

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 3 de CONSTANTINE



Faculté de Médecine  
Département de Médecine



# THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales

## LE CANCER DE PROSTATE D'EMBLEE METASTATIQUE DE HAUT GRADE : $\geq 8$ .

Docteur : **AZGAGH Salim**

Maître assistante en Oncologie Médicale

Service d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire

Abdel Ali Benbaatouche de Constantine.

**Directeur de thèse :**

Professeur : **SADOUKI Mohamed**

Hôpital Central de l'Armée Mohamed Seghir Nekkache

**Le Jury :**

Président : Pr. **ADANE Saïda.**

Faculté de Médecine d'Alger

Membres : Pr. **BEDDAR Leïla.**

Faculté de Médecine de Constantine

Membres : Pr. **BEN RABAH Rabah.**

Faculté de Médecine d'Alger

Membres : Pr. **YOUNSI Zaïm.**

Faculté de Médecine de Constantine

Année 2021-2022

# Remerciements

Par ces quelques lignes, je tiens à remercier l'ensemble des personnes qui, par leurs connaissances, leurs compétences, leurs qualités humaines ou tout à la fois, ont contribué à l'aboutissement de mes travaux de recherche.

Je tiens à remercier tout particulièrement mon directeur de Thèse le professeur SADOUKI Mohamed directeur général de l'hôpital HMRU, Blida déterminant pour me permettre d'effectuer cette Thèse et de surcroît, dans d'excellentes conditions. Je le remercie pour la confiance qu'il m'a accordée et l'autonomie qu'il m'a laissé acquérir.

Merci également, aux Pr. ADANE Saïda chef service d'oncologie médicale de l'hôpital HCA, Pr. BEN SALEM Assia médecin chef d'oncologie médicale de l'EPH DIDOUCHE Mourad de Constantine, aux Pr. YOUNSI Zaïm et Pr. MRAYER chefs des services des HMRU, Constantine et Oran, d'avoir contribué à la réalisation de ce projet en m'accueillant dans leurs services et me donné l'opportunité de travailler.

J'exprime toute ma gratitude au Professeur ADANE Saïda de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse ainsi qu'au Professeur BEDDAR Leïla, BEN RABAH Rabah et YOUNSI Zaïm d'avoir accepté d'examiner et de juger mon travail.

Je remercie mon ami BOUCHOUIT Hocine pour la bonne humeur qu'il communique et son soutien moral qui était toujours présent.

Puis voilà venir mon époque de thésard, avec une maturité acquise et durant ces trois ans j'ai vu passer beaucoup de personnes, certaines d'entre elles resteront toujours dans ma mémoire.

## Glossaire de la terminologie

**AA** : acétate d'abiratéronne.

**AAP**: acétate d'abiratéronne + Prednisone.

**AHS**: l'Agricultural Health Study.

**AIP** : prolifération intracanalairé atypique.

**AJCC**: American Joint Committee on Cancer.

**AR**: Récepteur androgène.

**BRCA**: breast cancer gène.

**CanCHEC** : cohorte santé et environnement du recensement canadien.

**CaP**: cancer de prostate.

**CAPLIFE**: étude modes de vie et risque de cancer de prostate.

**CaPm**: cancer de prostate métastatique.

**CPSCm**: cancer de la prostate métastatique naïf à la castration.

**CPRCm**: Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.

**CYP17A1**: Cytochrome P450 17A1.

**DTX**: docétaxel.

**ECOG PS**: score de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group.

**EGF**: Epidermal Growth Factor.

**EOD**: étendue des métastases osseuses.

**EPIC**: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.

**ERG**: Gène lié à ETS.

**ETS**: Séquence transformante E26 du virus de la rhythroblastose.

**EVA** : échelle visuelle analogique.

**GP** : notes ou modèles de Gleason

**GPS** : Le score génomique de prostate.

**GS**: score de Gleason.

**HGPIN** : PIN de haut grade

**HER**: Epidermal growth factor receptor.

**HMG**: High-Mobility Group.

**HMGB1**: High-Mobility Group Box 1

**HOXB13**: Homeobox B13.

**HPC1**: Hereditary Prostate Cancer 1.

**HPC2**: Hereditary Prostate Cancer 2.

**HPC20**: Hereditary Prostate Cancer 20.

**HPCX**: Hereditary Prostate Cancer X.

**HRD** : haut risque métastatique.

**HSV**: virus de l'herpès simplex.

**HTNG** : hormonothérapie de nouvelle génération.

**HVD** : haut volume tumoral.

**IDC-P** : carcinome intracanalairé de la prostate

**IGF-1**: facteur de croissance analogue à l'insuline.

**IL-1**: interleukine-1.

**IMC**: indice de masse corporelle.

**ISUP**: international society of urological pathology.

**hK2**: enzyme kallikreine humaine 2.

**4Kscore** : Test sanguin, combinant dans un algorithme les résultats de 4 kallikréines et des données cliniques

**LHRH**: Hormone de libération de l'hormone lutéinisante.

**LN**: Les ganglions lymphatiques.

**LRD**: bas risque métastatique.

**LVD**: bas volume tumorale.

**M1**: métastase à distance.

**MetS**: syndrome métabolique.

**MSCP**: mortalité spécifique liée au cancer.

**MSR1**: Macrophage Scavenger Receptor1.

**MST**: maladie sexuellement transmissible.

**hMLH1**: Human MutL Homolog 1.

**hMSH2**: Human MutS Homolog 2.

**N+**: métastase ganglionnaire.

**NCCN**: National Comprehensive Cancer Network Guidelines.

**NSE** : Neuron-Specific-Enolase.

**OS** : survie globale.

**PCWG 2** : Groupe de travail sur le cancer de la prostate 2.

**PLCO** : Prostate, poumon, colon, ovaire.

**PSAWG**: Groupe de travail PSA.

**PSA-P**: progression du PSA.

**iPSA** : PSA initial, pré-thérapeutique.

**PCA3**: gène de l'antigène 3 du cancer de prostate.

**PcaP**: Predisposing for Prostate cancer

**PHI**: indice de santé de la prostate.

**PIN**: néoplasie intraépithéliale prostatique

**PI 3-k**: phosphatidyl-3-kinase

**PSA**: antigène prostatique spécifique.

**fPSA**: PSA libre.

**tPSA** : PSA total.

**PSA-P** : La progression de l'antigène prostatique spécifique.

**PCF**: La Fondation du cancer de la prostate.

**PTEN** : Phosphatase et homologue de tensine supprimés sur le chromosome 10

**PT**: prostatectomie radicale.

**RANKL** : activateur des récepteurs du facteur nucléaire kappa.

**Reduce** : étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo.

**ROD**: risque de décès.

**RTUP** : résection transurétrale de prostate.

**SA** : surveillance active.

**SL**: Le syndrome de Lynch.

**SSCP**: survie spécifique lié au cancer de la prostate.

**SNP**: polymorphisme nucléotidique unique.

**SSCP** : survie spécifique liée au cancer.

**SSP**: survie sans progression.

**SWOG**: south western oncology group.

**TDA**: Thérapie de privation androgénique.

**TGFβ** : facteur de croissance transformant β.

**TLR4**: récepteur Toll-like-4.

**TNF-α**: facteur de nécrose tumorale α.

**TMPRSS2**: protéase transmembranaire, sérine 2.

**TR** : toucher rectale.

**TTN**: le temps jusqu'au PSA nadir.

**USPSTF**: Groupe de travail américain sur les services préventifs.

**VGC** : Vibrations globales du corps.

**VEGF**: Vascular Endothelial Growth factor.

**WCRF**: Fonds mondial de recherche sur le cancer.

## **Table des Matières**

<b>Introduction:</b> .....	<b>1</b>
<b>Chapitre I- Généralité sur la glande prostatique :</b> .....	<b>3</b>
<b>Chapitre II- Tendances mondiale récente de l'épidémiologie</b> .....	<b>4</b>
Titre.1. Épidémiologie descriptive:.....	4
1-1- Incidence :.....	4
1-2- Variations d'incidence et proportions du (CaP) selon la distribution des caractéristiques de la maladie:.....	6
Titre.2. Mortalité:.....	7
<b>Chapitre III- Dépistage:</b> .....	<b>7</b>
<b>Chapitre IV- Facteurs de risques épidémiologiques</b> .....	<b>8</b>
Titre 1. Les facteurs de risque établis : .....	8
1-1- Âge avancé:.....	8
1-2- Race: .....	8
1-3- Prédisposition génétique : .....	8
Titre.2. Facteurs de risques potentiels ou discutés :.....	10
2-1- Facteurs hormonaux et métaboliques :.....	10
1-2- Les facteurs exogènes: .....	12
<b>Chapitre IV- Anatomopathologie:</b> .....	<b>17</b>
Titre.1. Néoplasie intraépithéliale prostatique ou (PIN):.....	17
Titre.2. Les adénocarcinomes :.....	17
2-1- Sous-types d'adénocarcinome : .....	18
2-2- Aspects morphologiques d'adénocarcinome acinaire : .....	19

Titre.3. Localisation :	21
Titre.4. Extension:	21
Titre.5. Grade histologique:	21
5-1- Le score de Gleason:	22
5-2- Le système pronostique de classement en groupe (GG) :	23
Titre.6. Immunohistochimie:	23
Titre.7. Biomarqueurs tissulaire:	24
<b>Chapitre VI- Biologie moléculaire :</b>	<b>24</b>
<b>Chapitre VII- Diagnostic :</b>	<b>25</b>
Titre.1. Toucher rectal (TR):	25
Titre.2. Biomarqueurs tumoraux:	25
2-1- Biomarqueurs sanguin:	25
2-2- Biomarqueurs urinaire :	27
2-3- Nomogrammes et calculateurs de risque :	27
<b>Chapitre VIII - Biopsie :</b>	<b>28</b>
Titre.1. Biopsies initiales : ciblées vs systématiques :	28
1-1- Spécimen des coupeaux de résection transuretrale de prostate :	28
1-2- Biopsies des métastases :	28
<b>Chapitre IX- Bilan d'extension :</b>	<b>29</b>
Titre.1. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :	29
Titre.2. Scanner :	29
Titre.3. Tomoscintigraphie osseuse aux phosphonates marqués au technétium-99m-MDP:	30
Titre.4. Tomographie par émission de Positons (TEP-scan) au 18F-choline :	30
Titre.5. La TEP aux ligands du Prostate Specific Membran Antigen (PSMA) marquée au Gallium 68 (68Ga-PSMA-11) ou au Fluor 18 :	30

<b>Chapitre X- Stadification :</b>	<b>31</b>
<b>Chapitre XI- Traitement des (CPSCm) :</b>	<b>34</b>
Titre.1. La thérapie de privation androgénique continue et immédiate (TDA) :	34
Titre.2. Blocage androgénique complet (BAC) :	35
Titre.3. Thérapies combinées à la (TDA) dans les (CPSCm) :	35
3-1- Le docétaxel (DTX) :	35
3-2- L'acétate d'abiratérone (AA) plus prednisone :	36
3-3- L'enzalutamide (ENZ) :	36
3-4- Apalutamide :	37
Titre.4. Le rôle de la thérapie localisée dans le (CPSCm) oligométastatique :	37
4-1- Thérapie primaire dirigée contre la tumeur :	38
Titre.5. Médicaments ciblant l'os :	39
Titre.6. Choix de traitement dans les (CPSCm) :	39
<b>Chapitre XII- Pathogenèse du développement         d'une résistance a la castration (CPRCm) :</b>	<b>40</b>
<b>Chapitre XIII- Facteurs prédicteurs du pronostic :</b>	<b>41</b>
Titre.1. Variation selon La race:	42
Titre.2. Testostéronémie :	42
Titre.3. L'anémie :	42
Titre.4. Variations selon la valeur et la cinétique du PSA total :	43
4-1- La valeur de progression du PSA (PSA-P):	43
4-2- Impact du taux de PSA nadir et de la (TTN) pendant la (TDA) initiale:	43
Titre.5. La charge métastatique :	46

<b>Chapitre XIV - Survie :</b> .....	<b>48</b>
Titre.1. La survie globale selon la charge métastatique :.....	<b>48</b>
Titre.2. La survie globale selon le grade: .....	48
Titre.3. La survie globale selon le modèle pronostic de GLASS : .....	48

.....**ETUDE PRATIQUE**..... **49**

**I - La problématique des cancers avancés de haut grade : .....** **50**

**II - Matériaux et méthodes : .....** **51**

Titre.1. Protocole de l'étude :.....	51
1) Type et durée de l'étude : .....	51
2) Population d'étude :.....	51
3) Critères d'inclusion et de non inclusion : .....	51
4) Echantillon d'étude : .....	52
5) Recrutement des patients : .....	52
6) Déroulement de l'étude : .....	53
7) Collaboration scientifique :.....	53
8) Recueil et évaluation des données : .....	53
Titre.2. Analyse statistique :.....	55

**III - Résultats : .....** **56**

Titre.1. Caractéristiques démographiques et mode de vie : .....	56
1) Répartition selon la structure hospitalière de recrutement :.....	56
2) Répartition selon l'origine géographique : .....	57
3) Répartition selon le statut matrimonial :.....	57
4) Répartition selon le statut tabagique : .....	58

