



HAL
open science

Étude française sur le dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque : résultats finaux

Pierre Callerot

► **To cite this version:**

Pierre Callerot. Étude française sur le dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque : résultats finaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01733871

HAL Id: dumas-01733871

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01733871>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE BREST

BRETAGNE OCCIDENTALE

Faculté de Médecine

Année 2016

N°

THÈSE DE DOCTORAT en MÉDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Pierre CALLEROT

né le 17 mars 1986 à LAVAL

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2016

<p>ÉTUDE FRANÇAISE SUR LE DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE DANS LES FAMILLES À RISQUE. RÉSULTATS FINAUX</p>
--

Président : Monsieur le Professeur FOURNIER

Membres du jury : Monsieur le Professeur VALERI

Monsieur le Professeur LE MARECHAL

Madame le Docteur MOINEAU

UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTÉ DE MÉDECINE ET
DES SCIENCES DE LA SANTÉ BREST

DOYENS HONORAIRES:

Professeur H. H. FLOCH
Professeur G. LE MENN (†)
Professeur B. SENECAIL
Professeur J. M. BOLES
Professeur Y. BIZAIS (†)
Professeur M. DE BRAEKELEER
Professeur C. BERTHOU

DOYEN

PROFESSEURS ÉMÉRITES

CENAC Arnaud	Médecine Interne
LEHN Pierre	Biologie Cellulaire
YOUINOU Pierre	Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS EN SURNOMBRE

COLLET Michel	Gynécologie-Obstétrique
MOTTIER Dominique	Thérapeutique
RICHE Christian	Pharmacologie fondamentale
SENECAIL Bernard	Anatomie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

BOLES Jean-Michel	Réanimation Médicale
COCHENER-LAMARD Béatrice	Ophtalmologie
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine & Santé au Travail
FEREC Claude	Génétique
JOUQUAN Jean	Médecine Interne
LEFEVRE Christian	Anatomie
OZIER Yves	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroenterologie-Hépatologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1^{ÈRE} CLASSE

BAIL Jean-Pierre	Chirurgie Digestive
BERTHOU Christian	Hématologie – Transfusion
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BRESSOLLETTE Luc	Médecine Vasculaire
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DE BRAEKELEER Marc	Génétique
DELARUE Jacques	Nutrition
DUBRANA Frédéric	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
FENOLL Bertrand	Chirurgie Infantile
FOURNIER Georges	Urologie
GILARD Martine	Cardiologie
GOUNY Pierre	Chirurgie Vasculaire
HU Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice & esthétique ; brûlologie
KERLAN Véronique	Endocrinologie, Diabète & maladies métaboliques
LACUT Karine	Thérapeutique
LEROYER Christophe	Pneumologie

LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
LOZAC'H Patrick	Chirurgie Digestive
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MARIANOWSKI Rémi	Oto. Rhino. Laryngologie
MISERY Laurent	Dermatologie - Vénérologie
NONENT Michel	Radiologie & Imagerie médicale
PAYAN Christopher	Bactériologie – Virologie; Hygiène
REMY-NERIS Olivier	Médecine Physique et Réadaptation
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et Médecine Nucléaire
SARAUX Alain	Rhumatologie
SIZUN Jacques	Pédiatrie
TILLY - GENTRIC Armelle	Gériatrie & biologie du vieillissement
TIMSIT Serge	Neurologie
VALERI Antoine	Urologie
WALTER Michel	Psychiatrie d'Adultes

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2^{ÈME}
CLASSE**

ANSART Séverine	Maladies infectieuses, maladies tropicales
AUBRON Cécile	Réanimation ; médecine d'urgence
BEN SALEM Douraid	Radiologie & Imagerie médicale
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
BEZON Eric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOTBOL Michel	Psychiatrie Infantile
CARRE Jean-Luc	Biochimie et Biologie moléculaire
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DAM HIEU Phong	Neurochirurgie
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HUET Olivier	Anesthésiologie - Réanimation Chirurgicale / Médecine d'urgences

LIPPERT Éric	Hématologie ; transfusion : option hématologie
LE GAL Grégoire	Médecine interne
LE MARECHAL Cédric	Génétique
L'HER Erwan	Réanimation Médicale
MONTIER Tristan	Biologie Cellulaire
NEVEZ Gilles	Parasitologie et Mycologie
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie - Hépatologie
PRADIER Olivier	Cancérologie - Radiothérapie
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
SEIZEUR Romuald	Anatomie-Neurochirurgie
STINDEL Éric	Biostatistiques, Informatique Médicale & Technologies de communication

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - PRATICIEN LIBÉRAL

LE RESTE Jean-Yves	Médecine Générale
---------------------------	-------------------

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS ASSOCIÉS À MI-TEMPS

BARRAINE Pierre	Médecine Générale
LE FLOC'H Bernard	Médecine Générale

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS – LRU

BORDRON Anne	Biochimie et Biologie moléculaire
---------------------	-----------------------------------

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS
HOSPITALIERS DE HORS CLASSE**

LE MEVEL Jean-Claude Physiologie

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS
HOSPITALIERS DE 1ÈRE CLASSE**

ABGRAL Ronan	Biophysique et Médecine nucléaire
DELLUC Aurélien	Médecine interne
DE VRIES Philine	Chirurgie infantile
DOUET-GUILBERT Nathalie	Génétique
HERY-ARNAUD Geneviève	Bactériologie – Virologie ; Hygiène
HILLION Sophie	Immunologie
JAMIN Christophe	Immunologie
LE BERRE Rozenn	Maladies infectieuses-Maladies tropicales
LE GAC Gérald	Génétique
LE ROUX Pierre-Yves	Biophysique et Médecine nucléaire
LODDE Brice	Médecine et santé au travail
MIALON Philippe	Physiologie
MOREL Frédéric	Médecine & biologie du développement & de la reproduction
PERSON Hervé	Anatomie
PLEE-GAUTIER Emmanuelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
QUERELLOU Solène	Biophysique et Médecine nucléaire
VALLET Sophie	Bactériologie – Virologie ; Hygiène

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS
HOSPITALIERS DE 2ÈME CLASSE**

BROCHARD Sylvain	Médecine Physique et Réadaptation
CORNEC Divi	Rhumatologie
LE GAL Solène	Parasitologie et Mycologie
PERRIN Aurore	Biologie et médecine du développement & de la reproduction
TALAGAS Matthieu	Cytologie et histologie

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS
HOSPITALIERS STAGIAIRES**

LE VEN Florent	Cardiologie
-----------------------	-------------

MAITRE DE CONFÉRENCES - CHAIRE INSERM

MIGNEN Olivier	Physiologie
-----------------------	-------------

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉ À MI-TEMPS

BARAIS Marie	Médecine Générale
CHIRON Benoît	Médecine Générale
NABBE Patrice	Médecine Générale

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

BERNARD Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
FAYAD Hadi	Génie informatique, automatique et traitement du signal
HAXAIRE Claudie	Sociologie - Démographie
KARCHER Brigitte	Psychologie clinique

LANCIEN Frédéric

Physiologie

LE CORRE Rozenn

Biologie cellulaire

MORIN Vincent

Électronique et Informatique

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A TEMPS
COMPLET**

MERCADIE Lolita

Rhumatologie

AGRÉGÉS / CERTIFIÉS DU SECOND DEGRÉ

MONOT Alain

Français

RIOU Morgan

Anglais

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels 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 leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des 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 les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront 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. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui 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.

LISTE DES ABREVIATIONS

AFU :	Association Française d'Urologie
BP :	Biopsies de la Prostate
CaP :	Cancer de la prostate
CeRePP :	Centre de Recherche sur les Pathologies Prostatiques
EAU :	European Association of Urology
ERSPC :	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
HBP:	Hypertrophie Bénigne de la Prostate
IC :	Intervalle de confiance
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OR :	Odds Ratio
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal And Ovarian Cancer Screening
PROGENE:	PROjet français d'analyse GENEtique du cancer de prostate familial
PSA :	Prostate Specific Antigen
RR :	Risque relatif
SurACaP	Surveillance Active du Cancer de Prostate
TR :	Toucher Rectal
TSM :	Taux Standardisé à la population Mondiale
VPP :	Valeur Prédictive Positive

TABLE DES MATIÈRES

I. OBJECTIFS	15
II. INTRODUCTION	15
III. ÉTAT DE L'ART	16
A. ÉPIDÉMIOLOGIE	16
1. TENDANCE MONDIALE.....	16
2. INCIDENCE EN FRANCE	17
3. LA MORTALITÉ EN FRANCE	17
B. FACTEURS DE RISQUES	19
1. ÂGE	19
2. ORIGINE ETHNIQUE.....	19
3. ANTÉCÉDENT FAMILIAL DE CAP	19
4. FACTEURS GÉNÉTIQUES ⁽¹¹⁾	20
5. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	20
C. ASPECT CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES	21
1. GÉNÉRALITÉS	21
2. CLASSIFICATION CLINIQUE.....	23
a. Stade TNM (Annexe 2,).....	23
b. Classification de d'Amico.....	23
c. Formes latentes.....	23
d. Formes agressives	25
e. Extension locale du CaP.....	25
3. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	25
a. Différents traitements curatifs	25
1) Prostatectomie radicale.....	25
2) Radiothérapie externe	26
3) Curiethérapie	26
4) Autres thérapies	26
b. Tumeurs cliniquement localisées	26
1) Tumeurs à bas risque.....	26
2) Tumeurs à risque intermédiaire	27
3) Tumeurs à haut risque.....	28
c. Tumeurs à haut risque, localement avancées	28

4.	FORMES FAMILIALES DE CAP	28
a.	Définitions des familles à risque génétique.....	28
b.	Aspects cliniques	29
D.	DÉPISTAGE DU CAP	30
1.	DIFFÉRENTS TYPES DE DÉPISTAGES	31
a.	Dépistage organisé	31
1)	Le cancer colorectal	31
2)	Le cancer du col de l'utérus	31
3)	Le cancer du sein	31
b.	Dépistage individuel	31
2.	DÉPISTAGE DU CAP DANS LA POPULATION GÉNÉRALE	32
a.	Résultats des principales études dans le dépistage de masse	32
1)	PLCO (Prostate, Lung, Colorectal And Ovarian Cancer Screening)	32
2)	ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)	33
3)	Recommandations des sociétés savantes	33
4)	Recommandations des organismes de santé publique	35
3.	DÉPISTAGE DU CAP DANS LES FAMILLES À RISQUE	35
a.	Dépistage génétique.....	35
b.	Résultats des principales études dans le dépistage des populations à risque familial de CaP.....	35
c.	Modalités pratiques	39
IV.	MATÉRIEL ET MÉTHODE	41
A.	POPULATION.....	41
1.	POPULATION SOURCE.....	41
2.	POPULATION DÉPISTÉE	41
B.	MÉTHODE	42
1.	DOSAGE DU PSA.....	42
2.	BIOPSIES DE PROSTATE	42
3.	ANALYSES STATISTIQUES	42
V.	RÉSULTATS.....	43
A.	POPULATION.....	43
B.	TAUX DE DÉTECTION DE CAP	44
1.	GROUPE 40-49 ANS.....	45
2.	GROUPE 50-75 ANS.....	47
3.	VPP DU TAUX DE PSA POUR LE DIAGNOSTIC DE CAP	49
C.	CARACTÉRISTIQUES DES CANCERS DIAGNOSTIQUÉS	50
1.	GROUPE 40-49 ANS.....	51

2.	GROUPE 50-75 ANS.....	53
D.	STRATÉGIE DE DÉPISTAGE : RISQUE DE CAP EN FONCTION DU PSA INITIAL.....	55
1.	GROUPE 40-49 ANS.....	55
2.	GROUPE 50-75 ANS.....	57
VI.	DISCUSSION	59
A.	MÉTHODE	59
B.	INCIDENCE DU CAP.....	60
1.	TAUX DE DÉTECTION DU CAP.....	60
2.	INCIDENCE DU CAP SELON LE STATUT FAMILIAL ET L'ÂGE DE SURVENUE DU CAP DANS LA FAMILLE	60
a.	Diagnostic précoce de CaP dans la famille	60
b.	Nombre d'apparentés atteints dans la famille	61
c.	Valeurs prédictives positives	63
C.	CARACTÉRISTIQUES DES CANCERS DIAGNOSTIQUÉS	63
D.	STRATÉGIES DE DÉPISTAGE : INTÉRÊT DU DOSAGE ANNUEL DU PSA.....	65
1.	POPULATION ÂGÉE DE MOINS DE 50 ANS	65
2.	POPULATION ÂGÉE DE PLUS DE 50 ANS	66
VII.	CONCLUSION.....	67
VIII.	ILLUSTRATIONS	68
IX.	BIBLIOGRAPHIE	70
X.	ANNEXES	79

I. OBJECTIFS

- 1- Évaluer les taux de détection cumulés à 8 ans de cancers de la prostate (CaP) selon la classe d'âge 40-49 ans ou 50-75 ans chez les apparentés au premier degré de patients atteints de CaP. Evaluer au sein de chaque classe le risque de CaP selon le nombre d'apparentés atteints, et l'âge de survenue de CaP dans la famille.**

- 2- Analyser les caractéristiques cliniques des CaP dépistés.**

- 3- Évaluer le risque de CaP cumulé à 8 ans en fonction du PSA initial.**

II. INTRODUCTION

D'après l'OMS, le CaP est le deuxième cancer le plus fréquent dans le monde mais le cinquième le plus mortel. En effet, l'évolution de la maladie est longue, et l'âge moyen du diagnostic est 70 ans, les patients atteints de CaP meurent plus souvent d'une autre cause que de l'évolution du cancer. Le ratio mortalité sur incidence est plus faible que pour d'autres cancers, ce qui s'explique d'une part par l'efficacité des traitements curatifs, l'évolution longue de la maladie, mais également par une proportion non négligeable de « tumeurs latentes » (insignifiantes ou indolentes). Ce constat soulève le problème du dépistage organisé dans la population générale. En effet, depuis l'avènement du dosage du PSA dans les années 1980, l'incidence du CaP a fortement augmentée. Le concept de tumeur « latente », autrement dit « tumeur dont l'évolution naturelle n'est pas mortelle », est apparu dans les années 1990. Les sociétés savantes et les organismes de santé publique se sont donc interrogés sur la pertinence de diagnostiquer un cancer qui dans certains cas ne mettrait pas en danger la vie du patient à court ou moyen terme, et de le traiter, en raison de la morbidité qui s'y associe (effets secondaires des traitements), et du coût pour la société. Deux grandes études randomisées ont évalué le dépistage systématique du CaP dans la population générale, l'une européenne (ERSPC) (1) et l'autre américaine (PLCO) (2), dont les résultats sont parus en 2009 dans le *New England Journal of Medicine*. Seul l'essai ERSPC montrait un gain significatif de 20% de survie dans le bras dépisté, mais au prix d'un nombre important de CaP latents identifiés. L'essai PLCO n'a pas montré quant à lui de bénéfice en matière de mortalité mais il présentait différents biais méthodologiques. À la

lumière de ces résultats, les autorités de santé publique européennes et américaines se sont opposées au principe du dépistage de masse du CaP, au profit d'un dépistage « individuel » par le médecin, afin de pouvoir donner différentes informations au patient sur les résultats du dépistage et les traitements en cas de CaP. Les sociétés savantes ont donc publié, à partir d'une littérature assez étendue, des recommandations sur le dépistage, qui varient selon la nature des examens (PSA +/-TR), du rythme de dépistage et de la population ciblée. Ce dernier point paraît primordial puisque l'on sait que le CaP est plus fréquent chez les noirs, chez les patients plus âgés, et chez les sujets qui présentent un antécédent familial ou génétique de CaP. L'antécédent familial de CaP peut être défini soit par le nombre de patients atteints dans la famille et leur lien de parenté (1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} degré...), soit par l'âge de survenue du CaP chez ces apparentés, qui, s'il est précoce, représente un facteur de risque plus important car évoquant une forme héréditaire. Peu d'études s'intéressent spécifiquement au dépistage dans ces familles à risque en fonction de ces deux critères. L'étude PROGENE, initiée en 1994 et promue par le CeRePP (Centre de Recherche pour les Pathologies Prostatiques), a recruté une cohorte de patients présentant un facteur de risque familial confirmé de CaP, et mis en place l'« étude Française sur le dépistage du CaP dans les familles à risque ». Le dépistage annuel par dosage du PSA était évalué dans cette population. Les premiers résultats, à l'issue du premier tour de dépistage, ont été publiés en 2002 par Valeri *et al.*(3). L'âge de diagnostic précoce de CaP dans la famille (<65 ans) était alors significativement corrélé au risque de développer un CaP chez les apparentés. Nous présentons ici les résultats de cette étude à l'issue de 8 ans de dépistage.

III. ÉTAT DE L'ART

A. ÉPIDÉMIOLOGIE

1. TENDANCE MONDIALE

L'OMS estime que le CaP est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme, avec 1,1 millions de cas en 2012. Environ 70% des CaP sont distribués dans les régions développées en raison de l'utilisation répandue du dosage du taux PSA et de la réalisation de biopsies de

prostate. Les taux standardisés à la population mondiale (TSM¹) les plus élevés sont constatés en Australie et en Amérique du nord (TSM = 11,6 et 97,2 respectivement). L'incidence est par ailleurs élevée dans les Caraïbes, l'Afrique du sud et l'Amérique du sud (TSM = 79,8 ; 61,8 et 60,1 respectivement), mais reste faible en Asie. (TSM=4,5-10,5) (4) (Annexe 1, page 79).

Avec 307000 décès dans le monde en 2012, le CaP est la 5^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme et concerne 6,6% des décès toutes causes confondues. Les taux de décès sont plus importants dans les populations noires et plus faible dans les populations asiatiques (TSM = 19-29 et 2,9 respectivement).

2. INCIDENCE EN FRANCE

En France le CaP est le cancer le plus fréquent, tous sexe confondus, avec 5 6841 nouveaux cas en 2012, dépassant le cancer du sein (48 763), du côlon (40 825) et du poumon (40 043). Le TSM est évalué à 98 en 2012 (4).

L'évolution de l'incidence est difficile à prévoir. Une forte augmentation est apparue entre 1980 et 2005 (+ 6,6%) (Figure 1), notamment due à l'amélioration des techniques de biopsie échoguidées et l'avènement du dosage du PSA. On a observé une chute de TSM de près de 4% jusqu'en 2011 suite aux recommandations des sociétés savantes qui responsabilisent davantage le médecin et le patient quant au dépistage du CaP (5).

Le taux de CaP progresse à partir de 50 ans pour atteindre un pic d'incidence autour de 70 ans (Figure 2).

3. LA MORTALITÉ EN FRANCE

Avec 8 893 décès en 2011, les décès par CaP se placent en 4^{ème} position des décès par cancer en France, après les cancers du sein, du poumon et du colon-rectum. On observe une baisse constante de la mortalité depuis la fin des années 1990 (Figure 1) où les TSM sont passés de 18 à 10,5 en 2011 (6).

Cette baisse est attribuée à l'amélioration des traitements, notamment les différentes hormonothérapies qui améliorent la survie à une phase avancée de la maladie, ainsi qu'au

¹ TSM : Taux standardisé à la population mondiale exprimé par n / 100 000 habitants.

dépistage par dosage du PSA qui a permis de diagnostiquer des formes plus précoces et plus souvent curables, posant parfois le problème de sur-diagnostic (formes latentes) de CaP (7).

Figure 1. Tendence chronologique de l'incidence et de la mortalité du CaP pour la France depuis 1980 jusqu'à 2011 (6).

