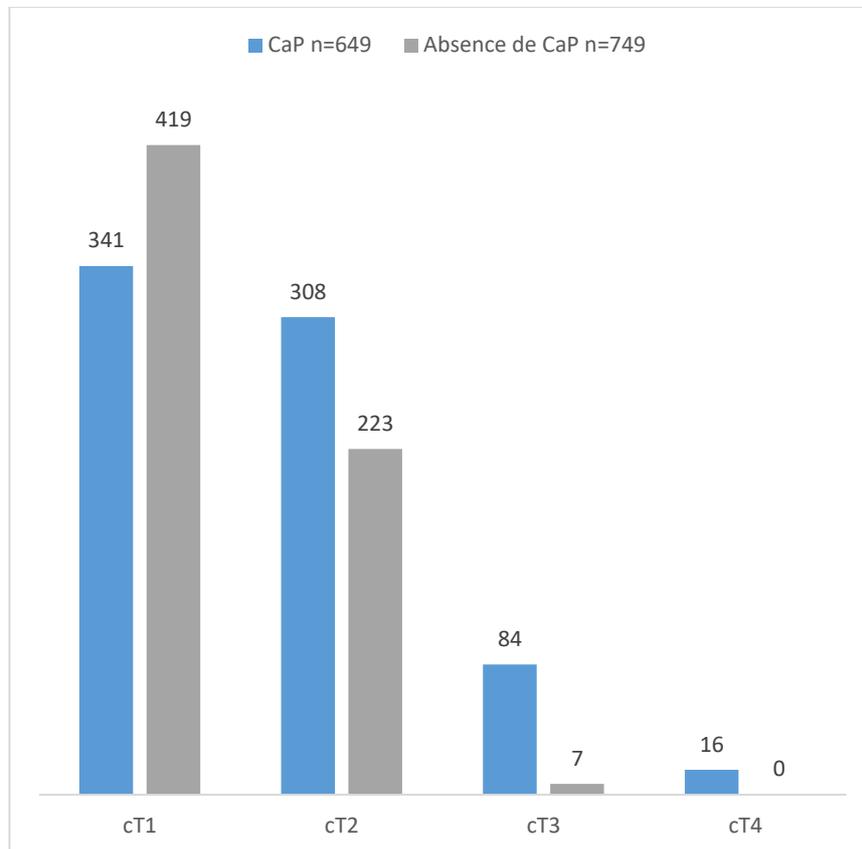


Figure 14 Répartition des stades cTNM au CHUM (CaP et absence de CaP)

c. Taux de PSA

Le taux de PSA total moyen de la cohorte globale était de 164,75ng/ml ($\pm 3629,60$) avec une médiane de 7,78 (0,05 – 150 000) et 120 patients présentait un taux de PSA inférieur à 4ng/m (6,38%).

Les données du taux de PSA total manquaient dans 31 cas de CaP (2,28%). Le taux de PSA total moyen en cas de CaP était de 279,27ng/ml (± 5002) avec une médiane de 9,26 (0,19 - 150 000). Le taux des moyens de PSA des patients sans CaP était de 47,67 ng/ml ($\pm 1021,14$) avec une médiane de 7 (0,05 – 30 500). La différence entre

le taux moyen de PSA entre les patients avec un CaP et ceux sans CaP est significative ($p < 0,001$).

La répartition des populations avec ou sans CaP en fonction des catégories du taux de PSA montrait que 44 patients avec un CaP (4,81%) présentaient un taux de PSA < 4 ng/ml alors que 76 patients (8,5%) n'avaient pas de cancer sur leurs biopsies. Pour les taux de PSA compris entre 4 et 10 ng/ml, 441 patients avaient un CaP (46,67%) et 577 (64,5%) n'en avaient pas. Pour les taux de PSA compris entre 10 et 20 ng/ml, 213 patients (13,02%) avaient un CaP et 181 (20,30%) non. Pour les valeurs entre 20 et 100 ng/ml, 123 CaP étaient diagnostiqués (13,02%) et 50 patients (5,60%) sans CaP. Quarante-treize cas de CaP (9,84%) ont été diagnostiqués avec un taux de PSA > 100 ng/ml alors que 10 patients n'avaient pas de CaP (1,1%).

Taux de PSA	CaP	Absence de CaP	P
<4	44 (4,81%)	76 (8,5%)	$< 0,0001$
4-10	441 (46,67%)	577 (64,5%)	
10-20	213 (13,02%)	181 (13,02%)	
20-100	123 (13,02%)	50 (5,60%)	
>100	93 (9,84%)	10 (1,1%).	

Tableau 6 Répartition des taux de PSA en 5 catégories en fonction de la présence ou non de CaP

Le taux de PSA L/T a été communiqué pour 144 patients dont 80 avec un CaP. Le taux moyen était de 16,13% ($\pm 10,11$) et la médiane de 14 (4-85).

Pour les cas de CaP, le rapport entre le taux PSA libre et le taux de PSA total était en moyenne de 15,79% (8,96) avec une médiane de 13,6 (4-53,6).

Rapport PSA L/T	CaP n = 80	Absence de CaP n = 64	P
Moyenne (ET)	15,846,13% (8,88)	16,48 (11,52)	0,59
Médiane (Min-Max)	14 (4-85)	13,6 (4-53,6)	

Tableau 7 Comparaison des taux de PSA L/T en fonction de la présence ou non du CaP

Rapport PSA L/T	CaP n = 61	Absence de CaP n = 19	P
Moyenne (ET)	15,73 (8,16)	16,18 (11,13)	0,59
Médiane (Min-Max)	13,3 (4-46)	14 (4-53,6)	

Tableau 8 Comparaison des rapports L/T pour les PSA compris entre 4 et 10ng/ml en fonction de la présence ou non de CaP

d. Volume prostatique

Le volume prostatique a été renseigné pour 952 cas. Dans la cohorte globale, il était en moyenne de 49,48 ml ($\pm 28,91$) et la médiane de 40 (10-400).

Le volume prostatique dans les cas de CaP était renseigné dans 479 cas. Le volume moyen était de 43,20 ml ($\pm 27,29$) avec une médiane de 40 (10-400). Pour les cas sans CaP, le volume moyen était de 55,864 ml (± 29) et la médiane de 50 ml (11,45-250) ($p < 0.001$).

Volume prostatique	CaP (n=480)	Pas de CaP (n=472)	p
Moyenne (ET)	43,2 (27,29)	55,86 (29,14)	< 0,001
Médiane (min-max)	40 (110-400)	50 (11,45-250)	

Tableau 9 Comparaison du volume prostatique en fonction de la présence ou non de CaP

La densité du PSA (dPSA) a été calculée par le rapport entre le taux de PSA total et le volume prostatique, chez 927 patients. La dPSA moyenne pour la cohorte globale était de 1,08 ($\pm 28,91$) et la médiane de 0,17 (0,009 - 258,30). Pour les 471 cas de CaP pour lesquels les données étaient disponibles, la dPSA moyenne était de 1,77 ($\pm 14,49$) avec une médiane de 0,24 (0,01-258,3).

Taux de dPSA	CaP	Absence de CaP	p
Moyenne (ET)	1,77 (14,49)	0,38 (2,50)	0,04
Médiane (Min-Max)	0,24 (0,01-258,30)	0,14 (0,01-48,50)	

Tableau 10 Comparaison de la dPSA en fonction de la présence ou non de CaP

e. Nombre total de biopsies et longueur totale de biopsies

Le nombre de biopsies analysées par série a été en moyenne de 12,25 ($\pm 2,74$) avec une médiane de 12 (1 - 32).

Nombre de biopsies	CaP n = 946	Pas de CaP n = 933	p
Moyenne	12,12	12,39	0,5017
Médiane (Min-Max)	12 (1-32)	12 (2-30)	

Tableau 11 Comparaison du nombre de biopsies au CHUM en fonction de la présence de CaP ou non

La longueur totale des biopsies était en moyenne de 140,37 mm ($\pm 38,23$) avec une médiane de 140 (8-422).

Longueur des biopsies	CaP n = 946	Pas de CaP n = 933	p
Moyenne	134,35 (36,89)	146,88 (37,84)	< 0,001
Médiane (Min-Max)	135,5 (11-270)	144 (20-422)	

Tableau 12 Comparaison de la longueur des biopsies du CHUM en fonction de la présence de CaP ou non

f. Longueur totale de cancer et nombre de biopsies positives

Dans les 945 cas de CaP (50,27% des cas), le nombre moyen de biopsies positives était de 4,92 ($\pm 3,58$) et une médiane de 4 (1-18). La longueur totale de cancer mesurée était en moyenne de 25,82 mm ($\pm 30,97$) avec une médiane de 15 (1 - 186).

g. Score de Gleason

Pour 3 patients le score de Gleason n'avait pas pu être établi, en raison d'une taille trop petite du cancer pour deux des cas et d'une modification architecturale liée à un traitement pour le dernier cas.

La répartition du score de Gleason global chez les 942 patients était la suivante :

Score de Gleason Global									
3+2	3+3	3+4	3+5	4+3	4+4	4+5	5+3	5+4	5+5
1 (0,11)	262 (23,81)	222 (23,57)	4 (0,42)	197 (20,91)	128 (13,59)	73 (7,72)	1 (0,11)	28 (2,97)	26 (2,75)

Tableau 13 Répartition du SG global dans les CaP de la cohorte du CHUM

Seul un patient présentait un SG <6 ; 262 patients (23,81%) avaient un SG=6 ; 419 CaP (44,47%) avaient un SG=7, dont 222 CaP de SG 3+4 (52,5%) et 197 CaP de SG 4+3 (47,5%) ; 135 patients (14,11%) avaient un SG = 8 et 127 un SG>8 (13,48%).

h. Engainements péri-nerveux et extension extra-prostatique

Parmi les 815 cartographies où les filets nerveux étaient observés, dans 300 cas (36,8%) il existait une infiltration des espaces péri nerveux : 243 cas intra-prostatiques et/ou intra-capsulaire (81%) et 57 extra-prostatiques (19%). Une extension au tissu extra-prostatique était observée dans 244 des 782 cas de CaP (31,2%).

i. PINHG

La présence ou l'absence de lésion de PINHG a été renseignée sur 1880 biopsies. Des lésions de PINHG s'observaient dans 88 cas (4,68%). Les lésions de PINHG accompagnaient 63 des 935 CaP (6,67%) pour lesquels la variable était renseignée.

j. Lésions associées

Les lésions d'atrophie étaient retrouvées sur 779 des 1872 biopsies renseignées (41,61) et celles de l'inflammation sur 686 (36,65%). Les données étaient manquantes pour 8 cas.

L'atrophie était observée dans 243 CaP (26,77%) et l'inflammation dans 231 (24,44%). Les lésions coexistaient dans 136 des cas de CaP (14,39%).

k. ERG

L'étude immunohistochimique ERG à la recherche d'une fusion de gène Tmprss2-ERG a été effectuée dans 463 cas de CaP. On retrouvait une expression de ERG dans 123 des cas (26,56%).

I. Surveillance active

Selon les critères définis par le protocole française SURACAP, 63 patients étaient éligibles à la surveillance active dans la cohorte du CHUM, soit 6,66%.

m. Prostatectomie radicale

Sur les 945 patients ayant un CaP, 178 patients (18,83%) ont été opérés et leur PR a été analysée dans le service de pathologie du CHUM.

Le stade pathologique final a été établi à partir de la classification UICC 2009, 134 des CaP étaient de stade pT2 (75,28%) ; 34 de stade pT3a (19,19%) et les 10 cas restant de stade pT3b (5,61%).

Les SG des foyers principaux étaient répartis de la façon suivante :

Score de Gleason global								
2+3	3+2	3+3	3+4	3+5	4+3	4+4	4+5	5+4
1 (0,6)	2 (1,1)	44 (24,7)	83 (46,6)	1 (0,6)	39 (21,9)	3 (1,7)	4 (2,2)	1 (0,6)

Tableau 14 SG du foyer principal des PR du CHUM

Les pièces de PR renfermaient en moyenne 2,29 foyers tumoraux (1-10). Les nerfs étaient envahis dans 123 cas (69,1%) et la capsule dépassée dans 52 cas sur les 175 cas où elle avait pu être analysée. Des embolies vasculaires étaient visualisés dans 6 CaP. Les marges chirurgicales passaient en zone tumorale dans 53 cas (29,77%).

Des métastases ganglionnaires étaient retrouvées dans 4 CaP parmi ceux ayant eu un curage ganglionnaire (n=56) soit 7,14%.

II. Résultats des analyses stratifiées de la cohorte martiniquaise

1. Age et stade clinique

Les cancers de stade clinique cT1 et cT2 représentaient 68,7% de l'ensemble des CaP (341 et 308 cas) et les stades cT3 et cT4 10,6% (84 et 16 cas). Les CaP de stade clinique cT3 et cT4 étaient diagnostiqués à des âges plus avancés que les CaP de stade clinique cT1 et cT2 (73,63 ans versus 67,51 ans ($p < 0,001$)).

	Age moyenne (ET)	Age médiane (min-max)	p
cT1 et cT2 n = 615	67,46 (8,24)	67,51 (42 – 89)	<0,001
cT3 à cT4 n = 100	72,85 (9,64)	73,63 (52 – 90)	<0,001

Tableau 15 Age moyen au moment du diagnostic de CaP en fonction du stade clinique

2. Taux de PSA

a. PSA et âge

L'analyse stratifiée en fonction des groupes d'âge montrait un taux moyen de PSA total plus élevé dans la tranche d'âge 50-75 ans (174,57ng/ml) que dans les 2 autres catégories (6,83 ng/ml pour les <50 ans et 143,48ng/ml pour les > 75 ans). Les valeurs médianes augmentaient graduellement en fonction de l'âge de façon significative ($p < 0,001$).

PSA (ng/ml)	Moyenne	Médiane
< 50 ans	6,83 (7,65)	5,33 (0,44-43,67)
50 – 75 ans	174,57 (4092)	7,3 (0,19-150000)
> 75 ans	143,48 (657,97)	11,95 (0,05-9860)

Tableau 16 Taux de PSA en fonction de l'âge de la cohorte globale du CHUM

Dans le cas des CaP de stade clinique cT1, 6 patients âgés de moins de 50 ans présentaient un taux de PSA<10ng/ml et un patient un taux de PSA>10ng/ml. Parmi les patients âgés de 50 à 75 ans, 208 possédaient un taux de PSA<10ng/ml et 74 un taux de PSA>10ng/ml. Parmi les patients âgés de plus de 75 ans, 30 patients avaient un taux de PSA<10ng/ml et 18 un taux >10ng/ml.

b. PSA et stade clinique

Parmi les patients ayant un CaP avec de stade clinique cT1 à cT2, 388 avaient un taux de PSA<10ng/ml et 87 un taux de PSA>20ng/ml). Dix patients de stade clinique cT3-cT4 présentaient un taux de PSA<10ng/ml et 79 un taux de PSA >20ng/ml, p<0,001.

PSA (ng/ml)	cT1-cT2 (%)	cT3-cT4 (%)	p
<4	30 (4,71)	1 (1,02)	
4-10	358 (56,20)	9 (9,18)	
10-19	162 (25,43)	9 (9,18)	<0,001
20-100	66 (10,36)	27 (27,55)	
>100	21 (3,30)	52 (53,06)	

Tableau 17 Répartition des taux de PSA en fonction du caractère localisé ou avancé du CaP au CHUM

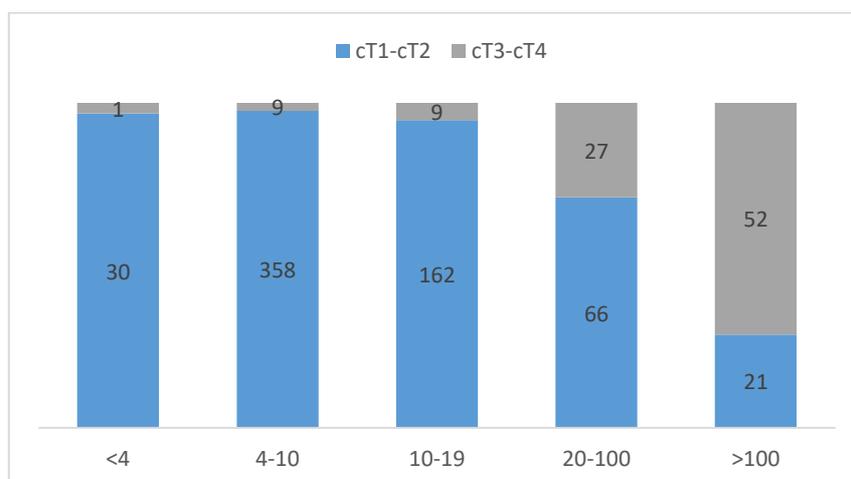


Figure 15 Taux de PSA en fonction du statut CaP localisé vs avancé

Les CaP de stade clinique localisé représentaient 96,77% des cas avec un taux de PSA <4ng/ml et 96,65% de ceux dont le taux était compris entre 4 et 20 ng/ml ($p < 0,001$). Pour les taux compris entre 20 et 100ng/ml, 70,97% étaient des CaP cT1 et cT2 et 20,03% des CaP de stade cT3 et cT4 ($p < 0,001$). Les taux supérieurs à 100ng/ml étaient associés dans 71,23% à des CaP de stade clinique cT3 et cT4 ($p < 0,001$).