5) Distribution selon le statut alcoolisme : .....	58
6) Répartition selon l'âge :.....	59
Titre.2. Caractéristiques des facteurs de risques : .....	60
1) L'hérédité : .....	60
2) Le risque par profession : .....	60
3) Le risque selon le travail de nuit : .....	62
4) Risque selon l'obésité générale : .....	63
5) Risque selon l'obésité abdominal : .....	63
Titre.3. Caractéristiques cliniques : .....	64
1) Les antécédents personnels : .....	64
2) Le statut de performance : .....	65
3) Les symptômes révélateurs : .....	66
4) La présence des douleurs osseuses : .....	66
5) Les moyens de confirmation diagnostique : .....	67
Titre.4. Étude anatomopathologique : .....	68
1) Le type histologique : .....	68
2) Le score de Gleason : .....	69
3) Scores de grade primaires et secondaires des modèles de Gleason : .....	69
Titre.5. Bilan d'extension : .....	70
1) IRM multiparamétrique de prostate : .....	70
2) IRM médullaire : .....	70
3) La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne : .....	71
4) La scintigraphie osseuse : .....	71

Titre.6. Stadification TNM : .....	72
1) Distribution selon le stade clinique : T.....	72
2) Répartition selon le stade clinique N : .....	72
3) Distribution selon le stade clinique M : .....	73
4) Stadification en groupes pronostiques : .....	73
5) Répartition selon le site de métastases : .....	73
6) Répartition selon les définitions des charges métastatiques : .....	74
Titre.7. Caractéristiques biologiques au diagnostic (taux iPSA) : .....	75
Titre.8. Stratégie thérapeutique : .....	76
1) Traitements systémiques de première ligne : .....	76
2) Traitements palliatifs : .....	77
Titre.9. Résultats thérapeutiques : .....	77
1) L'évaluation de la réponse aux traitements de 1 <sup>ère</sup> ligne : .....	78
2) L'évaluation des événements de décès et l'échec thérapeutique : .....	78
<b>IV - Analyses statistiques de la population d'étude : .....</b>	<b>79</b>
Titre.1. Analyse des données anthropométriques et modes de vies en fonction du risque IMC : .....	79
Titre.2. Analyse des interactions entre facteurs de risques professionnels : .....	81
Titre.3. Analyse des facteurs de risque en fonction des catégories IMC : .....	82
Titre.4. Analyse des caractéristiques de la population d'étude catégorisée selon la charge métastatique définie par CHAARTED. ....	83

Titre.5. La survie sans progression :.....	85
1) Survie sans progression globale de l'étude :.....	85
2) SSP selon les groupes de grades et scores de Gleason : .....	86
3) SSP selon les définitions de la charge métastatique : .....	87
4) SSP selon les valeurs seuil pronostiques de l'iPSA : .....	88
5) SSP selon les traitements systémiques reçus en premières ligne : .....	90
Titre.6. La survie globale :.....	91
1) Survie générale en fonction de l'âge : .....	91
2) Survie générale selon le statut de performance OMS :.....	92
3) Survie générale selon la présence ou non de douleurs osseuses :.....	93
4) Survie globale en fonction des groupes de grades :.....	94
Survie globale en fonction de la charge métastatique :.....	94
5) Survie générale en fonction les traitements systémiques reçue :.....	96
<b>V - Discussion : .....</b>	<b>98</b>
Titre.1. Caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques des (CPSCm) :.....	98
1) Âge et score de Gleason des (CaPm) de novo :.....	98
2) Comorbidité : .....	99
3) Statut de performance: .....	101
4) Circonstances de découverte : .....	102
5) Présence de douleurs liées au cancer :.....	103
6) Stade clinique T : .....	104
7) Le stade clinique N : .....	105
8) Taux de PSA initial (iPSA):.....	106
9) Sites de métastases : .....	107
10) le score de Gleason : .....	109

Titre.2. Caractéristiques des facteurs de risques : .....	111
1) Les facteurs de risques héréditaires : .....	111
2) Les facteurs de risque professionnels : .....	112
3) Facteur de risque : Travail nuit : .....	114
4) Facteurs de risque : marqueurs d'adiposités : .....	116
4-1. L'adiposité générale : .....	116
4-2. L'adiposité centrale ou abdominale : .....	118
Titre.3. Analyse de la survie : .....	119
1) Survie sans progression : .....	119
2) Survie globale : .....	121
<b>VI - Limites et avantages de l'étude : .....</b>	<b>123</b>
<b>VII - Conclusion : .....</b>	<b>124</b>
<b>VIII - Perspectives: .....</b>	<b>126</b>
<b>IX - Bibliographie : .....</b>	<b>129</b>
<b>X - Annexes : .....</b>	<b>149</b>

## LISTE DES FIGURES :

<b>Figure 1:</b> les risques sanitaires liés au travail posté de nuit (ANSES 2016) .....	15
<b>Figure 2 :</b> Déterminent du risque cancérigène chez les travailleurs de nuit. ....	16
<b>Figure 3 :</b> Adénocarcinome (GP 5).....	18
<b>Figure 4 :</b> Adénocarcinome (GP 4).....	18
<b>Figure 5:</b> Diagramme schématique des grades de cancer de prostate selon le classement (ISUP).....	22
<b>Figure 6 :</b> voie de synthèse des androgènes dans tout le corps avec des médicaments ciblant la synthèse des androgènes .....	35
<b>Figure 7 :</b> Graphique illustrant un modèle d'hétérogénéité de la cinétique du PSA des (CPSCm)aux au cours du traitement de 1 <sup>ère</sup> lignes.....	46
<b>Figure 8 :</b> répartition selon la structure hospitalière de recrutement .....	56
<b>Figure 9 :</b> Répartition selon l'origine géographique.....	57
<b>Figure 10:</b> Répartition selon le statut matrimonial.....	57
<b>Figure 11 :</b> Répartition selon le statut tabagique. ....	58
<b>Figure 12:</b> Répartition selon le statut alcoolisme. ....	58
<b>Figure 13 :</b> Répartition selon les tranches d'âges. ....	59
<b>Figure 14:</b> Répartition selon l'hérédité.....	60
<b>Figure 15:</b> distribution selon le risque de travail de nuit. ....	62
<b>Figure 16 :</b> Répartition selon l'IMC. ....	63
<b>Figure 17:</b> Distribution selon le périmètre abdominale.....	64
<b>Figure 18:</b> Répartition selon le statut de performance.....	65
<b>Figure 19:</b> Répartition selon les symptômes révélateurs.....	66

<b>Figure 20:</b> Répartition selon la présence de douleurs osseuses. ....	66
<b>Figure 21:</b> Répartition selon les méthodes de confirmations histologique .....	67
<b>Figure 22 :</b> Répartition selon le nombre de prélèvements des biopsies transrectales.....	68
<b>Figure 23:</b> Répartition selon les groupes de grade grades .....	68
<b>Figure 24:</b> Répartition selon le score de Gleason. ....	69
<b>Figure 25:</b> Répartition selon le score de grade primaire et secondaire du score de Gleason.....	70
<b>Figure 26:</b> Distribution des examens radiologiques au cours des bilans d'extensions. ....	71
<b>Figure 27:</b> Répartition selon le stade clinique T.....	72
<b>Figure 28 :</b> Répartition selon le stade clinique N: .....	72
<b>Figure 29:</b> Répartition selon le stade clinique M1. ....	73
<b>Figure 30:</b> Répartition selon le nombre de sites de métastase.....	74
<b>Figure 31 :</b> Distribution de la charge tumorale selon CHAARTED.....	75
<b>Figure 32:</b> distribution de la charge tumorale selon LATITUDE.....	75
<b>Figure 33 :</b> Distribution selon le taux iPSA au diagnostic. ....	76
<b>Figure 34 :</b> Répartition des taux iPSA selon la classification de GLASS.....	76
<b>Figure 35 :</b> Répartition selon le traitement systémique administré.en 1ère ligne.....	77

<b>Figure 36</b> : Répartition de la population d'étude après progression à un traitement de première ligne.....	79
<b>Figure 37</b> : Diagramme illustrant l'interaction des facteurs de risques liés à la profession.....	81
<b>Figure 38</b> : Survie sans échec globale de l'étude .....	85
<b>Figure 39</b> : SSP selon la présence d'un (GS) : 5 primaire ou secondaire.....	86
<b>Figure 40</b> : SSP selon les groupes de grades 4 et 5. ....	86
<b>Figure 41</b> : SSP selon le volume tumoral (CHAARTED).....	87
<b>Figure 42</b> : SSP selon le risque tumoral (LATITUDE).....	88
<b>Figure 43</b> : SSP selon le seuil iPSA 100ng/ml. ....	89

## **LISTE DES TABLEAUX :**

<b>Tableau I</b> : Groupes pronostiques de la classification ISUP.2016.....	23
<b>Tableau II</b> : caractéristiques du test de dépistage au PSA en fonction du seuil de positivité du test. ....	26
<b>Tableau III</b> : Classification TNM du cancer de prostate (AJCC) 2016.....	32
<b>Tableau IV</b> : American Joint Committee on Cancer Prognostic Stage Grouping.....	33
<b>Tableau V</b> : indications thérapeutiques dans le (CPSCm) de novo.....	40
<b>Tableau VI</b> : les groupes pronostique des (CPSCm) selon la réponse (TDA) initiale.....	45
<b>Tableau VII</b> : stratifications des (CPSCm) selon le volume et le risque. ....	47
<b>Tableau VIII</b> : Groupes pronostiques des (CPSCM) selon la classification de GLASS 2003 .....	48
<b>Tableau IX</b> : Récapitulatif de la répartition selon l'Âge.....	59
<b>Tableau X</b> : Répartition selon l'exposition par profession. ....	61
<b>Tableau XI</b> : Répartition selon l'IMC.....	63
<b>Tableau XII</b> : Statistiques descriptives du facteur de risque périmètre abdominal .....	64
<b>Tableau XIII</b> : Répartition selon les antécédents personnels. ....	65
<b>Tableau XIV</b> : Récapitulatif des données statistiques du taux de PSA Au diagnostic. ....	75
<b>Tableau XV</b> : Évaluation de la réponse aux traitements selon les critères (SWOG).....	78
<b>Tableau XVI</b> : résultats de survie sans échec et décès après traitement de première ligne .....	78
<b>Tableau XVII</b> : Caractéristiques démographiques anthropométriques et style de vie par catégories d'IMC .....	80

<b>Tableau XVIII</b> : distribution des facteurs de risques par catégories IMC.....	82
<b>Tableau XIX</b> : caractéristiques de la population d'étude distribuées selon la charge tumorale définie par CHARTED. ....	84
<b>Tableau XX</b> : Résultats de la SSP de la population d'étude .....	85
<b>Tableau XXI</b> : Survie sans échec stratifié selon les groupes de grades et scores de Gleason.....	87
<b>Tableau XXII</b> : survie sans progression catégorisée selon la charge métastatique. ....	88
<b>Tableau XXIII</b> : SSP selon les valeurs seuil d'iPSA (ng/ml). ....	89
<b>Tableau XXIV</b> : Survie sans progression catégorisée selon le traitement de première ligne. ....	90
<b>Tableau XXV</b> : Survie générale catégorisée selon l'âge. ....	92
<b>Tableau XXVI</b> : Survie générale stratifiée selon le statut de performance de l'OMS .....	92
<b>Tableau XXVII</b> : Survie générale en fonction de la symptomatologie douloureuse.....	93
<b>Tableau XXVIII</b> : Survie générale catégorisée selon les groupes de grades.....	94
<b>Tableau XXIX</b> : Survie générale stratifiée selon la charge métastatique.....	95
<b>Tableau XXX</b> : Survie générale en fonction du traitement reçue en première ligne. ....	96
<b>Tableau XXXI</b> : caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques de la population d'étude. ....	97
<b>Tableau XXXII</b> : Comparaison des résultats selon l'Âge et l'agressivité. ....	99
<b>Tableau XXXIII</b> : Comparaison des résultats selon la comorbidité.....	100
<b>Tableau XXXIV</b> : comparaison selon le statut de performance.....	101
<b>Tableau XXXV</b> : Tableau de comparaison selon les circonstances de découvertes.....	102

<b>Tableau XXXVI</b> : Comparaison selon la présence de douleurs liées aux cancers.....	103
<b>Tableau XXXVII</b> : Comparaison selon le stade clinique: T.....	104
<b>Tableau XXXVIII</b> : Comparaison selon le stade clinique N. ....	105
<b>Tableau XXXIX</b> : Comparaison des résultats selon le taux PSA initial (ng/ml).....	107
<b>Tableau XL</b> : Comparaison des résultats selon la clinique des sites de métastases synchrones. ....	109
<b>Tableau XLI</b> : Comparaison selon le Score de Gleason. ....	110
<b>Tableau XLII</b> : Comparaison des résultats selon l'Hérédité.....	112
<b>Tableau XLIII</b> : Comparaison des résultats du risque selon les groupes et sous-groupe de professions. ....	114
<b>Tableau XLIV</b> : Tableau de comparaison selon le travail de nuit.....	116
<b>Tableau XLV</b> : Comparaison des résultats: selon l'IMC.....	117
<b>Tableau XLVI</b> : Comparaison des résultats: Tour de taille abdominal.....	118
<b>Tableau XLVII</b> : Comparaison des résultats de la survie sans progression (mois).....	120
<b>Tableau XLVIII</b> : Comparaison selon les résultats de la survie globale selon le traitement reçue (mois). ....	122

## Introduction:

À l'ère moderne, le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes, représentant 13,5% de tous les diagnostics de cancer après le cancer du poumon et colorectal. Il s'agit du cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans plus de 50 % des pays du monde (112 sur 185 pays) et la cinquième cause de décès par cancer masculin dans le monde (1, 2).