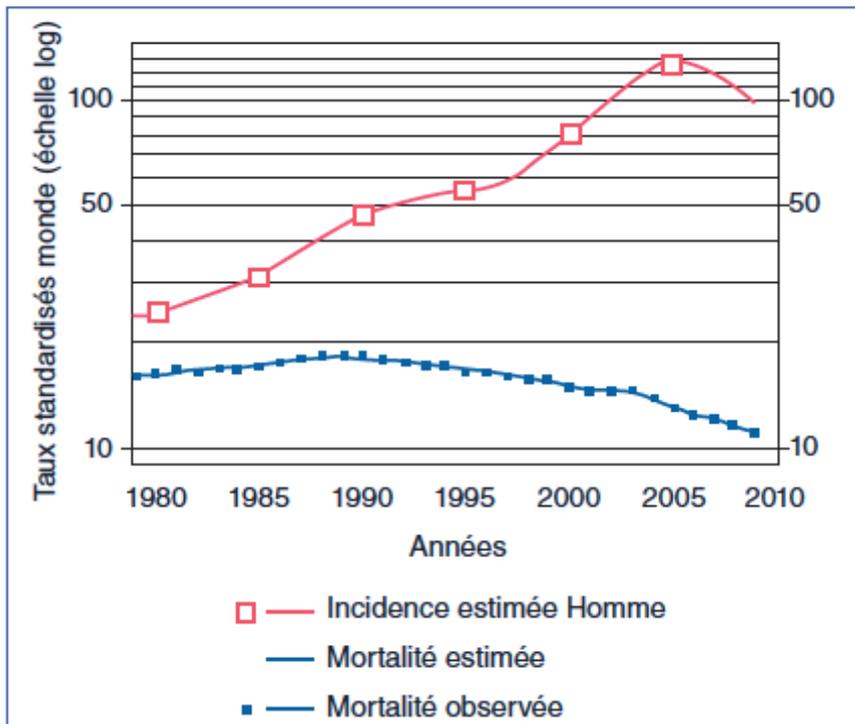
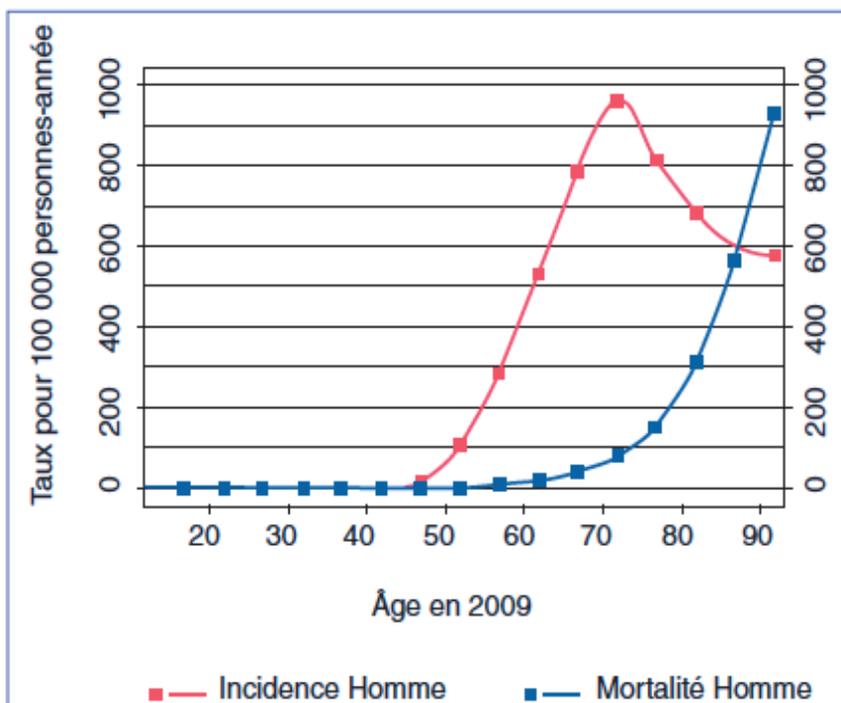


Figure 2. Incidence et mortalité du CaP par âge en 2009 (6).



B. FACTEURS DE RISQUES

Les seuls facteurs de risque identifiés sont l'âge, une origine ethnique d'Afrique subsaharienne et l'existence d'un antécédent familial de CaP. La cause du CaP reste inconnue, mais comme beaucoup d'autres cancers, une succession d'altérations génétiques spécifiques, acquises ou héréditaires est incriminée dans la carcinogenèse (8).

1. ÂGE

L'incidence et la mortalité sont très faibles avant 50 ans. En revanche, 95% des CaP sont diagnostiqués entre 57 et 88 ans, et l'âge moyen d'apparition est 73 ans. En 2009, en France, 339 CaP ont été diagnostiqués chez des hommes de moins de 50 ans, 12 en sont décédés (6). Par ailleurs, les études autopsiques montrent qu'un tiers des patients de plus de 50 ans avaient des lésions d'adénocarcinome prostatique, 46% après 70 ans (9).

2. ORIGINE ETHNIQUE

Il existe une incidence plus élevée de CaP dans les ethnies originaires de l'Afrique subsaharienne avec une proportion plus élevée de cancers agressifs et de décès. Ainsi à 75 ans le risque cumulé de CaP est de 25% (10). Dans la population antillaise, dont 90% de la population noire est originaire d'Afrique subsaharienne, l'incidence et le taux de mortalité sont deux fois plus élevés qu'en métropole (11). À l'inverse, l'origine asiatique confère une protection vis à vis du CaP et d'autres cancers (12). Cette diversité de répartition est d'origine polygénique, en effet plusieurs études ont mis en évidence de nouveaux loci, conférant des susceptibilités génétiques au CaP différentes selon les origines ethniques : européennes, africaines, asiatiques et latinos (13).

3. ANTÉCÉDENT FAMILIAL DE CAP

Le nombre d'apparentés atteints de CaP, ainsi que son âge de survenue précoce (< 65ans) sont associés à une augmentation du risque de CaP dans la famille (14). On distingue alors les trois situations définies par Carter *et al.* en 1993 (15):

-La forme héréditaire typique : au moins 3 cas de CaP chez des parents du premier ou du deuxième degré, côté paternel ou maternel, ou encore 2 cas précoces avant 55 ans. Le risque

est multiplié par 10 ou 20 par rapport à la population générale. Cela concerne 5 % des cancers et doit faire suspecter et rechercher une mutation génétique.

-La forme familiale, non héréditaire, concerne les familles avec 2 cas, quel que soit l'âge au moment du diagnostic. Le risque est multiplié par 5 par rapport à la population générale. Cela concerne 10 à 20% des cancers.

-La forme sporadique se définit par un seul parent atteint, qui concerne 70 à 80% des cancers.

La précocité de l'âge au diagnostic de CaP dans la famille est un facteur de risque indépendant de développer un CaP. En effet, comme pour d'autres cancers héréditaires (sein, colon) les formes héréditaires de CaP surviennent 5 à 10 ans plus tôt que dans la population générale du fait de la présence d'une mutation prédisposante dès la naissance. Ainsi Johns et Houlston, dans une méta-analyse de 2003 (16), sur 4 études (17–20) évaluaient un risque relatif (RR) de CaP égal à 4,3 pour un âge au diagnostic chez le parent avant 65 ans, alors qu'il était de 2,4 pour un âge ≥ 65 ans.

Dans cette même méta-analyse, sur 4 études encore (18,20–22) le risque de CaP était de 4,6 fois supérieur lorsque plus d'un parent était atteint de CaP, et de 2,5 lorsqu'un seul parent était atteint.

4. FACTEURS GÉNÉTIQUES ⁽¹¹⁾

Plusieurs gènes avec différents modes de transmission sont impliqués dans les formes héréditaires. Les gènes concernés spécifiquement par des mutations liées au CaP sont *BRCA2* et *HOXB13* (variant G84E), et à moindre degré *BRCA1*. De manière isolée, certaines familles ont été décrites avec une ségrégation de mutations délétères des gènes *ATM*, *BRIP1*, *MUTYH*, *PALB2*, *FLII*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (23). Deux modes de transmission sont avancés, l'un récessif lié à l'X (24), et l'autre autosomique dominant (25).

5. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

On ne peut pas exclure qu'une origine environnementale agisse sur la progression de l'incidence du CaP. Un grand nombre d'études ont été publiées dans ce domaine afin de déterminer si certains régimes ou compléments alimentaires pouvaient être actifs sur la prévention du cancer.

Les graisses animales ont longtemps été associées à un risque élevé de CaP (26,27). Cependant l'étude européenne EPIC, évaluant les protéines animales, dont les produits laitiers, n'a pas confirmé cette tendance (28,29). On ne peut donc pas aujourd'hui établir de recommandations à ce sujet.

L'association négative entre régime méditerranéen et CaP fait porter l'intérêt aux lycopènes, caroténoïdes et cuticules de tomates (30). Ces antioxydants bloquent de manière efficace la peroxydation lipidique et protègent la cellule de ses effets sur l'ADN (31). Une méta-analyse de Etminan *et al.* en 2004 concluait clairement en faveur d'un rôle protecteur (32). Ce résultat, confirmé dans une étude plus récente (33), suggère un rationnel à une supplémentation orale, en prévention primaire du CaP.

En 2008, une étude prospective japonaise montrait une réduction du risque de cancer évolué par la prise de thé vert (>5 tasses par jour) (34). Par ailleurs, la prise de thé vert semble diminuer le risque de voir des lésions prénéoplasiques évoluer vers des formes infiltrantes (35). Ce produit serait donc intéressant en matière de prévention primaire et secondaire.

Un apport de sélénium suffisant, présent dans les fruits et légumes, serait un facteur protecteur, surtout vis à vis des formes agressives, comme le montrait cet essai prospectif mené sur 15 ans (36). Par ailleurs, une étude contrôlée, randomisée, est en cours sur l'évaluation du DIM (3,3'-Diindolylmethane, contenu dans les crucifères, chou, brocolis), à la dose de 900 mg par jour, sur l'évolution des patients porteurs de PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia). Les premiers résultats sont encourageants dans cette indication de prévention secondaire (37).

Cette littérature fournit des arguments sur l'impact possible de l'alimentation sur la carcinogenèse.

C. ASPECT CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

1. GÉNÉRALITÉS

Le CaP est d'évolution lente. Son diagnostic se fait le plus souvent chez des patients asymptomatiques.

L'agressivité du cancer est évaluée au travers de données histologiques et cliniques.

L'évaluation histologique se fait selon le score de Gleason (1966) qui est un score histopronostique caractérisant le degré de différenciation de la tumeur. Il est un facteur pronostique essentiel dans la prise en charge du CaP. En 2005 et 2014, un consensus de la société internationale d'anatomopathologie a révisé ce score, incluant un nouveau système de

graduation (38,39). Il coexiste en fait au sein de la glande prostatique plusieurs foyers tumoraux d'évolutions différentes. La classification de Gleason est un score qui combine 2 grades histologiques évalués de 1 à 5 selon le degré de différenciation tumorale. Le score 1 n'est plus représenté, et le score 2, très rare, ne devrait plus être employé (40) suite au consensus de 2005 (38). Le score combine ainsi le grade le plus représenté à celui le plus élevé, respectivement, lorsqu'il est différent, de la manière suivante :

-Score Gleason 6 (3 + 3) : CaP bien différencié et de bon pronostic.

-Score Gleason 7 : CaP moyennement différencié pouvant se reclasser en deux formes
-(3 + 4)

-(4 + 3) : de moins bon pronostic.

Il convient dans ce cas de préciser le pourcentage de grade 4, en effet un score (3 + 4) avec seulement 5% de grade 4 peut dans certains cas être considéré de bon pronostic. Par ailleurs un score (4 + 3) avec 90% de grade 4 et plus proche d'un score de Gleason 8 (4 + 4) et doit être considéré comme de pronostic plus défavorable.

-Score Gleason 8 à 10 : CaP peu différencié, de mauvais pronostic.

Le consensus de la Société Internationale des Pathologistes, de 2014, validé par l'OMS, propose de grouper les grades en 5 groupes (Tableau 1), afin notamment, de ne pas associer dans un même groupe les scores de Gleason 7 (3 + 4) et 7 (4 + 3) qui peuvent être de pronostic différent (39). Cependant, cette classification est encore trop récente pour être largement utilisée.

Tableau 1. Nouvelle Graduation des scores de Gleason. Selon Epstein *et al.* (2014) (39).

Groupe	Gleason
Groupe 1	≤6
Groupe 2	7 (3 + 4)
Groupe 3	7 (4 + 3)
Groupe 4	8 (4 + 4)
Groupe 5	9 et 10

2. CLASSIFICATION CLINIQUE

a. Stade TNM (Annexe 2)

b. Classification de d'Amico

Cette classification exprime historiquement le risque de récurrence biologique après traitement local (41). Les dernières recommandations de l'EAU apportent des modifications sur le stade clinique et les hauts risques (42). On constate que les Gleason 7 sont toujours classés en risque intermédiaire qu'il soient (3 + 4) ou (4 + 3). Les recommandations des sociétés savantes prennent en compte la classification originale (Tableau 2) (41) dans l'évaluation pour le traitement du CaP.

Tableau 2. Classification de d'Amico (41). (Les cases orangées représentent les modifications apportées par les recommandations EAU-ESTRO-SIOG, 2016).

	PSA	Gleason	stade TNM	Stade clinique
Risque faible	< 10 ng/mL	< 7	T1c ou T2a	localisé
Risque intermédiaire	10 à 20 ng/mL	7	T2b.	Localisé
Risque élevé	> 20 ng/ml	> 7	≥ T2c	Localisé
	Tout PSA	Tout Gleason	cT3-4 ou cN+	Localement avancé

c. Formes latentes

Il existe des formes latentes de CaP, également appelées indolentes ou non significatives. Ces formes ne seraient pas évolutives, et donc considérées à un risque faible ou nul de progression clinique et de décès. La définition du CaP latent selon Epstein *et al* (43) actuellement proposée, est un CaP de bon pronostic (Gleason < 7, T1c-T2a), avec un volume tumoral < 0,5cc et ≤ pT2 sur pièce de prostatectomie. Certaines études autopsiques évaluent la proportion de CaP latents à 57% (44). La définition de CaP latents rapportée aux données des BP correspond aux critères suivants selon Epstein *et al*. (43) :

- soit moins de trois biopsies envahies, sans grade 4 ou 5 et moins de 50 % d'envahissement par biopsie avec une densité de PSA de 0,1 ng/ml/g.

- une seule biopsie positive de moins de 3 mm d'envahissement tumoral pour une densité de PSA de 0,15 ng/ml/g maximum. Sur 6 biopsies minimum.

L'Association Française d'Urologie a proposé de reprendre certains de ces critères dans le cadre de l'étude SurACaP (Surveillance Active du Cancer de la Prostate) qui est encore en cours. L'objectif de cette étude est de prouver que la survie à 10 ans est significativement identique à celle des patients qui ont bénéficié d'un traitement curatif initial. Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Patient de moins de 75 ans
- Première série de biopsie avec plus de 10 carottes biopsiques
- 1 ou 2 biopsies positives au maximum
- Longueur de cancer par carotte biopsique ≤ 3 mm
- Gleason < 7
- Espérance de vie > 10 ans
- Stade T $< T2b$
- PSA ≤ 10 ng/ml

Après une seconde série de BP dans les 3 mois, comprenant 4 BP de saturation dans le secteur des biopsies positives, les critères de maintien dans le protocole sont :

- 2 biopsies positives au maximum
- Un cancer sur 3 mm au maximum par biopsie positive
- Gleason ≤ 6

Le protocole de surveillance comprend

- un TR tous les 6 mois pendant 10 ans
- un dosage du PSA tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 8 ans
- une série de BP tous les ans pendant 2 ans puis tous les 2 ans pendant 8 ans

Au cours du suivi, les critères de sortie étaient :

- la demande du patient
- un taux de PSA > 10 ng/ml
- un stade $> T2a$
- un temps de doublement du PSA < 3 ans
- une série de biopsie montrant plus de 2 carottes positives ou un Gleason ≥ 7 ou une longueur de cancer > 3 mm.

d. Formes agressives

A mesure de la différenciation tumorale, le PSA peut être de moins en moins sécrété, et le dépistage du CaP par dosage du PSA peut alors négliger des tumeurs évoluées. Le TR et l'IRM multiparamétrique prennent alors une place importante dans le diagnostic de ces tumeurs. Le taux de grade 4 au sein des carottes biopsiques est corrélé à une mortalité plus importante qui suggère de proposer un traitement curatif quand il est possible.

e. Extension locale du CaP

On différencie ainsi les tumeurs localisées, ne dépassant pas le stade T2 (N0M0), des tumeurs localement avancées T3-T4 (N0M0) qui font l'objet de traitement plus agressif en raison du risque de dissémination ganglionnaire et métastatique.

3. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

a. Différents traitements curatifs

1) *Prostatectomie radicale*

La prostatectomie totale se réalise selon deux voies d'abord possibles : ouverte ou cœlioscopique. La cœlioscopie robot-assistée, est de plus en plus largement employée. Dans cette méta-analyse, la robotique semble apporter, par rapport à la voie rétro-pubienne un bénéfice sur les suites opératoires, les résultats fonctionnels et la progression du PSA. En revanche, la survie spécifique, les taux de récurrence et de marges positives n'étaient pas différents (45). Il semble que la robotique soit plus efficace concernant les suites opératoires et les marges chirurgicales en comparaison à la cœlioscopie (46). Ces résultats sont à prendre avec précaution en raison du faible niveau de preuve des études observées.

Une préservation des bandelettes vasculo-nerveuses uni ou bilatérale peut être proposée afin d'améliorer les résultats sur la dysfonction érectile (47), qui est un effet secondaire présent dans environ 70% des cas (48). Les résultats sont meilleurs en cas de préservation bilatérale (49), et lorsqu'une approche robotique est utilisée (48). Il existe cependant un risque plus important d'induire des marges chirurgicales (50).

La continence est préservée dans 80 à 100% des cas, sans qu'aucune technique n'ait montré de supériorité (51).

2) Radiothérapie externe

Les nouveaux appareils de radiothérapie utilisent des technologies conformationnelles tridimensionnelles avec modulation d'intensité (RCM), permettant d'augmenter les doses sur le volume cible en limitant davantage la toxicité sur les organes de voisinage, qui constituent les principaux inconvénients de la radiothérapie. Cette méta-analyse de Yu *et al.* (2016) (52), évaluant 23 études, montrait un bénéfice sur la toxicité digestive et le contrôle biologique en faveur de la RCM (RR = 1.17 ; IC 95% : 1.08-1.27). La survie n'était pas pour autant différente, et la toxicité urinaire avait une tendance à être plus importante dans le groupe RCM (RR = 1.08 ; IC 95% : 1.00-1.17). Par ailleurs, le risque de cancer radio induit doit être considéré, notamment chez les patients jeunes (42).

3) Curiethérapie

La curiethérapie interstitielle de prostate consiste à implanter des grains libres, ou liés, d'iode 125 le plus souvent. L'indication classique concerne les faibles risques de la classification de d'Amico (Tableau 2). Les effets secondaires les plus courants sont les troubles mictionnels, en général peu invalidants, une dysfonction érectile moins fréquente qu'après prostatectomie radicale et très rarement des troubles ano-rectaux. Classiquement la curiethérapie est donc contre-indiquée en cas de dysurie trop importante ou de volume prostatique > 60 ml.

4) Autres thérapies

Les ultrasons de haute fréquence (HIFU), la cryothérapie et les thérapies focales sont en cours d'évaluation et ne font pas pour le moment l'objet de recommandations (50).

b. Tumeurs cliniquement localisées

1) Tumeurs à bas risque

Les tumeurs dont les résultats des biopsies évoquent une forme latente (critère d'Epstein ou du protocole SurACaP) peuvent bénéficier d'une prise en charge par **surveillance active**. Celle-ci consiste à ne pas faire de traitement curatif initial, réaliser des BP de confirmation, puis surveiller régulièrement tous les 3 à 6 mois par dosage du PSA et TR, et pratiquer une BP tous les 12-18 mois les premières années). De nombreux protocoles existent, soutenus par des études prospectives qui permettent d'évaluer les résultats de cette stratégie. Certains protocoles évaluent depuis peu l'IRM lors de cette surveillance. L'étude canadienne de Klotz *et al.* a

montré que le risque de décès spécifique par CaP chez des patients reclassés en plus haut risque lors du suivi, était de 1 à 5% sur 15 ans (53). De manière générale, un tiers des patients inclus dans les protocoles de surveillance active bénéficient d'un traitement curatif lors du suivi, le plus souvent du fait d'une progression de la maladie.

La **prostatectomie radicale** est le traitement le plus efficace dans cette indication, chez l'homme de moins de 70-75 ans. Après cet âge, le bénéfice de la chirurgie rentre en compétition avec les autres traitements en raison des comorbidités.

Par ailleurs, les cancers à faible risque présentent la meilleure indication de **curiethérapie**. Les résultats carcinologiques sont excellents avec une survie spécifique de 97 à 99% à 10 ans (54,55).