PSA (ng/ml)	CaP	Absence de CaP	P
<4	37	76	0,0065
≥4	667	703	
<3	19	38	0,0095
≥3	894	856	

Tableau 18 Evaluation du nombre de CaP diagnostiqués en fonction du taux de PSA en fonction du seuil de 4 et de 3ng/ml

Chez les patients âgés de 50 à 75 ans, un taux de PSA supérieur à 4ng/ml permettait une détection de 94,7% des CaP (667/704). La spécificité était de 9,75%. La valeur prédictive positive (VPP) était de 48,8% et la valeur prédictive négative (VPN) de 33,6%. La sensibilité était améliorée en cas d'abaissement du seuil à 3ng/ml (97,9%).

Valeur seuil (ng/ml)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
≥4	94,7	9,75	48,8	33,6
≥3	97,9	4,25	51,08	33,62

Tableau 19 Spécificité, sensibilité, VPP et VPN du dosage de PSA avec 2 valeurs seuils

c. Ratio PSA libre / total

Pour les taux de PSA compris entre 4 et 10ng/ml, l'analyse du rapport L/T montrait qu'un ratio PSA L/T inférieur à 15% permettait de détecter 55,6% des CaP (30/63) et un ratio inférieur à 10% permettait de détecter 17,4% des CaP (11/63). Ces différences ne sont pas significatives.

Ratio L/T	CaP n = 61	Pas de CaP n = 54	p
Moyenne	15,73%	13,30%	0,65
Médiane (Min-Max)	14% (5,8-46)	16,68% (4-85)	

Tableau 20 Comparaison du ratio L/T en fonction de la présence de CaP ou non

d. Densité du PSA

La densité du PSA était inférieure à 0,15 dans 114 des 471 CaP étudiés. Sur les 102 CaP pour lesquels la donnée du TR était disponible, 57 était de stade cT1, 44 de stade cT2 et un cas de stade cT3. Pour les 308 CaP de dPSA $\geq 0,15$ pour lesquels la donnée du TR était disponible, 163 cancers étaient de stade cT1 et 122 de stade cT2, 19 à des stades cT3 et 4 à un stade métastatique.

TR	dPSA < 0,15		dPSA $\geq 0,15$		p
T1c	57	25,8%	164	53,1%	0,1168
T2	44	26,5%	122	39,5%	
T3	1	1%	19	6,1%	
T4	0	0%	4	1,3%	

Tableau 21 Répartition des stades cliniques en fonction du taux de dPSA pour les CaP de taux de PSA 4-10ng/ml

Pour les patients ayant un CaP et une dPSA < 0,15, 53,5% étaient de SG=6 et 2,6% de SG ≥ 9 . Pour les patients ayant une dPSA $\geq 0,15$, 32,14% étaient de SG ≤ 6 et 13,31% de SG ≥ 9 .

	SG≤6	SG 3+4	SG 4+3	SG = 8	SG≥9	p
dPSA<0,15	61 (53,5)	30 (26,3)	12 (10,5)	8 (7)	3 (2,6)	<0,001
dPSA≥0,15	100 (27,9)	83 (23,3)	87 (24,3)	47 (13,1)	41 (11,5)	

Tableau 22 Répartition des SG en fonction du taux de dPSA pour les CaP de taux de PSA 4-10ng/ml

Pour les patients ayant un CaP et une dPSA<0,15, la longueur totale de cancer était en moyenne de 10,2 mm et la médiane de 4 (0,7-89). Pour les patients ayant une dPSA≥0,15, la longueur totale de cancer moyenne était de 16mm avec une médiane de 29,35mm (0,5-170).

	dPSA<0,15	dPSA≥0,15	p
Moyenne	10,2	29,35	<0,001
Médiane (min-max)	4 (0,7-89)	16 (0,5-170)	

Tableau 23 Longueur tumorale moyenne en fonction de la dPSA pour les CaP de taux de PSA 4-10ng/ml

3. Score de Gleason

a. Score de Gleason et âge

Chez les patients de moins de 50 ans, 7 (77,77%) des CaP étaient de SG <7 et les 2 autres CaP (22,23%) étaient de SG=7.

Chez les patients âgés de 50 à 75 ans, 220 des CaP (30,42%) étaient de SG<7 ; 338 cancers (46,75%) de SG=7 et 161 des cancers (22,23%) étaient de SG>7.

Chez les patients âgés de plus de 75 ans, 36 cancers (16,9%) étaient de SG<7, 80 cancers (37,56%) étaient de SG=7 et 97 des cancers (45,45%) étaient de SG>7.

SG	<50 ans (%)	50-75 ans (%)	>75 ans (%)	P
<7	7 (77,77)	220 (30,42)	36 (16,9)	0,001
=7	2 (22,23)	338 (46,75)	80 (37,56)	
>7	0	161 (22,23)	97 (45,45)	

Tableau 24 Score de Gleason en fonction de l'âge dans la cohorte du CHUM

b. Score de Gleason et taux de PSA

Pour les taux de PSA <4ng/ml, 15 CaP étaient de SG=6 ; 13 de SG = 3+4 ; 10 de SG=4+3 ; 3 de SG=8 et 2 de SG≥9, (p<0,001). Pour les taux de PSA compris entre 4 et 10ng/ml, 178 cancers présentaient un SG=6 ; 123 un SG=3+4 ; 74 un SG=4+3 ; 45 un SG=8 et 19 un SG≥9 (p<0,001). Pour les taux de PSA compris entre 10 et 20ng/ml, 52 CaP étaient de SG=6 ; 58 de SG=3+4 ; 62 de SG=4+3 ; 27 de SG=8 et 14 de SG≥9 (p<0,001). Pour les taux de PSA compris entre 20 et 100 ng/ml ; 13 cancers étaient de SG=6 ; 20 de SG=3+4 ; 32 de SG=4+3 ; 34 de SG=8 et 29 de SG≥9 (p<0,001). Pour la catégorie de PSA>100ng/ml, 2 des CaP étaient de SG=3+4 ; 10 de S=4+3 ; 20 de SG=8 et 56 de SG≥9 (p<0,001).

PSA	SG=6 (%)	SG=3+4 (%)	SG=4+3 (%)	SG=8 (%)	SG>=9 (%)	P
<4	15 (5,81)	13 (6,02)	10 (5,32)	3 (2,33)	2 (1,67)	
4-10	178 (68,99)	123 (56,94)	74 (39,36)	45(34,88)	19 (15,83)	
10-20	52 (20,16)	58 (26,85)	62 (32,98)	27 (20,93)	14 (11,67)	0,001
20-100	13 (5,04)	20 (9,26)	32 (17,02)	34 (26,36)	29 (24,17)	
>100	0	2 (0,93)	10 (5,32)	20 (15,50)	56 (46,67)	

Tableau 25 Répartition des SG en fonction des taux de PSA dans la cohorte du CHUM

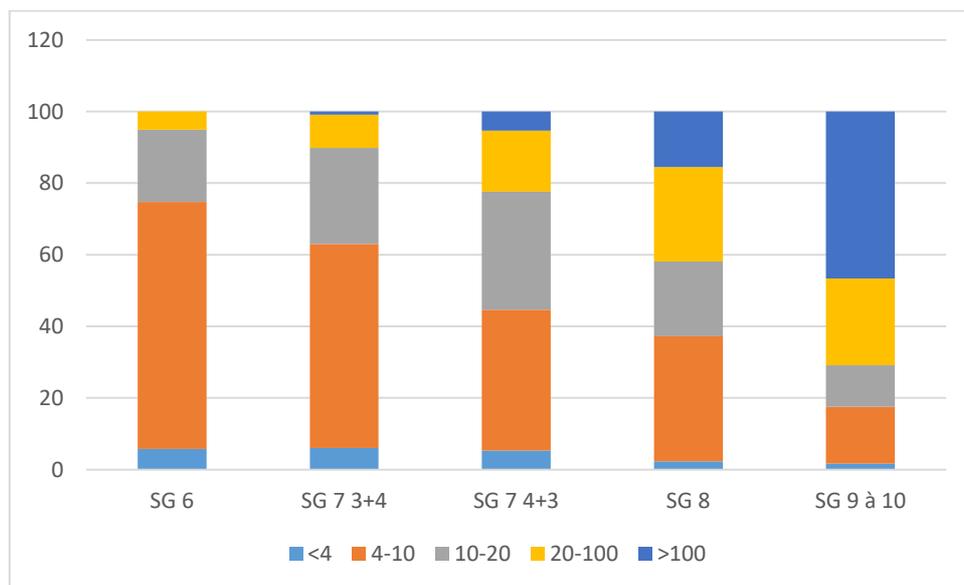


Figure 16 Taux de PSA en fonction du score de Gleason

4. Longueur totale de cancer et nombre de biopsies positives par rapport aux groupes pronostiques

L'analyse de la longueur totale de cancer a été réalisé en comparant les CaP en fonction des différentes classifications de prédiction d'agressivité (d'Amico, groupes OMS 2016 et de Cambridge) (figure 17). Le groupe 1 de d'Amico a une longueur de cancer moyenne de 6,45mm (9,37), le groupe 2 de 18,6mm (20,7) et le groupe 3 de 43,99mm (38,21). Pour les groupes OMS 2016 la longueur tumorale moyenne variait de 6,71mm pour le groupe 1 à 63,85mm pour le groupe 2 et pour la classification de Cambridge elle variait de 6,58mm pour le groupe 1 à 60,05mm pour le groupe 5.

		Taille moyenne	Ecart type	Médiane	Min-Max	
Groupe d'Amico	1	6,45	9,37	3	0,7 - 55	
	2	18,6	20,7	11,5	0,5 - 122	p<0,001
	3	43,99	38,21	34	1 - 186	
Groupe OMS	1	6,71	10,03	3	(0,7 - 88)	
	2	19,41	21,95	11	0,5- 134	
	3	30,6	27,84	24	1-128	p<0,001
	4	31,2	28,8	24	1-128	
	5	63,85	41,18	54,5	1 - 186	
Groupe de Cambridge	1	6,58	9,42	3	0,7 - 55	
	2	13,37	14,26	8	0,5 - 67	p<0,001
	3	24,7	25,03	18,5	1-134	
	4	33,7	31,6	25	1-131	
	5	60,05	40,77	50	1 - 186	

Tableau 26 Longueur du CaP en fonction des groupes de classification dans la cohorte du CHUM

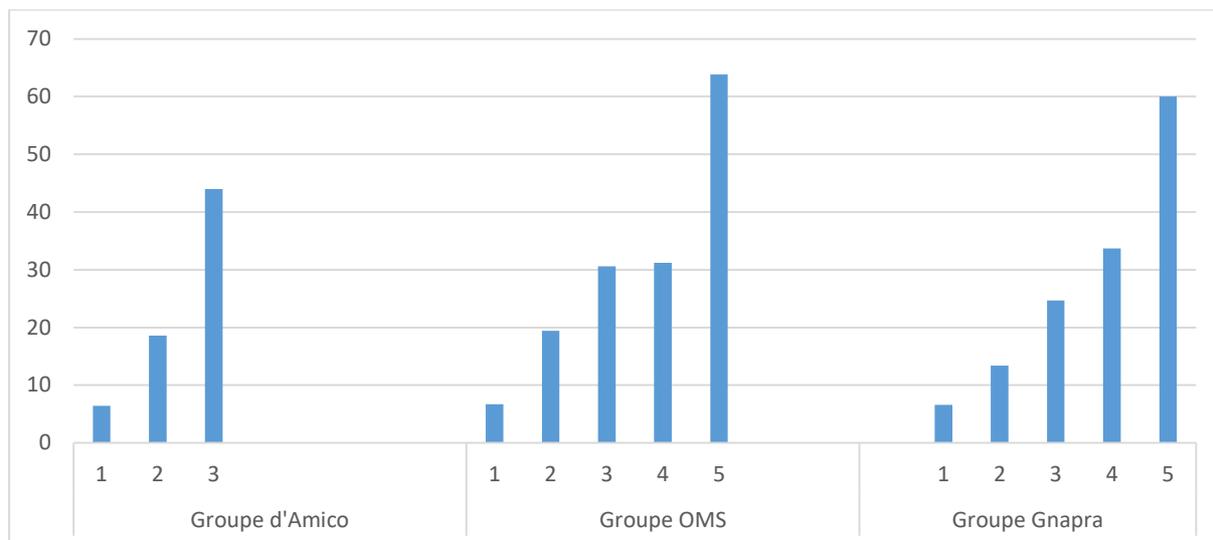


Figure 17 Longueur total moyenne de cancer (mm) en fonction des groupes pronostiques

La même analyse a été réalisé pour le nombre moyen de biopsies positives en fonction des 3 systèmes de classification.

		Moyenne	Ecart type	Médiane	Min-max	
Groupe d'Amico	1	2,44	1,89	2	1-11	p<0,001
	2	4,46	3,11	4	1-16	
	3	6,68	3,79	6	1-18	

		Moyenne	Ecart type	Médiane	Min-Max	
Groupe OMS	1	2,48	1,9	2	1-11	p<0,001
	2	4,63	3,22	4	1-18	
	3	5,97	3,48	5	1-16	
	4	5,76	3,45	5	1-17	
	5	7,91	3,67	7	1-18	

		Moyenne	Ecart type	Médiane	min-max	
Groupe de Cambridge	1	2,47	1,89	2	1-11	p<0,001
	2	3,75	2,74	3	1-13	
	3	5,23	3,3	4	1-18	
	4	6,16	3,67	6	1-17	
	5	7,55	3,6	7	1-18	

Tableau 27 Nombre de biopsies positives en fonction des classifications pronostiques dans la cohorte du CHUM

5. Infiltration des nerfs et extension extra-prostatique

Une analyse en sous-groupe (figure 18) a été réalisée pour évaluer la présence d'infiltration des filets nerveux en fonction des groupes histopronostiques. Pour la classification de d'Amico, on observait une infiltration des filets nerveux dans 11 cas du groupe 1 (8,03%), dans 96 cas du groupe 2 (28,66%) et dans 191 cas du groupe 3 (60,83%), $p < 0,001$.

Lorsqu'il existait une infiltration des filets nerveux ($n=300$), la capsule était envahie dans 208 cas (69,33%), saines dans 64 cas (21,33%) et non vues dans 28 cas (9,34%). En cas d'absence d'infiltration des filets nerveux ($n=515$), une extension extra-prostatique était visualisée dans 26 CaP soit 5% des cas.

Dans les 234 CaP où on observait une extension extra-prostatique et que les données sur l'infiltration nerveuse étaient complètes, on observait une infiltration des nerfs dans 208 cas (88,89%) versus 26 cas sans nerf atteint (11,11%).

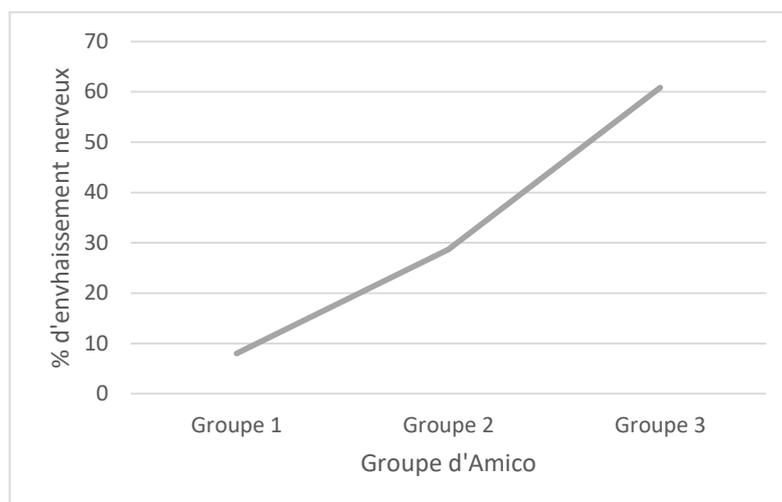


Figure 18 Pourcentage d'envahissement des filets nerveux en fonction de d'Amico

6. PINHG

Les lésions de PINHG étaient retrouvées dans 88 cas sur 1865 séries de biopsies renseignées. Sur ces 88 cas, 71,5% étaient associés à un CaP et 28,5% sans de CaP. Le taux moyen de PSA de ces cancers était de 11,52 ng/ml (9,02) contre 295,56 pour les CaP sans PINHG. Le score de Gleason se répartissait de la manière suivante :

	CaPINHG		CAP sans PINHG	
	n =63		N = 869	
SG6	23	36,51	237	27,27
SG3+4	13	20,63	207	23,82
SG4+3	19	30,16	177	20,37
SG8	7	11,11	124	14,27
SG9	1	1,59	99	11,39
SG10	0		25	2,88

Tableau 28 Répartition des SG en fonction de la présence ou non de PINHG dans la cohorte du CHUM
Pour les CaP associés à de la PINHG, la longueur moyenne de cancer était de 14,16 mm (14,22). Les nerfs étaient infiltrés dans 11 cas (17,46) et le tissu extra-prostatique envahi dans 8 cas (12,69%). L'atrophie était présente dans 25 cas soit 39,68% et l'inflammation dans 22 cas soit 34,92%. L'étude immuno-histochimique a été réalisée dans 38 cas et était positive dans 7 cas soit 18,42%.