Malgré une augmentation substantielle de l'incidence du cancer de la prostate (CaP) au fil du temps, sa survie globale spécifique a été relativement constante sans variation significative de la mortalité due au cancer de prostate. Deux facteurs sont en cause; le dosage sanguin de l'antigène prostatique spécifique (PSA) utilisé en routine depuis la fin des années 1980 qui permet un diagnostic plus précoce, ainsi qu'aux progrès thérapeutiques. Depuis que le chirurgien écossais John Hunter a rapporté l'association entre la croissance de la prostate et la fonction testiculaire la première fois à la fin du 18e siècle. La manipulation hormonale est devenue la pierre angulaire du traitement médical des cancers de prostate métastatique (CaPm), après la publication des études de Huggins et Hodges en 1941(3-5).

Cependant, le fardeau relatif de la mortalité liée au cancer de prostate semble être résumé à divers facteurs pronostiques. De nombreuses études avaient démontré qu'environ la moitié des décès dus au (CaP) avaient une maladie métastatique initiale; ganglionnaire et/ou viscérales au diagnostic, bien que l'incidence des métastases au moment du diagnostic a diminué à moins de 10%, parallèlement à une augmentation de la survie médiane. Cela indique un effet de délai sur la survie, qui actuellement, n'est pas assez important pour entraîner une réduction de la mortalité spécifique due au (CaP) pour la plupart métastatique. L'essai CHAARTED, dans l'analyse des sous-groupes de cancers de la prostate métastatique hormonosensible (CPSCm), traités par thérapie de privation androgénique. Démontre le mauvais pronostic du cancer dit métastatique de novo comparé au cancer ayant progressé après un traitement local antérieur (3-8).

En outre, la majorité des cancers de prostate métastatiques (CaPm) provient de tumeurs de haut grade avec des scores de Gleason allant de: 8 à 10. Considéré comme la forme la plus agressive, potentiellement mortelle du cancer de la prostate et puissant facteur péjoratif de la survie globale à 5 ans de seulement 29%. Alors que, la survie spécifique due à ce cancer varie entre: 14-19 mois pour les métastases osseuses et viscérales dans la pire des présentations et 43-61 mois pour les atteintes ganglionnaires régionales seulement dans les meilleurs des cas des métastases de haut grade (9-13).

En pratique, ce sous-groupe de population associant un stade clinique d'emblée métastatique de haut grade, ne semble pas profiter des nouveaux progrès médicaux et se distinguent par une présentation clinique agressive, une mauvaise sensibilité avec une réponse à court terme au traitement hormonal, des métastases viscérales précoces et étendues et des résultats thérapeutiques médiocres. (9, 14).

D'autre part, sur le plan préventif, en dépit de l'évolution de l'incidence du cancer de prostate, ainsi que le retentissement économique qu'elle implique. Les données des études épidémiologiques, tout en reconnaissant la nature multifactorielle du cancer de la prostate ; n'ont mise en évidence, que 03 facteurs de risque actuellement identifiés avec certitude. Alors que certains facteurs endogènes (concentrations de testostérone, l'insulin-like growth factor (IGF1) ou de vitamine D circulante) et le polymorphisme génétique ont été associés à un risque individuel ou familial accru de (CaP). Le niveau d'expression de certaines hormones telles que les androgènes, les œstrogènes, l'insuline, etc. peut également varier en fonction des prédispositions génétiques individuelles. Auxquelles viennent s'ajouter de nombreux facteurs environnementaux et mode de vie; tels que l'obésité, le tabac, l'alcool. L'exposition à des pesticides toxiques et cancérigènes semble également constituer un facteur de risque. Sans aucun de ces facteurs n'ait pu être incriminé avec une absolue certitude (15).

Récemment, La Fondation du cancer de la prostate (PCF) qui parraine plusieurs conférences scientifiques annuelles structurées par des groupes d'action centrée sur ce sujet définit: **La population du cancer de la prostate métastatique précoce et mortelle**, l'objectif étaient de mobiliser et de soutenir les chercheurs d'aborder les questions les plus critiques et les besoins non satisfaits du cancer métastatique mortel de la prostate (16).

Les dernières approches thérapeutiques suggèrent que l'ajout de la chirurgie et/ou de la radiothérapie au traitement systémique peut avoir un rôle dans le traitement du (CPSCm) nouvellement diagnostiqué, stratifié en faible volume (oligométastatique) et volume élevé qui peut affecter la gestion clinique aux futures. Les progrès de la biologie moléculaire prospectent dans des essais, des Biomarqueurs prédictifs pour la sélection de patients pour différents types de traitement sur la base d'efficacité maximale (16).

La compréhension des facteurs de risque modifiables de ce type de cancer demeurant limité, il est nécessaire d'approfondir les recherches et d'explorer d'autres facteurs évitables, comme la profession.

Il est donc important qu'un effort soit nécessaire pour cette population avec un (CaP) mortelle, dans le but de mieux déterminer les caractéristiques épidémiologies, diagnostiques, et le profil de ce sous-groupe, et de les distinguer avec précision, ce qui requiert probablement des stratégies de détections précoces avec des protocoles thérapeutiques différents capables de générer des réponses durables.

Nous avons réalisé cette étude afin d'analyser les caractéristiques du cancer de prostate métastatique d'emblée de haut grade (GS)  $\geq 8$ . et en particulier les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques et comprendre les facteurs de risque qui peuvent être essentiellement évitables dans cette population.

Évaluer la survie sans progression biochimique a des traitements de première intention.

L'analyse de la survie dans cette cohorte: certains facteurs pronostiques sont connus pour intervenir sur la survie des patients atteints de cancer de prostate métastatique, comme la performance statut OMS, le stade TNM, l'âge, le grade histologique et volume tumoral. Comparer la survie entre les différents groupes de grades.

## **Objectifs de l'étude**

**A-Objectif principal :**

Déterminer le profil épidémiologique, clinique et biologique du cancer de prostate métastatique de score de Gleason  $\geq 8$ .

**B-Objectifs secondaire :**

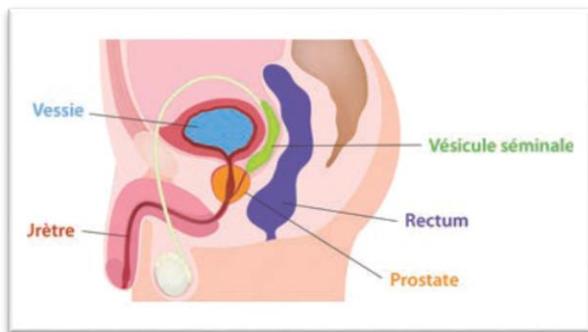
Déterminer les facteurs de risque essentiellement évitables.

Évaluer la survie sans progression après un traitement de première intention.

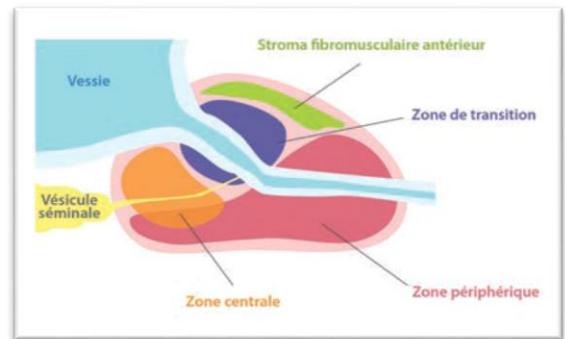
## **Étude théorique (Revue de littérature):**

### **Chapitre I- Généralité sur la glande prostatique :**

- La prostate est une glande annexe de l'appareil génital, de la taille d'une châtaigne (3 à 4 cm). Entourée d'une pseudo- capsule composée d'une couche interne musculaire lisse et d'une couche externe de collagène se situe sous la vessie, à l'avant du rectum, plus précisément en entourant complètement le dessous du col vésical jusqu'au sphincter strié (Figure : 1). Le col vésical permet l'évacuation de l'urine provenant de la vessie, ainsi que le sperme fécondant issue des canaux éjaculateurs, qui traversant la prostate dans un plan parallèle à l'axe de l'urètre prostatique distal où ils s'abouchent de part et d'autre du veru montanum (17, 18).



**Figure 1:** positionnement anatomique de la prostate.



**Figure 2:** anatomie zonale De la prostate selon McNeal.

- Le modèle anatomique actuellement en vigueur est celui proposé par John McNeal en 1968 (Figure:2)(19). La prostate est majoritairement constituée de tissu glandulaire tubulo-alvéolaire et de fibres musculaires lisses réparties en quatre zones ( figure : 2 ) :
  - La zone de transition (dérivée du canal de Wolf), la zone centrale et la zone périphérique sont constituées de tissu glandulaire tubulo-alvéolaire sécrétant le liquide prostatique, se mélangeant avec le flux de spermatozoïdes depuis les testicules par les canaux déférents, ainsi que le plasma séminal des vésicules séminales pour former le sperme.
  - La zone fibromusculaire antérieure, constituée de fibres musculaires lisses, est utile au déclenchement de l'éjaculation et de la miction (20).
  - Cette description anatomique détaillée de la prostate peut être simplifiée en décrivant une zone interne (zone de transition) et une zone externe (zone centrale et périphérique).

## **Chapitre II- Tendances mondiale récente de l'épidémiologie**

### **Titre.1. Épidémiologie descriptive:**

#### **1-1- Incidence :**

Avec environ 1,3 million de cas diagnostiqués en 2018. Le (CaP) est le quatrième cancer le plus courant dans l'ensemble du monde (2, 21). Son incidence a considérablement augmenté jusqu'au l'an 2000, fortement influencée par le diagnostic des cancers latents par le test PSA.

Toutefois, une baisse significative de l'incidence au cours de la dernière décennie (~ 10% par an de 2010 à 2014) reflète en grande partie une diminution des tests PSA,

qui coïncide avec les changements dans les recommandations du Groupe de travail américain sur les services préventifs (USPSTF) en 2008 contre le dépistage systématique chez les hommes âgés de  $\geq 75$  ans, suivis par la suite en 2012 d'une autre recommandation contre le dépistage systématique du PSA chez les hommes de tout âge.

Pourtant, le fardeau du (CaP) devrait encore augmenter pour atteindre 1,7 million de nouveaux cas et près de 500 000 décès d'ici 2030, compte tenu de la croissance démographique continue et du vieillissement de la population mondiale (4, 22-24).

En Algérie, selon le registre des tumeurs d'Alger ; 2015 – 2019 des tendances de l'incidence brute des cinq premiers cancers chez l'homme on constate que le cancer de prostate avait connu la plus grande progression d'incidence, à partir de 2017, évince le cancer du poumon de sa 2ème place, puis s'impose comme le 1er cancer incident de l'homme à partir de 2019.

### **1-1-a. Variation géographique de l'incidence:**

Les taux d'incidences varient considérablement à travers le monde, de 6,3 à 83,4/100 000 personnes. Les raisons de cette disparité ont été émises par l'intriquions entre des facteurs environnementaux et génétiques, l'ascendance africaine et de différences dans les facteurs sociaux (25).

- **Zone d'incidence très élevée** : ( $\geq 51/100\ 000$ ) en particulier dans les pays développés en grande partie en raison de la large utilisation de protocole de dépistage et le vieillissement de la population: l'Australie, Nouvelle-Zélande, en Europe du Nord et de l'Ouest Amérique du Nord et les Caraïbes.
- **Zone d'incidence intermédiaire**: Des taux entre: (28-51/100 000) l'Afrique du Nord, l'Europe du Sud et Asie centrale.
- **Zone d'incidence basse**: (<28/100 000): Asie du Sud-est, avec le plus bas taux en Inde: (1,9 cas pour 100 000 par) (21, 26).

### **1-1-b. Variation ethnique de l'incidence:**

Aux États-Unis la plus grande incidence est observée chez les Afro-américains: (137/100 000) supérieure de plus de 30 %, par rapport aux Américains caucasiens (100,8/100 000), l'incidence la plus faible est observée chez les Indiens d'Amérique: (46,9/100 000) (27, 28).

### **1-1-c. Variation selon l'âge de l'incidence:**

Le (CaP) est rare avant 50 ans (< 0,1 % des cas) mais son incidence croît fortement ensuite et plus de 75 % des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans, l'âge médian du diagnostic est: de 67 à 71 ans (26, 27, 29).