Enfin, la **radiothérapie externe** peut être proposée. Dans cette indication, une dose de 76 Gy au minimum doit être délivrée. La survie spécifique à 10 ans est excellente, supérieure à 90% (56,57).

2) *Tumeurs à risque intermédiaire*

La **prostatectomie radicale** apporte dans cette indication un bénéfice sur les survies spécifiques, sans métastases et globales, ainsi que sur le contrôle local de la maladie par rapport à la surveillance seule (58,59). La conservation des bandelettes vasculaires doit être évitée du côté de la lésion, en raison du risque plus important de marges positives. Un **curage lymphonodal** est recommandé et doit concerner au minimum les fosses obturatrices, les axes iliaques internes et externes, en raison du risque élevé de métastase ganglionnaire (10-25%) (60).

La **radiothérapie externe** est une autre option possible soit par augmentation de dose (par photons, protons ou curiethérapie), soit en association avec une hormonothérapie courte. Cette dernière association a été évaluée dans plusieurs essais cliniques. Cette étude du RTOG 94-08 (61) a montré le bénéfice d'une hormonothérapie concomitante de 6 mois chez des patients à risque intermédiaire en survie globale (54 vs 61%) et en survie spécifique (de 10 à 3% $p < 0,001$) à 10 ans.

Dans le cas de tumeurs Gleason 7 (3 + 4) avec un taux de PSA < 10 ng/ml, une **curiethérapie** à l'iode 125 exclusive peut être proposée, les résultats de survie sans récurrence biologique avoisinant les 90% à 10 ans (54,62). Les recommandations de l'EAU 2016 conseillent l'association d'un 'Boost' de radiothérapie externe afin de mieux contrôler la maladie (42).

3) Tumeurs à haut risque

La **prostatectomie radicale** est une option en raison du caractère cliniquement localisé de la maladie. Une approche multimodale est souvent nécessaire en post opératoire.

Une autre option est également une **radiothérapie externe** avec irradiation des aires ganglionnaires associée à une **hormonothérapie** (42).

c. Tumeurs à haut risque, localement avancées

Une **radiothérapie** peut être proposée en traitement adjuvant d'une **prostatectomie radicale avec curage lymphonodal** (50), en cas de tumeur pT3 ou pTxR1. Le bénéfice en matière de survie sans progression biologique est de 20% (63).

Une étude a montré une survie sans métastase et une survie globale augmentée à 15 ans dans le cas de tumeurs pT3N0M0 (64).

Une association **radio-hormonothérapie longue** est aussi possible. En effet, Bolla *et al.* ont montré que l'association IMRT-hormonothérapie longue (3ans) diminuait la mortalité spécifique à 10 ans par rapport à une radiothérapie seule (30,4% vs 10,3%) (65).

4. FORMES FAMILIALES DE CAP

a. Définitions des familles à risque génétique

On peut distinguer deux entités de CaP selon les facteurs génétiques :

-La forme héréditaire constatée pour seulement 5 à 10% des CaP, mais qui peut atteindre 15% avant 55 ans (11,66). Elle relève d'une hérédité mendélienne mono-génique, et est suspectée devant la survenue précoce du cancer (< 55ans) chez au moins deux parents ou chez au moins trois parents à tout âge, du premier (père, fils, frère) ou deuxième degré (neveux, oncle paternel ou maternel) (15,67) (Figure 3). Les formes héréditaires de CaP sont liées à des mutations qui concernent plusieurs gènes : RNASEL (*ribonucléase L*), MSR1 (*macrophage scavenger receptor*) et ELAC2 (*elaC homolog 2*) mais ils ne sont identifiés que dans une faible proportion des familles (11). Les plus souvent observées concernent les gènes BRCA2 (68) et HoxB13 (variant G84E) (69), et à moindre degré le gène BRCA1. Par ailleurs, le CaP entre dans le syndrome de Lynch ou HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer), notamment par le biais des mutation MSH6 (70). D'autres mutation ont été mises en cause de manière isolée sur les gènes ATM, BRIP1, MUTYH, PALB2, FLII, MSH2, PMS2 (23).

-La forme la plus fréquente est polygénique (95%) : elle associe plusieurs mutations, et explique les variations de fréquence et d'agressivité au sein de certaines populations.

b. Aspects cliniques

Les mutations des gènes BRCA1 et 2 sont associées à des formes de cancer plus agressives comprenant plus de métastases ganglionnaires et osseuses, et une moins bonne survie (71). Par ailleurs plusieurs études ont montré que les mutations BRCA2 et le variant G84E du gène HoxB13 sont associés à une survenue plus précoce de CaP (72,73). Outre ces mutations génétiques, les CaP héréditaires n'ont pas de particularité clinique en dehors de l'âge de survenue plus précoce de 5 à 10 ans (3).

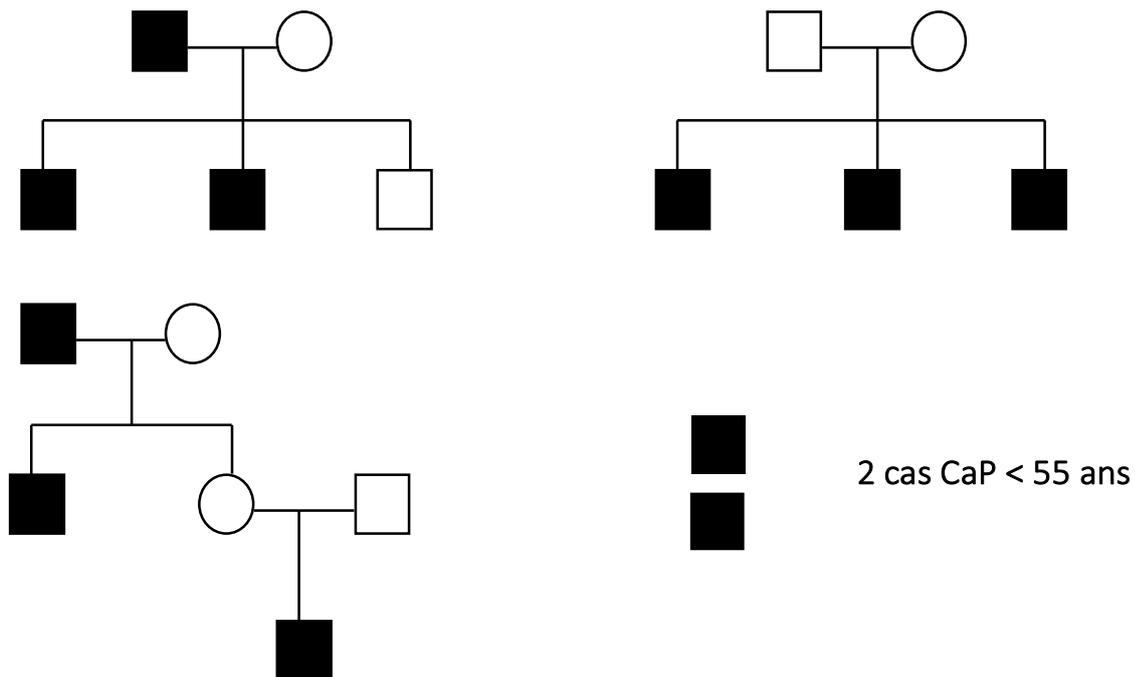


Figure 3. Schématisation du statut familial héréditaire de CaP selon Carter *et al.* (1992) (25)

D. DÉPISTAGE DU CAP

Selon l’OMS, le dépistage d’une affection en général consiste à identifier de manière présomptive, à l’aide de tests, d’examens ou d’autres techniques susceptibles d’une application rapide, les sujets atteints d’une maladie ou d’une anomalie passée jusque-là inaperçue.

Les tests de dépistage doivent permettre la distribution entre les personnes apparemment en bonne santé mais qui sont probablement atteintes d’une maladie donnée et celles qui en sont probablement exemptes. Ils n’ont pas pour objet de poser un diagnostic. L’utilisation de tels tests doit faire l’objet de critères bien précis (Tableau 3).

Les personnes pour lesquelles les résultats sont positifs ou douteux doivent être orientées vers leur médecin pour vérification du diagnostic et, si besoin pour la mise en place d’un traitement.

Tableau 3. Critères de recours au dépistage selon l'OMS.

1) La maladie dépistée doit constituer une menace grave pour la santé publique (fréquence de la pathologie, gravité des cas, ...).
2) Il doit exister un traitement d’efficacité démontrée.
3) Il faut disposer de moyens appropriés de diagnostic et de traitement.
4) La maladie doit être décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.
5) Il existe un examen de dépistage efficace.
6) Il faut que l’épreuve utilisée soit acceptable pour la population.
7) Il faut bien connaître l’histoire naturelle de la maladie.
8) Il faut que le choix des sujets qui recevront un traitement soit opéré selon des critères préétablis.
9) Il faut que le coût de la recherche des cas ne soit pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
10) Il faut assurer la continuité d’actions dans la recherche des cas et non la considérer comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

Le dépistage du CaP a pour objectif la détection du cancer à un stade précoce et asymptomatique. Plus le diagnostic du cancer est fait à un stade précoce, plus les chances de guérison du patient sont élevées.

1. DIFFÉRENTS TYPES DE DÉPISTAGES

a. Dépistage organisé

Cela consiste à dépister un cancer de manière systématique dans toute la population exposée. Ces programmes sont mis en place par les autorités nationales de santé.

En France, trois cancers sont soumis à un dépistage organisé :

1) *Le cancer colorectal*

Entre 50 et 74 ans, tous les deux ans, toute la population française est invitée à réaliser un test immunologique de recherche de sang dans les selles.

2) *Le cancer du col de l'utérus*

Entre 25 et 65 ans, les femmes sont invitées à effectuer un frottis de dépistage tous les 3 ans.

3) *Le cancer du sein*

Entre 50 et 74 ans, les femmes sont invitées à effectuer une mammographie de dépistage. Le rythme de dépistage est ensuite établi par le gynécologue en fonction du niveau de risque décelé.

b. Dépistage individuel

Dans ce cas après information du patient, le médecin réalise ou prescrit des examens cliniques, ou paracliniques afin de dépister le cancer ou la maladie. Prenons l'exemple de l'examen cutané pour le cancer de la peau, et le dosage du PSA pour le CaP. Cette stratégie est bénéfique en matière de coût pour la santé publique puisque le médecin cible lui-même la population à risque. En revanche, le risque de négliger une maladie est plus important devant la contrainte que représente l'accès à la consultation médicale.

2. DÉPISTAGE DU CaP DANS LA POPULATION GÉNÉRALE

Le CaP est d'évolution lente à court terme et le bénéfice du dépistage sur la mortalité est difficile à mettre en évidence. Cependant, deux études majeures publiées en 2009 dans le *New England Journal of Medicine* ont évalué le bénéfice du dépistage du CaP par dosage du PSA.

a. Résultats des principales études dans le dépistage de masse

1) PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal And Ovarian Cancer Screening*)

Andriole *et al.* publiaient en 2009 cette étude américaine (2), menée de 1993 à 2001 qui randomisait 76 693 hommes âgés de 55 à 74 ans, entre un groupe soumis à un dépistage (PSA annuel pendant six ans et toucher rectal annuel pendant quatre ans) et un groupe témoin non dépisté. Le seuil de PSA choisi pour proposer des biopsies prostatiques était de 4 ng/ml, mais la réalisation des biopsies était laissée à l'appréciation de chaque investigateur. Avec 7 ans de suivi, il n'a pas été observé de différence significative en matière de mortalité spécifique entre les deux bras : deux décès pour 10 000 hommes dans le bras témoin contre 1,7 pour 10 000 dans le bras dépisté (RR = 1,13 ; IC 95 % : 0,75–1,7). Les taux de mortalité spécifiques étaient similaires, tout au long du suivi. Les résultats préliminaires à 10 ans étaient aussi publiés, et ne montraient pas non plus de bénéfice en mortalité. Cette étude a présenté de nombreux biais méthodologiques, notamment en raison de la pratique irrégulière de dosages du PSA et d'examens cliniques. En effet dans le bras témoin, 34,3 % des patients avaient déjà eu un dosage du PSA et 31,9 % avaient déjà eu un toucher rectal avant leur inclusion. De même, près de 10 % avaient réalisé des dosages répétés de PSA et 4,3 % avaient même fait l'objet de biopsies prostatiques dans les années précédant l'inclusion. Cela explique en partie pourquoi les caractéristiques tumorales étaient similaires entre les groupes. L'augmentation de l'incidence du CaP était faible dans le groupe dépisté (116 / 10 000 vs 95 / 10 000 ; RR = 1,22 ; IC 95% : 1,16 - 1,29) et les stades cliniques des cancers détectés étaient similaires dans les deux bras. L'avance au diagnostic entre le groupe dépistage et le groupe témoin est estimée à 22 mois, ce qui est faible. L'interprétation brute de cette étude conduit donc à ne pas recommander de dépistage systématique du CaP. En 2012, les résultats finaux à 13 ans furent publiés et, une fois de plus aucune différence significative n'était prouvée entre les deux bras (74). Malgré tout, les biais méthodologiques rendent difficiles l'interprétation de cette étude.

2) *ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)*

Cette étude européenne multicentrique a inclus 182 160 hommes âgés de 55 à 69 ans pendant 11 ans (1). Ils ont été randomisés entre dépistage par dosage du PSA (en moyenne tous les quatre ans) et absence de dépistage. Le suivi médian était de neuf ans. Le seuil de réalisation des BP était de 4 ng/ml. En cas de PSA compris entre 3 et 3,9 ng/ml un TR et une analyse du ratio PSA libre/total étaient effectués et menaient à la réalisation d'une BP en cas de significativité. Les résultats montraient une réduction du taux de décès liés au CaP de 20 % qui est statistiquement significative (RR = 0,80 ; IC 90 % : 0,65–0,98 ; $p = 0,04$). Les taux de décès commençaient à diverger après sept à huit ans, puis cette différence s'accroissait au fil du suivi. Au total, 5 990 cancers ont été diagnostiqués dans le groupe dépisté contre 4 307 dans le groupe témoin. La différence absolue de risque de décès était de 0,71 pour 1 000 hommes. Ces résultats signifient qu'il faut dépister 1 410 hommes et diagnostiquer puis traiter 48 CaP afin d'éviter un seul décès. L'augmentation de l'incidence du CaP était de 71 % dans le groupe dépisté comparé au groupe témoin. Par ailleurs, il y avait significativement plus de tumeurs Gleason ≤ 6 (72,2 % vs 54,8 %) et une réduction de 41 % des tumeurs avec métastases osseuses dans le groupe dépisté.

Une analyse statistique plus détaillée de cette étude a été publiée quelques mois plus tard (75). Les auteurs révélaient que l'augmentation de la survie spécifique dans le groupe dépisté était en réalité de 30% si l'on tenait compte de la contamination du bras contrôle. L'avance au diagnostic conférée par le dépistage est estimée à 5 ans, ce qui est beaucoup plus long que dans l'étude PLCO (76).

Une mise à jour à 13 ans a été publiée en 2014 (77). Aucun bénéfice supplémentaire de survie significatif n'a été constaté (RR = 0,79 ; IC 95% : 0,69-0,91). En revanche, le nombre de patients à dépister pour diagnostiquer un cancer diminuait à 1 pour 781 soit 27 patients à traiter pour éviter un décès par cancer. Ce résultat se rapproche du ratio observé dans le dépistage du cancer du sein qui fait l'objet d'un dépistage organisé (78).

3) *Recommandations des sociétés savantes*

Suite à la publication de ces deux grandes études, les différentes sociétés savantes européennes ou nord-américaines ont émis des recommandations assez hétérogènes sur la fréquence du dépistage et sur le seuil de PSA pour effectuer les biopsies prostatiques (Tableau 4, page 34).

Tableau 4. Recommandations des sociétés savantes européennes et nord-américaines.

Organisation		Année	Test	Age du dépistage en population générale	Age de dépistage en population a risque	Modalités du Dépistage
ACS	American Cancer Society	2011	PSA	50 ans	45 ans si - africain, - 1 ou 2 CaP familiaux avant 65 ans 40 ans si > 2 CaP familiaux avant 65 ans	- PSA < 2,5ng/ml : dosage tous les 2 ans - PSA > 2,5ng/ml : dosage annuel
AUA	American Urology Association	2013	PSA	55-69 ans Pas indiqué si EDV < 10-15 ans	Avant 55 ans, au cas par cas	Dosage tous les 2 ans
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	2016	PSA +/-TR	45 ans	Evaluer au cas par cas	- PSA < 1 ng/ml : dosage tous les 2-4 ans - PSA 1-3 ng/ml : dosage tous les 1-2 ans - PSA > 3 ng/ml : contrôler par PSA et TR puis BP ou PSA+TR tous les 6-12 mois (ou ratio L/T, 4Kscore, index PHI)
				Discuter après 75 ans si bonne santé et pas de FDR.		- PSA < 3-4 ng/ml : dosage tous les 1-4 ans
ACP	American College of Physician	2014	PSA	50-69 ans	40 ans si - africain - histoire familiale de CaP	Dosage tous les 2 ans
AFU	Association Française d'Urologie	2013	PSA + TR	50 ans	45 ans si - afro-antillais - >2 CaP - CaP familial avant 55 ans	Individualisé
EAU	European Association of Urology	2016	PSA	Si volonté du patient et EDV > 15 ans	50 ans 45 ans si - histoire familiale de CaP - noir américain	Dosage tous les 2 ans si - PSA >1 ng/ml à 40 ans - PSA >2 ng/ml à 60 ans Dosage tous les 8 ans si absence de facteur de risque
CUA	Canadian Urology Association	2011	PSA L/T +TR	50 ans	40 ans si - africain - histoire familiale de CaP	Tous les 2 à 4 ans
ASCO	American Society of Clinical Oncology	2012	PSA	Si volonté du patient et EDV > 10 ans		

EDV : Espérance de vie ; FDR : facteurs de risques

4) *Recommandations des organismes de santé publique*

Les organismes nationaux ont pris parti de ne pas recommander le dépistage du CaP par dosage du PSA (Tableau 5)

Tableau 5. Recommandations des organismes de santé publique.

USPSTF U.S Preventive Service Task Force	2012	Ne recommande pas le dépistage du CaP par dosage du PSA
HAS Haute autorité de santé française	2010	Ne recommande pas le dépistage du CaP par dosage du PSA
UE Commission santé du parlement européen.	1999 et 2014	Ne recommande pas le dépistage du CaP par dosage du PSA

3. DÉPISTAGE DU CAP DANS LES FAMILLES À RISQUE

a. Dépistage génétique

Dans la situation particulière du contexte familial de cancer du sein on peut proposer une recherche de mutation des gènes BRCA1 et BRCA2. Lorsque qu'un cancer agressif (Gleason > 7 ou non localisé) est diagnostiqué avant 50 ans, on peut proposer une recherche de mutation BRCA2 ou du variant G84E du gène HOX B13 qui sera positive dans 10% des cas pour les autres membres de la famille. En dehors de ces cas particuliers il n'y a pas de dépistage génétique réalisé en pratique courante.

b. Résultats des principales études dans le dépistage des populations à risque familial de CaP

Les données de ces différentes études sont synthétisées dans le Tableau 7 page 40.

En 1999, Matikainen *et al.* publiaient les résultats du dépistage du CaP dans une cohorte finlandaise de 209 patients à risque familial de CaP (79). Il existait en moyenne 2 cas de CaP au premier degré dans la famille, dont l'âge moyen au diagnostic était 69,7 ans (55-86). Le PSA était dosé et une BP était proposée selon les seuils de PSA en fonction de l'âge qui sont

couramment utilisés en Finlande, inspirés des analyses de la cohorte de L'ERSPC (80). Vingt et un patients étaient considérés comme ayant un PSA anormalement élevé (10%), et 7 (3,3%) avaient un CaP dont un était à un stade avancé (T3N2M1). L'âge au diagnostic était de 65,1 ans (52-75). Un âge de diagnostic chez les apparentés inférieur à 60 ans était significativement corrélé au risque de CaP. L'auteur soulignait par ailleurs que 5 des patients atteints de CaP avaient au moins 3 antécédents familiaux de CaP (pas d'analyse statistique).