7. Lésions associées

Les lésions d'atrophie étaient plus fréquentes dans les biopsies sans CaP (526 (56,74%) versus 253 (26,77%) avec $p < 0,001$). Il en était de même pour les lésions d'inflammation (455 (49,08%) versus 231 (24,44%), $p < 0,001$).

8. Surveillance active

Selon les critères définis par le protocole français SURACAP, 63 patients étaient éligibles à la surveillance active dans la cohorte du CHUM, soit 6,66%.

9. Corrélation biopsies – prostatectomies radicales

a. Corrélation du stade clinique des biopsies et du stade pathologique des prostatectomies radicales

Pour les 147 cas où le cTNM a été communiqué, le taux de concordance entre le stade clinique et le stade pathologique était de 29,9%. Le tableau 29 montre la répartition des corrélations entre cTNM et pTNM.

	cT1	cT2	cT3	NC
pT2	67	43	0	24
pT3a	16	13	0	5
pT3b	2	5	1	2

Tableau 29 Corrélation cTNM pTNM

b. Corrélation du score de Gleason entre les biopsies et les PR

La concordance exacte entre le SG des biopsies et le SG du foyer index sur les pièces de prostatectomies a été retrouvée dans 91 des 178 cas (51,1%). On observait dans 51% des cas non concordants une sous-estimation du SG sur les biopsies. L'absence de concordance était plus fréquente pour les SG 6 (31,03%) et SG 4+3 (29,89%), avec un sous-estimation dans 96% des cas de SG 6 et une surestimation dans 88% des cas de SG 4+3.

Biopsie/PR	5	3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	4+5	5+4
3+3 (n=63)	1	36	21	5	0	0	0	0
3+4 (n=58)	0	7	38	12	0	1	0	0
4+3 (n=41)	2	0	21	15	1	0	2	0
4+4 (n=15)	0	1	3	6	2	0	2	1
4+5 (n=1)	0	0	0	1	0	0	0	0

Tableau 30 Description des non concordances des SG entre biopsies et PR, les cases grisées correspondent aux cas de concordance exacte.

Le coefficient Kappa montrait une reproductibilité modérée en ce qui concernait le score de Gleason ($K = 0,55$), le groupe histopronostique OMS 2016 ($K = 0,57$) et une mauvaise reproductibilité pour l'infiltration des filets nerveux ($K = 0,04$) ce qui peut s'expliquer la faible représentativité des filets nerveux sur les biopsies par rapport aux pièces de prostatectomie.

III. Caractéristiques des cancers de prostate de la cohorte de Saint Joseph

Une analyse a été effectuée sur une série de 500 biopsies prostatiques chez des patients ayant un CaP, lues entre 2008 et 2011 par le lecteur L1 du CHUM, expert en uropathologie.

1. Age

L'âge moyen au diagnostic était de 67,48 ans ($\pm 8,57$) avec une médiane de 67 ans et des valeurs extrêmes de 27 à 88 ans. Sept patients étaient âgés de moins de 50 ans. La catégorie 50-75 ans comprenait 385 patients et celle de plus de 75 ans 108.

2. Stade clinique

Il manquait 22 données cliniques concernant le TR. Pour 275 CaP (57,53%), l'examen du TR était normal au moment du diagnostic (cT1). Le stade cT2 englobait 178 patients (37,24%), le stade cT3 23 (4,81%). Seuls deux patients (0,42%) présentaient un stade cT4 au moment du diagnostic.

3. PSA

Le taux moyen de PSA au moment du diagnostic était de 37,14ng/ml ($\pm 164,39$). La médiane était de 8,32ng/ml (0,67-1826).

Trente trois CaP ont été diagnostiqués pour un CaP avec un PSA <4ng/ml. La catégorie PSA entre 4 et 10ng/ml comportait 246 patients soit 49,20% des cas. Deux cent-vingt CaP étaient diagnostiqués avec un taux de PSA ≥ 10 ng/ml soit 44%.

Le taux de PSA L/T était indiqué pour 46 des CaP. La valeur moyenne était de 15,34% ($\pm 10,11$) et une médiane de 13,5 (6-35). Il était inférieur à 15% pour 25 CAP (54,34%), et inférieur à 10% pour 10 cancers (21%).

La densité du PSA moyen était de 0,50 (1,04) avec une médiane de 0,24 (0,04-11,60).

4. Longueur totale des biopsies et nombre de biopsie total

La longueur totale de tissu analysée était en moyenne de 145,2 mm (± 48). La médiane était de 142mm (54 à 466).

En moyenne, on avait analysé 11,98 ($\pm 3,8$) biopsies avec une médiane de 12 (4- 36).

5. Longueur totale de cancer et nombre de biopsie positive

La longueur moyenne de cancer était de 25,54mm ($\pm 28,61$) avec une médiane de 14,5mm (0,1-150).

Le nombre de biopsies positives moyens par cancer était de 4,43 ($\pm 3,02$) avec une médiane de 4 (1-16).

L'envahissement tumoral moyen était de 20,84% ($\pm 25,27$) avec une médiane de 9,7% (0,25-100%).

6. Score de Gleason

Quatre cancers avaient un SG \leq 5 (0,81%) et 192 un SG = 6 (38,79%). Dans les CaP de SG=7, 107 étaient de SG=3+4 (21,62%) et 70 de SG=4+3 (14,14%). Les CaP de haut grade se répartissaient de la façon suivante : SG=8 pour 68 CaP (13,74%), SG=9 pour 45 CaP (9,09%) et SG=10 pour 9 CaP (1,82%).

7. Infiltration des nerfs et extension extra-prostatique

Les filets nerveux étaient visualisés dans 499 des cas et il y avait une infiltration dans 148 des CaP soit 29,66%.

Une extension du cancer au tissu extra-prostatique était visualisée dans 98 des CaP soit dans 24,37% des cas.

8. ERG

L'étude immunohistochimique par l'anticorps anti-ERG a été réalisée dans 51 des cas. Elle était positive dans 43,14%.

9. SA

Selon le protocole SURACAP français, 35 des CaP de diagnostiqués étaient éligibles à la surveillance active soit dans 7% des CaP testés.

IV. Comparaison des CaP de la série du CHUM et de la série du groupe hospitalier

Paris Saint Joseph

La comparaison des cas de CaP du CHUM et de Saint Joseph est synthétisée dans l'annexe 3.

1. Comparaison des cohortes du CHUM et de Saint Joseph

a. Age au diagnostic

Dans notre étude, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 68,49 ans au CHUM versus 67,48 à Saint Joseph ($p = 0,0257$).

	CHUM	Saint Joseph	p
<50 ans	10 (1,06%)	7 (1,4%)	
50-75 ans	704 (74,5%)	385 (77%)	0,4223
≥75 ans	231 (24,44%)	108 (21,6%)	

Tableau 31 Comparaison de sous-groupe d'âge entre les deux cohortes

Quand on retirait les sujets de stade clinique cT4 et dont le taux de PSA était supérieur à 100ng/ml, l'âge au diagnostic du CHUM était de 67,91 ans et celui de Saint Joseph de 67,3 ans.

b. Stade clinique

Les CaP ayant un toucher rectal normal (cT1) représentaient 45,53% des cas au CHUM et 57,53% à Saint Joseph. Le stade cT2 correspondait à 308 (41,12%) cas de CaP au CHUM et 178 (37,24%) à Saint Joseph. Quatre-vingt-quatre CaP (11,21%) étaient diagnostiqués au stade cT3 au CHUM versus 23 (4,81%) à Saint Joseph. Le nombre de CaP de stade métastatique était de 2,14% au CHUM versus 0,16% à Saint Joseph.

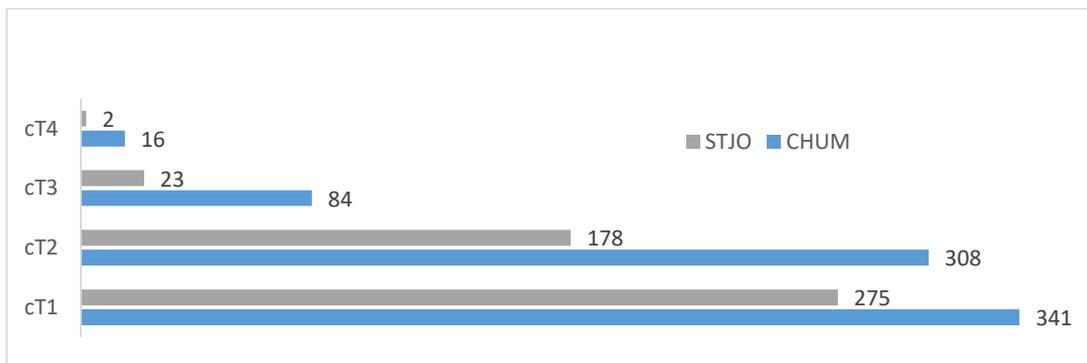


Figure 19 Comparaison cTNM entre CHUM et Saint Joseph

c. PSA

Le taux de PSA moyen au moment du diagnostic était de 279,27ng/ml dans la cohorte martiniquaise et de 37,14ng/ml dans la cohorte parisienne ($p = 0,0172$). La médiane était également plus faible dans la cohorte parisienne (8,32ng/ml) que dans la cohorte du CHUM (9,26ng/ml).

Lors d'analyse en sous-groupes, la cohorte du CHUM montrait 429 cas de CaP avec des taux de PSA ≥ 10 ng/ml versus 204 dans celle de Saint Joseph (45,4% versus 40,8%, $p = 0,09$).

	CHUM (%)	Saint Joseph (%)	p
<10	516 (54,6)	304 (60,8)	
>10 et < 20	213 (22,5)	110 (22)	0,026
>20	216 (22,8)	86 (17,2)	

Tableau 32 Comparaison des taux de PSA entre le CHUM et Saint Joseph

Dans la catégorie des patients âgés de 50 à 75 ans, le taux moyen de PSA était de 174,57ng/ml au CHUM versus 115,55ng/ml à Saint Joseph ($p < 0,001$).

La densité du PSA entre les deux cohortes n'est pas significativement différente (1,77 pour la cohorte martiniquaise versus 0,65 pour la cohorte parisienne, $p = 0,18$).

Le ratio de PSA libre/total était en moyenne le 15,84% (8,88) au CHUM et 15,34% (7,23) sans que cette différence ne fut significative ($p = 0,96$).

d. Score de Gleason

L'analyse des résultats du SG montrait qu'au CHUM 206 des CaP étaient de $SG \geq 8$ (27,6%) versus 122 CaP de la cohorte de Saint Joseph (24,65%), $p < 0,001$. Les CaP de $SG \leq 6$ représentaient 263 des CaP du CHUM (27,92%) et 196 de ceux de Saint Joseph (39,6%).

	CHUM (%)	Saint Joseph (%)	p
SG<6	1 (0,11)	4 (0,81)	
SG=3+3	262 (27,81)	192 (38,79)	
SG=3+4	222 (23,57)	107 (21,62)	
SG=4+3	197 (20,91)	70 (14,14)	0,001
SG=8	133 (14,12)	68 (13,74)	
SG=9	101 (10,72)	45 (9,09)	
SG=10	26 (2,76)	9 (1,82)	

Tableau 33 Comparaison du SG entre les deux cohortes

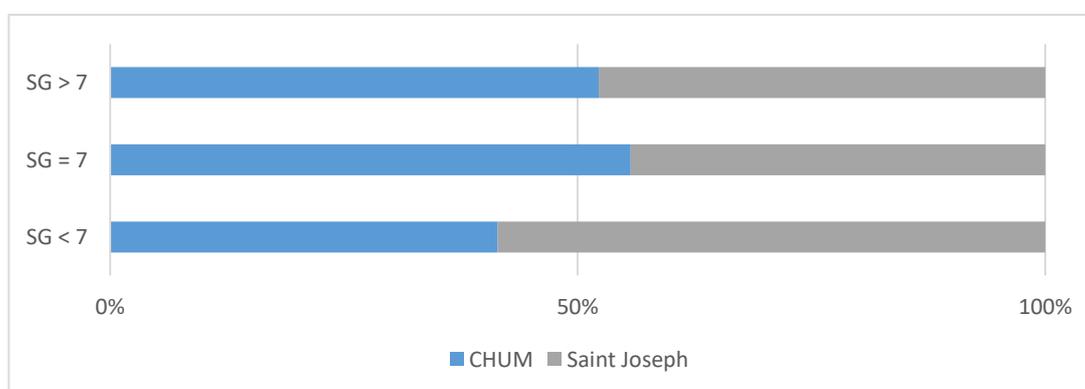


Figure 20 Comparaison du SG entre le CHUM et Saint Joseph

e. Nombre de biopsies positives et longueur de cancer

La longueur totale moyenne de cancer était de 25,82 mm au CHUM et 25,54mm à Saint Joseph. Le nombre moyen de biopsies positives au CHUM était de 4,92 ($\pm 3,58$) versus 4,43 ($\pm 3,02$) à Saint Joseph. Les différences n'étaient pas significatives (respectivement $p=0,452$ et $p=0,11$).

La longueur totale des biopsies était statistiquement moins élevée dans la cohorte martiniquaise (140,37 ($\pm 38,22$)) que dans la cohorte parisienne (145,20 \pm 48,02) avec $p<0,001$. Le nombre total de biopsies était par contre plus important au CHUM qu'à Saint Joseph (12,12 ($\pm 3,$) versus 11,98($\pm 3,8$), ($p=0,0002$).

Afin de tenir compte de la différence de longueur totale entre le CHUM et Saint Joseph, une étude du pourcentage d'envahissement a été réalisée. Il est obtenu par le rapport entre la longueur totale de cancer et la longueur total des biopsies. Cette analyse ne montrait pas de différence significative entre le CHUM (22,47%) et Saint Joseph (20,84) ($p = 0,4604$).

f. Engainements péri-nerveux et extension extra-prostatique

L'infiltration des filets nerveux était plus fréquemment retrouvée dans les CaP du CHUM (300 CaP (33,81%) versus 148 CaP (29,66%) ($p = 0,008$).

L'extension tumorale au tissu péri-prostatique était significativement plus fréquente dans la cohorte du CHUM que dans la cohorte de Saint Joseph (244 (31,20%) versus 98 (19,64%) ($p<0,001$).

g. ERG

La présence de la fusion TMPRSS2-ERG par un examen immunohistochimique a été réalisée dans 463 des cas de CaP du CHUM et 51 des cas de CaP de Saint Joseph. On observait une différence significative dans la présence de la fusion

TMPRSS2-ERG avec une expression de ERG dans 22 cas des CaP parisiens (43,14%) et dans seulement 123 des CaP de la cohorte martiniquaise (26,57%) ($p < 0,001$).

2. Comparaison CHUM Saint Joseph en fonction des classifications pronostiques

Cent soixante CaP (17,54%) diagnostiqués au CHUM étaient du groupe de bas risque selon d'Amico versus 154 (31,43) à Saint Joseph. Au CHUM, 357 des CaP (39,14%) diagnostiqués étaient de haut risque selon d'Amico versus 156 (31,84) à Saint Joseph, $p < 0,001$.

D'Amico	CHUM (%) N=912	St Joseph (%) N=490	p
Bas risque	160 (17,54)	154 (31,43)	
Risque intermédiaire	395 (43,31)	180 (36,73)	P < 0,001
Haut risque	357 (39,14)	156 (31,84)	

Tableau 34 Comparaison des cohortes en fonction de la classification de d'Amico

Les CaP de groupe 1 de l'OMS et de Cambridge représentent respectivement 263 (27,92%) et 168 (19,40%) des cas du CHUM versus 201 (40,20%) et 143 (31,10%) des cas de Saint Joseph. Les CaP de groupe 5 de l'OMS et de Cambridge représentent respectivement 126 (13,38%) et 145 (16,74%) des cas du CHUM versus 54 (10,80%) et 63 (12,80%) des cas de Saint Joseph.

OMS 2016	CHUM (%) N=942	St Joseph (%) N=500	p
Groupe 1	263 (27,92)	201 (40,20)	
Groupe 2	222 (23,57)	107 (21,40)	
Groupe 3	197 (20,9)	70 (14)	NS
Groupe 4	134 (14,23)	68 (13,60)	
Groupe 5	126 (13,38)	54 (10,80)	

Tableau 35 Comparaison des cohortes en fonction des groupes OMS 2016

Cambridge	CHUM (%) N=866	St Joseph (%) N=492	p
Groupe 1	168 (19,40)	153 (31,10)	
Groupe 2	192 (22,17)	103 (20,93)	
Groupe 3	160 (18,48)	80 (16,26)	NS
Groupe 4	201 (23,21)	93 (18,90)	
Groupe 5	145 (16,74)	63 (12,80)	

Tableau 36 Comparaison des cohortes en fonction des groupes de Cambridge

Des études stratifiées ont été réalisées pour les 3 classifications.