## **1-2- Variations d'incidence et proportions du (CaP) selon la distribution des caractéristiques de la maladie:**

### **1-2-a. Grade histologique:**

Selon les données européennes, les cancers de haut grade représentent environ 10 % des (CaP) (30). Aux États-Unis, selon les données du programme de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux (SEER) 1990-1995, les groupes de grade (GG): 4 et 5, tous groupes ethniques confondus, représentent respectivement : 21 à 29 % des tumeurs au diagnostic (27).

Cependant, sur la base de données extraite de CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urological Research End eavour), caractérisant les tendances temporelles du risque du (CaP) entre 1989 à 1990 et 2001 à 2002, il n'y avait pas de tendances cohérentes dans le L'incidence et diagnostic de (GS) : 8 à 10. Ce qui semble être expliqué par le manque de fiabilité de l'interprétation des (GS) biopsiques, surtout pour le haut grade. En effet la réévaluation de deux séries de spécimens des (CaP) de 1989 à 1991 et de 1998 à 2000, a permis la revalorisation et déclassement respectivement de 35% et 9%, de la série précédente et 9 % et 22 %, respectivement, des spécimens contemporains (31).

Après 2010, en dépit de la stabilisation des taux d'incidence du (CaP) à partir de l'année 2000. On constate, une augmentation de la proportion de nouvelles tumeurs diagnostiquées avec un (GS) agressif, cette tendance était particulièrement apparente chez les hommes âgés de 50 à 74 ans, avec près de 9% des patients nouvellement diagnostiqués en 2014 présentant un (GS)  $\geq 8$ . Néanmoins, chez les hommes âgés de 75 ans ou plus, le risque de tumeurs agressives est resté inchangé au cours des 10 années d'observation (2004-2014) (4, 27).

### **1-2-b. La présentation du stade clinique au diagnostic :**

L'incidence des métastases au moment du diagnostic, a diminué au cours des dernières décennies, suite à l'introduction du dépistage de (PSA) au début des années 1990, avec une baisse de plus de 70%, jusqu'à 6,7 pour 100 000 personnes présentent encore des métastases à distance. Au Canada, environ 8 % des hommes atteints d'un (CaP) reçoivent un diagnostic de novo de cancer métastatique; en 2018, cela représentait environ 1 200 cas. Les ganglions lymphatiques (LN) et l'os représentent les localisations les plus courantes de la maladie métastatique. Bien que de nombreux patients présentent des métastases atypiques au moment du diagnostic (11, 12, 32).

Néanmoins, à la suite des recommandations (USPSTF) de 2008 et 2012 le programme (SEER), a montré une augmentation annuelle de 4 % à 6 % des maladies avancées depuis 2010 et la proportion de (CaP) diagnostiqués à un stade éloigné est passée de 3,9 % à 8,2 % au cours de la dernière décennie, plus marquée surtout chez les hommes de 75 ans ou plus.

Compte tenu de la baisse récente dans le dépistage du PSA et l'incidence du (CaP) de cette tranche d'Âge (75 ans ou plus) (24, 33-35). Dans une autre étude écologique de l'incidence du (CaP) normalisée selon l'âge (âgés de 50 ans et plus) par stade de 2005 à 2012, le nombre de patients diagnostiqués avec un (CaPm) de novo a augmenté de > 2,7 % par an depuis 2012 et le fardeau annuel devrait augmenter de 42 % d'ici 2025, notamment en raison de l'augmentation du nombre de diagnostics posés chez les hommes plus jeunes (ceux âgés de moins de 70 ans) (36, 37).

## **Titre.2. Mortalité:**

Le taux de mortalité est estimé à 3,8 % de décès par cancer au monde en 2018, positionnant le (CaP) au huitième rang des décès par cancer tous sexes confondus. Depuis 1991, la mortalité par (CaP) a diminué de plus de 40% en raison d'une combinaison d'un dépistage accru du (PSA) et d'une amélioration du traitement.

La mortalité augmente avec l'âge, Plus de trois quarts des décès surviennent après 75 ans. Contrairement à l'incidence, il y a relativement moins de variation des taux de mortalité, avec des taux plus élevés dans des pays moins développés et moins incidents (les régions d'Afrique subsaharienne, ainsi que les Caraïbes). Cela suggère que des dépenses de santé plus élevées sont associées à des taux de mortalité du (CaP) plus faible (1, 23, 38).

## **Chapitre III- Dépistage:**

Le dépistage du (CaP) et les preuves épidémiologiques soutiennent le rôle du dépistage du (PSA) dans la migration de stade et de grade du (CaP), mais son bénéfice en terme de survie, le surdiagnostic fréquent estimé à 23% à 42% des cancers dépistés et donc de sur traitement, et des dépenses inutiles engendrées par la prise en charge des patients, restent préoccupants. La question est de savoir si les avantages associés au dépistage basé sur la population l'emportent sur le surdiagnostic et le traitement excessif (8, 39, 40).

Actuellement, il n'existe aucune preuve de dépistage généralisé par dosage du PSA ± touché rectal (TR) dans la population pour la détection précoce du (CaP). Néanmoins, le dépistage opportuniste est recommandé par certaines sociétés savantes sur la base d'une décision partagée et s'adresse généralement aux hommes âgés de 50 à 75 ans, c'est-à-dire ceux ayant une espérance de vie de plus de 10 ans, mais débuté dès l'âge de 45 ans en cas de risque familial de (CaP) ou ethnique, avec un rythme laissé à la discrétion du praticien (2 et 4ans). L'(USPSTF) a publié des recommandations mises à jour en 2018 qui réduit même la tranche d'âge ciblée en abandonnant de toute systématisation, laissant libre arbitre au praticien et malade. Cette recommandation inclut **une prise de décision individualisée et éclairée concernant le dépistage périodique du (CaP) chez les hommes âgés de 55 à 69 ans,**

en prenant en considération, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients sur la base des antécédents familiaux, de la race et/ou l'origine ethnique, des conditions médicales concomitantes, des résultats spécifiques au traitement et des préférences du patient pour le dépistage. Pour les Hommes de 70 ans et plus: l'USPSTF, recommande qu'il ne doive pas subir de dépistage du (CaP) basé sur le test (PSA). (41, 42).

## **Chapitre IV- Facteurs de risques épidémiologiques:**

### **Titre 1. Les facteurs de risque établis :**

#### **1-1- Âge avancé:**

L'âge avancé est le principal facteur de risque de développer un (CaP), au cours de sa vie, un homme de 50 ans présente un risque de 42% de développer des preuves histologiques de (CaP) et un risque de 9,5% de développer une maladie cliniquement significative. De plus, les hommes plus âgés sont plus susceptibles de recevoir un diagnostic de (CaP) à haut risque (26, 27, 43).

#### **1-2- Race:**

le (CaP) est particulièrement pesant pour les hommes noirs, qui ont un taux de (CaP) 67% plus élevé et un risque plus que doublé de décès par (CaP) en comparaison avec les hommes blancs (44). Il convient de noter que bien que les hommes afro-américains présentent un taux plus élevé de néoplasie intraépithéliale prostatique (PIN) de haut grade, un (GS) plus élevé à la présentation, et un stade pathologique plus avancé à la présentation que les hommes blancs, les taux de mortalité ajustés au stade et au grade sont similaires entre les 2 races (43-45).

#### **1-3- Prédisposition génétique :**

L'importance des facteurs génétiques concernerait une proportion de (CaP) de 13 à 26 % des cas d'autant plus importants qu'ils surviennent à un jeune âge: 34 % des cancers diagnostiqués à l'âge de 70 ans, contre 43 % à l'âge de 55 ans (15).

##### **1-3-a. Aspects génétiques et anatomopathologiques:**

Il existe une hétérogénéité génétique de la prédisposition du (CaP) dans sa forme héréditaire, avec d'une part, au moins un double mode de transmission, autosomique dominante et lié au chromosome X et d'autre part, une forte différence dans l'implication des gènes de prédisposition étudiés et l'origine ethnogéographiques des familles.

Les études globales du génome n'ont pas réussi à identifier un gène pénétrant ou une mutation associée responsable du (CaP), néanmoins plus de 100 loci génétiques

indépendantes à risque de (CaP) sur plusieurs chromosomes, impliqués dans l'apparition des cancers héréditaires était isolés, mais seulement six locus ont été étudiés, les autres restent à identifier (voir Annexe:1). Des données anatomopathologiques et cliniques suggèrent l'existence d'une forme « latente » de (CaP), non évolutive, qui, ne serait pas soumise à des variations ethnogéographiques. Il pourrait donc exister deux niveaux au moins de déterminisme génétique, l'un associé à la carcinogenèse, l'autre à la progression des cancers. (15, 27, 46, 47).

### **1-3-b. Gènes de prédisposition commune à d'autres cancers:**

Certaines mutations germinales rares, pour la plus part impliquée dans la voie de réparation de l'ADN, associent une prédisposition à plusieurs cancers. Les gènes BRCA entraînent souvent des tumeurs dans les tissus du sein, des ovaires, du pancréas et de la prostate. Le risque est significativement accru au (CaP) (pour BRCA1, il est augmenté jusqu'à 3,5 fois, et pour BRCA2, il est multiplié par 8,6 chez les hommes de 65 ans) (47-51).

Le syndrome de Lynch (SL), qui implique d'autres gènes mutés de réparation des mésappariements d'ADN (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2), a également été impliqué dans le (CaP). Une étude, a estimé que le risque cumulatif à vie de (CaP) chez les personnes atteintes du (SL) est deux fois plus élevé que dans la population générale (52).

### **1-3-c. La forme héréditaire rare monogénique:**

(5 % des cas), répondent à des critères cliniques, devant être recherchés systématiquement (annexe: 2,3). Une consultation d'oncogénétique doit être proposée, à la recherche de mutation des gènes: BRCA1, BRCA2, HOXB13. D'autant plus que certaines mutations exposent à des facteurs pronostic défavorables au diagnostic, avec des stades tumoraux plus avancés et des tumeurs moins différenciées que dans les formes non héréditaires (15, 27, 46, 47).

### **1-3-d. Hérité multifactorielle et facteurs de risques associés aux polymorphismes génétiques (SNP):**

Représente la majorité des formes familiales observées dans environ 20% des cas, reconnues selon des critères plus stricts (annexe: 2). Ainsi que des cas sporadiques intégreraient également des facteurs génétiques, mais dans un mode d'hérité polygénique ou multifactoriel. Cependant, il n'existe pas de différence en termes de survie, d'agressivité et de rechute entre ces formes (15).

Une méta-analyse enquêtant sur le regroupement familial a suggéré que le risque était plus élevé pour les hommes avec des frères atteints (risque relatif [RR]: 53.4) que pour les hommes dont le père est atteint (RR: 52,2). Les parents au deuxième degré ont conféré un risque plus faible (RR: 51,7) que les pères ou frères,

et avoir 2 parents ou plus au premier degré confère le risque le plus élevé (RR: 55,1). Le risque semble également être plus élevé parmi les probants avec parents au premier degré, qui reçoivent un diagnostic de (CaP) à des âges plus jeunes (47, 53).

Le rôle du polymorphisme nucléotidique singulier (SNP) qui est à la base des différences dans la susceptibilité aux maladies est important. Avec plus de cent variantes (SNP) à risque de (CaP) individuel ou familial identifiées, (SNP) exposent à des risques différents pour les facteurs endogènes liés à la régulation hormonale (stéroïdes ; deux gènes appartenant à la famille des cytochromes : CYP17 et CYP1B1) et le développement de la prostate, mais aussi dans le métabolisme des carcinogènes. Des études ont également montré que la susceptibilité aux carcinogènes de l'environnement avait un déterminisme génétique. Ce qui pourrait justifier en partie, les variations géographiques de l'incidence des regroupements humains (15, 27, 47).

## **Titre.2. Facteurs de risques potentiels ou discutés :**

### **2-1- Facteurs hormonaux et métaboliques :**

Le (CaP) dépendrait également de facteurs hormonaux, puisqu'il est décrit uniquement chez des hommes pubères et est sensible à la castration. Il n'y a pas cependant, à l'heure actuelle, de preuves formelles de cette dépendance.

#### **2-1-a. L'obésité :**

Les données de plusieurs études laissent présager un risque modeste, mais cohérent, avec un (RR): à 1,01 (intervalle de confiance [IC] à 95%, 1,0–1,02) pour 1 kg / m<sup>2</sup> d'augmentation de l'IMC à 1,05 (IC à 95%, 1,01 à 1,08) et 1,03 (IC à 95%, 1,0–1,07) par incrément de 5 kg / m<sup>2</sup> de l'IMC (54-56).

Par rapport, au risque de l'obésité ou ces facteurs associés sur le (CaP) issue de race noire, plusieurs études ont suggéré une plus forte liaison à une forme agressive de la maladie. Bien que ces résultats soient potentiellement très importants, des recherches supplémentaires sont nécessaires avant de prendre des conclusions définitives (57, 58).