Dans une étude américaine, en 2002, Catalona *et al.* suivaient pendant 10 ans 15 964 patients volontaires âgés de plus de 50 ans « non à risque » de cancer de prostate, 2514 patients « à risque » stratifiés en trois groupes : noirs américains (n = 1224) ; caucasien, asiatique ou hispanique avec histoire familiale à risque (n = 1227) ; noirs américains avec histoire familiale à risque (n = 63) et pendant 5 ans 663 patients, « à risque » âgés de 40 à 49 ans stratifiés selon les mêmes modalités (respectivement n = 358, n = 288 et n = 35) (81). Les patients faisaient l'objet d'un dosage du PSA et un toucher rectal une ou deux fois par an. L'analyse des résultats montrait que, dans le groupe âgé de 50 ans et plus, le taux de détection du cancer par le dépistage était 1,6 à 2,4 fois plus important dans les groupes « à risque » (16-24% vs 10,6%) que dans le groupe « non à risque ». Par ailleurs, dans le groupe 40-49 ans, la valeur prédictive positive globale des biopsies dans le cadre de ce dépistage était évaluée à 55%. Enfin, dans ce même groupe, les CaP (n = 16) étaient localisés, dont un présentait les critères d'Epstein. Cette étude soulève la question du dépistage des patients à risques, mais aussi de la population générale puisque 2% des patients du groupe contrôle, certes volontaires, a développé un cancer de prostate lors de l'étude.

Liss *et al.* en 2015, publiaient une analyse secondaire des patients à risque familial de la cohorte PLCO (82). Le seuil de BP était 4 ng/ml, et le dosage du PSA était annuel. Quatre mille huit cent trente-trois (4833) sujets à risque familial (patients interrogés par questionnaire, relevant au moins un antécédent de CaP dans la famille) d'origine caucasienne, ont été dépistés. L'incidence et la mortalité spécifique étaient supérieures dans le groupe « antécédent familial » (16,9% vs. 10,8% et 0,56% vs 0,37% ; $p < 0,001$ respectivement). Le dépistage dans ce même groupe tendait à réduire la mortalité spécifique (HR = 0,49 ; IC 95% ; 0,22 - 1,1 ; $p = 0,008$). Les auteurs concluaient donc qu'un dépistage annuel par TR et dosage du PSA permettrait de réduire la mortalité par CaP dans cette population.

Saarimäki *et al.* (2015) dans la cohorte finlandaise de L'ERSPC évaluait prospectivement 1723 sujets avec au moins un antécédent familial, et 21 033 sans histoire familiale de CaP. Le protocole était celui de l'ERSPC soit un dépistage tous les 4 ans par dosage du PSA à partir de 55 ans, soit 4 tours jusqu'à 67 ans. Les CaP dépistés dans l'intervalle de ces dosages étaient recensés. Le taux de détection était plus élevé dans le groupe avec antécédents familiaux, que dans la population générale : 13% vs 10% ($p < 0,001$). La VPP du seuil de 4 ng/ml était de 35% environ dans les deux groupes. Les CaP diagnostiqués étaient moins agressifs lorsqu'un antécédent était présent, il y avait plus de Gleason ≤ 6 , moins de Gleason ≥ 8 et plus de tumeurs localisées (T1-2). Dans les deux groupes l'âge au diagnostic était de 66 ans. Il y avait significativement plus de CaP dépistés dans les intervalles dans le groupe « histoire familiale de CaP » (3,5% vs 2,1% ; $p < 0,01$), ce pourquoi les auteurs concluaient que le dépistage au rythme d'un dosage tous les 4 ans n'était pas adapté à cette population à risque.

Concernant la cohorte suisse de l'étude ERSPC, une analyse des patient avec un antécédent de CaP au premier degré a été publiée en 2016 (83). Le seuil de BP utilisé était de 3 ng/ml et le PSA était dosé tous les 4 ans. Sur 4 932 patients dépistés, 334 (6,8%) présentaient un antécédent familial de CaP. Dans ce groupe l'incidence de CaP était supérieure (18% vs 12% ; OR 1,6 ; IC 95% : 1,2-2,2 ; $p = 0,001$). Dans les deux groupes les CaP étaient plus souvent de faible risque, et il n'y avait pas de différence significative sur le PSA au diagnostic et le Gleason, biopsique ou sur pièce de PR. Le PSA initial et l'histoire familiale étaient des marqueurs indépendants d'incidence du CaP, alors que seul le PSA initial était un marqueur indépendant de Gleason ≥ 7 sur les BP. Enfin, la proportion de CaP diagnostiqués entre les tours (4 ans) n'était pas différente (3,1% vs 4,2% ; OR = 1,46 ; IC 95% : 0,83-2,56 ; $p = 0,02$). Ainsi les auteurs suggèrent qu'un dosage tous les 4 ans est réalisable chez les patients à risque familial, en évitant un minimum de diagnostic de CaP dans l'intervalle. Par ailleurs, l'antécédent familial était corrélé au faible risque et non aux risques intermédiaire et élevé.

L'étude IMPACT (*Identification of Men with a genetic predisposition to Prostate Cancer : Targeted screening in BRCA1/2 mutation carriers and controls*) initiée en 2014, compare les taux de PSA, l'incidence de CaP et les caractéristiques des patients selon leur statut génétique BRCA1/2 ou non. Les patients âgés de 40 à 69 ans issus de familles avec mutation BRCA connues, réalisaient tous le test génétique à la recherche de mutations. Les patients étaient stratifiés selon leur statut BRCA 1 ou 2 ou non, soit 4 groupes. Un dosage du PSA était réalisé au début de l'étude et des BP étaient proposées pour un PSA > 3 ng/ml. Les premiers résultats

à 1 an, sur 2481 patients inclus et 59 cancers diagnostiqués, montraient un taux significativement supérieur de cancer à risque intermédiaire ou élevé dans le groupe BRCA2 (84). La VPP du seuil de 3 ng/ml pour le diagnostic de CaP dans le groupe BRCA2 était de 48%. Les auteurs concluaient que la recherche de mutation BRCA pouvait orienter vers la réalisation d'un traitement curatif chez ces patients plus souvent à haut risque.

Dans une étude cas-témoin italienne de 2005, Negri *et al.* évaluaient la relation entre les antécédents familiaux de cancers, et de CaP en particulier, et la survenue de CaP ou d'HBP. Sur 1294 CaP recensés, 90 (7%) présentaient une histoire familiale de CaP. Le risque de CaP était augmenté par rapport au bras contrôle lorsque, les proposants étaient jeunes (< 60 ans) et que les apparentés étaient, plus de 1 et plutôt le frère que le père. Ces résultats sont cependant limités par le faible nombre de patients du bras et la nature de l'étude.

Valeri *et al.* publiait en 2002 les résultats à un an de la série que nous présentons ici (3). A l'issue de cette première année de dépistage 442 patients étaient déjà inclus, 10 CaP étaient diagnostiqués, un seul chez les 40-49 ans et 9 chez les 50-70 ans. Seuls les résultats du groupe 50-70 ans étaient analysés. Ainsi, l'âge précoce de survenue de CaP chez les apparentés (< 65 ans) était significativement corrélé au risque d'obtenir un PSA > 4 ng/ml, et de développer un CaP ($p = 0,037$ et $p = 0,012$ respectivement). En revanche, le statut familial n'était pas corrélé au taux de PSA et au risque de CaP.

c. Modalités pratiques

Plusieurs études ont proposé une prise en charge stratifiée de dépistage selon le niveau de risque familial (3,69,82,83). Cussenot et Cancel-Tassin, dans une étude de revue récente (85), proposaient dans les familles à haut risque, notamment lors d'une mutation du gène BRCA2, la prise en charge suivante (Tableau 6). On constate que l'IRM prend une place dans la prise en charge diagnostique pour les tumeurs à risque élevé, afin d'évaluer l'extension locorégionale. Le dépistage dans ces situations à risque est recommandé tous les deux ans.

Tableau 6. Différents niveaux de risque de cancer de prostate et la prise en charge diagnostique adaptée selon Cussenot et Cancel-Tassin (93).

Niveau de risque	Phénotype	Génotype	Suivi recommandé de 45 à 65 ans tous les 2 ans
Elevé RR > 5x	2 cas de CaP avant 55ans, ou 3 cas à tout âge chez des apparentés du premier ou deuxième degré.	Mutation délétère BRCA2 ou variant G84E du gène HOXB13	-Toucher rectal -IRM multiparamétrique -PSA sanguin
Modéré RR > 2,5x	Histoire familiale de cancer sans les critères héréditaires de gravité.	Mutation délétère du gène BRCA1	-TR -PSA sanguin
Bas risque	Aucuns critères	Aucuns critères	-

Tableau 7. Résultats des séries de dépistage dans les familles à risque. En dehors de notre étude.

Référence	Type d'étude	Risque familial	Nb patients HF ^Δ	Age de la population	Dépistage	Durée de l'étude	Seuil du PSA pour BP	VPP	Taux de CaP cumulé	Compliance
Matikainen et al. (1999) (79)	Etude prospective	Parent atteint	209	56 ans (45-75)	PSA+TR	-	Selon l'âge*	33%	3%-14% **	-
Catalona et al. (2002) (73)	Etude de cohorte	Parent atteint 1er degré ≥1+/-race noire	323	40-49 ans	PSA + TR tous les 1-2 ans	5 ans	4 puis 2,5 ng/ml	50%-75%	2-8%	53%
			1227	>50 ans		10 ans	4 puis 2,5 ng/ml	38%	16%	57-63%
Negri et al. (2005) (86)	Etude cas témoin	Parent atteint au 1er degré, age au diagnostic dans la famille < ou ≥65 ans	90	66 ans (46-74)	-	-	-	-	7%	-
Bancroft et al. (2014) (76)	Etude de cohorte (IMPACT)	Patients mutés BRCA1 ou BRCA2.	2481	54 ans (40-69)	PSA annuel	1 an	3ng/ml	36%	5,6% (BRCA2)	-
Liss et al. (2014) (82)	Etude randomisée contrôlée en intention de dépister (PLCO)	Parent atteint	4833	62 ans (49-78)	PSA+TR tous les ans	13 ans	3ng/ml	-	17%	-
Saarimaki <i>et al.</i> (2015) (87) (Finlande)	Etude randomisée contrôlée en intention de dépister (ERSPC)	Parent atteint 1er degré ≥1	1723	55-67 ans	PSA tous les 4 ans	12 ans	4 ng/ml	35%	14%	-
Randazzo et al. (2016) (83) (Suisse)			334	60,8 ans (57-64)		9 ans	4 et 1-3ng/ml ‡	-	18%	77,3%

* schéma utilisé par l'hôpital de Tempere (Pays-Bas) inspiré des résultats de l'ERSPC (80)

** Si l'âge moyen au diagnostic était <60 ans le taux de CaP était de 14%

‡ Ajout de la cohorte de l'étude de Recker et al. (88).

Δ HF : histoire familiale de CaP dans la famille

IV. MATÉRIEL ET MÉTHODE

A. POPULATION

1. POPULATION SOURCE

Entre 1994 et 1997, dans le cadre de l'étude PROGENE (PROjet français d'analyse GENétique du cancer de prostate familial) (89), promue par le Centre de recherche sur pathologies prostatiques (CeRePP), 801 patients atteints d'un cancer de prostate ont été consécutivement inclus par 3 centres universitaires français : L'Hôpital Saint-Louis - La Riboisière, le Centre Hospitalier Universitaire de Nancy et le Centre Hospitalier Universitaire de Brest. Une analyse généalogique systématique était réalisée pour rechercher les apparentés au premier degré. Sur Les 801 patients interrogés, 110 (13,7%) ont été exclus parce qu'ils ont refusé l'étude ou par manque de données généalogiques. Les 691 restants étaient répartis selon leur statut « sporadique » (1 cas de CaP dans la famille) ou « familial » (2 cas de CaP ou plus) après avoir rempli un questionnaire, et après recueil des données anatomopathologiques. A l'issue du recueil, 88,7% des patients dépistés avaient une confirmation histologique de l'antécédent de CaP dans la famille.

2. POPULATION DÉPISTÉE

Les sujets éligibles au dépistage devaient avoir entre 40 et 70 ans au début de l'étude et être apparentés d'un patient issu de l'étude généalogique. Pour chaque proposant (des 691 patients de l'étude généalogique) atteint d'un CaP, l'arbre généalogique était vérifié. Si au moins un parent du proposant était éligible, ce dernier était alors convié à recueillir son consentement pour participer à l'étude. Au total, 473 proposants ont accepté l'étude, définissant 747 candidats apparentés potentiels. Chaque candidat était contacté par téléphone et recevait une documentation complète de l'étude par courrier expliquant les modalités du dépistage ainsi que la nécessité de réaliser une série de biopsies de prostate pour un PSA > 4 ng/ml. En 2002, le seuil de PSA a été abaissé à 2,5 ng/ml. Chaque candidat a donné un consentement éclairé. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique du centre hospitalier universitaire de Brest.

B. MÉTHODE

1. DOSAGE DU PSA

Un dosage du PSA était réalisé annuellement. Les prélèvements étaient réalisés dans le secteur de résidence des patients puis transférés par courrier au laboratoire de médecine nucléaire du Centre Hospitalier Universitaire de Brest. Le dosage était effectué à l'aide d'un kit Kryptor-total PSA (Brahms Diagnostica GmbH, Berlin, Allemagne).

2. BIOPSIES DE PROSTATE

Chaque patient présentant un taux de PSA $> 4\text{ng/ml}$, ou $> 2,5\text{ ng/ml}$ à partir de 2002, était adressé à son urologue local afin de réaliser un toucher rectal et une série de biopsies échoguidées de la prostate. Si les biopsies étaient négatives, le dépistage se poursuivait de la même manière. En cas de diagnostic de CaP, les données anatomopathologiques étaient recueillies (nombre de biopsies réalisées, nombre de biopsies et de secteurs positifs, score de Gleason, longueur des biopsies et longueur de cancer).

3. ANALYSES STATISTIQUES

Pour prouver l'indépendance des variables, nous avons utilisé soit le test du *Khi-Deux* avec correction de Yates, soit le test exact de Fisher lorsque les effectifs étaient inférieurs à 50. La significativité statistique était retenue pour un $p \leq 0,05$. Les calculs étaient réalisés à l'aide du logiciel R commander (Rcmdr) (90) et du plugin RcmdrPlugin.EZR (91).

V. RÉSULTATS

A. POPULATION

De novembre 1997 à juin 2005, 660 apparentés ont accepté de participer à un premier dépistage. La première année, 345 patients ont été inclus dans le groupe 40-49 ans (âge moyen 44,5ans) et 315 dans le groupe 50-75 ans (moyenne d'âge 57,9 ans) (Tableau 8). Lors du suivi, 193 patients sont passés du groupe 40-49 ans au groupe 50-75 ans, en raison de leur vieillissement. L'antécédent de CaP familial était confirmé après obtention du compte rendu histologique dans 88,7% des cas.

Au cours des 7 années qui ont suivi le premier tour de dépistage, 3257 (70,5%) dosages de PSA ont été réalisés sur les 5280 dosages potentiels. A l'issue des 8 ans, dans le groupe 40-49 ans, 67% (n = 14) des BP indiquées étaient réalisées, et 35% (n = 123) dans le groupe 50-75 ans, permettant de diagnostiquer 9 CaP (2,6%) et 60 CaP (11,2%) respectivement (Tableau 8). Par ailleurs, 10 patients atteints de CaP (14,5%) sont passés du statut sporadique à familial sur les 8 ans de l'étude. Nous avons considéré leur statut familial au moment du diagnostic et non celui du début de l'étude pour l'analyse des résultats. En revanche, la moyenne d'âge du diagnostic dans la famille était celle à l'inclusion. A l'issue des 8 ans, 50,7% des patients étaient encore inclus dans l'étude (n = 335).

Tableau 8. Caractéristiques de la population dépistée et taux de détection cumulés à 8 ans.

	Groupe 40-49 ans	Groupe 50-75 ans
Nb patients dépistés dans chaque groupe au cours du suivi	345	508
Age moyen au dépistage (min-max)	44,5 (40-49)	57,9 (50-70)
Nb dosages cumulés sur la durée de l'étude	1376	2629
Nb dosage anormaux (%) *	50 (3,6%)	442 (16,8%)
BP réalisées	14	123
BP négatives	5	63
BP positives	9	60
BP non réalisées (détail Tableau 9)	36	319
VPP du PSA dans notre étude	64%	48,7%
Compliance aux BP	67%	35,4%
Taux de détection CaP	2,6%	11,2%

* PSA > 4 ou ≥ 2,5 ng/ml en fonction du moment de l'étude.

➤ COMPLIANCE AUX BP

Le taux de compliance aux BP est de 67% dans le groupe 40-49 ans, ce qui correspond aux taux habituellement observés dans la littérature (Tableau 7). Dans le groupe 50-75 ans, ce taux chute à 35%. Les causes de non-réalisation des BP sont exposées dans le Tableau 9. On constate que le taux de refus dans le groupe 50-75 ans est relativement faible (22%) et très faible dans le groupe 40-49 ans (2,8%). Les 13,4% de BP « non réalisées par l'urologue » s'expliquent par le fait que certains apparentés de l'étude étaient recrutés en dehors des zones des 3 centres investigateurs, et leurs urologues locaux n'étaient pas toujours sensibilisés à la réalisation de BP pour un seuil de PSA < 4 ng/ml.

Tableau 9. Détail des causes de non réalisation des BP selon le groupe d'âge.

	Groupe 40-49 ans	Groupe 50-75 ans
Nb dosages anormaux	58	480
Contrôle de PSA normal*	8	38
Non réalisé car PSA > 2,5 ng/ml et < 4 ng/ml avant 2002*	29	110
Nombre éligible aux biopsies	21	332
BP réalisées (compliance %)	14 (67%)	123 (37%)
BP non réalisées	7	209
Refus	1 (2,8%)	68 (33%)
Contrôle de PSA stable	1 (2,8%)	27 (13%)
Non réalisé par l'urologue	-	43 (21%)
Problème de santé/décès	2 (5,5%)	5 (2,4%)
Non déterminé	3 (8,3%)	66 (31%)

*nombres exclus du calcul du taux de compliance aux BP.

B. TAUX DE DÉTECTION DE CaP

Au cours des 8 années, 69 CaP ont été diagnostiqués (10,5% de la population totale). Nous avons mesuré les incidences des taux de PSA supérieurs et inférieurs à 4 ng/ml ainsi que le taux de détection de cancer pour chaque groupe d'âge des apparentés, à l'issue de la 8^{ème} année de suivi, en fonction des caractéristiques des antécédents familiaux, soit :

- Le nombre d'apparentés atteints de CaP dans la famille :
 - Sporadique (1 seul cas au 1^{er} ou 2^{ème} degré)
 - Familial (2 cas et plus)
- L'âge moyen de survenue du cancer chez les parents atteints de CaP :
 - Inférieur à 65 ans
 - 65 ans et plus

1. GROUPE 40-49 ANS

La Figure 4 illustre l'exemple de cet homme de 48 ans (sujet grisé) dont le père et un oncle paternel ont un CaP et chez qui sera posé le diagnostic de CaP dès le premier tour de dépistage pour un PSA à 6,4 ng/ml.

Sur 1376 dosages réalisés, 9 CaP ont été diagnostiqués. La moyenne d'âge au diagnostic était de 45 ans. Vingt et un dosages de PSA étaient supérieurs à 4 ng/ml et 37 étaient compris entre 2,5 et 4 ng/ml (Tableau 10). Ainsi, les sujets ayant 2 antécédents ou plus de CaP dans la famille avaient un risque de PSA > 4 ng/ml significativement plus élevé que les patients avec un antécédent sporadique (2,9% vs 0,9% $p = 0,013$) (

Tableau 11), cette tendance se retrouve de manière non significative en cas de diagnostic de CaP avant 65 ans dans la famille (10,2% vs 4,7% $p = 0,07$) (Tableau 12). En revanche, les deux paramètres étudiés n'étaient pas corrélés au taux de CaP.