A taux de PSA égal, selon la classification de d'Amico, la cohorte martiniquaise renfermait moins de CaP de groupe 1 : 2 vs 7, pour le groupe PSA<10ng/ml ($p<0,0120$) et 156 vs 147, pour le groupe PSA ≥ 10 ng/ml ($p<0,001$). Les CaP du groupe 3 étaient plus représentés dans la cohorte martiniquaise : 263 vs 118, pour le groupe PSA<10ng/ml ($p<0,0120$) et 82 vs 38, pour le groupe PSA ≥ 10 ng/ml ($p<0,001$).

Il n'était pas retrouvé de différence significative pour les groupes histopronostiques de l'OMS 2016 ($p=0,0675$).

	Groupe d'Amico	CHUM (%)	Saint Joseph (%)	
PSA <10	Groupe 1	2 (0,47)	7 (3,47)	$p<0,0120$
	Groupe 2	164 (38,23)	77 (38,12)	
	Groupe 3	263 (61,31)	118 (58,42)	
PSA \geq 10	Groupe 1	156 (34,29)	147 (51,04)	$P<0,001$
	Groupe 2	217 (47,69)	103 (13,19)	
	Groupe 3	82 (18,02)	38 (13,19)	

Tableau 37 Comparaison des groupes de d'Amico entre les deux cohortes à taux de PSA égal

A âge égal, les CaP de la cohorte martiniquaise étaient plus souvent de groupe de d'Amico 3 pour les sous-groupes 50 - 75 ans et plus de 50 ans : 227 vs 94, ($p<0,001$) et 356 vs 154 ($p<0,001$). Les résultats selon les classifications des groupes histopronostiques de l'OMS 2016 et de Cambridge montraient des résultats similaires.

	Groupe d'Amico	CHUM (%)	Saint Joseph (%)	p
<50	Groupe 1	6 (60)	2 (28,57)	0,5357
	Groupe 2	3 (30)	3 (42,86)	
	Groupe 3	1 (10)	2 (28,57)	
50-75	Groupe 1	141 (20,74)	138 (36,7)	$<0,001$
	Groupe 2	312 (45,88)	144 (38,30)	
	Groupe 3	227 (33,38)	94 (25)	
>75 ans	Groupe 1	13 (5,86)	14 (13,08)	0,0737
	Groupe 2	80 (36,04)	33 (30,84)	
	Groupe 3	129 (58,11)	60 (56,07)	

Tableau 38 Comparaison des groupes d'Amico entre les deux cohortes à âge égal

A âge égal et taux de PSA égal, la classification de d'Amico montrait que pour le sous-groupe 50-75 ans, les CaP de la cohorte martiniquaise étaient plus souvent de

groupe 3 : 66 vs 24 pour PSA<10ng/ml (p<0,001) et 161 vs 129 pour PSA≥10ng/ml (p=0,0101).

	Groupe d'Amico	CHUM (%)	Saint Joseph (%)	p
50-75 PSA<10	Groupe 1	140 (35,71)	132(53,44)	<0,001
	Groupe 2	186 (47,45)	91 (36,84)	
	Groupe 3	66 (16,84)	24 (9,72)	
50-75 PSA≥10	Groupe 1	1 (0,35)	6 (4,65)	0,0101
	Groupe 2	126 (43,75)	53 (41,09)	
	Groupe 3	161 (55,90)	129 (30,94)	

Tableau 39 Comparaison des groupes de d'Amico des deux cohortes à taux de PSA et à âge égal

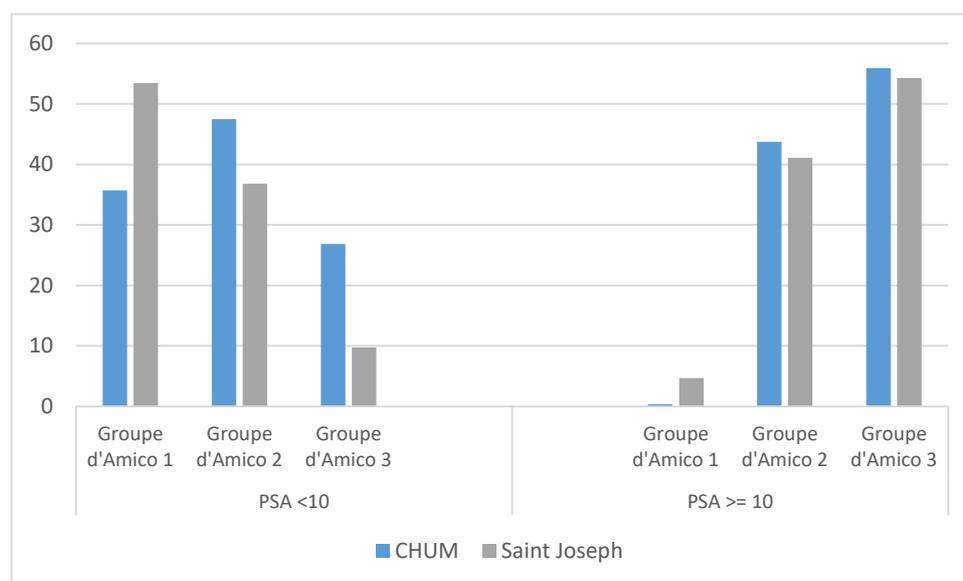


Figure 21 Répartition des CaP en fonction des groupes d'Amico à âge égal (50-75) et taux PSA égal (<10 et >10)

A âge égal et taux de PSA égal, la classification des groupe OMS 016 montrait que pour le sous-groupe 50-75 ans, les CaP de la cohorte martiniquaise étaient plus souvent de groupe 4 et 5 : respectivement 71 et 35 vs 29 et 15 pour PSA<10ng/ml (p=0,0113) et 55 et 45 vs 28 et 17 pour PSA≥10ng/ml (p=0,0376).

	Groupe OMS 2016	CHUM (%)	Saint Joseph (%)	p
50-75 PSA<10	1	169 (40,92)	139 (54,72)	0,0113
	2	118 (28,57)	62 (24,41)	
	3	71 (17,19)	29 (11,42)	
	4	35 (8,47)	15 (5,91)	
	5	20 (4,84)	9 (3,54)	
50-75 PSA>=10	1	50 (17,36)	36 (27,48)	0,0376
	2	59 (20,49)	29 (22,14)	
	3	79 (27,43)	21 (16,03)	
	4	55 (19,10)	28 (21,37)	
	5	45 (15,63)	17 (12,98)	

Tableau 40 Comparaison des groupes OMS 2016 des deux cohortes à taux de PSA et à âge égal

On ne retrouvait pas de différence significative pour les autres catégories d'âge (inférieur à 50 ans et supérieur à 75 ans) ni pour l'analyse des groupes de Cambridge.

V. Surveillance active

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant le nombre de patients éligibles à la SA entre les patients du CHUM et ceux de Saint Joseph (63 cas (6,66%) versus 35 (7%) respectivement ($p = 0,13$)).

Parmi les 63 CaP du CHUM présentant les critères de surveillance active de SURACAP, 16 ont été traités par prostatectomie radicale. Les résultats anatomo-pathologiques définitifs de l'analyse des prostatectomies radicales montraient que 6 patients (37,5%) présentaient des critères de mauvais pronostic correspondant à une extension extra-prostatique ($n = 1$) et/ou à la présence de grade 4 ($n = 6$). Dix des patients (62,5%) présentaient plus de deux foyers tumoraux sur les pièces

opératoires. Les filets nerveux étaient envahis dans 6 cas dont la moitié dans les cas de CaP agressifs.

DISCUSSION

I. Intérêt de l'étude

A notre connaissance, il s'agit de la première étude décrivant les caractéristiques cliniques et histologiques d'une série de biopsies de prostate réalisées en Martinique et l'une des plus importante de la Caraïbe. Mieux connaître les caractéristiques cliniques et histologiques d'un cancer permet d'adapter les stratégies de diagnostic et de prise en charge thérapeutique.

Notre étude a porté sur l'analyse descriptive et la comparaison de deux cohortes démographiquement distinctes de par leurs différences concernant leurs environnements, leurs modes de vie et leurs habitudes alimentaires. La loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 interdit le fait de recueillir et d'enregistrer des informations relatives aux origines ethniques. Cependant la cohorte du CHUM concerne une population vivant en Martinique dont la population est considérée à 90% d'origine afro-caribéenne¹⁷. Le groupe hospitalier Paris Saint Joseph est un établissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif participant au service public (ESPIC) localisé dans le 14^{ème} arrondissement, secteur sud-ouest de Paris, dont la population est le plus souvent caucasienne.

Aux Etats-Unis, les différences ethniques concernant les taux d'incidence et de mortalité sont expliquées par une action multifactorielle du statut socio-économique et des susceptibilités génétiques. Il est difficile de séparer l'influence de l'origine ethnique de l'impact des facteurs socio-économiques¹³⁷ très présents dans la société américaine. Ils induisent un biais incontestable concernant l'accessibilité aux soins pour un diagnostic et un traitement optimal avec un retard probable de prise en charge du CaP chez les AA. Les AA ont moins accès aux traitements radicaux que

les CA^{138,139}. Ils sont moins souvent traités par PR que les patients d'origine caucasienne à un même stade de la maladie¹⁴⁰, alors qu'il s'agit du traitement de référence du CaP localisé¹⁴¹.

Les études réalisées dans des lieux ou pays où l'accès aux soins était le même pour tous les patients ont des effectifs de patients aux ancêtres africains de petite taille comparés à ceux des patients caucasiens¹⁴². Et comme nous l'avons déjà évoqué, les différences dans la manière de recenser les cas, l'existence ou non de registres nationaux et les différents systèmes de santé peuvent influencer sur les variations des taux d'incidence. Les résultats concernant les populations AA proviennent souvent d'analyses en sous-groupe d'effectifs limités par rapport aux CA, diminuant le pouvoir statistique de détecter des associations entre facteurs de risque et CaP chez les AA. De plus des études ne montrent pas d'effet de l'origine ethnique sur l'incidence et l'agressivité du CaP^{143,144}. On peut donc s'interroger sur le caractère extrapolable des résultats des études réalisées concernant les différences cliniques et histologiques des CaP chez les hommes d'origine africaine.

Le biais lié aux facteurs socio-économiques est négligeable dans notre étude car tous les patients ont le même accès aux soins grâce à la couverture médicale universelle du système de santé français. Les praticiens hospitaliers suivent les mêmes recommandations médicales établies par la haute autorité de santé et les différentes sociétés savantes, offrant une prise en charge optimale et adaptée à tous les patients. De plus les effectifs de nos deux cohortes sont de taille suffisante et comparable, permettant les analyses comparatives, sans diminuer la puissance statistique pour le critère d'agressivité.

L'évaluation du score de Gleason sur les biopsies est sujet à une importante variation¹⁴⁵. Les études publiées sur les CaP sont souvent multicentriques, sans relecture systématique des cas inclus par un expert en uropathologie. Dans notre étude, plus 80% des cas du CHUM et tous les cas du groupe hospitalier Paris Saint Joseph ont été lus par le même pathologiste, spécialiste en uropathologie. On peut donc considérer que le biais d'interprétation lié à la variabilité du score de Gleason est quasi-inexistant. De plus, une étude réalisée dans le laboratoire du CHUM en 2013, par le Dr Julia Villeret, montre une bonne reproductibilité inter-observateurs avec un kappa 0,83 entre un pathologiste confirmé et un jeune pathologiste.

II. Caractéristiques du cancer de prostate chez les hommes de la cohorte martiniquaise

1. Nombre de cas

Dans notre étude, le taux de détection du CaP dans la population étudiée du CHUM est de 50,27%. Nous n'avons pas pu comparer le taux de la cohorte du CHUM à celle de Saint Joseph puisqu'elle n'intéresse que des cas de CaP, mais ce taux de détection est nettement plus élevé que dans les études réalisées en France métropolitaine (32,4%)¹⁴⁶. Ce taux de détection est inférieur à celui d'une récente étude réalisée à Trinidad et Tobago (51,8%)¹⁴⁷.

Cette différence est également retrouvée dans la littérature concernant les hommes AA qui ont un taux de détection du CaP de 49,2% vs 40,8% pour les CA ($p < 0,001$)⁵ et les hommes d'origine africaine au Royaume-Uni¹⁴⁸. Cette tendance corrobore les données nationales et internationales montrant une plus haute incidence du CaP en Martinique par rapport à la France métropolitaine. Dans la littérature, l'origine AA est un facteur de risque de CaP avec un RR 1,31¹². En France, les données concernant

l'origine ethnique des patients ne sont pas colligées, nous ne pouvons donc que supposer, en fonction du lieu de naissance et de résidence, de l'impact de l'origine ethnique dans le CaP, sans pouvoir mesurer le risque relatif exact.

2. Caractéristiques cliniques et biologiques

a. L'âge

Au CHUM, les CaP sont majoritairement diagnostiqués dans la catégorie d'âge 50-75 ans. L'âge moyen au moment du diagnostic, conforme aux données du Registre du cancer en Martinique, est plus bas que celui admis en France métropolitaine l'âge moyen au diagnostic est situé juste avant 70 ans². L'âge médian au diagnostic au CHUM est de 68 ans alors qu'il est de 70 ans² (INCA) en France métropolitaine. Il existe une différence significative entre les patients avec un CaP par rapport à ceux pour lesquels il n'a pas été diagnostiqué de cancer.

Dans notre étude, les patients de la cohorte parisienne sont plus jeunes au moment du diagnostic (67,48 ans versus 68,49 ans $p=0,0257$). Cette différence persiste mais n'est plus significative lorsqu'on analyse l'âge moyen en fonction de 3 catégories (<50 ans ; 50 - 75 ans et > 75 ans). Il est possible qu'il existe un biais de sélection. En effet, la cohorte parisienne ne recense que les patients ayant eu une cartographie prostatique, or cette stratégie diagnostique ne concerne pas les patients au stade métastatique d'emblée. Le nombre de patients du CHUM présentant un PSA > 100 ng/ml et donc à priori métastatiques, est près de deux fois plus élevé que dans la cohorte parisienne (9,6% vs 4,25%). La comparaison de l'âge au diagnostic n'a donc pas lieu sur le même échantillon. Lorsqu'on analyse les cohortes en retirant les patients métastatiques (cT4 et PSA>100 ng/ml), la différence d'âge au diagnostic se réduit (67,91 versus 67,3 ans). Sans que cela soit statistiquement significatif, la

cohorte du CHUM présente 43,60% de patients âgés de plus de 70 ans contre 38,80% dans celle de Saint Joseph. De plus la cohorte parisienne comporte un cas de CaP chez un très jeune patient âgé de 27 ans.

Dans les études américaines, les AA sont statistiquement plus jeunes au moment du diagnostic (62 vs 63,8 $p < 0,0001^5$). Cette différence dans l'âge au diagnostic est également retrouvée au Royaume-Uni (70,4 ans pour les patients afro-caribéens versus 75,6 ans pour les caucasiens¹⁴⁹).

Le nombre de CaP diagnostiqué chez les moins de 50 ans est plus important dans la cohorte de Saint Joseph que dans celle du CHUM (1,4% versus 0,9% $p = 0,0257$). Un biais de sélection peut expliquer cette différence. Quoiqu'il en soit, ce taux de CaP chez les moins de 50 ans reste dans la cohorte martiniquaise supérieur à celui de la France métropolitaine (0,5%) (INCA Cancer 2014).

En ce qui concerne les CaP chez les moins de 50 ans, les 10 cas du CHUM sont diagnostiqués à un stade clinique localisé (cT1=7 et cT2=2), avec un taux de PSA compris entre 4,25 et 43,67 ng/ml. Le score de Gleason est de 6 pour 7 des cas et de 7(3+4) pour 2 des cas. Il n'a pas été vu d'engainements péri-nerveux ni d'extension extra-prostatique. Quatre des patients ont été traités par prostatectomie radicale et le stade pathologique est pT2 dans tous les cas.

Dans la cohorte de Saint Joseph, sur les 7 CaP de patients de moins de 50 ans 5 sont diagnostiqués à un stade localisé (cT1=3 et cT2=2). Deux cancers sont diagnostiqués à un stade cT3 avec des taux de PSA de 108 et 400 ng/ml. Pour les CaP localisés, le SG est de 6 pour 2 cas, 3+4 pour un cas et 4+3 pour le dernier. Les CaP avancés sont de SG élevé : 5+4 et 5+5. Une infiltration des filets nerveux est présente pour 3 des cas et il n'y a pas d'extension extra-capsulaire.

b. Stade clinique

i. Stade cT3

Pour la cohorte du CHUM, les CaP de stade clinique avancé étaient diagnostiqués à des âges plus avancés que les CaP de stade clinique localisé 73,63 ans versus 67,51 ans ($p < 0,001$).

Comme dans les études internationales¹¹¹², le stade au diagnostic est plus avancé chez les patients du CHUM avec un taux de cT3 plus élevé que dans la cohorte parisienne (11,21% versus 4,81%, $p < 0,001$). Il faut cependant prendre en compte le nombre de données manquantes importantes. Les AA ont des stades cliniques avancés plus fréquents que les CA. Le taux de CaP cT3 est plus élevé chez les AA (43,4% vs 32,9% $p = 0,004$).