L'impact de l'obésité sur la thérapie de privation androgénique (TDA) est sous-étudié, mais une étude a révélé que les patients obèses sous suppression androgénique (SA) précoce peuvent avoir un risque accru de progression due (CaP) vers une résistance à la castration (CPRC), des métastases et une mortalité précoce. Ces résultats peuvent être justifiés par les niveaux élevés de testostérone chez les obèses sous (TDA), suggérant une testostéronémie inadéquate au-dessus du seuil de la castration. L'obésité peut également accroître les effets secondaires du traitement hormonal primaire: une étude constatée qu'un (IMC) en pré-(SA) > 30 kg / m<sup>2</sup> était associé à un risque multiplié par 4,6 de diabète de type 2 nouvellement apparu (59-61).

Enfin, comme l'hétérogénéité moléculaire du (CaP) est mieux comprise, les premières études suggèrent que le lien entre l'obésité et le (CaP) peut varier en fonction du sous-type moléculaire. L'une des mutations génétiques les plus courantes dans le (CaP) qui semble modifier de façon négative l'association obésité et (CaP), est une fusion entre les gènes à régulation hormonale: TMPRSS2 et les membres de la famille ETS de facteurs de transcription, principalement ERG, la fusion du gène: TMPRSS2-ERG se produit dans environ 50% des (CaP). Il a récemment été constaté que les Tumeurs TMPRSS2-ERG positives sont associées à une obésité et obésité centrale, risque de (CaP) et de décès accrus par rapport aux des tumeurs TMPRSS2-ERG négatives (62, 63). En outre, l'étude a également révélé que TMPRSS2-ERG positives avaient des niveaux d'expression des Récepteurs d'insuline (IGF-1R) et une synthèse d'acide gras plus élevés par rapport aux Tumeurs TMPRSS2-ERG négatives (62)

Une autre génétique commune est l'inactivation du suppresseur de tumeur PTEN, phosphatase inhibitrice de la voie de signalisation phosphatidyl-3-kinase (PI 3-k): responsable de la régulation de la survie cellulaire, la prolifération et le métabolisme énergétique, a une fréquence estimée de 40 % dans le (CaP) et est en corrélation avec un (GS) plus élevé, impact sur la progression tumorale, un pronostic plus sombre et un taux de métastases plus élevé (64).

La perte du PTEN par délétion ou mutation conduite à une activation permanente de cette voie (PI 3-k) par l'insuline et le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF) -1. Raison pour laquelle les modifications des taux d'insuline et d'(IGF) -1 entraînant une obésité ou perte de poids, qui n'aurait aucun effet sur la croissance tumorale (57, 64).

### **2-1-b. Le syndrome métabolique (MetS):**

Le (MetS) et le (CaP) sont deux conditions courantes liées au vieillissement de la population mondiale: ces maladies coexistent dans un pourcentage croissant de patients. Les analyses des paramètres du (MetS) unique ; de l'hypertension ( $p = 0,035$ ) et du tour de taille  $> 102$  cm ( $p = 0,007$ ) ont été associés à un risque significativement plus élevé de (CaP), mais en revanche, avoir  $\geq 3$  composants de (MetS) est associé à un risque réduit (OR: 0,70, IC à 95%: 0,60-0,82). Bien que la présence de MetS semble plus susceptibles d'avoir un (CaP) de haut grade et une maladie plus avancée, Plus encore, le (MetS) semble être associée à des caractéristiques oncologiques postopératoires indésirables, y compris un (GS):  $\geq 8$ , une extension extracapsulaire ou invasion des vésicules, marges chirurgicales positives,

des échecs biochimiques et plus de susceptibilité de morts spécifique. D'autres études primaires avec ajustement pour les facteurs de confusion appropriés et des investigations prospectives multicentriques plus importantes sont nécessaires. (65-68).

### 2-1-c. Diabète et hyperglycémie:

L'hyperglycémie a été positivement associée à de nombreux cancers comme: sein, le pancréas et le colorectal. Cependant, son lien avec la carcinogenèse de la prostate est contradictoire. Plusieurs études ont trouvé des preuves d'un risque plus élevé de (CaP) chez les hommes présentant des taux de glucose anormaux, dans d'autres études l'association n'était pas significative. À l'inverse, plusieurs autres études ont rapporté un effet protecteur d'hyperglycémie ou de diabète de type II dans le (CaP) avancé (28, 69).

### 2-1-d. Les androgènes:

Les résultats des données modernes soutiennent le rôle des androgènes dans la pathogenèse et la progression de (CaP), les œstrogènes dont l'hormone naturelle estradiol, induisent de multiples formes de lésions génétiques telles que les altérations chromosomiques, des dommages à l'ADN, des mutations génétiques et l'instabilité des microsatellites, même si les données cliniques sont encore controversées. Plusieurs preuves provenant d'analyse de liaison génique, révèle une association significative entre le risque de (CaP) et les (SNP) dans les gènes codant pour les enzymes impliquées dans la synthèse de la testostérone et de la dihydrotestostérone (DHT). Il existe également une association entre le (CaP) et les variantes des gènes sensibles aux androgènes de la famille: kallikréine et microseminoprotéine, ainsi qu'avec des gènes impliqués dans la signalisation avec des récepteurs d'œstrogènes  $\alpha$  et  $\beta$ . Des études sont nécessaires pour comprendre comment ces variations génétiques influencent l'incidence du cancer de (CaP) (27, 28).

## 2-2- Les facteurs exogènes:

Peuvent avoir un impact sur l'incidence du (CaP) et le risque de progression du (CaP) latent vers (CaP) clinique.

### 2-2-a. Facteurs diététiques et hygiène de vie:

- **Consommation d'alcool:** L'abus d'alcool (> 15 g d'éthanol / jour, ou plus de trois verres par jour entre le vin, les liqueurs ou la bière), peut être un facteur de risque possible de (CaP) cependant, plusieurs études de cohorte ont suggéré une faible corrélation entre la consommation d'alcool et le décès lié au (CaP), tandis que d'autres n'ont trouvé aucune relation. À l'inverse, Dennis et al ont signalé une relation significative entre une consommation d'alcool plus élevée et un risque de (CaP) avec un (RR) allant de 1,05 à 1,21 pour une ou quatre boissons alcoolisées par jour, respectivement. Une autre étude récente de grande cohorte, suggère que la consommation régulière d'alcool et des habitudes de consommation excessive peuvent être associées à un risque accru de (CaP): (HR 1,28; IC à 95% 1,06, 1,55), tandis que l'abstinence peut être associée à un risque 1,90 fois plus élevé de (PCSM) par rapport à une consommation légère (28, 70, 71).

- **Tabac:** Les expositions actives et passives à la fumée de cigarette sont considérées comme cancérigènes pour de nombreux cancers humains. La plupart des études épidémiologiques n'ont pas trouvé de relation entre le tabagisme et l'incidence du (CaP), mais en revanche un risque accru de décès par (CaP). (RR: 1,24; IC à 95%: 1,18-1,31), avec une relation dose-réponse entre le nombre de cigarettes fumées par an, 10 ans avant le diagnostic (28, 72).

- **Inflammation chronique et prostatite:** L'inflammation chronique provoque une atrophie inflammatoire proliférative (PIA), qui peut développer une (PIN), un précurseur bien connu du (CaP). En cohérence avec le lien étroit entre l'inflammation chronique et le (CaP) en particulier de haut grade et dans la propagation métastatique, plusieurs (SNP) dans les gènes impliqués dans l'inflammation, comme la cyclooxygénase (COX-2), interleukine-1 (IL-1), (IL-6), (IL-8) et (IL-10), le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et le récepteur Toll-like-4 (TLR4), étaient associés au risque de (CaP), en favorisant l'angiogenèse et le remodelage de la matrice extracellulaire (ECM) et l'initiation de la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) (28, 73).

- **Les maladies à transmission sexuelle (MST):** quelques indices suggèrent que les (MST) peuvent contribuer au risque (CaP). La gonorrhée était significativement associée à une incidence accrue de (CaP) (OR: 1,31; IC à 95%: 1,14-1,52). Une méta-analyse récemment publiée a montré une faible association entre le Virus du papillome humain (HPV)-16 et le (CaP) et aucune association pour le (HPV)-18. L'inflammation et l'atrophie de la prostate sont les processus qui conduisent au (CaP) pour les infections bactériennes, tandis que les propriétés de transformation des cellules prostatiques, est l'apanage des infections virales, en particulier du virus de l'herpès simplex (HSV). Cependant, des investigations plus subtiles, à la fois en ce qui concerne l'exposition aux (MST) et l'issue du (CaP), seront nécessaire pour élucider leur rôle possible (28, 74, 75).

- **Viande rouge ou transformée:** Les résultats d'une méta-analyse complète montrent une association très faible, mais statistiquement significative, observée pour la viande transformée et le (CaP) total, mais pas pour le cancer avancé ou mortel. Des études futures avec des données de consommation plus détaillées faciliteraient une évaluation plus complète de tout modèle de réponse posologique possible, en particulier par sous-types de (CaP), comme les tumeurs de haut grade. De plus, dans les méta-analyses des méthodes de cuisson (à haute température ou bien cuite), et du (CaP) total et avancé, une faible association entre l'activité mutagène totale et le (CaP) total a été constaté, sur la base de données limitée.

Bien que les cuissons à haute température provoquent la formation d'hydrocarbures aromatiques et des mutagènes amines hétérocycliques ainsi que les grillades qui peut entraîner la formation de composés N-nitrosés pouvant entraîner une peroxydation des lipides et des dommages à l'ADN par la production de radicaux libres (76).

- **Produits laitiers:** Une faible corrélation entre un apport élevé en protéines provenant des produits laitiers et le risque de (CaP) a été trouvée. Le calcium provenant des suppléments et des produits laitiers expose à un risque élevé de de (CaP), ce risque est d'autant accru pour le stade avancé et de haut grade 12 à 16 ans après l'exposition, l'association était significative avec des apports en calcium > 2000 mg / jour. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre si les facteurs nutritionnels peuvent influencer le risque par le biais des hormones ou par d'autres mécanismes (28, 77-79).

- **Vitamine D:** les plus récentes études ont montré que des concentrations faibles et élevées de vitamine D étaient associées à un risque accru de (CaP), et plus fortement à une maladie de haut grade, sans preuve de dose-réponse. La dose optimale de vitamine D circulante pour la prévention du (CaP) peut être étroite. La supplémentation des hommes avec des niveaux adéquats peut-être nocive (80, 81).

### 2-2-b. Exposition professionnelle et environnementale:

Les facteurs de risque professionnels ; sont susceptibles de constituer des composantes importantes du risque de (CaP), étant donné que les hommes adultes ayant une activité professionnelle passent une bonne partie de leur vie au travail. Il n'y a actuellement aucun facteur de risque professionnel établi pour le (CaP); cependant, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a conclu qu'il existe des preuves limitées pour les composés d'arsenic et de cadmium (82), l'insecticide malathion, les radiations et l'industrie de la production de caoutchouc (83). D'autres associations ont également été observées pour les professions de lutte contre les incendies, le travail posté et les vibrations globales du corps (84-86).

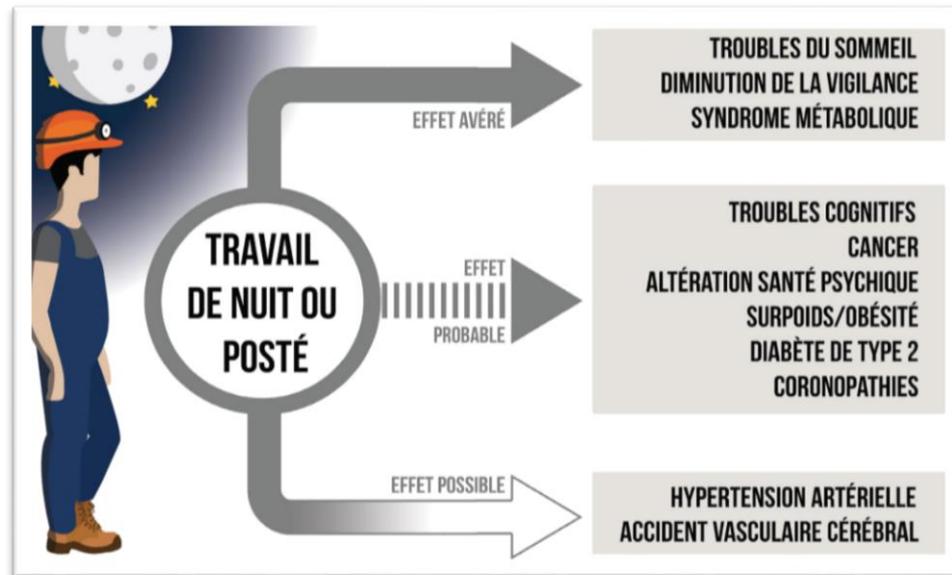
Des études sur les expositions aux pesticides publiées par l'Agricultural Health Study (AHS), retrouve un excès de risque de (CaP) modeste, mais significatif, observé chez les agriculteurs (excès de: 19 %) et les applicateurs de pesticides commerciaux (excès de: 28 %). un certain nombre de pesticides spécifiques ont été liés au risque de (CaP) agressive (voir Annexe : 4). Dans de nombreux cas, ce risque semble être accru par des antécédents familiaux de (CaP). Étant donné que les «SNP a risque de (CaP)» sont relativement courants dans la population (87).