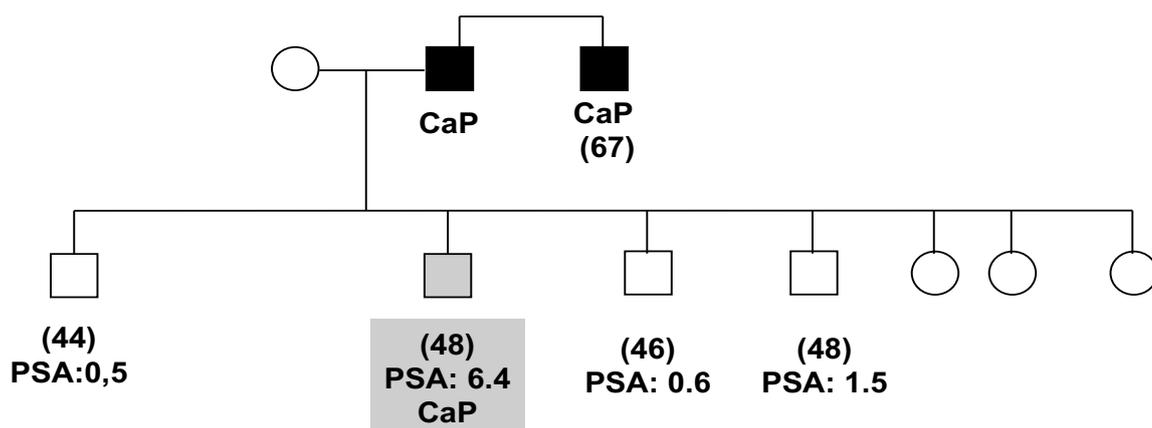


Figure 4. Arbre généalogique d'un patient du groupe 40-49 ans. (âge au dépistage ou au diagnostic). PSA en ng/ml.

Tableau 10. Taux de détection de CaP au cours de l'étude dans le groupe 40-49 ans

	1ère année (cumul)	3ème année (cumul)	5ème année (cumul)	8ème année (cumul)
n dosages effectués	345	854	1155	1344
n candidats dépistés*	345	225	131	27
n candidats dépistés ayant changé de groupe d'âge	-	67	128	193
Age moyen au diagnostic	43,5	45	45	45
PSA >4 ng/ml n (%)	5 (1,4%)	16 (4,6%)	18 (5,2%)	21 (6%)
PSA ≥2,5 et ≤4 ng/ml n (%)	11 (3,2%)	29 (8,4%)	35 (10,1%)	37 (10,7%)
CaP n(%)	2 (0,56%)	5 (1,4%)	9 (2,6%)	9 (2,6%)
BP effectuées	4	10	14	14
BP négatives	2	5	5	5

* ayant toujours 40-49 ans l'année concernée.

Tableau 11. Incidence de l'élévation taux de PSA > 4ng/ml et taux de détection de CaP selon le statut familial dans le groupe 40-49 ans. Résultats cumulés à 8 ans.

	Sporadique < 1 cas	Familial ≥ 2 cas	<i>p</i>
n dosages	968	408	
n sujets dépistés	238	107	
n PSA (ng/ml)			0,013
>4	9 (3,8%)	12 (11,2%)	
≤4	229	95	
BP* (n=14)			0,14
CaP	4 (1,7%)	5 (4,9%)	
Négatif	3	2	

* (voir Tableau 9)

Tableau 12. Incidence de l'élévation du taux de PSA > 4ng/ml et taux de détection de CaP selon l'âge moyen au diagnostic de CaP dans la famille dans le groupe 40-49 ans. Résultats cumulés à 8 ans.

	< 65 ans	≥ 65 ans	<i>p</i>
n dosages	387	989	
n sujets dépistés	88	257	
n PSA (ng/ml)			0,07
>4	9 (10,2%)	12 (4,7%)	
≤4	79	245	
BP* (n=14)			0,46
CaP	1 (1,1%)	8 (3,1%)	
négatif	2	3	

* (voir Tableau 9)

2. GROUPE 50-75 ANS

La Figure 5 nous montre ici l'exemple de 3 frères de plus de 50 ans inclus dans l'étude (sujet grisé), dont le père et un autre frère avaient un CaP et dont une sœur avait un cancer du sein, qui ont été diagnostiqués lors du dépistage pour des PSA allant de 2,5 à 24 ng/ml. On peut noter qu'avant le dépistage, cette famille ne présentait pas les caractéristiques typiques de forme héréditaire, en effet, il y avait uniquement 2 cas. A l'issue du dépistage, il s'agit d'une forme typiquement héréditaire avec au moins 3 parents du 1^{er} degré atteints.

Sur 2629 dosages de PSA réalisés, 60 CaP ont été dépistés et analysés, 163 dosages étaient > 4 ng/ml et 313 compris entre 2,5 et 4 ng/ml. L'âge moyen des patients dépistés à 8 ans était 59 ans (Tableau 13). Dans ce groupe d'âge, les apparentés ayant deux antécédents de CaP ou plus dans leur famille, avaient plus fréquemment un PSA > 4 ng/ml et un CaP eux-mêmes : 40% vs 30,5% ($p = 0,049$) et 21% vs 8,5% ($p < 0,001$) respectivement (Tableau 14). Nous observons aussi ce résultat si les apparentés étaient atteints avant 65 ans : 59,4% vs 22,3% ($p < 0,001$) et 17,4% vs 9,9% ($p = 0,031$) respectivement (Tableau 15).

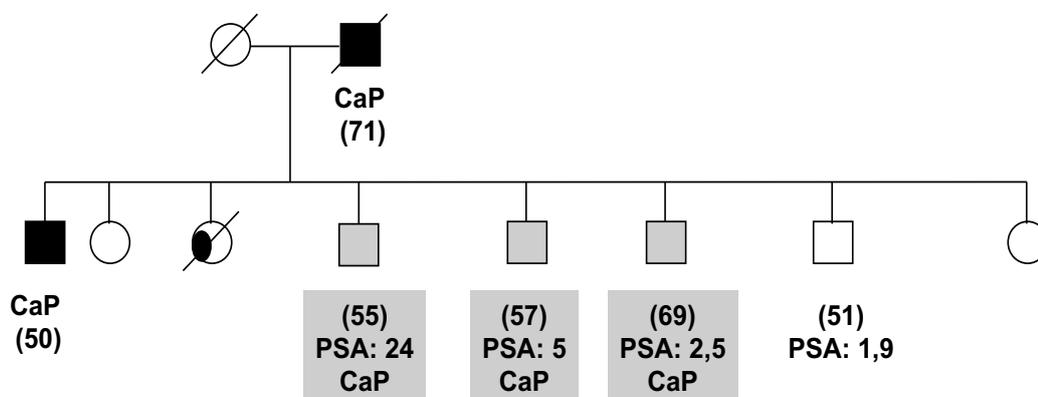


Figure 5. Exemple d'un arbre généalogique d'un patient du groupe 50-75 ans. (âge au dépistage ou au diagnostic). PSA en ng/ml.

Tableau 13. Taux de détection de CaP au cours de l'étude dans le groupe 50-75 ans.

	1ère année (cumul)	3ème année (cumul)	5ème année (cumul)	8ème année (cumul)
n dosages effectués	315	951	1666	2577
n candidats dépistés*	315	382	443	508
n candidats dépistés ayant changé de groupe d'âge durant l'étude	-	67	128	193
Age moyen au diagnostic	61,7	62	62	61
PSA > 4ng/ml n (%)	35 (11%)	76 (20%)	120 (27%)	163 (32%)
PSA ≥ 2,5 et < 4 ng/ml n (%)	33 (10,5%)	117 (30,6%)	211 (48%)	313 (62%)
CaP n(%)	15 (4,8%)	23 (60%)	45 (10,1%)	60 (11,8%)
BP effectuées	26	47	93	123
BP négatives	10	22	45	63

* dont candidats issus du groupe 40-49 ans

Tableau 14. Incidence du taux de PSA > 4ng/ml et taux de détection de CaP selon le statut familial dans le groupe 50-75 ans.

	Sporadique < 1 cas	Familial ≥ 2 cas	<i>p</i>
n dosages	1872	757	
n sujets dépistés	341	147	
n PSA (ng/ml)			0,049
> 4	104 (30,5%)	59 (40%)	
≤ 4	237	88	
BP* (n=123)			< 0,001
CaP	29 (8,5%)	31 (21%)	
négatif	46	17	

* (Tableau 9)

Tableau 15. Incidence du taux de PSA > 4ng/ml et taux de détection de CaP selon l'âge moyen au diagnostic de CaP dans la famille dans le groupe 50-75 ans. Résultats cumulés à 8 ans.

	< 65 ans	≥ 65 ans	<i>p</i>
n dosages	677	1952	
n sujets dépistés	138	364	
n PSA (ng/ml)			<0,001
> 4	82 (59,4%)	81 (22,3%)	
≤ 4	56	283	
BP * (n=123)			0,031
CaP	24 (17,4%)	36 (9,9%)	
négatif	24	39	

* (Tableau 9)

3. VPP DU TAUX DE PSA POUR LE DIAGNOSTIC DE CAP

Nous nous sommes intéressés aux valeurs prédictives positives (VPP) du taux de PSA selon qu'il soit > 4ng/ml ou compris entre 2,5 et 4 ng/ml. Les résultats sont présentés dans le Tableau 16. On remarque que la VPP du PSA > 4 ng/ml est significativement plus élevée dans le groupe des 40-49 ans que dans le groupe 50-75 ans. La VPP de 100% du PSA compris entre 2,5 et 4 ng/ml s'explique par la réalisation de seulement 2 biopsies dans ce groupe qui étaient toutes les deux positives.

Tableau 16. Valeurs prédictives positives (VPP) de l'élévation du taux de PSA pour le diagnostic de CaP selon les facteurs de risques.

Facteur de risque	VPP PSA > 4ng/ml	<i>p</i>	VPP PSA [2,5-4] ng/ml	<i>p</i>
Selon l'âge		0,01		0,8
50-75 ans	45%		57%	
40-49 ans	58%		100%	
Selon le statut familial		0,9		1
Sporadique (< 1 cas)	47%		54%	
Familial (≥ 2 cas)	48%		29%	
Selon l'AMD*		0,75		0,4
< 65 ans	46%		38%	
≥ 65 ans	43%		61%	

* AMD: Age moyen au diagnostic dans la famille.

C. CARACTÉRISTIQUES DES CANCERS DIAGNOSTIQUÉS

Une des grandes interrogations concernant les CaP identifiés était de savoir quelle était la proportion de CaP significatifs, et si certains CaP avaient des critères de CaP « indolents » comme cela a été observé dans une proportion de 23 à 42% dans les études de dépistage de masse comme l'ERSPC (7). Plusieurs définitions de CaP « indolents » existent et nous avons retenu les critères de l'étude de l'Association Française d'Urologie (AFU) sur la surveillance active du CaP (SurACaP) (92). Cette définition reprend les critères d'Epstein *et al.* (43): 1 ou 2 biopsies positives au maximum ; une longueur de cancer par carotte biopsique ≤ 3 mm ; un score de Gleason < 7 ; un stade clinique $< T2b$ (Annexe 2), auxquels se rajoutent la nécessité de réaliser au moins 10 biopsies et un PSA ≤ 10 ng/ml

Au cours du suivi, 69 CaP ont pu être analysés après recueil des données histologiques. Les caractéristiques cliniques des CaP sont présentées en fonction du groupe d'âge, selon les critères SurACaP. Il n'y avait pas de différence dans les proportions de CaP éligibles au protocole SurACaP entre les deux groupes (Tableau 17).

Tableau 17. Proportion de CaP éligibles au protocole SurACaP selon le groupe d'âge.

Age au diagnostic	CaP Indolent* n (%)	CaP significatifs n (%)	p
40-49 ans	2 (22%)	7 (78%)	1
50-75 ans**	14 (25%)	42 (75%)	

*Critère SurACaP (92)

**4 CaP n'ont pas été analysés en raison d'un manque de données histologiques dans le groupe 50-75 ans.

1. GROUPE 40-49 ANS

Les caractéristiques des 9 CaP dépistés sont synthétisées dans le Tableau 18. Tous les CaP étaient cliniquement localisés et 8/9 (88%) faisaient partie du groupe à faible risque de d'Amico décrit dans le Tableau 2. Un (11%) CaP était localement avancé en raison d'un stade pT3 sur la pièce de prostatectomie. Deux CaP présentaient les critères SuraCap (22%); et 7 étaient significatifs (78%) (Figure 6).

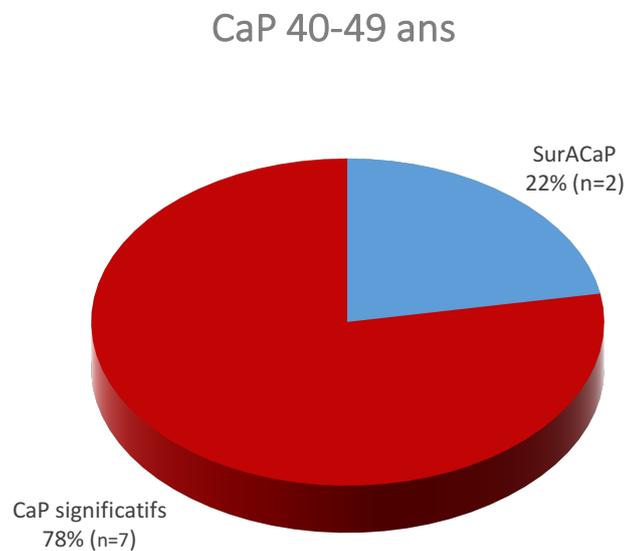


Figure 6: Caractéristiques des CaP du groupe 40-49 ans.

Tableau 18. Caractéristiques cliniques et pathologiques des CaP dépistés dans le groupe 40-49 ans.

N° patient	Âge au diagnostic	Année du dépistage	PSA au diagnostic	Stade TNM	Gleason Biopsique	BP positives n/total	LgFT* mini-max (mm)	Traitement**	pTNM 2002	p Gleason	Stade clinique	SuraACaP	Commentaires
1	45	3	6,4	T1c	5	2 /6	4-4	PR	pT2cNxR0	5	Localisé	non	-Bilatéral
2	48	5	4,28	T1c	6	1/12	3-3	PR	pT2bNxR0	5	Localisé	oui	-
3	46	1	5,80	T2a	6	3/6	1-8	PR	pT2aNxR0	6	Localisé	non	Vol 2,5cc
4	44	4	5,46	T2a	7	9/18	ND	PR	pT2cN0R0	7	Localisé	non	tout le lobe G, 1/3 lobe droit
5	48	3	6,40	T1c	6	1/9	1-1	PR	pT2aNxR0	6	Localisé	oui	Vol : 0,03 cc
6	43	3	4,69	T1c	6	2/8	1-1	PR	pT2cNxR1	6	Localisé	non	Vol 5cc
7	47	5	2,75	T1c	6	2/NA	5-7	PR	pT2cNxR0	6	Localisé	non	-
8	43	3	3,23	T1c	6	4/12	ND	PR	pT2cN0R0	6	Localisé	non	-
9	41	1	12,4	T1c	7	11/12	2-8	PR	pT3aN0R0	7	Localement avancé	non	Vol 9,25 cc

* LgFT : Longueur du Foyer Tumoral

** PR : Prostatectomie radicale

Causes d'exclusion du protocole SuraCaP

Par ailleurs, les caractéristiques des CaP diagnostiqués n'étaient pas significativement différentes selon le statut familial ou l'âge au diagnostic dans la famille (Tableau 19).

Tableau 19. Caractéristiques des CaP selon la nature de l'antécédent familial dans le groupe 40-49 ans.

Facteur de risque familial	Indolent	Significatif	p
N (%)	2	7	
AMD*			1
< 65 ans	0	2 (100%)	
≥ 65 ans	2(29%)	5 (71%)	
Statut familial			0,24
sporadique	1 (17%)	5 (83%)	
familial	1 (33%)	2 (66%)	

* AMD: Age moyen au diagnostic dans la famille.

2. GROUPE 50-75 ANS

Les caractéristiques cliniques des CaP diagnostiqués dans ce groupe sont relevées dans le Tableau 20. Aucun CaP n'était métastatique, et un seul classé pT3, soit 92% de CaP localisés. Ainsi, sur les 60 cancers diagnostiqués, 14 présentaient les critères SuraCap (25%), 42 étaient significatifs (75%). Quatre patients (7%) n'ont pas pu être évalués par manque de données histologiques (Figure 7).

Tableau 20. Caractéristiques cliniques des CaP diagnostiqués dans le groupe 50-75 ans.

Stade clinique	CaP du groupe 50-75 ans
n CaP	60
Localisé selon d'Amico (Tableau 2)	
faible risque	40 (67%)
risque intermédiaire	10 (17%)
risque élevé	5 (8%)
Localement avancé	1 (1,6%)
Non évalués	4
SuraCaP	14 (25%)

CaP 50-70 ans

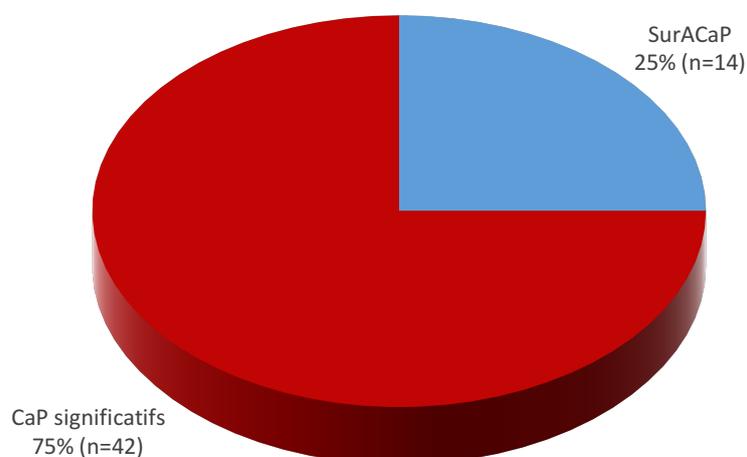


Figure 7. Caractéristiques des CaP du groupe 50-75 ans.

Ici encore, les caractéristiques des CaP diagnostiqués n'étaient pas corrélées au statut familial ou à l'âge au diagnostic dans la famille (Tableau 21).

Tableau 21. Caractéristiques des CaP selon la nature de l'antécédent familial dans le groupe 50-75 ans.

	Indolent	significatif**	p
n (%)*	14	42	
AMD**			0,34
< 65 ans	7 (33%)	14 (66%)	
≥ 65 ans	7 (20%)	28 (80%)	
Statut familial			1
Sporadique	8 (24%)	25 (76%)	
Familial	6 (26%)	17 (74%)	

*4 patients non évalués par manque de données histologiques.

**AMD : Age moyen au diagnostic dans la famille

D. STRATÉGIE DE DÉPISTAGE : RISQUE DE CaP EN FONCTION DU PSA INITIAL

Nous avons mesuré l'incidence du CaP dans chaque groupe selon la valeur du PSA initial de l'étude (PSAi), afin de rechercher une valeur prédictive du taux de PSAi, sur le risque de CaP à 8 ans, et pouvoir proposer en perspective une stratégie de dépistage. Nous avons pris en compte l'âge et le taux de PSA des patients au premier tour de l'étude. Ainsi, dans chaque groupe, les patients étaient stratifiés selon leur PSAi en 4 sous-groupes :

- PSAi < 1ng/ml
- PSAi [1-2,5]
- PSAi]2,5-4]
- PSAi > 4ng/ml

1. GROUPE 40-49 ANS

Sur 345 patients étudiés, 16 ont présenté un CaP durant le suivi, dont 9 avaient toujours un âge de 40 à 49 ans au diagnostic et 7 étant passés dans le groupe plus âgé.

Un seul patient a développé un CaP la dernière année de suivi pour un PSAi < 1 ng/ml.

Dans le sous-groupe PSAi [1-2,5], 12 CaP ont été diagnostiqués entre le 3^{ème} et le 7^{ème} tour, et 1 CaP a été diagnostiqué dans le sous-groupe PSAi]2,5-4]. Lorsque le PSAi était > 4 ng/ml, 2 CaP étaient diagnostiqués dès la première année (Tableau 22, Figure 8).

Tableau 22. Cas de CaP selon le PSAi, groupe 40-49 ans.