Dans la cohorte martiniquaise, la sensibilité du TR est 54,4% (408 TR anormaux sur 749 CAP) meilleure que la sensibilité chez les patients jamaïquains de 43,17% dans l'étude de Glover et coll¹⁵⁰ mais moins bonne que dans l'étude de Clareann à Tobago¹⁵¹ (71%). Elle est similaire à celle observée dans la littérature qui oscille de 33 à 58%¹³³. La spécificité du TR est de 64,5% moins bonne que dans l'étude de Tobago (92%) mais la VPP est meilleure (64,1% versus 39%). Dans la cohorte de Saint Joseph, 45% des TR sont anormaux lors du diagnostic de CaP.

Le taux de concordance exacte entre le stade clinique établi par le TR (cTNM) et le stade pathologique (pTNM) apprécié sur les pièces de PR dans notre série est de 29%, et de 71% pour les pT2. Ce taux de concordance peu élevé est surtout lié au nombre important de toucher rectaux normaux dans les cas de cancer, et au nombre de cas pour lesquels le cTNM n'était pas renseigné (31/178).

ii. Stade métastatique

Les CaP de stade métastatique d'emblée sont plus nombreux au CHUM qu'à St Joseph (2,14 versus 0,16%, $p < 0,001$). Ces résultats restent inférieurs au 6% des AA qui se présentent à un stade métastatique versus 4% pour les caucasiens des caucasiens. Glover et coll¹⁵⁰ montre que 16% des patients jamaïquains sont diagnostiqués à un stade métastatique. Shirley et coll. suggère que le caractère agressif du CaP chez les patients d'origine africaine provient plus du retard au diagnostic, impliquant des stades plus avancés donc moins accessibles aux traitements curatifs¹⁵². Or dans notre étude, le nombre de CaP métastatique est plus élevé au CHUM alors qu'il n'y a pas de biais socio-économique. Cet argument est en faveur de l'hypothèse de CaP plus agressifs chez les patients de la cohorte martiniquaise.

Le taux de stade métastatique plus faible dans nos cohortes montre une meilleure détection et prise en charge des CaP grâce au système de santé français.

Dans notre étude, un biais de sélection peut avoir eu lieu par rapport au nombre de stades métastatiques de la cohorte parisienne comme nous l'avons expliqué ci-dessus.

c. PSA

i. PSA total

Dans la cohorte du CHUM, les taux de PSA < 10 ng/ml sont plus fréquemment associés aux patients de moins de 50 ans, et la fréquence des taux de PSA supérieurs à 10 ng/ml augmente en fonction de l'âge (20% chez les moins de 50 ans, 42,04% chez les 50-75 ans et 63,47% des plus de 75 ans). La répartition du taux de

PSA pour des sous-groupes de patients d'âge et de stade clinique identiques montre une augmentation significative du taux de PSA en fonction de l'âge et du stade clinique ($p < 0,001$). Les patients avec de stade clinique localisé présentent des taux de PSA significativement moins élevés que ceux avec des CaP de stade avancés. Les taux de PSA supérieurs à 100ng/ml sont associés dans 71,23% à des CaP de stade clinique avancé ($p < 0,001$).

Le taux moyen et la médiane de PSA observés sur la cohorte du CHUM sont plus élevés au moment du diagnostic que ceux de la cohorte de Saint Joseph. Cependant, il existe un biais de mesure lié à la sélection des patients. On observe dans les deux séries, des taux de PSA extrêmes très élevés mais ceux de la cohorte martiniquaise ont des valeurs plus de 80 fois plus importantes que celle de la cohorte parisienne (150 000ng/ml vs 1826ng/ml). De plus, le nombre de patients du CHUM présentant un PSA > 100ng/ml est près de deux fois plus élevé que dans la cohorte parisienne (9,6% vs 4,25%).

Pour essayer de gommer ses biais, nous avons créé trois sous-groupes de patients en fonction du taux de PSA. Les taux de PSA restent significativement plus élevés dans la cohorte martiniquaise que dans la cohorte parisienne ($p = 0,026$).

Quoiqu'il en soit, nos résultats sont concordants avec les données de la littérature selon laquelle les AA présentent généralement un taux de PSA au moment du diagnostic significativement plus élevé que les CA, même si les valeurs sont moins extrêmes que dans notre étude (8 vs 5,8 ng/ml $p < 0,0001$). En Afrique, le taux moyen de PSA au diagnostic est plus élevé, allant de 19,3 à 372 ng/ml¹⁵³.

ii. Spécificité et sensibilité du PSA

Au CHUM, pour les patients âgés de 50 à 75 ans, la spécificité estimée du taux de

PSA \geq 4ng/ml est similaire à celle calculée dans l'étude PCPT (94,7% vs. 93%)¹⁵⁴. La spécificité semble par contre bien moins bonne (8,58% vs 24%). La VPP du test est de 48,6%, la VPN de 33,6%.

	Absence de CaP	CaP
< 4 ng/ml	76	37
\geq 4 ng/ml	703	667
<3 ng/ml	38	19
\geq 3 ng/ml	856	894

Tableau 41 Spécificité et sensibilité pour des taux de PSA de 4 et 3 ng/ml dans la cohorte du CHUM

Le fait d'abaisser le seuil à 3ng/ml augmente la sensibilité (97,9% versus 94,7%) mais diminue fortement la spécificité du dosage de PSA (4,25 versus 8,58%). La VPP et la VPN sont augmentées quand le seuil est abaissé à 3 ng/ml (respectivement 51% et 66%).

Ces données n'expriment qu'une tendance, car nous ignorons si le dosage du PSA a été réalisé par la même technique, dans les mêmes conditions pour tous les patients. Nous ne pouvons comparer ces taux à ceux de la cohorte parisienne qui n'a colligé que les cas de CaP. Le nombre de CaP diagnostiqué avec un taux de PSA inférieur à 4 ng/ml à Saint Joseph est de 26 sur les 493 cancers avec un taux de PSA (5,27%) soit plus de cas que dans la cohorte du CHUM. Ce résultat peut s'expliquer par le biais de sélection déjà décrit.

iii. Densité du PSA

Dans la cohorte du CHUM, les CaP possèdent une dPSA significativement plus élevée que les patients sans CaP. Ce résultat s'explique par des taux de PSA plus importants en cas de CaP et des volumes prostatiques plus élevés chez les patients sans CaP. La différence de volume peut être liée à la présence d'une hypertrophie bénigne de prostate chez les patients sans CaP, qui engendre une légère

augmentation du taux de PSA conduisant à la réalisation de biopsies prostatiques. L'utilisation de la dPSA associée au TR et au dosage des PSA peut être un élément utile lors du dépistage. Une étude complémentaire est nécessaire afin de confirmer ce résultat et de définir des seuils au-dessus duquel il existe un risque de CaP.

Les CaP dont la dPSA est supérieure ou égale à 0,15 semblent être de stades cTNM plus avancé. Ils sont de façon significative de score de Gleason plus élevé et présentent une longueur tumorale plus grande que les CaP de densité du PSA < 0,15. La dPSA est un outil lors du diagnostic de CaP car une valeur supérieure ou égale à 0,15 est liée à un CaP présentant des critères d'agressivité. Elle peut permettre de mieux adapter la prise en charge thérapeutique du patient.

La différence de densité du PSA entre la cohorte martiniquaise (1,77) et parisienne (0,65) n'est pas significative. On observe la même tendance dans la cohorte de Saint Joseph avec des critères d'agressivité plus fréquent en cas de densité de PSA $\geq 0,15$ ng/ml.

Dans la littérature, il a été démontré qu'une densité inférieure à 0,15 est en faveur d'un CaP peu agressif alors qu'une densité du PSA > 0,2 est souvent lié à une extension extra-prostatique¹⁵⁵. Des tests statistiques sont nécessaires pour affirmer la corrélation entre la densité du PSA et l'agressivité du CaP et pour évaluer s'il existe une différence entre la cohorte martiniquaise et la parisienne sur la valeur seuil de dPSA pour un cancer agressif.

iv. PSA libre/total

Dans la littérature, un taux de PSA L/T bas (inférieur à 15 ou 10%) est corrélé avec la présence de CaP. Dans notre étude, pour un taux de PSA compris entre 4 et 10 ng/ml au CHUM, la sensibilité d'un taux de L/T inférieur à 15% est de 55,55% ce

qui est moins performant que le PSA mais la spécificité est meilleure avec un taux de 46,42%.

La valeur seuil de 25% au-dessus de laquelle il n'est pas détecté de CaP a une sensibilité de 9% et une spécificité de 90,47% ce qui est en opposition des résultats de la méta-analyse de Roddam et coll¹⁵⁶ (95% et 18%). Mais les effectifs sont trop petits pour permettre une analyse de ces résultats.

3. Caractéristiques histologiques

a. Score de Gleason

Dans la cohorte du CHUM, le nombre de CaP de SG supérieur ou égal à 7 augmente de façon significative avec l'âge. Il existe une corrélation significative entre le taux de PSA et le SG. Lorsque le taux de PSA est supérieur à 100ng/ml les CaP ne présentent plus de SG = 6. Dans le sous-groupe des SG=7, le plus représenté, les taux de PSA sont plus faibles dans les cas de SG=3+4 que pour les SG=4+3.

Les scores de Gleason sont plus élevés dans la cohorte martiniquaise que dans la cohorte parisienne, qu'on considère le SG global ou le regroupement selon d'Amico. Cette différence persiste lorsque l'on stratifie les patients à taux de PSA identique et à âge égal pour la catégorie de patients âgés de 50 à 75 ans.

Dans la littérature, le score de Gleason est significativement plus élevé chez les patients d'origine africaine¹⁵⁷ avec 15% de SG \geq 8 chez les AA versus 6% chez les CA.

En ce qui concerne la corrélation du SG entre les biopsies et les PR, le coefficient de corrélation dans notre cohorte est meilleure que dans la littérature (51,1% au CHUM vs 43%¹³³). Le taux de sur-grading des biopsies est moindre (51% vs 58%). Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que 80% de nos cas sont lus par le

même pathologiste, expert en uropathologie et du fait de l'application stricte des critères de l'ISUP sur la prise en compte du score de Gleason le plus élevé. Par ailleurs, dans les études internationales, les biopsies prostatiques font rarement l'objet d'une relecture centralisée.

Il existe plusieurs causes à cette variabilité, parfois intriquées : l'évaluation incorrecte du pathologiste, l'hétérogénéité du CaP, l'échantillonnage des biopsies¹⁵⁸¹⁵⁹. L'augmentation du nombre de biopsies diminuerait la variation du score de Gleason. Au contraire, plus l'âge est élevé, plus le volume prostatique est important et le taux de PSA élevé, plus la corrélation est mauvaise⁸². La différence du SG observée sur les pièces de PR est en partie liée au fait que les biopsies ne sont qu'un échantillon du CaP (0,005 à 0,025% du parenchyme prostatique est représenté par les biopsies). De plus les cancers de prostate sont souvent multifocaux donc les biopsies peuvent ne pas être représentatives de tous les foyers tumoraux. Se surajoute, le problème de la définition du foyer principal à partir duquel est défini le SG global qui n'est pas consensuelle. Certains auteurs considèrent qu'il faut retenir le SG le plus agressif, d'autres pensent qu'il s'agit du SG du foyer le plus volumineux. Sur les comptes-rendus des biopsies, même si un score de Gleason global est attribué, il est nécessaire de renseigner les SG sextant par sextant.

Des études ont mis en évidence des critères de prédiction de sur-gradation du score de Gleason des biopsies à la pièce de PR que sont l'âge, le taux de PSA, le pourcentage d'envahissement des biopsies, le nombre de biopsies positives, l'invasion péri-nerveuse, l'absence d'inflammation et le volume prostatique important¹⁶⁰. Les différences sont significatives mais l'impact sur la survie est faible.

b. Longueur de cancer sur les biopsies et nombre de biopsies positives.

Dans la cohorte martiniquaise, on observe une augmentation significative de la longueur totale de cancer et du nombre de biopsies positives en fonction de l'agressivité du CaP et ce pour les 3 classifications considérées.

La longueur de CaP et le nombre de biopsies positives ne sont pas statistiquement différents entre les deux cohortes. Ces deux variables reflètent le volume tumoral qui est un facteur prédictif indépendant de la survenue de métastase à distance et de la survie sans récurrence¹⁶¹. De nombreuses études démontrent des volumes tumoraux plus importants chez les patients d'origine africaine¹⁶² sur les pièces de prostatectomies sans différence significative sur les biopsies. Schreiber et coll¹⁶³ ont montré que les AA avaient plus souvent deux biopsies positives que les CA (52% versus 43,4%, p non significatif). Dans une étude récente, le nombre moyen de biopsies positives au diagnostic est de 2,9 (2,3)¹⁶⁴.

Il faut définir des recommandations internationales sur la façon de le déterminer. Pour les foyers discontinus de cancer, dans les études, deux techniques sont utilisées : mesurer la taille de chaque foyer et les additionner ou alors prendre en compte la longueur entre les deux foyers. Cette absence d'homogénéisation dans la technique de mesure biaise les résultats.

c. Infiltration de filets nerveux et extension extra-prostatique

Dans la cohorte martiniquaise, on montre que l'infiltration des filets nerveux est liée à l'agressivité du CaP quelque soit le système de classification utilisé (D'Amico, OMS 2016, Cambridge).

Dans notre étude, les filets nerveux et l'extension extra-prostatique sont plus fréquents dans la cohorte martiniquaise que dans celle parisienne (p=0,008 et

p<0,001 respectivement).

Les infiltrations nerveuses sont liées à l'agressivité, avec des extensions extra-prostatiques plus fréquentes en cas d'infiltration nerveuse (48,9% versus 17,1%)¹⁶⁴. Delancey et coll¹⁶⁵ montre que les infiltrations des filets nerveux sont retrouvées chez des patients de stade clinique avancé, aux taux de PSA et aux scores de Gleason plus élevés. Les infiltrations nerveuses sont liées à des extensions extra-prostatiques, des marges chirurgicales positives et des métastases ganglionnaires (respectivement 35,9 versus 12,8% ; 26,5 versus 16,4% et 2,5 versus 0,5% p<0,01). Le fait d'en faire plus souvent le diagnostic dans les biopsies des patients du CHUM renforce la notion que le CaP est plus agressif que chez les parisiens.

En ce qui concerne la concordance de l'infiltration des filets nerveux entre les biopsies et les pièces de PR, le faible coefficient kappa (0,04) s'explique par le peu de représentativité des filets nerveux sur les biopsies par rapport aux pièces de prostatectomie.

Le tissu extra-prostatique est également plus souvent envahi dans les biopsies du CHUM ce qui est corrélé avec le taux plus important de cancer de stade avancé par rapport à Saint Joseph.

Ces deux variables sont associées à une moins bonne survie spécifique. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude comparant ces deux critères chez des patients caucasiens et des patients d'origine africaine.

d. Lésions associées au CaP

Les lésions d'atrophie et d'inflammation sont statistiquement plus souvent présentes en absence de cancer. Une étude a montré des altérations génétiques similaires

entre les cellules épithéliales siège d'inflammation et d'atrophie et celles de la PINHG. Ces lésions associées pourraient être le lit de la prolifération tumorale. Peu d'études s'intéressent à la valeur pronostique des lésions d'atrophie et d'inflammation. De plus, leur présence est très aléatoirement renseignée sur les comptes-rendus histologiques.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant la fréquence de détection de lésions de PINHG entre la cohorte martiniquaise et la parisienne. Une étude montre qu'elles sont plus fréquemment retrouvées dans les biopsies des patients AA¹⁶⁶ mais le faible effectif de patients AA peut limiter la puissance du résultat.

4. Critères d'agressivité

Dans notre étude, quel que soit l'algorithme utilisé, les CaP sont plus agressifs dans la cohorte de la Martinique que dans celle de Saint Joseph. Les CaP sont le plus souvent de haut risque (groupe d'Amico 2 et 3 ; groupes histopronostiques OMS 2016 3 ; 4 et 5 ; et groupe de Cambridge 3 ; 4 et 5).

Dans l'étude de Hosein et coll réalisée à Trinidad et Tobago, les patients présentent plus souvent des CaP de haut risque selon la classification de d'Amico (63,1%) dont 68% des Afro-Trinidiens vs 50,8% d'Indo-Trinidiens¹⁴⁷. On observe de la même façon un plus fort taux de CaP de haut risque dans le groupe ethnique originaire d'Afrique. Les différences dans la distribution des CaP selon les groupes de risque de d'Amico entre notre étude et celle de Hosein peut s'expliquer par une meilleure prise en charge des patients en Martinique à des stades moins avancés.

Les CaP de la cohorte du CHUM restent plus agressifs que ceux de Saint Joseph après stratification sur l'âge et le taux de PSA. L'étude récente de l'équipe de

Cambridge par Gnanapragasam et coll.¹³⁶ montre la répartition de 10139 patients en groupes OMS 2016.

Les CaP de la cohorte martiniquaise semblent être de groupe OMS plus élevé que dans les données dans cette grande cohorte, ce qui corrobore nos résultats, sans atteindre le taux de 60% des tumeurs sont de haut grade, comme en Afrique de l'Ouest²³.