Concernant, l'industrie agricole comme groupe professionnel : les résultats sont mitigés, dans la cohorte Jean-François sauvé et plusieurs études, aucune association n'existe (88-90). Alors qu'une mythanalyse et dans la Cohorte santé et environnement du recensement canadien (CanCHEC) le risque est élevé dans toutes les professions liées au groupe (91-93). Tandis que pour jeavana sritharan ; excepté les exploitants agricoles qui présenté un RR : à 1,72 (1,43–2,07) aucun risque n'était signalé dans l'industrie agricole (94). En effet, Il se pourrait que le degré d'exposition aux pesticides soupçonnés d'être à l'origine du (CaP)

soit différent entre ces études. Vu que d'autres analyses ont signalé un risque accru chez les agriculteurs résidents ruraux dans leurs fermes qu'urbains non-résidents. Sans négliger l'exposition aux gaz d'échappement des moteurs diesel importants dans ce secteur.

Les autres industries présentant un risque accru de (CaP) de haute grade comprennent un emploi dans les industries du bois (OR 1,9, 95 % IC 1,0–3,6), les industries de l'acier primaire (OR 2,1, 95 % IC 1,0–4,5) (90).

- **Le travail de nuit:**



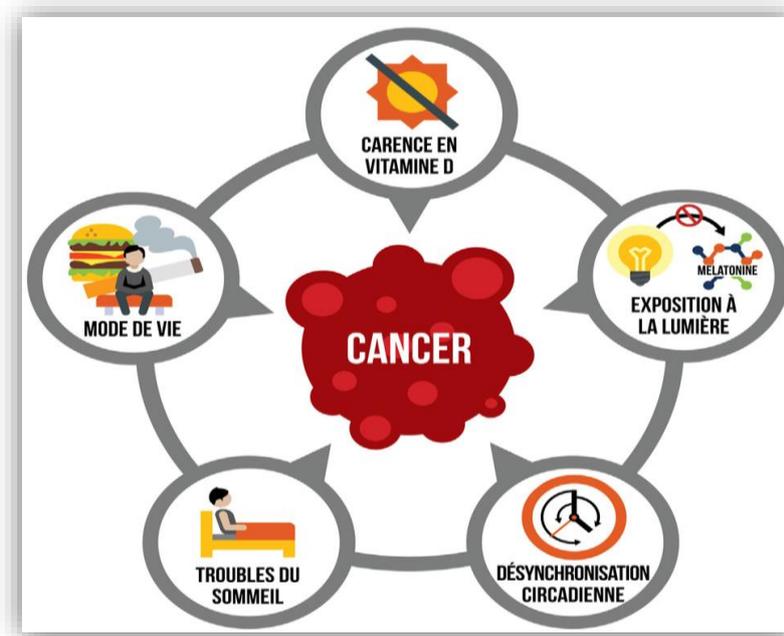
**Figure 1:** les risques sanitaires liés au travail posté de nuit (ANSES 2016)

La prévalence croissante du travail posté de nuit dans la population mondiale et la forte incidence du (CaP) font de ce domaine de recherche un enjeu majeur de santé publique et de santé au travail. Présent dans un large éventail de milieux professionnels tels que : Les chauffeurs, les mécaniciens, les opérateurs de machines, les gardes de sécurité, les préposés à l'entretien, les plombiers, les cheminots, les pompiers, les policiers, les serveurs, les cuisiniers, les employés d'hôpitaux, les dockers, les boulangers, la santé et l'industrie. En 2019,

le groupe de travail du CIRC a réévalué l'association entre le travail posté de nuit et le (CaP), confirmant sa classification dans le groupe 2A : «probablement cancérogène pour l'homme».

Basé sur une revue systématique et une méta-analyse qui ont révélé, que le travail de nuit est statistiquement associé à un risque accru de (CaP) (RR: 1,24 : 1,05-1,46; P = 0,011) avec une dose-réponse suggérée de 5 ans (84, 95-97). L'hypothèse de la mélatonine reste l'étiologie la plus citée pour le risque accru présumé (figure : 2) (98-100).

En raison du nombre limité d'études incluses et du niveau élevé d'hétérogénéité, d'autres études bien conçues sont encore nécessaires pour confirmer les résultats des analyses. (84).



**Figure 2** : Déterminant du risque cancérogène chez les travailleurs de nuit.

### 2-2-c. Prise médicamenteuse:

- **Les statines:** avaient montré qu'ils réduisaient les niveaux de (PSA) et le risque de (CaP) avancé ou agressif. Pour l'utilisation des statines pour la prévention du (CaP), les résultats des études n'ont pas montré d'effet préventif des statines sur le risque de (CaP). Davantage de preuves cliniques sont nécessaires pour confirmer la véracité de ces études. (28, 101, 102).
- **Metformine:** contrairement aux autres antidiabétiques oraux. L'utilisation de la metformine était associée à une diminution du risque de diagnostic de (CaP), par rapport aux personnes n'ayant jamais utilisé (OR ajusté: 0,84; IC à 95%: 0,74-0,96). Par contre, chez 540 participants diabétiques de l'étude Réduction des événements liés (CaP) (REDUCE), l'utilisation de la metformine n'était pas significativement associée au (CaP) (OR: 1,19;  $p = 0,50$ ). de même son rôle préventif reste incertain (69, 78, 103, 104).
- **Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase:** (5-ARI): Bien qu'il semble que les (5-ARI) aient le potentiel de prévenir ou de retarder le développement du (CaP) de bas grade (~ 25%, pour le cancer, Gleason 6 uniquement), qui ne mèneront probablement pas à une mort spécifique, cela doit être aussi mis en balance avec les effets secondaires liés au traitement. ainsi que le risque potentiel légèrement accru de (CaP) de haut grade. Plus important encore,

le Comité consultatif sur les médicaments oncologiques (ODAC) de la Food and Drug Administration (FDA) a réanalysé les données de l'essai de prévention du (CaP) (PCPT) et REDUCE et a confirmé que les résultats ne soutiennent pas fortement tout effet préventif sur le (CaP) de haut grade et donc leur utilisation dans thérapie comme chimiopréventive.

L' étude (REDEEM) dans la prise en charge du (CaP) à faible risque, a rapporté que le dutastéride peut fournir un complément à la «surveillance active» pour la prise en charge du (CaP), en retardant la progression de la maladie, augmentant le pourcentage de cas sans tumeur détectable et améliorée l'anxiété liée au cancer. Cependant, l'efficacité des (5-ARI) semble influencée par des conditions cliniques spécifiques ou des variations génétiques, non encore évalué. L'identification de ces sous-groupes va permettre de cibler les patients qui pourraient tirer bénéfice d'éventuel traitement préventif (28, 78).

## **Chapitre IV- Anatomopathologie:**

### **Titre.1. Néoplasie intraépithéliale prostatique ou (PIN):**

La (PIN) est composés de cellules bénignes et atypiques de haut grade caractérisés par une Prolifération intraglandulaire pseudostratifiée en touffe, des atypies nucléaires importantes et une assise cellulaire basale discontinue. Il en existe trois types : PIN de grades 1, 2 ou 3. Actuellement La PIN de bas grade 1 n'est plus retenu, alors que La PIN haut grade (HG PIN) regroupant les grades 2 et 3, reste toujours classé sous type de l'adénocarcinome prostatique.

Plusieurs arguments permettent de considérer les lésions de PIN de haut grade comme des lésions précancéreuses; la présence de ces lésions en cas de (CaP) contrairement à la prostate normale, augmentation du nombre de foyers de PIN en cas de lésions cancéreuses multifocales, localisation préférentielle au niveau de la prostate périphérique, expression commune de différents marqueurs entre PIN et (CaP). Dans la pratique, l'existence de lésions de PIN de haut grade est rapportée dans 6 % des biopsies prostatiques en moyenne (0,7-20 %), ce qui conduit à effectuer de nouvelles biopsies, car le taux de cancers découverts sur ces biopsies ultérieures peut atteindre plus de 50 % (24-75 %) dans certaines séries. Il existe néanmoins des (CaP) sans lésions de PIN associées, comme ceux développés dans la zone de transition (27).

### **Titre.2. Les adénocarcinomes :**

Plus de 95 % des tumeurs malignes de la prostate sont des adénocarcinomes, décrits dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans sa 5<sup>ème</sup> édition de 2022 (Annexe: 5). L'adénocarcinome acineux conventionnel, qui se développe à partir de cellules liminales sécrétantes des glandes prostatiques, représente plus 90% de ces carcinomes.

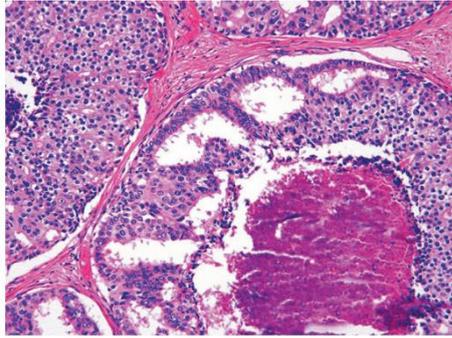


Figure 3 : Adénocarcinome (GP 5)

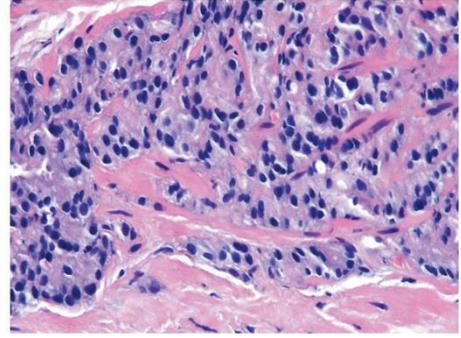


Figure 4 : Adénocarcinome (GP 4)

## 2-1- Sous-types d'adénocarcinome :

Dans cette édition nouvelle de la classification de l'OMS 2022, plusieurs entités reclassées sous type de l'adénocarcinome plutôt que de le maintenir comme une Entité à part à savoir (105) :

- **L'adénocarcinome acineux** : L'entité **carcinome de type PIN-like** a été incluse dans l'adénocarcinome acineux en raison de ses comportements et changements génétiques récemment décrits, qui sont différents de celles de l'adénocarcinome canalaire. De pronostic plus favorable, semblable à celui de l'adénocarcinome acineux de bas grade et s'est donc vu attribuer un score de Gleason de 6 seulement.
- **l'adénocarcinome canalaire** : du fait que la plupart des cas d'adénocarcinome canalaire et acinaire coexistent généralement ensemble. Le terme «adénocarcinome canalaire» est désormais retenu pour les seuls cas avec plus de 50 % de morphologie canalaire en prostatectomie radicale, alors que le terme « adénocarcinome avec composantes canales» est recommandé dans les cas de biopsie à l'aiguille pour ces lésions à la fois canalaire pur, canalaire mixte et les traits acineux.
- **Le carcinome intracanalair de la prostate (IDC-P)** : une nouvelle entité, décrite dans la classification OMS 2016 ; qui est une prolifération expansible de cellules néoplasiques au sein des conduits et acini ; principalement cribriforme solide ou dense impliquant une croissance > 50 % de la lumière glandulaire. La comédonécrose est fortement associée à l'IDC-P. Pour les lésions atypiques ne répondant pas au critère d'IDC-P, le terme « prolifération intracanalair atypique » (AIP) est actuellement préféré et les motifs cribriformes de PIN de haut grade sont actuellement inclus dans le Catégorie AIP.

- «**Les carcinomes neuroendocriniens liés au traitement prostate**» qui continuent de présenter des défis de gestion et exerce un lourd tribut de mortalité dans les cancers de prostates résistant à la castration (CRPC), est devenue un sous-type d'adénocarcinome.

## 2-2- Aspects morphologiques d'adénocarcinome acinaire :

Plusieurs aspects morphologiques d'adénocarcinome acinaire, en fonction de son site d'origine dans la prostate et de sa différenciation histologique se distinguent (105, 106) :

- **L'adénocarcinome microcystique** : d'apparence bénigne et trompeuse. La transformation kystique des glandes prostatiques de l'adénocarcinome est inhabituelle et peut être confondue avec la métamorphose kystique courante des glandes bénignes. Ces glandes microcystiques malignes dilatées sont, en moyenne, 10 fois plus grandes que l'adénocarcinome typique des petites glandes la prostate. Les glandes manquent uniformément de cellules basales en immunohistochimie avec les anticorps: p63 et 34bE12. La note ou le modèle de Gleason (GP) rapporté est 3 (107).

- **L'adénocarcinome atrophique** : peut-être vu dans des cas sporadiques après radiothérapie ou en post (TDA). Caractérisé par la prolifération de petites glandes tumorales avec des macronucléoles, ayant perdu leur volume cytoplasmique, qui s'infilte, entre les glandes ordinaires non atrophiques. Les défis du diagnostic incluent l'identification de l'atypie nucléaire dans certaines glandes et l'expression diminuée d'AMACR, 70% des cas étant positifs et la perte complète des cellules basales de toutes les glandes sont observés en histochimie. La plupart des adénocarcinomes atrophiques sont de modèle Gleason (GP) : 3 (107).