PSAi	n	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Tour 4	Tour 5	Tour 6	Tour 7	Tour 8
PSA < 1	208	0	0	0	0	0	0	0	1
PSA [1-2,5]	121	0	0	2	2	4	2	2	0
PSA]2,5-4]	11	0	0	1	0	0	0	0	0
PSA > 4	5	2	0	0	0	0	0	0	0

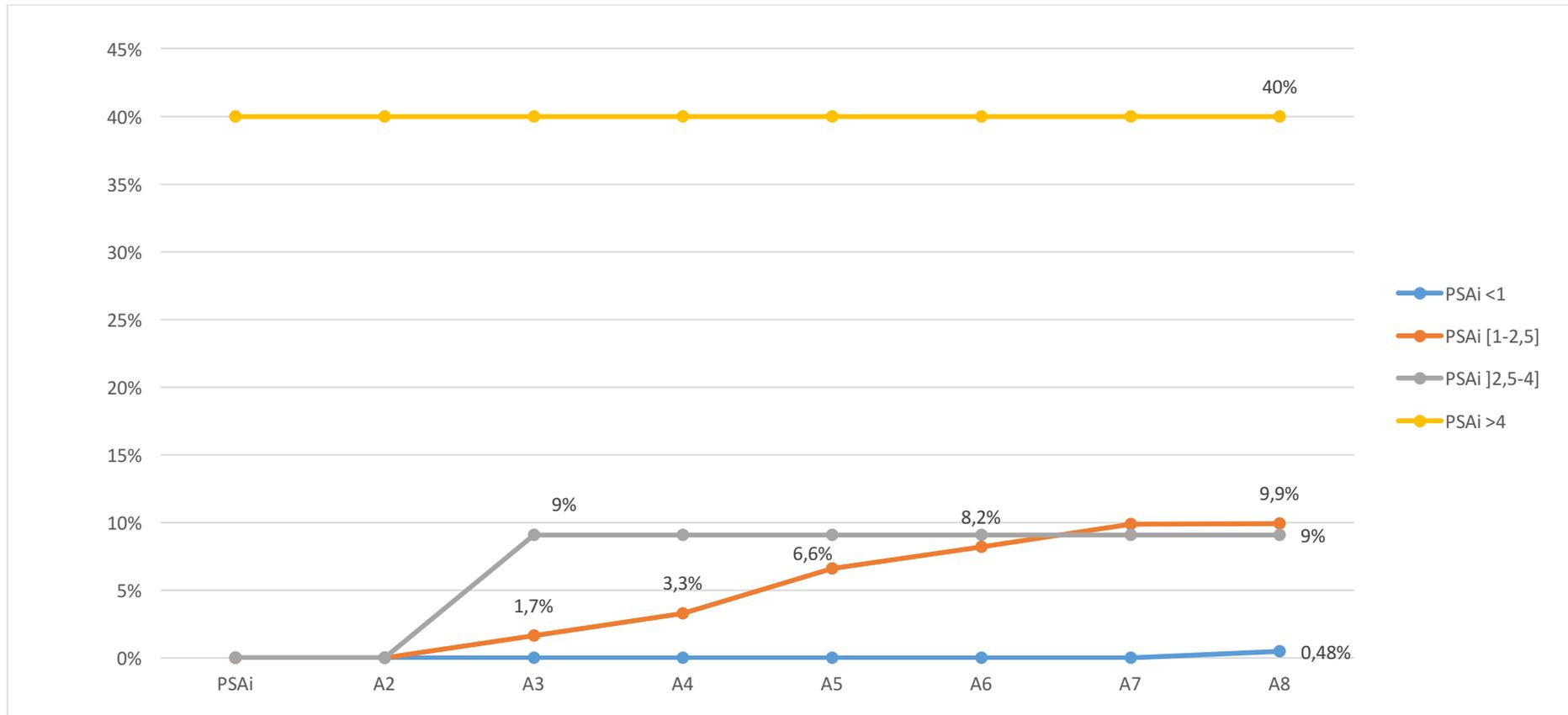


Figure 8. Incidence cumulée du CaP selon le PSA initial dans le groupe 40-49 ans.

2. GROUPE 50-75 ANS

Sur 314 patients étudiés, 52 ont présenté un CaP durant le suivi.

Un seul patient a développé un CaP la cinquième année de suivi pour un PSAi < 1ng/ml.

Dans le sous-groupe PSA [1-2,5], 22 CaP ont été diagnostiqués entre le 3^{ème} et le 8^{ème} tour, et 10 CaP ont été diagnostiqués dans le sous-groupe PSA]2,5-4]. Lorsque le PSAi était > 4ng/ml, 20 CaP étaient diagnostiqués assez tôt dans le suivi entre la 1^{ère} et la 5^{ème} année (Tableau 23, Figure 9).

Tableau 23. Cas de CaP cumulés selon le PSAi, groupe 50-75 ans.

PSAi	n	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Tour 4	Tour 5	Tour 6	Tour 7	Tour 8
PSA < 1	118	0	0	0	0	1	0	0	0
PSA [1-2,5]	128	0	0	2	1	11	4	1	3
PSA]2,5-4]	33	1	1	2	2	3	1	0	0
PSA > 4	35	14	1	2	0	3	0	0	0

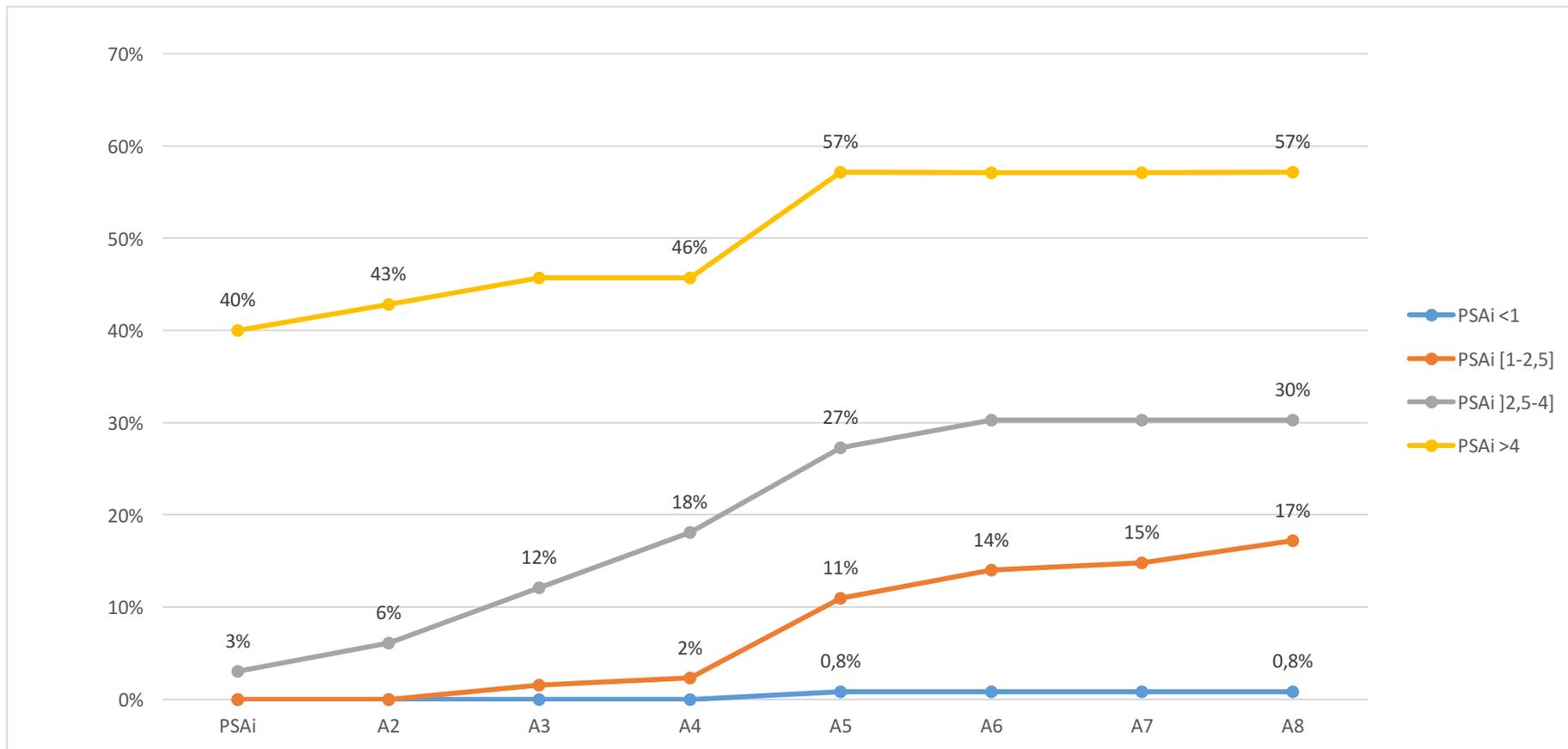


Figure 9. Incidence cumulée du Cap selon le PSA initial dans le groupe 50-75 ans.

VI. DISCUSSION

A. MÉTHODE

Nous présentons une série prospective longitudinale de 660 patients sur 8 ans, qui évalue spécifiquement l'impact des antécédents familiaux sur le dépistage du CaP. Notre étude a évalué une population large de 40 à 75 ans, incluant des patients jeunes de 40 à 49 ans (n = 345) qui sont exposés du fait de la survenue plus précoce de 5 à 10 ans du CaP dans les formes héréditaires (85). Seuls Catalona *et al.* ont évalué de manière prospective le dépistage du CaP dans une population jeune de 288 apparentés de 40-49 ans, pendant 10 ans (81). Deux études à grande échelle issues de l'ERSPC (n = 1723) (87) et du PLCO (n = 4833) (82), ont évalué les conséquences du dépistage en matière de détection et de mortalité sur les populations à risque familial de CaP. D'autres publications de méthodologie différentes (cas-témoins) étudiaient les facteurs de risque familiaux chez des patients atteints de CaP, et non le dépistage dans cette population (16).

Nous avons utilisé une méthodologie rigoureuse concernant la vérification du statut familial de CaP pour déterminer le nombre de cas de CaP dans la famille (1 ou plus) et l'âge auquel il survient (avant ou après 65 ans). En effet, les antécédents familiaux de CaP étaient recensés par un questionnaire généalogique et les cas de CaP dans la famille ont été confirmés par le recueil des comptes rendus histologiques initiaux. Ainsi, nous avons certifié 88,7% des antécédents familiaux décrits dans la généalogie. À notre connaissance seuls Matikainen *et al.* (79) avaient une méthodologie qui validait les antécédents familiaux par consultation du registre national des cancers finlandais (79). Dans les autres études que nous rapportons, les antécédents familiaux sont recueillis par simple questionnaire, dont on sait qu'il existe une part d'incertitude sur la nature des antécédents rapportés entre CaP ou HBP.

Pour pouvoir réaliser une comparaison fiable entre PSA et la survenue de CaP selon les différents paramètres analysés dans notre travail, nous avons utilisé un dosage centralisé du PSA, par un kit de dosage unique. En effet, seuls Bancroft *et al.* (84) et Matikainen *et al.* (79) n'utilisaient qu'un seul kit de dosage centralisé. En revanche, les autres études que nous avons analysées utilisaient plusieurs kits de mesure de manière non centralisée, ce qui peut induire des biais de mesure entre les différents patients dépistés.

Par ailleurs, la densité du PSA utilisée dans la classification des formes latentes, n'était pas disponible pour nos patients, ce qui nous a incité à utiliser les critères du protocole SuraCaP qui ne prend pas en compte la densité du PSA.

B. INCIDENCE DU CAP

1. TAUX DE DÉTECTION DU CAP

Dans les programmes de dépistage en population générale, Andriole *et al.* et Schröder *et al.* rapportaient des taux de détection cumulés de 9 à 11% à 13 ans, (soit 69 à 108 cas-année / 10 000) dans les bras dépistés des essais PLCO et ERSPC (74,77) (Annexe 4, page 82). Dans notre série de sujets âgés de plus de 50 ans nous avons observé un taux de détection cumulé à 8 ans de 11,2% (140 cas-année / 10 000). Ce résultat est cohérent avec les 14 à 18% rapportés dans les séries évaluant le risque familial de CaP (81–83,87) (Annexe 4, page 82).

Concernant la population de moins de 50 ans nous avons observé un taux d'incidence de 2,6% sur 8 ans (32 cas-année / 10 000), ce qui est légèrement inférieur aux 3,3% sur 5 ans (66 cas-année / 10 000), dépistés dans la population caucasienne de l'étude de Catalona *et al.* qui étaient les seuls à évaluer cette tranche d'âge (81). De plus, parmi les 9 cas de CaP que nous avons diagnostiqué dans cette tranche d'âge 4 (44%) avaient moins de 45 ans au diagnostic et dont un avait 41 ans et un CaP localement avancé, sur analyse de la pièce de prostatectomie (Tableau 18, page 52). Ces résultats confirment la nécessité de proposer un dépistage du CaP dès 40 ans lorsqu'il existe un risque familial de CaP.

2. INCIDENCE DU CAP SELON LE STATUT FAMILIAL ET L'ÂGE DE SURVENUE DU CAP DANS LA FAMILLE

a. Diagnostic précoce de CaP dans la famille

Dans la continuité des résultats présentés par Valeri *et al.* (2002), qui évaluaient le premier tour de cette étude, avec 442 patients déjà inclus, nous confirmons, à 8 ans, dans la classe d'âge 50-75 ans, que l'âge précoce de survenue de CaP dans la famille est corrélé à un taux de PSA > 4 ng/ml et au risque de CaP chez les apparentés. En effet, nous avons observé des taux de 59% vs 22% ($p < 0,01$) et 17% vs 10% ($p = 0,031$) de PSA > 4 ng/ml et de CaP respectivement

(Tableau 15 page 48). Cet impact de la précocité du diagnostic de CaP dans la famille est aussi observé par Matikainen *et al.* dans une étude prospective de 209 apparentés, qui rapportaient un risque de CaP plus élevé lorsque l'âge au diagnostic dans la famille était inférieur à 60 ans (14% vs 3% $p = 0,01$) (79).

L'impact de la survenue précoce de CaP dans la famille, sur le risque de CaP chez les apparentés est logique puisque les formes héréditaires de cancers surviennent 5 à 10 ans plus tôt (93). L'âge de survenue du CaP dans la famille a aussi été identifié comme étant une variable favorisant le risque de CaP chez les apparentés dans une méta-analyse d'études cas-témoins de Johns et Houlston (2003) (16). En effet, dans cette analyse de 2 études rétrospectives qui utilisaient un registre finlandais pour l'une, et américain « Mormon » pour l'autre (21,94), les auteurs rapportaient un risque relatif de CaP 4,3 fois plus élevé, si l'âge de survenue de CaP chez le parent était < 60 ans (16). Seuls Negri *et al.* (2005) rapportaient des résultats contradictoires (86). Dans cette étude cas-témoin, 90 CaP étaient identifiés en cas d'antécédent familial de CaP (7%). Les auteurs ont observé un risque relatif de CaP plus important pour un âge de survenue du CaP > 65 ans chez l'apparenté (RR = 4,1 vs 3,2).

À notre connaissance, aucune étude prospective n'a évalué l'âge de diagnostic du CaP dans la famille dans une population à risque de moins de 50 ans. En raison d'un faible effectif ($n = 9$), nous n'avons pas pu mettre en évidence de relation significative entre l'âge de survenue précoce de CaP dans la famille et le risque de CaP dans cette population de moins de 50 ans. Cependant, nous avons observé une proportion plus élevée de PSA > 4 ng/ml en cas de diagnostic de CaP avant 65 ans dans la famille (10% vs 4,7% $p = 0,07$), ce résultat suppose que le risque de CaP soit aussi plus élevé en raison de la forte VPP du PSA > 4 ng/ml chez ces patients de moins de 50 ans (58%).

b. Nombre d'apparentés atteints dans la famille

Nous avons vu que le nombre de parents atteints de CaP était directement lié au risque de développer un CaP (voir page 19). Par ailleurs, nous avons objectivé un risque significativement plus élevé de PSA > 4 ng/ml et de CaP, lorsqu'au moins 2 parents étaient atteints de CaP, pour des patients de plus de 50 ans (40% vs 30% ; $p = 0,049$ et 21% vs 8,5% ; $p < 0,01$ respectivement) (Tableau 14 page 48). Les rares études évaluant spécifiquement le dépistage du CaP dans les familles à risque n'ont pas analysé le risque de CaP en fonction du statut

familial (1CaP vs 2 CaP ou plus). En effet, dans l'étude de Catalona *et al*, seule une évaluation globale du taux de détection du CaP est présentée selon différents groupes à risque : caucasiens ou noirs américains avec ou sans antécédent de CaP familial (81). De même, dans l'étude de Matikainen *et al*. la seule variable analysée concernait l'âge de diagnostic de CaP dans la famille (79). L'impact du nombre de cas de CaP dans la famille sur le risque de CaP chez les apparentés a été étudié essentiellement dans des études cas-témoins et des études de ségrégation familiale sur le mode de transmission génétique (25). Ainsi, concernant les études cas-témoins, Johns et Houlston rapportaient un risque relatif de CaP de 3,5 pour les apparentés avec plus de 2 CaP dans la famille (16). Negri montrait aussi un ratio significativement plus élevé de CaP lorsque plus de 2 parents étaient atteints, par rapport au groupe contrôle (dont les antécédents familiaux n'étaient pas connus) (0,5% vs 0%) (86). Par ailleurs, dans cette même méta-analyse, les auteurs suggèrent au travers de 5 publications (18–20,22,95) un risque relatif de CaP plus important lorsqu'un frère est atteint plutôt qu'un père ou un fils (RR=3,3 vs RR=2,4) (16). Ce résultat peut s'expliquer par une possible hérédité récessive liée à l'X des prédispositions génétiques au CaP (24). Dans ce travail, nous n'avons pas stratifié nos résultats selon le lien de parenté, mais les données dont nous disposons permettraient de produire ces résultats à l'occasion d'un prochain travail.

Par ailleurs, Cussenot et Cancel-Tassin proposaient dans une revue de la littérature une évaluation du risque de développer un CaP chez les apparentés en fonction du nombre d'antécédents de CaP dans la famille, par rapport à une population sans risque connu (85). Ainsi le risque était 5 fois supérieur lorsque la famille était classée héréditaire (survenue avant 55ans du CaP chez au moins deux parents ou chez au moins trois parents à tout âge, du premier ou deuxième degré) et 2,5 fois supérieur dans les autres cas avec antécédent familial de CaP (Tableau 6, page 39).

Nous rapportons ici une donnée non évaluée dans la littérature. Dans la population de moins de 50 ans le fait d'avoir au moins 2 apparentés atteints de CaP était significativement corrélé à un taux de PSA > 4 ng/ml (11% vs 3,8% ; $p = 0,013$) (Tableau 11, page 46). On explique ce résultat chez les jeunes, par le taux de PSA qui n'est pas contaminé par la sécrétion de l'adénome prostatique qui est fréquent à partir de 55 ans (86). En revanche, chez ces sujets jeunes nous n'avons pas constaté de relation significative avec le risque de CaP, du fait de l'effectif trop faible de ce groupe ($n = 9$; 4,9% vs 1,7% $p = 0,14$).

c. Valeurs prédictives positives

Dans une population générale âgée de plus de 50 ans, la VPP du PSA > 4ng/ml pour le diagnostic du CaP est habituellement de l'ordre de 25 à 30%, comme l'indiquent les 24% de moyenne rapportés dans l'ERSPC (1). Dans notre étude, nous observons une VPP de 45%. Cette valeur est élevée et relativement supérieure à celle de Catalona *et al.* (38%) peut-être en raison de la moyenne d'âge faible dans notre groupe (58 ans) où l'impact de l'HBP sur le taux de PSA est plus faible. Bancroft *et al.* relevaient dans l'étude IMPACT (seuil à 3 ng/ml) une VPP de 36% dans une population dont seulement 27% des participants avaient un antécédent de CaP familial avéré (84). Par ailleurs, dans cette même étude, la VPP était encore plus élevée chez les sujets porteurs de la mutation du gène BRCA2 (qui prédispose au cancer du sein et au CaP), ce qui suggère aussi une meilleure efficacité du dépistage par dosage du PSA dans les groupes les plus à risque. L'analyse de la VPP du PSA entre 2,5 et 4 est d'interprétation difficile en raison du faible effectif de BP réalisées dans ce groupe. Malgré tout, une proportion non négligeable de CaP significatifs ont été diagnostiqués dans cette tranche de valeur de PSA. En effet chez les apparentés de moins de 50 ans, 2 patient avec un PSA au diagnostic de 2,7 et 3,2 ng/ml avaient un CaP significatif (Tableau 18, page 52). Dans le groupe âgé de plus de 50 ans, 18 patients qui étaient diagnostiqués par un PSA compris entre 2,5 et 4 ng/ml avaient un cancer significatif.