OMS 2016	CHUM (%) N=942	Cambridge N=10139	St Joseph (%) N=500
Groupe 1	263 (27,92)	3411 (33,64)	201 (40,20)
Groupe 2	222 (23,57)	2991 (29,51)	107 (21,40)
Groupe 3	197 (20,9)	1503 (14,82)	70 (14)
Groupe 4	134 (14,23)	1004 (9,90)	68 (13,60)
Groupe 5	126 (13,38)	1230 (12,13)	54 (10,80)

Tableau 42 Comparaison de la répartition des CaP en fonction des groupes OMS

5. Biomarqueurs

Dans notre étude, la mutation ERG est détectée par immunohistochimie dans 26,57% des CaP analysés de la cohorte du CHUM et 43,14% de celle de Saint Joseph. Cette différence est significative avec $p=0,0127$. Ces résultats sont concordants avec ceux décrits dans la littérature, la fusion TMPRSS2-ERG est plus fréquente chez les CA que chez les AA (47% vs 22%, $p<0.001$)¹¹⁷. Cela corrobore le fait que le CaP est une maladie génétique avec des altérations différentes selon l'origine ethnique du patient. La valeur prédictive de la fusion TMPRSS2-ERG est encore débattue et nécessiterait de faire l'objet d'une étude prospective pour étudier la récurrence biologique et la survie spécifique des CaP ERG+ versus ERG-.

6. Perspectives futures

Les scores actuellement utilisés comprenant le PSA, le score de Gleason, le stade clinique plus ou moins associés aux résultats de l'imagerie, ne déterminent pas de façon exacte le pronostic évolutif de la tumeur conduisant à des sur ou sous-traitement. En effet, 55 à 90% des patients avec des CaP de très faible risque sont tout de même opérés¹⁶⁷ et 33% des patients sous SA nécessitent un traitement actif après un suivi de 1,2 à 3,5 ans¹⁶⁸. Il est nécessaire de définir de nouveaux critères histopathologiques et moléculaires afin de diminuer les sous et sur-stadifications des CaP. Ces critères biologiques et moléculaires décrits dans le chapitre introduction sont en cours de validation.

III. Surveillance active

La SA est une nouvelle arme thérapeutique pour cancer indolent qui diminue le risque lié au sur-traitement et les souffrances psychiques. Mais les critères d'inclusion dans les protocoles reposent sur des études contenant de très faibles effectifs de patients d'origine africaine, or ils présentent des CaP plus agressifs. Certaines études ne montrent pas de bénéfice de la chirurgie versus SA chez les AA concernant la survie spécifique et globale⁷⁰. D'autres études au contraire soulignent un plus fort taux de réajustement du score de Gleason et du stade après PR chez les patients AA versus CA.

Tout comme Loiselle et coll¹⁶⁹, dans notre étude, dans laquelle les moyens de dépistage sont équivalents, nous ne retrouvons pas de différence significative concernant la proportion de patients éligibles à la SA entre les deux séries. Cependant il suggère que l'évolution du CaP chez les patients antillais originaire d'Afrique subsaharienne est plus rapide et met l'accent sur l'intérêt d'une surveillance active rapprochée.

La réévaluation du score de Gleason a lieu dans 13,9% pour les AA versus 4,9% pour les CA ($p < 0,011$). Il s'agit d'une sur-gradation dans 32,7% pour les AA versus 12,6% pour les CA ($p < 0,011$)¹⁷⁰. Dans notre étude, sur le faible effectif de prostatectomie radicale analysée dans le cadre du protocole de SA, on observe une réévaluation du SG dans 37,5% des cas sur les pièces de PR.

Pour les patients éligibles à la SA, la mesure de la longueur de cancer total est crucial car il s'agit d'un critère d'exclusion du protocole lorsque la taille est supérieure à 3 mm pour une biopsie. Le fait de mesurer la taille totale entre deux foyers pourrait augmenter la taille tumorale totale. Il est donc recommandé dans le cas de CaP de score de Gleason 6 (3+3) intéressant moins de 3 biopsies prostatiques d'indiquer les 2 mesures¹⁷¹. De plus pour ces patients cliniquement candidats à la surveillance active, il serait judicieux de transmettre au laboratoire d'anatomie pathologique une biopsie par flacon. En effet, lors du geste de biopsie ou au cours du traitement technique des prélèvements, des fragmentations des biopsies peuvent avoir lieu et augmenter de façon artéfactuelle le nombre de biopsie positive, autre critère d'exclusion du protocole de SA.

Les études possèdent toutes un biais d'analyse lié à la puissance des effectifs car les patients d'origine africaine sont sous-représentés par rapport aux caucasiens. Il existe de nombreux protocoles de SA ayant des critères d'inclusion différents compliquant les études comparatives. De plus tous les patients ont subi une PR au lieu de la SA même si ils remplissaient les critères d'éligibilité, il s'agit donc d'étude « en supposant » que les patients aient été inclus dans un protocole de SA¹⁷².

Une récente étude guadeloupéenne montre que sur 166 patients inclus entre janvier 2005 et décembre 2015, 62 (37,3%) sont sortis du protocole de SA dont 52 à cause

d'une progression du cancer. Sur les 56 PR le CaP est de score de Gleason 7 dans 53,6%. Il n'a pas été montré de différence en terme de survie¹⁷³.

IV. Dépistage dans la population d'origine afro-antillaise

La société américaine de cancérologie préconise un dépistage annuel par TR et dosage des PSA à partir de 40 ans pour les AA afin de diminuer le stade au diagnostic et d'améliorer la survie¹⁷⁴. Une récente revue de la littérature suggère que les recommandations américaines de dépistage du CaP ne sont pas adaptées aux patients AA¹⁷⁵. En raison d'une sur incidence et d'une sur mortalité par CaP aux Antilles par rapport aux autres régions françaises, la direction générale de la santé (DGS) a demandé à l'HAS un rapport d'orientation sur les facteurs de risque du cancer de la prostate et sur la pertinence de la mise en place d'un dépistage systématique organisé auprès d'une population d'hommes considérés comme à haut risque. Mais il n'existe pas d'étude dans cette population d'hommes à risque qui démontre ou non l'efficacité d'un dépistage de masse en terme de baisse de la mortalité. Selon l'HAS la situation aux Antilles nécessite de poursuivre les études en cours et de mettre en place de nouvelles études.

Nous avons montré dans notre étude que le CaP dans la cohorte martiniquaise est détecté dans plus de 50% des biopsies réalisées et qu'il présente des critères d'agressivité plus fréquents par rapport à la cohorte parisienne et aux données de la littérature. La spécificité du dosage des PSA avec la valeur seuil de 4ng/ml est faible (8,58%) ce qui diminue fortement sa valeur diagnostic malgré une bonne sensibilité (94,7%). Les VPP et VPN sont respectivement de 48,8% et 33,6% témoignant également du risque important de sur-diagnostic et de sous-diagnostic. En effet, dans la cohorte martiniquaise, parmi les 5 patients des valeurs de PSA comprises

entre 0 et 0,5 ng/ml, il existe 2 cancers (40%). Pour la catégorie de PSA entre 3 et 4 ng/ml, on retrouve 33 CaP sur les 75 cas (44%) dont 18 de SG \geq à 7 (54,54%). Ces valeurs sont supérieures à celle de la littérature, dans lesquelles le risque de CaP pour ces valeurs de PSA est respectivement de 6,6%. et de 26,9% (dont 6,7% de SG \geq 7) pour des valeurs entre 3,1 et 4 ng/ml¹⁷⁶.

Dans notre étude, 35,9% des hommes âgés de 50 à 75 ans de la cohorte du CHUM ayant un taux de PSA < 4ng/ml, présentent un CaP, dont 4 avec un SG>7 (3,8%). Ces résultats sont plus élevés que ceux rapportés dans l'étude PCPT dans laquelle un CaP de score de Gleason > 7 était diagnostiqué chez 2,3% des hommes avec un PSA < 4 ng/ml⁴⁵.

L'étude européenne ERSCP actuellement en cours comprend un très faible effectif de patient d'origine africaine. Or il est maintenant démontré qu'ils présentent des CaP différents de ceux des patients d'origine caucasienne. Le dépistage de masse aurait donc peut-être un bénéfice beaucoup plus important pour cette population à plus fort risque de CaP et surtout à risque de CaP agressifs

Compte-tenu de ces résultats, un véritable questionnement se dégage concernant l'intérêt du dépistage individuel du CaP dans la population antillaise et celui des outils pertinents pour sa réalisation. Il ne s'agit pas d'un objectif de notre étude et des biais de mesure sont possibles. La mise en place d'une étude prospective avec groupe contrôle serait nécessaire afin de déterminer la réelle spécificité, sensibilité et VPN du dosage des PSA et le bénéfice du dépistage du CaP dans la population antillaise.

V. Limitations de l'étude

Concernant l'étude, nous avons étudié les biopsies de prostate réalisées uniquement au CHUM, nos résultats de description de la cohorte sont des tendances pour le CaP de Martinique. Il serait nécessaire de colliger les biopsies de prostate réalisées et analysées dans le seul laboratoire privé de Martinique, dans la même période, afin de pouvoir évaluer la réelle incidence du CaP en Martinique et d'établir une description clinico-histologique véritable du CaP en Martinique. Il serait également intéressant de récupérer les données manquantes concernant le taux de PSA, l'examen clinique du TR et le volume prostatique afin de pouvoir être le plus précis possible sur les données analysées.

Les algorithmes de prédictions de l'agressivité du CaP sont définis à partir d'étude dont l'effectif de patients d'origine africaine est réduit. Il s'agit d'une première étude portant sur la description histologique des CaP dans une population d'origine afro-caribéenne, utilisant trois différents systèmes de classification internationaux. Il est nécessaire de créer une étude prospective pour le suivi de ces patients afin de juger de la pertinence de ces systèmes de classification dans une population d'origine africaine. En effet, seule l'étude de la survie sans récurrence et de la mortalité spécifique pourra nous renseigner sur la validité de l'application ces groupes pronostiques communément utilisés pour prédire l'évolution du cancer dans les populations antillaises.

En France, nous sommes limités sur le fait de colliger les origines ethniques par la loi. Si une étude prospective était prévue pour évaluer l'agressivité du CaP, le taux de récurrence après traitement et la mortalité spécifique, il serait intéressant de colliger le phototype des patients afin de pouvoir préjuger des origines ethniques.

CONCLUSION

Le cancer de prostate est un problème de santé publique majeur et particulièrement en Martinique où le taux d'incidence est l'un des plus élevés au monde et où la population vieillit. Le taux de mortalité est plus élevé qu'en France métropolitaine. Nous avons décrit, pour la première fois, les caractéristiques cliniques et histologiques d'une série de 1880 biopsies de prostate analysées au Centre Hospitalier Universitaire de Martinique. Le taux de détection de cancer est élevé et les CaP diagnostiqués sont agressifs avec une majorité de cancer de risque intermédiaire et de haut risque selon la classification de d'Amico. L'intérêt de la densité du PSA pour le dépistage du CaP et le diagnostic des cancers agressifs est soulevé par nos résultats et nécessite une étude complémentaire. Par rapport à une cohorte parisienne, les CaP diagnostiqués au CHUM sont de plus mauvais pronostiques selon trois algorithmes de prédiction d'agressivité. Les infiltrations péri-nerveuses et les extensions extra-prostatiques sont également plus fréquentes. Cette étude a permis la création d'une base de données qui grâce au travail combiné des cliniciens, chirurgiens et anatomo-pathologistes pourrait conduire à un suivi prospectif des patients afin d'étudier les récurrences biologiques et la survie spécifique du CaP pour entériner le caractère agressif du CaP en Martinique, évaluer la valeur prédictive des classifications pronostiques utilisées dans la population martiniquaise et évaluer la prise en charge des patients.

ANNEXES

Annexe 1 : Caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques des 1880 séries de biopsies prostatiques analysées.

Nombre de séries de biopsies n = 1880	Nombre (%)	Moyenne (Ecart type)	Médiane (valeur minimale - valeur maximale)
Age au moment des biopsies (ans)		67,24 (8,33)	67 (42 - 90)
Stade clinique			
cT1	760 (40,43)		
cT2 à cT4	638 (33,93)		
NC	483 (25,64)		
PSA (ng/ml)		164,75 (3629,6)	7,78 (0,05 - 150 000)
<4	120 (7,10)		
≥4	1688 (89,79)		
NC	72 (3,83)		
Volume prostatique (ml) n = 952		49,47 (28,91)	40 (10 - 400)
Nombre total de biopsies		12,25 (2,74)	12 (1 - 32)
Longueur totale des biopsies (mm) n=1879		140,37 (38,22)	140 (8 - 422)
Nombre de cas de CaP	945 (50,27)		
Inflammation (n = 1872)	686 (36,65)		
Atrophie (n = 1872)	779 (41,61)		
PINHG (n =1865)	88 (4,72)		

Annexe 2 : Caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques des CaP de la cohorte du CHUM

Nombre de CaP n = 945	Nombre (%)	Moyenne (Ecart type)	Médiane (valeur minimale - valeur maximale)
Age au moment du diagnostic (ans)		68,49 (8,62)	68 (42 - 90)
40 - 49	9 (0,95)		
50-75	723 (76,5)		
> 75	213 (22,55)		
Stade clinique			
cT1	341 (36,08)		
cT2	308 (32,59)		
cT3	84 (8,89)		
cT4	16 (1,69)		
NC	196 (20,74)		
PSA (ng/ml)		279,27 (5002)	9,26 (0,19 - 150000)
<4	44 (4,65)		
4 ≥ PSA > 10	441 (46,67)		
10 ≥ PSA > 20	213 (22,54)		
20 ≥ PSA > 100	123 (13,02)		
≥100	93 (9,84)		
NC	31 (3,28)		
Volume prostatique (ml) n = 480		43,23 (27,30)	40 (10 -400)
Nombre de biopsies positives		4,92 (3,58)	4 (1 -18)
Longueur total du cancer (mm)		26,57 (31,46)	15 (1 - 186)
Score de Gleason n = 945			
<7	263 (27,83)		
7	419 (44,33)		
>7	260 (27,51)		
NE	3 (0,32)		
Groupe OMS 2016 n=945			
1	263 (27,83)		
2	222 (23,49)		
3	197 (18,48)		
4	134 (14,18)		

5	126 (13,33)
NE	3 (0,32)
Engainements péri-nerveux (n=815)	300 (36,80)
Extension extra-prostatique (n=782)	244 (31,2)
Inflammation	231 (24,44)
Atrophie	253 (26,77)
PINHG (n =912)	63 (6,67)
ERG + (n=463)	123 (26,56)
SA (n=945)	63 (6,66%)
Nombre PR	178 (18,83%)

Annexe 3 Comparaisons des caractéristiques des CaP diagnostiqués au CHUM et à Saint Joseph

	CHUM N = 945 (%)	Saint Joseph N = 500 (%)	p
Age au moment du diagnostic (ans)	68,49 (8,62)	67,48 (8,57)	0,0257
<40	0 (0)	1 (0,2)	
40 – 49	9 (0,95)	6 (1,2)	
50-75	723 (76,5)	395 (79)	
> 75	213 (22,55)	98 (19,6)	
Stade clinique	N = 749	N = 478	
cT1	341 (45,53)	275 (57,53)	
cT2	308 (41,12)	178 (37,24)	< 0,001
cT3	84 (11,21)	23 (4,81)	
cT4	16 (2,14)	2 (0,16)	
PSA (ng/ml)	279,27 (5002)	37,14 (164,39)	0,0171
Médiane PSA (min-max)	9,26 (0,19 - 150000)	8,32 (0,67-1826)	0,0171
<4	44 (4,65)	26 (5,2)	
4 ≥ PSA > 10	441 (46,67)	271 (54,2)	
10 ≥ PSA > 20	213 (22,54)	110 (22)	
20 ≥ PSA > 100	123 (13,02)	65 (13)	0,003
≥100	93 (9,84)	21 (4,2)	
NC	31 (3,28)	7 (1,4)	
Densité du PSA	1,77 (14,49)	0,50 (2,46)	0,18
PSA L/T	15,84 (8,88)	15,34 (1,34)	0,96
Volume prostatique (ml)	43,23 (27,30)	42,77 (23,21)	0,77
Nombre total de biopsies	12,12 (3,1)	11,98 (3,80)	0,0002
Longueur totale des biopsies (mm)	140,37 (38,22)	145,20 (48,02)	<0,001
Nombre de biopsies positives	4,92 (3,58)	4,43 (3,02)	0,11
Longueur total de cancer (mm)	25,82 (30,97)	25,54 (28,61)	0,452
Pourcentage d'envahissement	22,47 (27,13)	20,84 (25,27)	0,4604
Score de Gleason	N = 942	N = 500	

SG<7	263 (27,92)	197 (39,4)	
SG=7	421 (44,69)	178 (35,60)	0,001
SG>7	258 (27,39)	125 (25)	
Engainements péri-nerveux	300 (33,81)	148 (29,66)	0,008
Extension extra-prostatique	244 (31,2)	98 (19,64)	0,001
PINHG	63 (6,67)	35 (7)	0,85
ERG	123 (26,57)	22 (43,14)	0,0127
SA	63 (6,66)	35 (7%)	0,1395