- **L'adénocarcinome à cellules géantes pléomorphes** : rare, à cellules anaplasiques géantes abritant des noyaux pléomorphes. Moins de 10 cas ont été rapportés. Certains patients ont des antécédents de radiothérapie de l'adénocarcinome acineux habituel avant le diagnostic de carcinome à cellules géantes pléomorphes est rendu. Cet aspect est inhabituel dans le degré d'atypie nucléaire vue que même les acineux habituels de plus haut grade présentent généralement des noyaux relativement uniformes. L'évolution clinique est généralement très agressive (107).

- **L'adénocarcinome pseudohyperplasique** : peut simuler l'apparence d'un épithélium habituel hyperplasié avec replis papillaires, des ondulations liminales, ramifications et dilatations kystiques. Expression AMACR est détectable dans 70% à 83% des cas et aucune cellule basale n'est trouvée dans les glandes concernées par immunocoloration. Classé modèle de Gleason 3. À noter, que les (CaP) familiaux liés à HOXB13 présente généralement des caractéristiques pseudohyperplastiques (107).

- **L'adénocarcinome a glandes spumeuses** : formé de glandes massives ou travées de cellules tumorales de grandes tailles à cytoplasme abondant, clair et microvacuolisé spumeux avec noyaux pycnotiques fréquents. Habituellement les glandes spumeuses sont mélangées à un adénocarcinome acineux habituel est rarement trouvé sous forme pure. La plupart des carcinomes des glandes mousseuses sont scorés (GS: 6 ou 7), bien qu'il existe également des (GS de 8 à 10) de carcinomes mousseux (107).
- **L'adénocarcinome mucineux (colloïde)** : représente 0,3% de tous les adénocarcinomes prostatiques. Avec au moins 25% de la tumeur constituée de lacs extracellulaires. Macroscopiquement l'adénocarcinome mucineux montre des cellules tumorales «flottantes» ou intégrées dans des flaques de mucine proéminentes. Dans la plupart des cas sont des modèles de Gleason (GP) 4 (106, 107).
- **Carcinome à cellules indépendantes en bague à chaton** : extrêmement rare, caractérisé par des cellules tumorales avec déplacement et indentation nucléaire vers le bord par des vacuoles cytoplasmiques claires. La mucine intracellulaire peut ne pas être détectable par histochimie contrairement aux carcinomes. Les cellules en bague à chaton de la prostate sont associées à d'autres formes de carcinome prostatique de haut grade. Contrairement à la maladie dans les autres sites communs. Considérée comme modèle de Gleason 5. Souvent diagnostiqué à un stade avancé et /ou métastatique, le pronostic est sombre avec une survie médiane entre 32 et 60 mois, comparable à celui du (CaP) de haut grade (106).
- **Carcinome sarcomatoïde** : ou carcinosarcome est une tumeur biphasique avec des composants carcinomateux, de haut grade, composée de cellules fusiformes avec de grands noyaux pléomorphes hyperchromatiques. Dans la plupart des cas semblables à celui du sarcome pléomorphe indifférencié des tissus mous. En outre, un composant sarcomatoïde hétérologue (ostéosarcomateux, chondrosarcomateux, rhabdomyosarcomateux) peut être observé, jusqu'à un tiers des cas. La majorité des patients ont une maladie métastatique de novo et 50% ont des antécédents de (CaP) traités avec radiothérapie ou hormonothérapie. Le pronostic est mauvais, avec récurrence locale agressive et courte survie (106).

### **Titre.3. Localisation :**

70 % des cancers siègent dans la zone périphérique plus sensible à l'action de la testostérone, accessible au toucher rectal à partir d'un certain volume, 10 % dans la zone centrale et 20 % siègent dans la zone de transition (siège de développement de l'hyperplasie bénigne de la prostate) souvent diagnostiquée fortuitement sur des copeaux de (RTUP) ou pièce d'adénectomie. Le diagnostic de cancer de la zone de transition est plus fréquent actuellement sur les pièces opératoires de prostatectomie du fait de la prédominance des cancers de stade T1c au diagnostic par rapport aux stades T2.

Ces cancers auraient un pronostic plus favorable que les autres localisations du fait d'une différenciation meilleure et d'altérations moléculaires différentes. Car à volume égal, leur situation à distance des limites de la glande est responsable d'un envahissement extraprostatique plus tardif (27).

### **Titre.4. Extension:**

Après pénétration capsulaire, la tumeur s'étend dans la graisse périprostatique, dans la majorité des cas à la partie postérolatérale de la glande via les espaces périnerveux, puis vers les vésicules séminales par contiguïté (extension directe le long des canaux éjaculateurs ou à partir de la graisse de voisinage). L'atteinte rectale est très rare, elle est observée dans les tumeurs volumineuses. L'atteinte du col vésical, du trigone et de la terminaison des uretères, voire de la paroi pelvienne, apparaît dans les tumeurs localement évoluées. Les métastases les plus fréquentes sont ganglionnaires et osseuses. L'extension ganglionnaire est d'abord pelvienne (drainage obturateur, iliaque interne puis iliaque primitif) puis lomboaortique, voire sus-diaphragmatique. Les atteintes osseuses d'origine hématogène prédominent sur le squelette axial. L'atteinte pulmonaire, bien que fréquente sur les études autopsiques, est rarement détectée en clinique courante et les autres localisations (hépatiques, surrenaliennes, rénales, cutanées...) sont exceptionnelles (27).

### **Titre.5. Grade histologique:**

La prostate est une glande peu homogène, au sein de laquelle coexistent de multiples foyers tumoraux d'évolutions différentes et à des stades de différenciation pouvant être différents. La catégorisation de ces adénocarcinomes fondamentalement hétérogènes recourt au système de notation Gleason qui est une classification morphologique, qui reste jusqu'à présent le gold standard pour la détermination de l'agressivité selon la différenciation tumorale et permet de distinguer les tumeurs en termes de progressivité potentielle et de pronostic pour orienter la stratégie thérapeutique.

Le système Gleason a subi des changements importants à la suite de la conférence de la Société internationale de pathologie urologique (ISUP) tenue en 2016; des nouveaux modèles morphologiques de système de notation et la composition d'un classement en modèle de groupe étaient approuvés (108).

### 5-1- Le score de Gleason:

Il distingue 5 grades histologiques, classés en fonction d'un degré de différenciation décroissant de la tumeur:

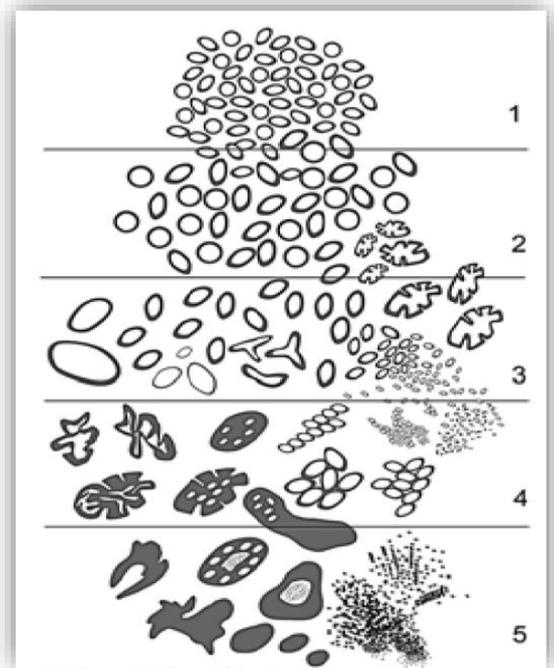
**Le grade 1:** prolifération de glandes régulières bien dessinées dont la taille est sensiblement identique à celles des glandes normales,

**Le grade 2:** Glandes simples, arrondies plus dispersées.

**Le grade 3:** limité aux seules glandes individualisées, discrètes et bien formées et séparées, quelle que soit leur taille glandes ramifiée acceptée.

**Le grade 4:** glandes fusionnées, petites glandes mal formées à lumière difficilement visible ou lésions cribriformes et/ou lésions gloméruloïde.

**Le grade 5:** des cellules tumorales isolées ou en travées, ou la présence d'une comédo-nécrose.



**Figure 5:** Diagramme schématisque des grades de cancer de prostate selon le classement (ISUP).

Le (GS) est ensuite établi sur la base de la somme de deux modèles architecturaux dont le choix dépend du matériel analysé: Le (GS) sur biopsies est établi par l'addition du grade le plus représenté et du grade le plus élevé, même s'il s'agit d'un grade tertiaire. Le (GS) sur pièce opératoire est obtenu par l'addition des 2 grades les plus représentés, en précisant si besoin l'existence d'une composante tertiaire de haut grade 4 ou 5. Ainsi en théorie, le (GS) s'exprime sur une échelle de 2 à 10, mais en pratique, comme les grades 1 et 2 sont considérés comme des lésions d'hyperplasie adénomateuse atypique (lésions précancéreuses), on ne rencontre que des scores allant de 6 à 10 (3 + 3 à 5 + 5) (106, 109, 110).

## 5-2- Le système pronostique de classement en groupe (GG)

L'utilisation d'un système de pronostic de classement à cinq niveaux (tableau : 1) et (annexe : 6) permet de : d'éviter les facteurs de confusion, en particulier pour les patients sous surveillance active, classés (GG1) qui représentent le score le plus bas (au lieu de GS de 6 qui est un score moyen sur une échelle allant de 2 à 10). L'adoption de (GG) aide les cliniciens à séparer les cancers liés à un pronostic variable et qui peuvent nécessiter des approches thérapeutiques différentes. Dans les cancers avec (GS7), divisés en (GG 2) et (GG 3). La division de (CaP) de haut grade avec (GS 8–10) en deux sous-groupes spécifiques (GG 4 et GG 5) pour différencier le pronostic différent (108, 110-114).

**Tableau I : Groupes pronostiques de la classification ISUP.2016**

<b>Groupe 1</b>	Anciennement score de Gleason 6 (3 + 3)
<b>Groupe 2</b>	Score de Gleason 7 (3 majoritaire)
<b>Groupe 3</b>	Score de Gleason 7 (4 majoritaire)
<b>Groupe 4</b>	Score de Gleason 8 (4 + 4, 3 + 5, ou 5 + 3)
<b>Groupe 5</b>	Score de Gleason 9 ou 10

## **Titre.6. Immunohistochimie:**

En cas de difficulté diagnostique une étude peut être réalisée par:

- **Antigène (PSA)** : fixé, de façon uniforme, par les cellules épithéliales sécrétoires des acini pour l'origine primitive de l'adénocarcinome.
- **anticorps monoclonaux anti- $\alpha$ -méthylacyl-coa racemase (AMACR)** : souvent utilisé pour le diagnostic du (CaP) compte tenu de sa haute précision diagnostique (sensibilité de 97 % et spécificité de 92 %) (115).
- **cytokératine 903**: marquage disparaissant au niveau de la couche basale en cas d'adénocarcinome.
- **chromogranine A, la NSE (Neuron-Specific-Enolase)** : pour rechercher une composante neuroendocrine.

## **Titre.7. Biomarqueurs tissulaires:**

Les progrès de la biologie moléculaire dans l'agressivité tumorale a permis le développement de biomarqueurs pronostics et aller au-delà de la clinique pour mieux distinguer le (CaP) indolent du cancer agressif. L'évaluation du risque est plus personnalisée, basée sur le profil tumoral unique de l'individu.

### **7-1- Les évaluateurs génomiques du cancer métastatique de la prostate (GEMCaP):**

Suite de Biomarqueurs basés sur l'ADN associé à la récurrence et aux métastases du (CaP) du génome tumoral dérivé en copies pour un ensemble de locus génomiques avec la puce d'hybridation génomique comparative (aHCG). Le (GEMCaP) est utile comme outil potentiel pour prédire la récurrence du (CaP) après une (PT) (116, 117).

### **7-2- Les scores de progression du cycle cellulaire (CCP):**

Est déterminée à partir de l'expression d'ARN de 31 gènes de progression du cycle cellulaire tumorale normalisé à 15 gènes ménagers. Le score est validé pour prédire le pronostic et les récurrences biologiques après (PT) (116).

### **7-3- L'oncotype DX ou score génomique de prostate (GPS) :**

Est basé sur un test multigénique composé de 17 gènes (12 gènes liés au métabolisme androgénique, à l'organisation cellulaire, à la prolifération et à la réponse stromale, et 5 gènes de référence), pour améliorer la précision prédictive. Le test a été conçu pour la sélection des candidats à la surveillance active. Comme outil potentiel prédictif indépendant de la récurrence biochimique, dans le cadre de la post-biopsie dans le (CaP) à très faible et faible risque (114).

## **Chapitre VI- Biologie moléculaire :**

Les altérations moléculaires découvertes ont montré que le développement du (CaP) implique de multiples anomalies génétiques et qu'il était peu probable que la détection ou le ciblage d'un seul événement génétique ait un impact sur tous les cas de (CaP). Parmi celles qui se sont montrées les plus prometteuses pour changer les paradigmes de diagnostic et de traitement sont : la fusion de gènes TMPRSS2/ERG (voir facteurs de risques ; obésité), L'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs classiques : TP53, PTEN (voir facteurs de risques ; obésité) et RB1, sont les plus fréquemment modifiés dans le (CaP) avancé (118, 119).