C. CARACTÉRISTIQUES DES CANCERS DIAGNOSTIQUÉS

Un des objectifs de ce programme de dépistage était l'étude des caractéristiques cliniques des CaP diagnostiqués. On estime en effet qu'actuellement 30-40% des CaP en général, au diagnostic, pourraient correspondre à des formes latentes. Cette proportion pourrait même être plus élevée dans les études de dépistage de masse. Ainsi, Draisma *et al.* (2009) estimaient dans une modélisation mathématique sur la cohorte de l'ERSPC (âgée de 55 à 75 ans), que 50% environ des CaP dépistés étaient « sur-diagnostiqués » ou « latents » en raison d'un décès survenant avant les manifestations cliniques du CaP (7).

Dans cette classe d'âge nous avons observé un taux de 25% de CaP « indolents », ce qui paraît largement inférieur à ce qui est modélisé sur la cohorte de l'ERSPC. Néanmoins les modèles mathématiques utilisés ne permettent pas une comparaison directe avec notre étude.

Peu d'études évaluent les taux de cancers latents et la mortalité dans une population à risque familial en raison de l'évolution lente de la maladie qui nécessite un suivi long avec une population dépistée importante. Les 2 études issues de l'ERSPC ont présenté leurs résultats avec un rythme de dépistage tous les 4 ans. Ainsi, Randazzo *et al.* ont évalué 334 CaP avec antécédent familial (issus de l'ERSPC) comparés à 4598 CaP sans antécédent familial et n'ont pas mis en évidence de différence de proportions de tumeurs agressives dans les formes familiales (5% vs 4% $p = 0,3$). Il existait une tendance à la surmortalité dans ce groupe (0,9% vs 0,3% $p = 0,07$) (83). Cette tendance à la surmortalité n'était pas confirmée dans la branche finlandaise de l'ERSPC : (0,5% vs 0,5% $p = 0,44$) (87). En revanche, Liss *et al.*, dans la cohorte PLCO avec un dépistage annuel du PSA, ont constaté, en univarié seulement, une surmortalité en cas d'histoire familiale de CaP (0,56% vs 0,37% ; $p < 0,001$) (82). Par ailleurs, Westerman *et al.* (2015) relevaient un résultat contradictoire. Sur une série de 5323 patients à risque familial de CaP (opérés par prostatectomie), la survie spécifique et globale étaient supérieures en présence d'un antécédent familial (99% vs. 97% ; $p < 0,001$ et 92 vs. 85% ; $p < 0,001$). Ce résultat est aussi constaté par Cremers *et al.* à partir d'un recueil rétrospectif de patients inclus dans 2 registres néerlandais, l'un était un registre de familles à risque héréditaire de CaP ($n = 676$), et l'autre le registre national du cancer ($n = 1664$). Les CaP étaient de meilleur pronostic dans le groupe héréditaire, car ils étaient diagnostiqués plus tôt.

Les données contradictoires que nous venons d'exposer ne permettent pas de conclure sur les caractéristiques des CaP dans ces populations à risque familial. Nos résultats suggèrent cependant que les formes latentes paraissent moins fréquentes (uniquement 25% dans notre étude) sachant que la définition que nous avons utilisée de forme latente est parmi les plus restrictives. En dehors des études de dépistage, les aspects cliniques et pronostiques de CaP familiaux ont également été étudiés. Déjà en 2000, dans l'étude PROGENE, nous n'avions pas observé de différence entre formes familiales et sporadiques, en dehors de la survenue plus précoce en cas de forme héréditaire (93). En revanche, les cancers héréditaires associés à une mutation du gène BRCA2 (prédisposant au cancer du sein et au CaP) sont en général particulièrement agressifs (85). Certains auteurs ont proposé par ailleurs de ne pas exclure de la surveillance active les patients à forme familiale de CaP, comme le suggère Selkirk *et al.* (2015) (96). En effet, dans cette étude qui incluait 200 apparentés dans un programme de surveillance active (similaire au protocole SuraCaP) les auteurs ont montré une absence de différence en matière de caractéristiques tumorales, entre les patients ayant ou non un antécédent familial de CaP, à l'issue d'une 2^{ème} biopsie de contrôle. Les résultats à moyen et long terme permettront de confirmer ou non cette stratégie dans ce groupe à risque.

En ce qui concerne le groupe de moins de 50 ans, les 9 patients avaient un CaP localisé donc potentiellement curable et ont été opérés par prostatectomie radicale. Nous rapportons ici les caractéristiques anatomopathologiques des pièces de prostatectomie : 2/9 (22%) étaient indolents, et 7/9 (78%) étaient significatifs, dont un (11%) localement avancé (pT3). À notre connaissance seuls Catalona *et al.* ont rapportés les caractéristiques de 16 patients à risque familial dépistés avant 50 ans, sur des pièces de prostatectomie. Un seul patient (7%) présentait les critères d'Epstein (Gleason < 7, volume tumoral < 0,5ml) et 12 (80 %) étaient cliniquement localisés (81). Par ailleurs, nous n'avons pas constaté de différence significative, en matière d'agressivité tumorale, selon le type d'antécédent familial (1 CaP vs 2+ CaP) ou selon l'âge de survenue dans la famille, mais les effectifs étaient faibles.

D. STRATÉGIES DE DÉPISTAGE : INTÉRÊT DU DOSAGE ANNUEL DU PSA

1. POPULATION ÂGÉE DE MOINS DE 50 ANS

A notre connaissance, aucune étude prospective n'étudie le rythme de dépistage du CaP dans une population de moins de 50 ans. Dans ce groupe, nous présentons 2 patients ayant eu un PSAi > 4 ng/ml qui ont été diagnostiqués au premier tour, soit un risque de CaP de 40% dès la première année, leur moyenne d'âge était de 44,6 ans. Ce résultat est en accord avec les recommandations des sociétés savantes qui suggèrent d'initier le dépistage entre 40 et 45 ans (Tableau 4). L'effectif de cette donnée dans notre série (n = 2) limite l'interprétation. Cependant, les deux CaP diagnostiqués étaient significatifs en raison d'un Gleason > 6 pour l'un et d'une longueur maximum de CaP à la BP de 8mm pour l'autre, ce qui confirme l'agressivité potentielle de ces tumeurs même chez les jeunes.

On constate qu'à 7 ans le risque cumulé de CaP est identique (9,9%) lorsque le PSAi est compris entre 1 et 2,5 ng/ml et entre 2,5 et 4 ng/ml. En revanche, les CaP survenaient plus tôt lorsque le PSAi était supérieur à 2,5 ng/ml, mais après le deuxième tour de dépistage.

Ainsi nos résultats suggèrent les recommandations suivantes

- un dépistage annuel en cas de PSAi > 4 ng/ml, car le risque de CaP est très élevé
- en cas de PSAi compris entre 2,5 et 4 ng/ml : dépistage annuel car l'incidence de CaP augmente quasiment chaque année
- un dépistage différé à au moins 5 ans en cas de PSAi < 1 ng/ml est raisonnable.

2. POPULATION ÂGÉE DE PLUS DE 50 ANS

Dans le groupe 50-75 ans, on constate pour un PSAi > 4 ng/ml, que le risque cumulé de CaP augmente progressivement à 57% à 8 ans, ce qui suggère qu'un dépistage annuel soit justifié. En effet, Saarimäki *et al.* estimaient que le dépistage du CaP tous les 4 ans dans cette population n'était pas indiqué en raison d'un plus grand nombre de dépistages dans l'intervalle (3,5% vs 2,1% ; $p < 0,001$) (87). Le seuil de 4 ng/ml semble trop élevé car on peut penser que ces CaP auraient été diagnostiqués plus tôt si ce seuil avait été plus bas comme le suggère Recker *et al.* dans ce sous-groupe suisse de 168 patients issus de la cohorte de l'ERSPC (88). Par ailleurs, nous avons diagnostiqué une proportion non-négligeable des CaP significatifs avec un PSA compris entre 2,5 et 4 ng/ml (n=19/41 soit 46%).

Lorsque le PSAi était > 2,5 et ≤ 4 ng/ml les taux de CaP restaient 2 fois supérieurs à la tranche comprise entre 1 et 2,5 ng/ml tout au long de l'étude. Ce constat souligne qu'un suivi annuel soit nécessaire, en gardant à l'esprit que le risque de CaP est deux fois plus important pour les PSA > 2,5 ng/ml.

Le risque de développer un CaP lorsque le PSAi est < 1 ng/ml, est très faible, quel que soit l'âge du dépistage (0,5% et 0,8%). Ces résultats sont en accord avec cette étude de Crawford *et al.* (2011), qui recommandent un seuil de 1,5 ng/ml, même dans la population noire, en dessous duquel un dépistage tous les 5 ans peut être proposé par le médecin traitant (97). Par ailleurs, dans cette autre étude de Randazzo *et al.* (2015) en population générale issue de l'ERSPC, les auteurs recommandaient un dépistage tous les 8 ans lorsque le PSAi était < 1 ng/ml (98).

La littérature fait défaut quant aux recommandations à donner dans les familles à risque.

Ainsi nos résultats suggèrent les recommandations suivantes :

- un dépistage tous les 5 ans pour un PSAi < 1 ng/ml
- le dosage doit être annuel si le PSAi est > 4 ng/ml
- un dosage annuel est conseillé pour tous les apparentés dont le PSAi est ≥ 1 ng/ml.
- abaisser le seuil de réalisation de biopsies à 2,5 ng/ml à partir de 40 ans.

VII. CONCLUSION

Le dosage du PSA, et la valeur seuil de 4 ng/ml représente un très bon moyen de dépistage du CaP dans une population à risque familial, en raison d'une valeur prédictive positive élevée et d'autant plus chez les patients de moins de 50 ans (58%). Le seuil de PSA à 2,5 ng/ml paraît pertinent car entre 2,5 et 4 ng/ml une forte proportion de CaP significatifs a été diagnostiquée. L'étude généalogique pour préciser les antécédents familiaux de CaP est nécessaire pour évaluer le risque de CaP et proposer une surveillance optimale dès l'âge de 40 ans. En effet, nous avons montré de manière prospective que la multiplicité des apparentés atteints de CaP dans la famille, ainsi que la précocité de la survenue de leur CaP augmentent significativement le risque de développer un CaP après l'âge de 50 ans, et probablement aussi pour les plus jeunes. Les aspects cliniques des CaP diagnostiqués dans cette étude de dépistage suggèrent une proportion relativement faible de formes indolentes (25%). Les formes cliniques sans extension extra-prostatique dans la grande majorité des cas permettant d'envisager un traitement curatif.

Par ailleurs, les résultats que nous présentons sur le suivi longitudinal sur 8 ans, et l'analyse du risque de CaP en fonction du taux de PSA initial (non encore étudié jusqu'à maintenant dans la littérature), nous permettent de proposer des recommandations sur le dépistage dans une population à risque familial de CaP :

- un dépistage annuel du PSA lorsque le PSA_i est > 4 ng/ml quel que soit l'âge en raison du risque de CaP cumulé de presque 50% sur 8 ans,
- un dépistage plus espacé, d'au moins 5 ans lorsque le PSA_i est < 1 ng/ml.
- enfin en cas de valeurs comprises entre 1 et 4 ng/ml le rythme de dépistage doit être annuel

VIII. ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1. Tendence chronologique de l'incidence et de la mortalité du CaP pour la France depuis 1980 jusqu'à 2011 (6).	18
Figure 2. Incidence et mortalité du CaP par âge en 2009 (6).	18
Figure 3. Schématisation du statut familial héréditaire de CaP selon Carter <i>et al.</i> (1992) (25)	29
Figure 4. Arbre généalogique d'un patient du groupe 40-49 ans. (âge au dépistage ou au diagnostic). PSA en ng/ml.....	45
Figure 5. Exemple d'un arbre généalogique d'un patient du groupe 50-75 ans. (âge au dépistage ou au diagnostic). PSA en ng/ml.	47
Figure 6: Caractéristiques des CaP du groupe 40-49 ans.	51
Figure 7. Caractéristiques des CaP du groupe 50-75 ans.	54
Figure 8. Incidence cumulée du CaP selon le PSA initial dans le groupe 40-49 ans.	56
Figure 9. Incidence cumulée du Cap selon le PSA initial dans le groupe 50-75 ans.	58

TABLEAUX

Tableau 1. Nouvelle Graduation des scores de Gleason. Selon Epstein <i>et al.</i> (2014) (39).	22
Tableau 2. Classification de d'Amico (41). (Les cases orangées représentent les modifications apportées par les recommandations EAU-ESTRO-SIOG, 2016).....	23
Tableau 3. Critères de recours au dépistage selon l'OMS.	30
Tableau 4. Recommandations des sociétés savantes européennes et nord-américaines.	34
Tableau 5. Recommandations des organismes de santé publique.	35
Tableau 6. Différents niveaux de risque de cancer de prostate et la prise en charge diagnostique adaptée selon Cussenot et Cancel-Tassin (93).	39
Tableau 7. Résultats des séries de dépistage dans les familles à risque. En dehors de notre étude.	40
Tableau 8. Caractéristiques de la population dépistée et taux de détection cumulés à 8 ans.	43
Tableau 9. Détail des causes de non réalisation des BP selon le groupe d'âge.....	44

Tableau 10. Taux de détection de CaP au cours de l'étude dans le groupe 40-49 ans	46
Tableau 11. Incidence de l'élévation taux de PSA > 4ng/ml et taux de détection de CaP selon le statut familial dans le groupe 40-49 ans. Résultats cumulés à 8 ans.	46
Tableau 12. Incidence de l'élévation du taux de PSA > 4ng/ml et taux de détection de CaP selon l'âge moyen au diagnostic de CaP dans la famille dans le groupe 40-49 ans. Résultats cumulés à 8 ans.	46
Tableau 13. Taux de détection de CaP au cours de l'étude dans le groupe 50-75 ans.	48
Tableau 14. Incidence du taux de PSA > 4ng/ml et taux de détection de CaP selon le statut familial dans le groupe 50-75 ans.....	48
Tableau 15. Incidence du taux de PSA > 4ng/ml et taux de détection de CaP selon l'âge moyen au diagnostic de CaP dans la famille dans le groupe 50-75 ans. Résultats cumulés à 8 ans.	48
Tableau 16. Valeurs prédictives positives (VPP) de l'élévation du taux de PSA pour le diagnostic de CaP selon les facteurs de risques.	49
Tableau 17. Proportion de CaP éligibles au protocole SurACaP selon le groupe d'âge.	50
Tableau 18. Caractéristiques cliniques et pathologiques des CaP dépistés dans le groupe 40-49 ans.	52
Tableau 19. Caractéristiques des CaP selon la nature de l'antécédent familial dans le groupe 40-49 ans.	53
Tableau 20. Caractéristiques cliniques des CaP diagnostiqués dans le groupe 50-75 ans.	53
Tableau 21. Caractéristiques des CaP selon la nature de l'antécédent familial dans le groupe 50-75 ans.	54
Tableau 22. Cas de CaP selon le PSAi, groupe 40-49 ans.	55
Tableau 23. Cas de CaP cumulés selon le PSAi, groupe 50-75 ans.	57

IX. BIBLIOGRAPHIE

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* [Internet]. 26 mars 2009;360(13):1320-8.
2. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 26 mars 2009;360(13):1310-9.
3. Valeri A, Cormier L, Moineau M-P, Cancel-Tassin G, Azzouzi R, Doucet L, et al. Targeted screening for prostate cancer in high risk families: early onset is a significant risk factor for disease in first degree relatives. *J Urol*. août 2002;168(2):483-7.
4. Prostate Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [Internet]. Globocan2102. Disponible sur http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=prostate
5. Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. Le cancer de la prostate, évolution de l'incidence et de la mortalité en France entre 1980 et 2011. *Prog Urol* [Internet]. juill 2015;25(9):536-42.
6. Epidémiologie du cancer de la prostate. [Internet]. e-cancer.fr. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie>
7. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst*. 18 mars 2009;101(6):374-83.
8. Valeri A, Malavaud B, Desrichard O, Cornu J-N, Blanchet P, Dervaux B, et al. [Strategies for early diagnosis and prevention of prostate cancer]. *Bull Cancer*. déc 2010;97(12):1499-515.
9. Yin M, Bastacky S, Chandran U, Becich MJ, Dhir R. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. *J Urol*. mars 2008;179(3):892-895; discussion 895.
10. Taksler GB, Keating NL, Cutler DM. Explaining racial differences in prostate cancer mortality. *Cancer*. 1 sept 2012;118(17):4280-9.
11. Cancel-Tassin G, Cussenot O. Genetic susceptibility to prostate cancer. *BJU Int*. déc 2005;96(9):1380-5.
12. Tran HN, Li Y, Udaltsova N, Armstrong MA, Friedman GD, Klatsky AL. Risk of

cancer in Asian Americans: a Kaiser Permanente cohort study. *Cancer Causes Control*. 25 août 2016;

13. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, Conti DV, Schumacher F, Han Y, et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet*. oct 2014;46(10):1103-9.
14. Valeri A, Fournier G, Morin V, Morin JF, Drelon E, Mangin P, et al. Early onset and familial predisposition to prostate cancer significantly enhance the probability for breast cancer in first degree relatives. *Int J Cancer*. 15 juin 2000 ; 86(6):883-7.
15. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*. sept 1993;150(3):797-802.
16. Johns L e., Houlston R s. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int [Internet]*. 1 juin 2003;91(9):789-94.
17. Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H. Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A population-based case-control study. *Eur J Cancer*. févr 1999;35(2):272-7.
18. Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. Family history and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol*. 1 déc 1996;144(11):1041-7.
19. Hayes RB, Liff JM, Pottern LM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Schwartz AG, et al. Prostate cancer risk in U.S. blacks and whites with a family history of cancer. *Int J Cancer*. 27 janv 1995 ; 60(3):361-4.
20. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, et al. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol*. 15 avr 1995;141(8):732-40.
21. Hemminki K, Czene K. Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. *Cancer*. 15 sept 2002;95(6):1346-53.
22. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 1990;17(4):337-47.
23. Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, Tymrakiewicz M, Goh C, Jugurnauth-Little S, et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer*. 18 mars 2014;110(6):1663-72.
24. Monroe KR, Yu MC, Kolonel LN, Coetzee GA, Wilkens LR, Ross RK, et al.

Evidence of an X-linked or recessive genetic component to prostate cancer risk. *Nat Med.* août 1995;1(8):827-9.

25. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 15 avr 1992;89(8):3367-71.
26. Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 7 déc 2005;97(23):1768-77.
27. Ma RW-L, Chapman K. A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. *J Hum Nutr Diet.* juin 2009;22(3):187-199-202.
28. Travis RC, Crowe FL, Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Tjønneland A, et al. Serum vitamin D and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Epidemiol.* 15 mai 2009;169(10):1223-32.
29. Jacobs ET, Kohler LN, Kunihiro AG, Jurutka PW. Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence. *J Cancer.* 2016;7(3):232-40.
30. Wang Y, Jacobs EJ, Newton CC, McCullough ML. Lycopene, tomato products and prostate cancer-specific mortality among men diagnosed with nonmetastatic prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Int J Cancer.* 15 juin 2016;138(12):2846-55.
31. Nelson PS, Montgomery B. Unconventional therapy for prostate cancer: good, bad or questionable? *Nat Rev Cancer.* nov 2003;3(11):845-58.
32. Etminan M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* mars 2004;13(3):340-5.
33. Martí R, Roselló S, Cebolla-Cornejo J. Tomato as a Source of Carotenoids and Polyphenols Targeted to Cancer Prevention. *Cancers (Basel).* 2016;8(6).
34. Kurahashi N, Sasazuki S, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S, JPHC Study Group. Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 1 janv 2008;167(1):71-7.
35. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti A. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res.* 15 janv 2006;66(2):1234-40.