BILBIOGRAPHIE

1. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* **136**, E359–386 (2015).
2. Les cancers en France - Edition 2014 - Ref : ETKFRANCE15 | Institut National Du Cancer. Available at: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2014>. (Accessed: 30th July 2016)
3. De Angelis, R. *et al.* Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* **15**, 23–34 (2014).
4. Jemal, A. *et al.* Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* **61**, 69–90 (2011).
5. Bigler, S. A., Pound, C. R. & Zhou, X. A retrospective study on pathologic features and racial disparities in prostate cancer. *Prostate Cancer* **2011**, 239460 (2011).
6. Ritch, C. R. *et al.* Pathological outcome and biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy in African-American, Afro-Caribbean (Jamaican) and Caucasian-American men: an international comparison. *BJU Int.* **111**, E186–190 (2013).
7. DeSantis, C. E. *et al.* Cancer statistics for African Americans, 2016: Progress and opportunities in reducing racial disparities. *CA Cancer J Clin* (2016). doi:10.3322/caac.21340
8. Hamilton, R. J. *et al.* Race, biochemical disease recurrence, and prostate-specific antigen doubling time after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Cancer* **110**, 2202–2209 (2007).
9. Schreiber, D., Chhabra, A., Rineer, J., Weedon, J. & Schwartz, D. A Population-Based Study of Men With Low-Volume Low-Risk Prostate Cancer: Does African-American Race Predict for More Aggressive Disease? *Clin Genitourin Cancer* **13**, e259–264 (2015).
10. Kang, J. S., Maygarden, S. J., Mohler, J. L. & Pruthi, R. S. Comparison of clinical and pathological features in African-American and Caucasian patients with localized prostate cancer. *BJU Int.* **93**, 1207–1210 (2004).
11. Hoffman, R. M. *et al.* Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J. Natl. Cancer Inst.* **93**, 388–395 (2001).
12. Sanchez-Ortiz, R. F. *et al.* African-American men with nonpalpable prostate cancer exhibit greater tumor volume than matched white men. *Cancer* **107**, 75–82 (2006).
13. Maruthappu, M., Barnes, I., Sayeed, S. & Ali, R. Incidence of prostate and urological cancers in England by ethnic group, 2001-2007: a descriptive study. *BMC Cancer* **15**, 753 (2015).
14. Ravery, V. *et al.* Prostate cancer characteristics in a multiracial community. *Eur. Urol.* **53**, 533–538 (2008).
15. dépistage du cancer Fort de France - AMREC : dépistage du cancer du sein, Martinique, 972, dépistage du cancer du col de l'utérus, dépistage du cancer du colon, prévention cancer. Available at: <http://www.depistage-cancer-martinique.com/>. (Accessed: 30th July 2016)
16. Bulletin de veille sanitaire Antilles-Guyane. n°8-9 - Octobre-Novembre 2013. / Antilles-Guyane / Tous les numéros / Bulletin de veille sanitaire / Publications et outils / Accueil. Available at: <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Antilles-Guyane/Bulletin-de-veille-sanitaire-Antilles-Guyane.-n-8-9-Octobre-Novembre-2013>. (Accessed: 18th July 2016)
17. Dieye, M., Veronique-Baudin, J., Draganescu, C. & Azaloux, H. Cancer incidence in Martinique: a model of epidemiological transition. *Eur. J. Cancer Prev.* **16**, 95–101 (2007).
18. Belpomme, D., Irigaray, P., Ossondo, M., Vacque, D. & Martin, M. Prostate cancer as an environmental disease: an ecological study in the French Caribbean islands, Martinique and Guadeloupe. *Int. J. Oncol.* **34**, 1037–1044 (2009).

19. Hussein, S., Satturwar, S. & Van der Kwast, T. Young-age prostate cancer. *J. Clin. Pathol.* **68**, 511–515 (2015).
20. Leitzmann, M. F. & Rohrmann, S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* **4**, 1–11 (2012).
21. Powell, I. J. Epidemiology and pathophysiology of prostate cancer in African-American men. *J. Urol.* **177**, 444–449 (2007).
22. Rebbeck, T. R. *et al.* Global patterns of prostate cancer incidence, aggressiveness, and mortality in men of african descent. *Prostate Cancer* **2013**, 560857 (2013).
23. Hsing, A. W. *et al.* High prevalence of screen detected prostate cancer in West Africans: implications for racial disparity of prostate cancer. *J. Urol.* **192**, 730–735 (2014).
24. Cuzick, J. *et al.* Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol.* **15**, e484–492 (2014).
25. Goggins, W. B. & Wong, G. Cancer among Asian Indians/Pakistanis living in the United States: low incidence and generally above average survival. *Cancer Causes Control* **20**, 635–643 (2009).
26. Hemminki, K., Ankerst, D. P., Sundquist, J. & Mousavi, S. M. Prostate cancer incidence and survival in immigrants to Sweden. *World J Urol* **31**, 1483–1488 (2013).
27. Center, M. M. *et al.* International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur. Urol.* **61**, 1079–1092 (2012).
28. Whittemore, A. S. *et al.* Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* **87**, 652–661 (1995).
29. Nakai, Y. *et al.* Review by urological pathologists improves the accuracy of Gleason grading by general pathologists. *BMC Urol* **15**, 70 (2015).
30. Nakayama, M. *et al.* Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection. *Am. J. Pathol.* **163**, 923–933 (2003).
31. Golabek, T. *et al.* Obesity and prostate cancer incidence and mortality: a systematic review of prospective cohort studies. *Urol. Int.* **92**, 7–14 (2014).
32. Sonnenberg, G. E., Krakower, G. R. & Kissebah, A. H. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes. Res.* **12**, 180–186 (2004).
33. Zu, K. & Giovannucci, E. Smoking and aggressive prostate cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* **20**, 1799–1810 (2009).
34. Discacciati, A. & Wolk, A. Lifestyle and dietary factors in prostate cancer prevention. *Recent Results Cancer Res.* **202**, 27–37 (2014).
35. Belpomme, D. *et al.* The multitude and diversity of environmental carcinogens. *Environ. Res.* **105**, 414–429 (2007).
36. Ritchie, J. M. *et al.* Organochlorines and risk of prostate cancer. *J. Occup. Environ. Med.* **45**, 692–702 (2003).
37. Alavanja, M. C. R. *et al.* Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am. J. Epidemiol.* **157**, 800–814 (2003).
38. Multigner, L., Kadhel, P., Rouget, F., Blanchet, P. & Cordier, S. Chlordecone exposure and adverse effects in French West Indies populations. *Environ Sci Pollut Res Int* **23**, 3–8 (2016).
39. Dieye, M. *et al.* Geographic variations and temporal trends in prostate cancer in Martinique over a 25-year period. *BMC Res Notes* **7**, 262 (2014).
40. Haute Autorité de Santé - Dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA : intérêt non démontré chez les hommes présentant des facteurs de risque. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1238094/fr/depistage-du-cancer-de-la-prostate-par

dosage-du-psa-interet-non-demontre-chez-les-hommes-presentant-des-facteurs-de-risque.
(Accessed: 20th August 2016)

41. Salomon, L. *et al.* [CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer]. *Prog. Urol.* **23 Suppl 2**, S69–101 (2013).
42. Andriole, G. L. *et al.* Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J. Natl. Cancer Inst.* **104**, 125–132 (2012).
43. Schröder, F. H. *et al.* Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N. Engl. J. Med.* **366**, 981–990 (2012).
44. Popiolek, M. *et al.* Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up. *Eur. Urol.* **63**, 428–435 (2013).
45. Thompson, I. M. *et al.* Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N. Engl. J. Med.* **369**, 603–610 (2013).
46. Bunker, C. H. *et al.* Prostate cancer screening parameters in a high-risk African-Caribbean population. *Urology* **63**, 737–741 (2004).
47. Roobol, M. J. *et al.* A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur. Urol.* **57**, 79–85 (2010).
48. van Vugt, H. A. *et al.* Prediction of prostate cancer in unscreened men: external validation of a risk calculator. *Eur. J. Cancer* **47**, 903–909 (2011).
49. Vickers, A. J., Savage, C., O'Brien, M. F. & Lilja, H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* **27**, 398–403 (2009).
50. Ohi, M., Ito, K., Suzuki, K., Yamamoto, T. & Yamanaka, H. Diagnostic significance of PSA density adjusted by transition zone volume in males with PSA levels between 2 and 4ng/ml. *Eur. Urol.* **45**, 92–96; discussion 96–97 (2004).
51. de la Taille, A. *et al.* Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J. Urol.* **185**, 2119–2125 (2011).
52. Ferro, M. *et al.* Predicting prostate biopsy outcome: prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) are useful biomarkers. *Clin. Chim. Acta* **413**, 1274–1278 (2012).
53. Loeb, S. & Catalona, W. J. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* **6**, 74–77 (2014).
54. Fossati, N. *et al.* Preoperative Prostate-specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Results from a Multicentric European Prospective Study. *Eur. Urol.* **68**, 132–138 (2015).
55. Hori, S., Blanchet, J.-S. & McLoughlin, J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer. *BJU Int.* **112**, 717–728 (2013).
56. Rud, E., Baco, E. & Eggesbø, H. B. MRI and ultrasound-guided prostate biopsy using soft image fusion. *Anticancer Res.* **32**, 3383–3389 (2012).
57. Epstein, J. I., Allsbrook, W. C., Amin, M. B., Egevad, L. L. & ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* **29**, 1228–1242 (2005).
58. Epstein, J. I. *et al.* The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am. J. Surg. Pathol.* **40**, 244–252 (2016).
59. Epstein, J. I. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am. J. Surg. Pathol.* **24**, 477–478 (2000).

60. Zareba, P., Zhang, J., Yilmaz, A. & Trpkov, K. The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus on Gleason grading in contemporary practice. *Histopathology* **55**, 384–391 (2009).
61. Danneman, D., Drevin, L., Robinson, D., Stattin, P. & Egevad, L. Gleason inflation 1998-2011: a registry study of 97,168 men. *BJU Int.* **115**, 248–255 (2015).
62. Salomon, L. *et al.* [Recommendations Onco-Urology 2010: Prostate cancer]. *Prog. Urol.* **20 Suppl 4**, S217–251 (2010).
63. Kunz, G. M. & Epstein, J. I. Should each core with prostate cancer be assigned a separate gleason score? *Hum. Pathol.* **34**, 911–914 (2003).
64. Molinié, V. *et al.* [Value of the antibody cocktail anti p63 + anti p504s for the diagnosis of prostatic cancer]. *Ann Pathol* **24**, 6–16 (2004).
65. Kuijpers, C. C. H. J. *et al.* Improved quality of patient care through routine second review of histopathology specimens prior to multidisciplinary meetings. *J. Clin. Pathol.* (2016). doi:10.1136/jclinpath-2015-203488
66. Cooperberg, M. R., Lubeck, D. P., Meng, M. V., Mehta, S. S. & Carroll, P. R. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J. Clin. Oncol.* **22**, 2141–2149 (2004).
67. Jani, A. B. *et al.* Changing face and different countenances of prostate cancer: racial and geographic differences in prostate-specific antigen (PSA), stage, and grade trends in the PSA era. *Int. J. Cancer* **96**, 363–371 (2001).
68. Ploussard, G. *et al.* The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur. Urol.* **60**, 291–303 (2011).
69. Ukimura, O. *et al.* Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur. Urol.* **63**, 214–230 (2013).
70. Wilt, T. J. *et al.* Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **367**, 203–213 (2012).
71. Makarov, D. V. *et al.* Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* **69**, 1095–1101 (2007).
72. Peyromaure, M. [Pro PSA: a new prostate cancer marker]. *Prog. Urol.* **14**, 8–11 (2004).
73. King, C. R., Presti, J. C., Brooks, J. D., Gill, H. & Spiotto, M. T. Postoperative prostate-specific antigen velocity independently predicts for failure of salvage radiotherapy after prostatectomy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **70**, 1472–1477 (2008).
74. Becker, C., Piironen, T., Pettersson, K., Hugosson, J. & Lilja, H. Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostate-specific antigen in serum from a population of men with prostate-specific antigen levels 3.0 ng/mL or greater. *Urology* **55**, 694–699 (2000).
75. Haese, A. *et al.* Human glandular kallikrein 2 levels in serum for discrimination of pathologically organ-confined from locally-advanced prostate cancer in total PSA-levels below 10 ng/ml. *Prostate* **49**, 101–109 (2001).
76. Gupta, A. *et al.* Predictive value of the differential expression of the urokinase plasminogen activation axis in radical prostatectomy patients. *Eur. Urol.* **55**, 1124–1133 (2009).
77. Svatek, R. S. *et al.* Pre-treatment biomarker levels improve the accuracy of post-prostatectomy nomogram for prediction of biochemical recurrence. *Prostate* **69**, 886–894 (2009).
78. Johnson, L. M., Turkbey, B., Figg, W. D. & Choyke, P. L. Multiparametric MRI in prostate cancer management. *Nat Rev Clin Oncol* **11**, 346–353 (2014).
79. Wang, L. *et al.* Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings

- for prediction of extracapsular extension. *Radiology* **232**, 133–139 (2004).
80. Pierorazio, P. M. *et al.* Preoperative characteristics of high-Gleason disease predictive of favourable pathological and clinical outcomes at radical prostatectomy. *BJU Int.* **110**, 1122–1128 (2012).
 81. Makarov, D. V. *et al.* Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* **69**, 1095–1101 (2007).
 82. D’Elia, C. *et al.* Upgrading and upstaging in prostate cancer: From prostate biopsy to radical prostatectomy. *Mol Clin Oncol* **2**, 1145–1149 (2014).
 83. Powell, I. J., Bock, C. H., Ruterbusch, J. J. & Sakr, W. Evidence supports a faster growth rate and/or earlier transformation to clinically significant prostate cancer in black than in white American men, and influences racial progression and mortality disparity. *J. Urol.* **183**, 1792–1796 (2010).
 84. Magi-Galluzzi, C. *et al.* International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod. Pathol.* **24**, 26–38 (2011).
 85. Quinn, D. I. *et al.* Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* **97**, 1884–1893 (2003).
 86. DeLancey, J. O. *et al.* Evidence of perineural invasion on prostate biopsy specimen and survival after radical prostatectomy. *Urology* **81**, 354–357 (2013).
 87. van der Kwast, T. H. *et al.* Impact of pathology review of stage and margin status of radical prostatectomy specimens (EORTC trial 22911). *Virchows Arch.* **449**, 428–434 (2006).
 88. Danneman, D., Wiklund, F., Wiklund, N. P. & Egevad, L. Prognostic significance of histopathological features of extraprostatic extension of prostate cancer. *Histopathology* **63**, 580–589 (2013).
 89. Mikel Hubanks, J. *et al.* The presence of extracapsular extension is associated with an increased risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy for patients with seminal vesicle invasion and negative lymph nodes. *Urol. Oncol.* **32**, 26.e1–7 (2014).
 90. Jeong, B. C. *et al.* The relationship between the extent of extraprostatic extension and survival following radical prostatectomy. *Eur. Urol.* **67**, 342–346 (2015).
 91. Epstein, J. I. & Herawi, M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J. Urol.* **175**, 820–834 (2006).
 92. Robinson, B. D. & Epstein, J. I. Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. *J. Urol.* **184**, 1328–1333 (2010).
 93. Nonomura, N. *et al.* Infiltration of tumour-associated macrophages in prostate biopsy specimens is predictive of disease progression after hormonal therapy for prostate cancer. *BJU Int.* **107**, 1918–1922 (2011).
 94. Wallace, T. A. *et al.* Tumor immunobiological differences in prostate cancer between African-American and European-American men. *Cancer Res.* **68**, 927–936 (2008).
 95. Lapointe, J. *et al.* Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of prostate tumorigenesis. *Cancer Res.* **67**, 8504–8510 (2007).
 96. Taylor, B. S. *et al.* Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell* **18**, 11–22 (2010).
 97. Eeles, R. A. *et al.* Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat. Genet.* **45**, 385–391, 391e1–2 (2013).
 98. Powell, I. J. *et al.* Genes associated with prostate cancer are differentially expressed in