36. Allen NE, Travis RC, Appleby PN, Albanes D, Barnett MJ, Black A, et al. Selenium and Prostate Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies. *J Natl Cancer Inst.* nov 2016;108(11).
37. Paltsev M, Kiselev V, Drukh V, Muiyzhnek E, Kuznetsov I, Andrianova E, et al. First results of the double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial of DIM-based therapy designed as personalized approach to reverse prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). *EPMA J.* 2016;7:5.
38. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* sept 2005;29(9):1228-42.
39. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, 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.* févr 2016;40(2):244-52.
40. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol.* avr 2000;24(4):477-8.
41. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 16 sept 1998;280(11):969-74.
42. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 25 août 2016;
43. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA.* 2 févr 1994;271(5):368-74.
44. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, Chandan V, Serio AM, Vickers AJ, et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J Natl Cancer Inst.* 3 oct 2007;99(19):1484-9.
45. Seo HJ, Lee NR, Son SK, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Open Radical Prostatectomy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei Med J.* sept 2016;57(5):1165-77.
46. Moran PS, O'Neill M, Teljeur C, Flattery M, Murphy LA, Smyth G, et al. Robot-

assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches: a systematic review and meta-analysis. *Int J Urol.* mars 2013;20(3):312-21.

47. Marien T, Sankin A, Lepor H. Factors predicting preservation of erectile function in men undergoing open radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* avr 2009;181(4):1817-22.

48. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol* [Internet]. août 2015 68(2):216-25.

49. Greco F, Hoda MR, Wagner S, Reichelt O, Inferrera A, Magno C, et al. Bilateral vs unilateral laparoscopic intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of surgical and functional outcomes in 457 patients. *BJU Int.* août 2011;108(4):583-7.

50. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer. *Prog Urol.* nov 2013;23 Suppl 2:S69-101.

51. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Studies Reporting Urinary Continence Recovery After Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol* [Internet]. sept 2012; 62(3):405-17.

52. Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y, Feng S, et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS ONE.* 2016;11(5):e0154499.

53. Klotz L. Active surveillance and focal therapy for low-intermediate risk prostate cancer. *Transl Androl Urol.* juin 2015;4(3):342-54.

54. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. Natural history of clinically staged low- and intermediate-risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2010;76(2):349-54.

55. Yan W, Chen J, Zhou Y, Zhou Z, Mai Z, Ji Z, et al. Long-term outcome of early stage prostate cancer treated with brachytherapy analysis after a mean follow-up of 7 years. *Springerplus.* 2014;3:357.

56. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol.* 1 mai 2006;24(13):1990-6.

57. Boladeras A, Martinez E, Ferrer F, Gutierrez C, Villa S, Pera J, et al. Localized prostate cancer treated with external beam radiation therapy: Long-term outcomes at a

- European comprehensive cancer centre. *Rep Pract Oncol Radiother.* juin 2016;21(3):181-7.
58. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 5 mai 2011;364(18):1708-17.
59. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 20 août 2008;100(16):1144-54.
60. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol.* juill 2007;52(1):29-37.
61. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 14 juill 2011;365(2):107-18.
62. Munro NP, Al-Qaisieh B, Bownes P, Smith J, Carey B, Bottomley D, et al. Outcomes from Gleason 7, intermediate risk, localized prostate cancer treated with Iodine-125 monotherapy over 10 years. *Radiother Oncol.* juill 2010;96(1):34-7.
63. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 15 nov 2006;296(19):2329-35.
64. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol.* mars 2009;181(3):956-62.
65. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet [Internet].* nov 2010;11(11):1066-73.
66. Valeri A, Drelon E, Azzouzi R, Delannoy A, Teillac P, Fournier G, et al. [Epidemiology of familial prostatic cancer: 4-year assessment of French studies]. *Prog Urol.* sept 1999;9(4):672-9.
67. Cussenot O, Valeri A. Heterogeneity in genetic susceptibility to prostate cancer. *Eur J Intern Med.* févr 2001;12(1):11-6.

68. Azzouzi A-R, Stoppa-Lyonnet D, Roupret M, Larre S, Mangin P, Cussenot O. BRCA2 mutation screening is clinically relevant in breast and early prostate cancer families. *Int J Urol*. mai 2007;14(5):445-6.
69. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer*. 1 juin 2016;138(11):2579-91.
70. Kerr L, Rewhorn MJ, Longmuir M, Fraser S, Walsh S, Andrew N, et al. A cohort analysis of men with a family history of BRCA1/2 and Lynch mutations for prostate cancer. *BMC Cancer*. 2016;16:529.
71. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 10 mai 2013;31(14):1748-57.
72. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med*. 12 janv 2012;366(2):141-9.
73. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Castro E, Mahmud N, et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer*. 11 oct 2011;105(8):1230-4.
74. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, 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*. 18 janv 2012;104(2):125-32.
75. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M, et al. Prostate Cancer Mortality Reduction by Prostate-Specific Antigen-Based Screening Adjusted for Nonattendance and Contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol [Internet]*. oct 2009; 56(4):584-91.
76. Peyromaure M, Beuzeboc P, Salomon L, Richaud P, Coloby P, Malavaud B, et al. Le dépistage du cancer de la prostate en 2009 : mise au point du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. *Prog Urol [Internet]*. janv 2010;20(1):17-23.
77. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of

Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* [Internet]. déc 2014 ;384(9959):2027-35.

78. Screening IUP on BC. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 23 nov 2012;380(9855):1778-86.
79. Matikainen MP, Schleutker J, Mörsky P, Kallioniemi OP, Tammela TL. Detection of subclinical cancers by prostate-specific antigen screening in asymptomatic men from high-risk prostate cancer families. *Clin Cancer Res*. juin 1999;5(6):1275-9.
80. Standaert B, Denis L. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer: an update. *Cancer*. 1 nov 1997;80(9):1830-4.
81. Catalona WJ, Antenor JAV, Roehl KA, Moul JW. Screening for prostate cancer in high risk populations. *J Urol*. nov 2002;168(5):1980-1983-1984.
82. Liss MA, Chen H, Hemal S, Krane S, Kane CJ, Xu J, et al. Impact of family history on prostate cancer mortality in white men undergoing prostate specific antigen based screening. *J Urol*. janv 2015;193(1):75-9.
83. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*. avr 2016;117(4):576-83.
84. Bancroft EK, Page EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjoberg D, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol*. sept 2014;66(3):489-99.
85. Cussenot O, Cancel-Tassin G. Le point sur la prédisposition génétique pour le cancer de la prostate. *Bull Cancer* [Internet]. janv 2015;102(1):53-6.
86. Negri E, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, Gallus S, Bosetti C, et al. Family history of cancer and the risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer*. 20 avr 2005;114(4):648-52.
87. Saarimäki L, Tammela TL, Määttänen L, Taari K, Kujala PM, Raitanen J, et al. Family history in the Finnish Prostate Cancer Screening Trial. *Int J Cancer*. 1 mai 2015;136(9):2172-7.
88. Recker F, Kwiatkowski MK, Huber A, Stamm B, Lehmann K, Tscholl R. Prospective detection of clinically relevant prostate cancer in the prostate specific antigen range 1 to 3 ng./ml. combined with free-to-total ratio 20% or less: the Aarau experience. *J Urol*. sept

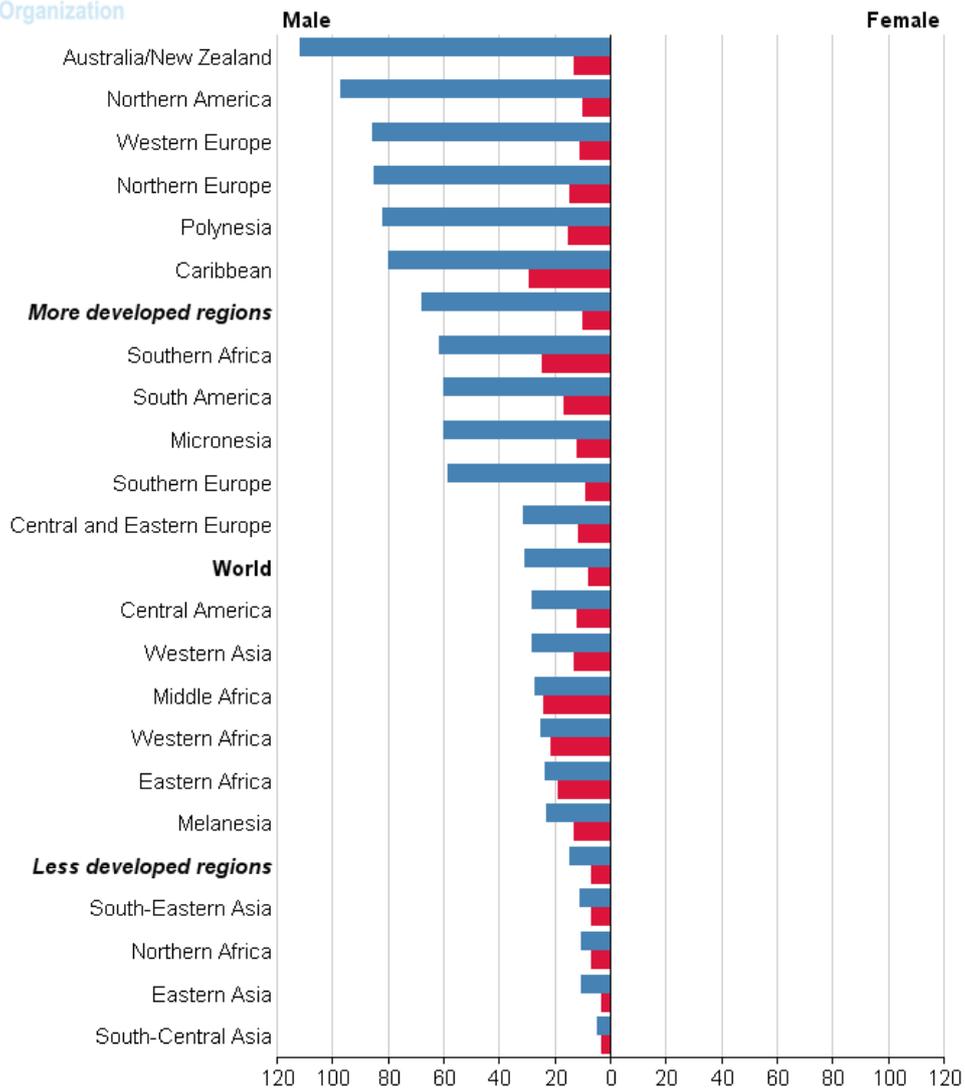
2001;166(3):851-5.

89. Valeri A, Berthon P, Fournier G, Buzzi JC, Briollais L, Meria P, et al. [The PROGENE study, the French project of genetic analysis of familial prostatic cancer: recruitment and analysis]. *Prog Urol.* avr 1996;6(2):226-35.
90. Dean CB, Nielsen JD. Generalized linear mixed models: a review and some extensions. *Lifetime Data Anal.* déc 2007;13(4):497-512.
91. Kanda Y. [Statistical analysis using freely-available « EZR (Easy R) » software]. *Rinsho Ketsueki.* oct 2015;56(10):2258-66.
92. Xylinas E, Durand X, Campeggi A, Ploussard G, Allory Y, Vordos D, et al. [Pathological findings after radical prostatectomy in men eligible for active surveillance (French trial SURACAP): is the misclassification rate acceptable?]. *Prog Urol.* avr 2011;21(4):264-9.
93. Valeri A, Azzouzi R, Drelon E, Delannoy A, Mangin P, Fournier G, et al. Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features. *Prostate.* 15 sept 2000;45(1):66-71.
94. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst.* 2 nov 1994;86(21):1600-8.
95. Ghadirian P, Howe GR, Hislop TG, Maisonneuve P. Family history of prostate cancer: a multi-center case-control study in Canada. *Int J Cancer.* 17 mars 1997;70(6):679-81.
96. Selkirk CG, Wang C-H, Lapin B, Helfand BT. Family history of prostate cancer in men being followed by active surveillance does not increase risk of being diagnosed with high-grade disease. *Urology.* avr 2015;85(4):742-7.
97. Crawford ED, Moul JW, Rove KO, Pettaway CA, Lamerato LE, Hughes A. Prostate-specific antigen 1.5–4.0 ng/mL: a diagnostic challenge and danger zone. *BJU Int [Internet].* 1 déc 2011;108(11):1743-9.
98. Randazzo M, Beatrice J, Huber A, Grobholz R, Manka L, Chun FK, et al. Is further screening of men with baseline PSA < 1 ng ml(-1) worthwhile? The discussion continues- Results of the Swiss ERSPC (Aarau). *Int J Cancer.* 1 août 2015;137(3):553-9.

X. ANNEXES

Annexe 1: Taux standardisé à l'échelle mondiale de l' incidence (bleu) et de la mortalité (rouge) du CaP dans le monde en 2012 (OMS).

International Agency for Research on Cancer



Annexe 2: Classification TNM du CaP.

T : Tumeur primitive

T0 : Absence de tumeur

T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie

T1a < 5 % du tissu réséqué* et score de Gleason 6

T1b > 5 % du tissu réséqué et/ou score de Gleason 7

T1c : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies

T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins

T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe

T2c : Atteinte des deux lobes

T3 : Extension au-delà de la capsule

T3a : Extension extra-capsulaire

T3b : Extension aux vésicules séminales

T4 : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée

N : Ganglions régionaux

Nx : ganglions régionaux non évalués

N0 : Absence de métastase ganglionnaire

N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)

N1mi : Métastase ganglionnaire < 0,2 cm

M : Métastases à distance

M0 : Absence de métastases à distance

M1 : Métastases à distance

M1a : Ganglions non régionaux

M1b : Os

M1c : Autres sites

*En cas de résection endoscopique de la prostate

Annexe 3. Classification anatomo-pathologique du CaP.

pT0 : Absence de tumeur identifiée après prostatectomie

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

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

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

pT2c : atteinte des deux lobes

pT3 : Extension au-delà de la capsule

T3a : Extension extracapsulaire (uni- ou bi-latérale incluant le col vésical)

T3b : Extension aux vésicules séminales (uni- ou bi-latérales)

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

Reliquat tumoral post opératoire

Rx : Non évalué

R0 : Absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique

R1 : Reliquat microscopique (focal ou étendu, préciser la longueur de la marge)

R2 : Reliquat macroscopique

Annexe 4. Résultats des séries de dépistage dans les familles à risque.

Référence	Type d'étude	Risque familial	Nb patients HF ^Δ	Age de la population	Dépistage	Durée de l'étude	Seuil du PSA pour BP	VPP	Taux de CaP cumulé	CaP indolents	Compliance
Matikainen et al. (1999) (79)	Etude prospective	Parent atteint	209	56 ans (45-75)	PSA+TR	-	Selon l'âge*	33%	3%-14% **	-	-
Catalona et al. (2002) (73)	Etude de cohorte	Parent atteint 1er degré ≥1+/- race noire	323	40-49 ans	PSA + TR tous les 1-2 ans	5 ans	4 puis 2,5 ng/ml	50%-75%	2-8%	7%	53%
			1227	>50 ans		10 ans	4 puis 2,5 ng/ml	38%	16%	-	57-63%
Negri et al. (2005) (86)	Etude cas témoin	Parent atteint au 1er degré, age au diagnostic dans la famille < ou ≥65 ans	90	66 ans (46-74)	-	-	-	-	7%	-	-
Bancroft et al. (2014) (76)	Etude de cohorte (IMPACT)	Patients mutés BRCA1 ou BRCA2.	2481	54 ans (40-69)	PSA annuel	1 an	3 ng/ml	36%	5,6% (BRCA2)	-	-
Liss et al. (2014) (82)	Etude randomisée contrôlée en intention de dépister (PLCO)	Parent atteint	4833	62 ans (49-78)	PSA+TR tous les ans	13 ans	3 ng/ml	-	17%	-	-
Saarimaki <i>et al.</i> (2015) (87) (Finlande)	Etude randomisée contrôlée en intention de dépister (ERSPC)	Parent atteint 1er degré ≥1	1723	55-67 ans	PSA tous les 4 ans	12 ans	4 ng/ml	35%	14%	-	-
Randazzo et al. (2016) (83) (Suisse)			334	60,8 ans (57-64)		9 ans	4 et 1-3ng/ml †	-	18%	-	77,3%
Notre série (2016)	Etude de cohorte	Parent atteint 1er ou 2ème degré, age au diagnostic des apparentés <ou≥65 ans	345	44,5 ans (40-49)	PSA annuel	8 ans	4 puis 2,5 ng/ml	58,3%	2,6%	22%	67%
			315	58 ans (50-75)				45,3%	11%	25%	35%

* schéma utilisé par l'hôpital de Tempere (Pays-Bas) inspiré des résultats de l'ERSPC (80)

** Si l'âge moyen au diagnostic était <60 ans le taux de CaP était de 14%

† Ajout de la cohorte de l'étude de Recker et al. (88).

Δ HF : histoire familiale de CaP dans la famille

CALLEROT (Pierre) – ÉTUDE FRANÇAISE SUR LE DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE DANS LES FAMILLES À RISQUE. RÉSULTATS FINAUX. 9 figures, 23 tableaux.

Th : Med : Brest 2016

RÉSUMÉ :

Le cancer de la prostate (CaP) est le 2^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde. L'antécédent familial de CaP est un facteur de risque avéré de CaP pour les apparentés, notamment en cas d'antécédent multiple (≥ 2), ou de diagnostic précoce dans la famille (< 65 ans). Ces CaP peuvent survenir parfois 5 à 10 ans plus tôt que dans la population générale. Peu d'études se sont intéressées au dépistage du CaP dans cette population à risque. **Objectifs : 1)** Évaluer les taux de détection de CaP dans cette population à risque selon l'âge de dépistage (40-49 ou 50-75 ans), en fonction du statut familial (SF) (1 vs 2+ CaP) et de l'âge moyen du diagnostic de CaP dans la famille (AMD) (< 65 ou ≥ 65 ans). **2)** Analyser les caractéristiques cliniques de CaP dépistés dans cette population. **3)** Évaluer le risque de CaP selon le taux de PSA initial (PSAi). **Matériel et Méthode :** De 1997 à 2005, une cohorte de 660 patients, avec une histoire familiale de CaP confirmée histologiquement, de 40-49 ans (n=345) et de 50-75 ans (n=315) a été dépistée annuellement par un dosage systématique du PSA. Des biopsies prostatiques (BP) étaient réalisées pour un PSA > 4 ng/ml ($> 2,5$ ng/ml à partir de 2002). Les données histologiques détaillées étaient analysées. **Résultats : 1)** 9 et 60 CaP ont été dépistés dans les groupes 40-49 et 50-75 ans respectivement. Le SF et le AMD étaient significativement corrélés au risque de CaP dans le groupe 50-75 ans. Les VPP du PSA > 4 ng/ml étaient de 58% et 45% dans chaque groupe d'âge respectivement. **2)** 22% et 25% des CaP dépistés étaient non-significatifs dans chaque groupe respectivement. Le SF et l'AMD n'étaient pas corrélés aux caractéristiques d'agressivité de CaP. **3)** Les taux cumulés de CaP sur 8 ans étaient : PSAi > 4 ng/ml : 40% et 57% ; PSAi [1-4] ng/ml : 9-10% et 17-30% ; PSAi < 1 ng/ml : 0,5%-0,8% pour chaque groupe respectivement. **Conclusions :** Nous avons montré que le SF et l'AMD étaient significativement corrélés à un risque supérieur de CaP à partir de 50 ans. Les caractéristiques cliniques des CaP dépistés évoquent des formes latentes moins fréquentes que dans la population générale. Nos résultats suggèrent : de dépister le CaP dès l'âge de 40 ans et de tenir compte du PSAi pour définir le rythme de dépistage : un PSAi < 1 ng/ml permet d'espacer à 5 ans le dosage suivant. Dans les autres cas un dépistage annuel paraît justifié.

MOTS CLÉS:

CANCER DE LA PROSTATE

DÉPISTAGE

HÉRÉDITÉ

FORMES FAMILIALES

JURY :

Président : Pr. FOURNIER

Membres : Pr. VALERI

Pr. LE MARECHAL

Dr. MOINEAU

DATE DE SOUTENANCE :

11 Octobre 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR :

79, rue Victor Hugo. 29200 BREST