- African American and European American men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **22**, 891–897 (2013).
99. Cary, K. C. & Cooperberg, M. R. Biomarkers in prostate cancer surveillance and screening: past, present, and future. *Ther Adv Urol* **5**, 318–329 (2013).
 100. Cooperberg, M. R. *et al.* Combined value of validated clinical and genomic risk stratification tools for predicting prostate cancer mortality in a high-risk prostatectomy cohort. *Eur. Urol.* **67**, 326–333 (2015).
 101. Erho, N. *et al.* Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. *PLoS ONE* **8**, e66855 (2013).
 102. Zellweger, T. *et al.* Tumour growth fraction measured by immunohistochemical staining of Ki67 is an independent prognostic factor in preoperative prostate biopsies with small-volume or low-grade prostate cancer. *Int. J. Cancer* **124**, 2116–2123 (2009).
 103. Rubio, J. *et al.* Immunohistochemical expression of Ki-67 antigen, cox-2 and Bax/Bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens. *Eur. Urol.* **48**, 745–751 (2005).
 104. Fisher, G. *et al.* Prognostic value of Ki-67 for prostate cancer death in a conservatively managed cohort. *Br. J. Cancer* **108**, 271–277 (2013).
 105. Kim, H. S. *et al.* Prostate biopsies from black men express higher levels of aggressive disease biomarkers than prostate biopsies from white men. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **14**, 262–265 (2011).
 106. Bertram, J. *et al.* Inhibition of the phosphatidylinositol 3'-kinase pathway promotes autocrine Fas-induced death of phosphatase and tensin homologue-deficient prostate cancer cells. *Cancer Res.* **66**, 4781–4788 (2006).
 107. Tomlins, S. A. *et al.* Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* **310**, 644–648 (2005).
 108. Esgueva, R. *et al.* Prevalence of TMPRSS2-ERG and SLC45A3-ERG gene fusions in a large prostatectomy cohort. *Mod. Pathol.* **23**, 539–546 (2010).
 109. Chau, A. *et al.* Immunohistochemistry for ERG expression as a surrogate for TMPRSS2-ERG fusion detection in prostatic adenocarcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* **35**, 1014–1020 (2011).
 110. Cerveira, N. *et al.* TMPRSS2-ERG gene fusion causing ERG overexpression precedes chromosome copy number changes in prostate carcinomas and paired HGPIN lesions. *Neoplasia* **8**, 826–832 (2006).
 111. Salami, S. S. *et al.* Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol. Oncol.* **31**, 566–571 (2013).
 112. Price, D. K. *et al.* Association of androgen metabolism gene polymorphisms with prostate cancer risk and androgen concentrations: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer* **122**, 2332–2340 (2016).
 113. Ueda, T., Mawji, N. R., Bruchovsky, N. & Sadar, M. D. Ligand-independent activation of the androgen receptor by interleukin-6 and the role of steroid receptor coactivator-1 in prostate cancer cells. *J. Biol. Chem.* **277**, 38087–38094 (2002).
 114. Michalaki, V., Syrigos, K., Charles, P. & Waxman, J. Serum levels of IL-6 and TNF-alpha correlate with clinicopathological features and patient survival in patients with prostate cancer. *Br. J. Cancer* **90**, 2312–2316 (2004).
 115. Shariat, S. F. *et al.* Association of pre- and postoperative plasma levels of transforming growth factor beta(1) and interleukin 6 and its soluble receptor with prostate cancer progression. *Clin. Cancer Res.* **10**, 1992–1999 (2004).
 116. Johnson, M. H. *et al.* SPINK1 Defines a Molecular Subtype of Prostate Cancer in Men with More Rapid Progression in an at Risk, Natural History Radical Prostatectomy Cohort. *J. Urol.* (2016). doi:10.1016/j.juro.2016.05.092

117. Faisal, F. A. *et al.* Racial Variations in Prostate Cancer Molecular Subtypes and Androgen Receptor Signaling Reflect Anatomic Tumor Location. *Eur. Urol.* **70**, 14–17 (2016).
118. Huang, K.-C., Bégin, L. R., Palanisamy, N., Donnelly, B. & Bismar, T. A. SPINK1 expression in relation to PTEN and ERG in matched primary and lymph node metastatic prostate cancer: Implications for biomarker development. *Urol. Oncol.* **34**, 235.e1–235.e10 (2016).
119. Bangsi, D. *et al.* Impact of a genetic variant in CYP3A4 on risk and clinical presentation of prostate cancer among white and African-American men. *Urol. Oncol.* **24**, 21–27 (2006).
120. Bangsi, D. *et al.* Impact of a genetic variant in CYP3A4 on risk and clinical presentation of prostate cancer among white and African-American men. *Urol. Oncol.* **24**, 21–27 (2006).
121. Al Olama, A. A. *et al.* Multiple loci on 8q24 associated with prostate cancer susceptibility. *Nat. Genet.* **41**, 1058–1060 (2009).
122. Hooker, S. *et al.* Replication of prostate cancer risk loci on 8q24, 11q13, 17q12, 19q33, and Xp11 in African Americans. *Prostate* **70**, 270–275 (2010).
123. Okobia, M. N., Zmuda, J. M., Ferrell, R. E., Patrick, A. L. & Bunker, C. H. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry. *Prostate* **71**, 1054–1063 (2011).
124. Cancel-Tassin, G. *et al.* Region 2 of 8q24 is associated with the risk of aggressive prostate cancer in Caribbean men of African descent from Guadeloupe (French West Indies). *Asian J. Androl.* **17**, 117–119 (2015).
125. Cropp, C. D. *et al.* 8q24 risk alleles and prostate cancer in African-Barbadian men. *Prostate* **74**, 1579–1588 (2014).
126. Cheng, I. *et al.* 8q24 and prostate cancer: association with advanced disease and meta-analysis. *Eur. J. Hum. Genet.* **16**, 496–505 (2008).
127. Cancel-Tassin, G. *et al.* Region 2 of 8q24 is associated with the risk of aggressive prostate cancer in Caribbean men of African descent from Guadeloupe (French West Indies). *Asian J. Androl.* **17**, 117–119 (2015).
128. Bul, M. *et al.* Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur. Urol.* **63**, 597–603 (2013).
129. D’Amico, A. V. *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* **280**, 969–974 (1998).
130. Cooperberg, M. R., Hilton, J. F. & Carroll, P. R. The CAPRA-S score: A straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer* **117**, 5039–5046 (2011).
131. NCCN Guidelines for Patients® | Prostate Cancer. Available at: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/prostate/files/assets/basic-html/page-44.html>. (Accessed: 19th July 2016)
132. Boehm, K. *et al.* Identifying the Most Informative Prediction Tool for Cancer-specific Mortality After Radical Prostatectomy: Comparative Analysis of Three Commonly Used Preoperative Prediction Models. *Eur. Urol.* **69**, 1038–1043 (2016).
133. Humphrey, P. A., Moch, H., Cubilla, A. L., Ulbright, T. M. & Reuter, V. E. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur. Urol.* **70**, 106–119 (2016).
134. Epstein, J. I. *et al.* A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur. Urol.* **69**, 428–435 (2016).
135. Ross, H. M. *et al.* Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6

- have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am. J. Surg. Pathol.* **36**, 1346–1352 (2012).
136. Gnanapragasam, V. J. *et al.* Improving Clinical Risk Stratification at Diagnosis in Primary Prostate Cancer: A Prognostic Modelling Study. *PLoS Med.* **13**, e1002063 (2016).
137. Kim, H. S. *et al.* Prostate biopsies from black men express higher levels of aggressive disease biomarkers than prostate biopsies from white men. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **14**, 262–265 (2011).
138. Shavers, V. L. *et al.* Race/ethnicity and the receipt of watchful waiting for the initial management of prostate cancer. *J Gen Intern Med* **19**, 146–155 (2004).
139. Schmid, M. *et al.* Racial Differences in the Surgical Care of Medicare Beneficiaries With Localized Prostate Cancer. *JAMA Oncol* **2**, 85–93 (2016).
140. Mahal, B. A. *et al.* Racial disparities in prostate cancer-specific mortality in men with low-risk prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* **12**, e189–195 (2014).
141. Mahmood, U. *et al.* Current clinical presentation and treatment of localized prostate cancer in the United States. *J. Urol.* **192**, 1650–1656 (2014).
142. Freedland, S. J. *et al.* Clinical characteristics in black and white men with prostate cancer in an equal access medical center. *Urology* **55**, 387–390 (2000).
143. Carver, B. S. *et al.* Race is not a predictor of prostate cancer detection on repeat prostate biopsy. *J. Urol.* **172**, 1853–1855 (2004).
144. Swords, K., Wallen, E. M. & Pruthi, R. S. The impact of race on prostate cancer detection and choice of treatment in men undergoing a contemporary extended biopsy approach. *Urol. Oncol.* **28**, 280–284 (2010).
145. Kvåle, R. *et al.* Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. *BJU Int.* **103**, 1647–1654 (2009).
146. Janbaziroudsari, H., Mirzaei, A. & Maleki, N. Association of serum prostate-specific antigen levels with the results of the prostate needle biopsy. *Bull Cancer* (2016). doi:10.1016/j.bulcan.2016.05.006
147. Hosein, I., Sukhraj, R., Goetz, L., Rambarran, N. & Persaud, S. A Clinicopathological Profile of Prostate Cancer in Trinidad and Tobago. *Adv Urol* **2016**, 2075021 (2016).
148. Ben-Shlomo, Y. *et al.* The risk of prostate cancer amongst black men in the United Kingdom: the PROCESS cohort study. *Eur. Urol.* **53**, 99–105 (2008).
149. Chinegwundoh, F. *et al.* Risk and presenting features of prostate cancer amongst African-Caribbean, South Asian and European men in North-east London. *BJU Int.* **98**, 1216–1220 (2006).
150. Glover, F. E. *et al.* The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. *J. Urol.* **159**, 1984–1986; discussion 1986–1987 (1998).
151. Bunker, C. H. *et al.* Prostate cancer screening parameters in a high-risk African-Caribbean population. *Urology* **63**, 737–741 (2004).
152. Shirley, S. E., Escoffery, C. T., Sargeant, L. A. & Tulloch, T. Clinicopathological features of prostate cancer in Jamaican men. *BJU Int.* **89**, 390–395 (2002).
153. Rebbeck, T. R. *et al.* Global patterns of prostate cancer incidence, aggressiveness, and mortality in men of african descent. *Prostate Cancer* **2013**, 560857 (2013).
154. Ankerst, D. P. *et al.* Evaluating the PCPT risk calculator in ten international biopsy cohorts: results from the Prostate Biopsy Collaborative Group. *World J Urol* **30**, 181–187 (2012).
155. Saidi, S. *et al.* Does prostate specific antigen density correlates with aggressiveness of the prostate cancer? *Hippokratia* **13**, 232–236 (2009).
156. Roddam, A. W. *et al.* Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* **48**, 386–399; discussion 398–399 (2005).
157. Hoffman, R. M. *et al.* Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer:

- the Prostate Cancer Outcomes Study. *J. Natl. Cancer Inst.* **93**, 388–395 (2001).
158. Melia, J. *et al.* A UK-based investigation of inter- and intra-observer reproducibility of Gleason grading of prostatic biopsies. *Histopathology* **48**, 644–654 (2006).
159. Mian, B. M. *et al.* Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology* **67**, 379–383 (2006).
160. Epstein, J. I., Feng, Z., Trock, B. J. & Pierorazio, P. M. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur. Urol.* **61**, 1019–1024 (2012).
161. Huang, J. *et al.* Percentage of positive biopsy cores: a better risk stratification model for prostate cancer? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **83**, 1141–1148 (2012).
162. Sanchez-Ortiz, R. F. *et al.* African-American men with nonpalpable prostate cancer exhibit greater tumor volume than matched white men. *Cancer* **107**, 75–82 (2006).
163. Schreiber, D., Chhabra, A., Rineer, J., Weedon, J. & Schwartz, D. A Population-Based Study of Men With Low-Volume Low-Risk Prostate Cancer: Does African-American Race Predict for More Aggressive Disease? *Clin Genitourin Cancer* **13**, e259–264 (2015).
164. Loeb, S., Epstein, J. I., Humphreys, E. B. & Walsh, P. C. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJU Int.* **105**, 1510–1513 (2010).
165. DeLancey, J. O. *et al.* Evidence of perineural invasion on prostate biopsy specimen and survival after radical prostatectomy. *Urology* **81**, 354–357 (2013).
166. Sakr, W. A., Grignon, D. J. & Haas, G. P. Pathology of premalignant lesions and carcinoma of the prostate in African-American men. *Semin. Urol. Oncol.* **16**, 214–220 (1998).
167. Cooperberg, M. R., Broering, J. M. & Carroll, P. R. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* **28**, 1117–1123 (2010).
168. Tosoian, J. J. *et al.* Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J. Clin. Oncol.* **29**, 2185–2190 (2011).
169. Loiselle, A. *et al.* [The significance of PSA density as predictive factor in Afro-Caribbean patients eligible for active surveillance by the French protocol criteria]. *Prog. Urol.* **24**, 327–333 (2014).
170. Sundi, D. *et al.* African American men with very low-risk prostate cancer exhibit adverse oncologic outcomes after radical prostatectomy: should active surveillance still be an option for them? *J. Clin. Oncol.* **31**, 2991–2997 (2013).
171. Amin, M. B. *et al.* The critical role of the pathologist in determining eligibility for active surveillance as a management option in patients with prostate cancer: consensus statement with recommendations supported by the College of American Pathologists, International Society of Urological Pathology, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, the New Zealand Society of Pathologists, and the Prostate Cancer Foundation. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **138**, 1387–1405 (2014).
172. Silberstein, J. L. *et al.* Active surveillance of prostate cancer in African American men. *Urology* **84**, 1255–1261 (2014).
173. Urofrance: Article. Available at: <http://urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/surveillance-active-du-cancer-de-prostate-en-population-afrocaribeenne.html>. (Accessed: 31st July 2016)
174. Smith, R. A., Mettlin, C. J., Davis, K. J. & Eyre, H. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* **50**, 34–49 (2000).
175. Shenoy, D., Packianathan, S., Chen, A. M. & Vijayakumar, S. Do African-American men need separate prostate cancer screening guidelines? *BMC Urol* **16**, 19 (2016).
176. Mottet, N. mottet eau guidelines - Recherche Google. Available at: https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf. (Accessed: 26th July 2016)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

**UNIVERSITE DES ANTILLES
FACULTÉ DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

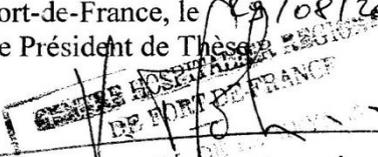
Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Spécialité Médecine Générale - Médecine Spécialisée)

Présentée par : M^{me}... Juliet TANTOT.....
Né(e) le 12/08/1986.....à Guadeloupe.....
Département... 69..... Pays... France.....

Et
Intitulée... Analyse d'une série de 180 cas pratiques
réalisés au Centre de Diagnostic de l'Antiquité de
mars 2013 à mai 2016.....
.....

Jury proposé

Président : ~~Mme~~ ou M le Professeur... Nicolas NOLINÉ.....
Juges : Mme ou M le Professeur... Jean ROUDIE.....
Mme ou M le Professeur... Raymond CESAIRE.....
Mme ou M le Professeur.....
Mme ou M le Professeur.....

<p>Vu Fort-de-France, le <u>19/08/2016</u>. Le Président de Thèses </p> <p>Professeur <u>V. NOLINÉ</u></p>	<p>Pour accord Fort-de-France, le Le Doyen de la Faculté de Médecine</p> <p>Professeur <u>Raymond CESAIRE</u></p>
<p align="center">AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THESE</p> <p align="center">Pointe-À-Pitre, le</p> <p align="center">La Présidente de l'Université des Antilles</p> <p align="center">Mme Corinne MENCE-CASTER</p>	

TANTOT JULIET

SUJET DE LA THESE : ANALYSE D'UNE SERIE DE 1880 BIOPSIES PROSTATIQUES REALISEES AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE MARTINIQUE DE MARS 2013 A MAI 2016.

THESE : MEDECINE - UNIVERSITE DES ANTILLES

Qualification : Médecine Spécialisée

ANNEE : 2016

NUMERO D'IDENTIFICATION :2016ANTI0081

MOTS CLEFS : cancer, prostate, biopsies, Martinique, caractéristiques, clinico-histologiques, agressivité

Introduction : Le cancer de prostate, problème de santé majeur en Martinique, est une maladie d'évolution hétérogène nécessitant d'être mieux décrite pour améliorer la prise en charge thérapeutique et la survie spécifique.

Objectif : Décrire une série de 1880 biopsies prostatiques réalisées au CHUM.

Matériel et méthodes : Étude rétrospective décrivant les caractéristiques cliniques et histologiques des biopsies prostatiques réalisées au CHUM entre mars 2013 et mai 2016. Des critères d'agressivité ont été recherché et les CaP ont été comparé à 500 CaP parisiens à l'aide de 3 algorithmes prédictifs.

Résultats : Neuf cent quarante cinq cancers ont été diagnostiqués. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans et le taux moyen de PSA de 279,27ng/ml. Le SG et la longueur totale de cancer sont plus élevées quand la dPSA est supérieure à 0,15. Selon la classification de d'Amico, 17,54% des cancers du CHUM était de bas risque vs 31,43% à Saint Joseph ; 43,31% de risque intermédiaire vs 36,73% et 39,14% de haut risque vs 31,84%, $p < 0,001$. Le stade clinique au moment du diagnostic est plus avancé au CHUM et le score de Gleason est plus souvent élevé. Les infiltrations péri nerveuses et les extensions extra-prostatiques sont plus fréquentes au CHUM.

Discussion : Cette première étude descriptive d'une série de biopsies prostatiques en Martinique montre que les cancers diagnostiqués au CHUM présentent plus de facteurs d'agressivité que ceux de la cohorte parisienne. Ces résultats entérinent le caractère agressif du CaP chez les hommes d'origine afro-caribéenne et posent des questions sur la pertinence des modalités de dépistage du CaP dans la population antillaise.

JURY : Président : M le Professeur MOLINIE
Juges : M le Professeur CESAIRE
: M le Professeur ROUDIE
Directeur : Mme le Docteur ALINE-FARDIN