L'impact pronostique de la perte composée de gènes suppresseurs de tumeurs conduit à une biologie de la maladie plus agressive et une réponse plus faible à l'hormonothérapie de 2ème génération pour le (CPRC) (120).

## **Chapitre VII- Diagnostic :**

La combinaison de l'examen recto-numérique et la valeur du PSA permet une stratification correcte du risque de (CaP) chez la majorité des patients, reste une proportion significative de découvertes indéterminées ou pratiquer une biopsie invasive de la prostate est imprécis. Ainsi, des biomarqueurs de diagnostics voir des calculateurs de risques permettent de guider la décision de biopsie et /ou permet d'effectuer une nouvelle biopsie après une biopsie initialement négative ou suivre l'évolution d'une situation suspect.

### **Titre.1. Toucher rectal (TR):**

La plupart des (CaP) sont situés dans la zone périphérique et peuvent être détectés par (TR) lorsque le volume est  $\geq 0,2$  ml. Dans environ 18% des cas, le (CaP) est détecté par un (TR) suspect seul, quel que soit le taux de PSA. Un (TR) suspect chez les patients avec un taux de PSA  $\leq 2$  ng/ml a une valeur prédictive positive de 5 à 30%. Un (TR) anormal est associé à un risque accru de (GS) plus élevé, est une indication de biopsie. L'extension locale est appréciée par le (TR). Bien qu'il manque de précision (121-123). Fowler et al. ont constaté que le pourcentage de (CaP) avec des (GS) de 7 à 10 était de 34 % chez les hommes blancs avec un (TR) anormal et des niveaux de PSA  $\leq 4$  ng/ml et de 27 % chez les hommes blancs avec des niveaux de PSA  $> 4$  ng/ml ; les noirs avaient des pourcentages un peu plus élevés (124).

### **Titre.2. Biomarqueurs tumoraux:**

#### **2-1- Biomarqueurs sanguins:**

##### **2-1-a. PSA**

Reconnu comme biomarqueur pour le diagnostic, le pronostic et la surveillance de l'activité du (CaP). Est une glycoprotéine, exprimé à la fois par le tissu prostatique normal et néoplasique ce qui explique le chevauchement des taux de PSA entre la prostatite, les (HBP) et le (CaP) dans l'intervalle intermédiaire entre : 2,5 à 10 ng / ml et pose un problème d'incertitude diagnostic du a une modeste sensibilité du PSA dans cette zone. Des concepts liés aux tests PSA aident à affiner l'interprétation des taux dans ces limites intermédiaires et la valeur absolue du PSA sérique reste le meilleur prédicateur du (CaP). Bien qu'il n'existe toujours pas de normes largement acceptées pour le mesurer (tableau: 4) (125).

**Tableau II** : caractéristiques du test de dépistage au PSA en fonction du seuil de positivité du test.

Caractéristique du teste	PSA (normal <4 NG / ML)	PSA (normal<3 NG / ML)
Taux de positivité (%)	12	18
Taux de détection du cancer (%)	3	4
Sensibilité (%)	21	32
Sensibilité (%) pour le haut grade (GS) ≥8	51	68
Spécificité (%)	91	85
Valeur prédictive positive (%)	30	28

### 2-1-b. Concepts liés au PSA :

- **Densité PSA (PSAd)** : Le PSA sérique est divisé par le volume de la prostate mesuré par l'échographie transrectale (TRUS). Des valeurs de densité (> à 0,15 ng / ml) suggèrent davantage un (CaP) (125, 126).
- **La vélocité du PSA (PSAV)** : évalue l'augmentation linéaire du PSA au fil du temps. Un seuil de progression du PSA de 0,75 ng / ml/ an, était significativement associé au (CaP) plutôt qu'à l'(HBP) ou sans maladie avec une spécificité de 90 et 100%, respectivement (126, 127).
- **Le temps de doublement du PSA (PSADT)** : prend en compte la nature exponentielle de la croissance néoplasique et nécessite une analyse logarithmique. En pratique clinique le calcul du PSADT nécessite un nomogramme de la prostate, le plus utilisé est celui du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. En plus de son intérêt à la sélection pour biopsie, le PSADT est un marqueur pronostic de l'agressivité de la maladie et la récurrence après traitement (128)
- **Rapport PSA libre / PSA total : (fPSA / tPSA)** : Les hommes atteints d'un (CaP) ont un pourcentage plus faible de PSA total non lié et «libre» dans le sérum. Ainsi, la probabilité d'avoir un cancer augmente à mesure que le pourcentage de PSA libre diminue (129). Ce rapport est utilisé pour augmenter la sensibilité de détection du cancer lorsque le tPSA est normal ( $\leq 4,0$  ng / ml) et pour améliorer la spécificité lorsque le tPSA est élevé (4-10 ng / ml) (130, 131). Une étude a clairement démontré que les hommes atteints d'un (CaP) avec un rapport : (fPSA / tPSA) < à 15%, avaient un risque plus élevé d'avoir un (CaP) agressif avec un (GS) >7 et ceux avec un ratio (fPSA /tPSA) plus élevé étaient plus susceptibles d'avoir un cancer avec un (GS) <7 (132).

### 2-1-c. Prostate Health Index (PHI) :

Calculé avec la formule :  $PHI = (p2PSA \div fPSA) \times \sqrt{tPSA}$ . Le [-2] proPSA ou (p2PSA) est un isoforme non lié du PSA, son élévation est associée à une probabilité accrue de détection d'un (CaP) agressif, avec une spécificité supérieure comparée aux tPSA et fPSA. Le PHI permet la sélection de patients pour biopsie, la surveillance active (SA) et a intérêt pronostic après (PT) (114, 133-135).

### 2-1-d. Le score 4K :

Comprend quatre marqueurs différents de kallikréine : tPSA, %fPSA, PSA intact, l'enzyme kallikreine humaine 2 (hK2) et les combine avec des variables cliniques : l'âge et les résultats du (TR). Le score 4K est utile comme un outil potentiel de sélection dans le cadre de la pré-biopsie et de la post-biopsie, surveillance active et pronostic après (PT) (114, 126, 134).

## 2-2- Biomarqueurs urinaires :

- **Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3)** : mesure l'ARNm de PCA3 dans l'urine de première miction après massage prostatique. Les niveaux de PCA3 sont indépendants du tPSA, de l'âge et du volume de la prostate. Son indication principale est avant la re-biopsie après une biopsie primaire négative, utilisée également comme marqueur pronostique pour guider les décisions de surveillance active chez les patients atteints de (CaP) à faible risque (134).

## 2-3- Nomogrammes et calculateurs de risque :

Permettent de déterminer le risque individuel de (CaP), incluant des marqueurs cliniques et biologiques standards ainsi que de nouveaux biomarqueurs. Ils pourraient être utiles dans la décision de réalisation des biopsies en les combinant notamment aux résultats de l'imagerie et permettent de mieux estimer le stade de la tumeur et l'agressivité. Certains calculateurs sont accessibles en ligne et le choix de leur utilisation restent cependant à la discrétion du praticien (112, 113).

## **Chapitre VIII - Biopsie :**

### **Titre.1. Biopsies initiales : ciblées vs systématiques :**

Le schéma standard recommandé correspond à 12 prélèvements. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés aux niveaux médial et latéral : à la base, au milieu et à l'apex.

En cas d'IRM positive, définie par un PI-RADS  $\geq 3$  (voir Annexe : 6), des biopsies ciblées sont associées à des biopsies systématiques. En cas d'IRM normale, l'indication des biopsies prostatiques peut être rediscutée avec le patient après évaluation du risque individuel de (CaP) à partir des données cliniques, biologiques et de calculateurs de risque. Le nombre minimal de deux biopsies ciblées par lésion. L'augmentation du nombre de biopsies ciblées par lésion pourrait améliorer la détection de cancer significatif et la prédiction du grade, surtout en cas de lésion cible de petite taille et de score PI-RADS 3. Dans ces situations, trois ou quatre biopsies ciblées par lésion peuvent être nécessaires pour réduire le risque d'erreur de ciblage. En cas de stade métastatique avec cancer localement avancé et étendus à l'ensemble de la glande, deux prélèvements dans chaque lobe suffisent (accord professionnel) (136, 137).

#### **1-1- Spécimen des couteaux de résection transurétrale de prostate :**

Les coupeaux obtenus par (RTUP) sont surtout représentatif de la zone de transition et centrale, ne sont pas recommandée comme méthode diagnostique pour le (CaP) (grade 2a).

#### **1-2- Biopsies des métastases :**

Les biopsies sur les sites métastatiques sont effectués dans deux types de circonstances : soit en cas de doute diagnostique (taux de PSA bas et/ou métastase viscérale) dans les tumeurs fréquemment indifférenciées, soit quand il est nécessaire d'obtenir du matériel tumoral supplémentaire pour analyse moléculaire dans le cadre de tests avant thérapie ciblée (138).

## Chapitre IX- Bilan d'extension :

### Titre.1. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

- **Détection des lésions suspectes** : indiquée avant toute première série de biopsies prostatiques, l'IRM multiparamétrique permet d'augmenter l'identification de (CaP) significatifs des ISUP grade  $\geq 2$  et de guider des biopsies sur des lésions probables, sans permettre d'écarter formellement l'existence de cancers significatifs. Dans un contexte de biopsies initiales ou répétées négatives avec une IRM normale (PI-RADS 1-2). Après les biopsies elle pourra être discutée en cas de suspicion de (CaP) d'emblée métastatique.

- **Bilan d'extension local** : est l'examen de référence, qui se fait au même temps que la détection du (CaP), mais ne détecte pas les extensions microscopiques dans la graisse périprostatique des stades T3, sa performance augmente avec la mesure radiare de l'extension avec une sensibilité allant de 14 à 100 % pour les extensions  $< 1$  mm et  $> 3$  mm bien qu'elle ne soit pas parfaite pour la stratification locale, son association aux données cliniques permet d'augmenter la prédiction d'une extension extraprostatique (138-140).

- **Extension ganglionnaire** : Les critères sémiologiques principaux sont les mêmes qu'en tomodensitométrie, la taille (8 mm pour les ganglions obturateurs, 10 mm en lombo-aortique) et la forme (arrondie plutôt qu'ovale), avec une sensibilité de 39 % et une spécificité de 82 %. Les envahissements microscopiques sont indétectables (141).

- **Extension à distance** : l'IRM de diffusion corps entier permet une évaluation globale du squelette et des chaînes ganglionnaires de façon non irradiante et sans produit de contraste. Ses performances sont supérieures à la scintigraphie couplée à la radiographie standard pour la recherche de métastases osseuses et identiques au scanner pour l'évaluation ganglionnaire. Une méta-analyse a montré que l'IRM de diffusion corps entier était supérieure à la TEP-scan pour la détection des lésions osseuses, mais avec une moindre spécificité (142, 143).

### Titre.2. Scanner :

Reste utile en cas de maladie localement avancée ou de métastases osseuses, pour détecter des métastases viscérales ou de contre-indication à l'IRM (pacemaker) (38, 141).

### **Titre.3. Tomoscintigraphie osseuse aux phosphonates marqués au technétium-99m-MDP:**

Elle est l'examen de référence pour le diagnostic des métastases osseuses. La sensibilité et spécificité de la tomoscintigraphie atteignent plus de 90-95 %. La sensibilité dépend principalement du taux de (PSA), ou les métastases sont détectés de façon significative à partir d'un seuil de (PSA) > 20 ng/ml, le stade clinique localement avancé et le (GS) avec un grade 4 majoritaire. Elle est indiquée chez les patients à haut risque de D'Amico et à risque intermédiaire en cas de grade 4 majoritaire. Elle aussi recommandée chez les patients symptomatiques, quel que soit le taux de (PSA) (138).

### **Titre.4. Tomographie par émission de Positons (TEP-scan) au 18F-choline :**

18F-choline est le radiotracteur qui marque le métabolisme lipidique, utilisé en pathologie prostatique. Le rôle de la TEP-Choline reste limité dans la stratification primaire du fait de sa sensibilité très modérée. L'analyse des ganglions métastatiques pelviens montre que sa sensibilité et la spécificité varient de 42 à 56 % et de 94 à 99 %, respectivement. Avec un risque de faux négatifs pour des ganglions < 5 mm La TEP-choline détecte précocement les lésions osseuses infra-radiologiques (intramédullaires) avec une meilleure spécificité, notamment pour des taux de PSA faibles < 10 ng/ml. Elle est plus sensible et surtout plus spécifique que la scintigraphie osseuse et l'IRM pour la détection précoce des lésions osseuses (144).

### **Titre.5. La TEP aux ligands du Prostate Specific Membran Antigen (PSMA) marquée au Gallium 68 (68Ga-PSMA-11) ou au Fluor 18 :**

La TEP-PSMA donne les résultats les plus performants pour le staging ganglionnaire préchirurgical par rapport à toutes les autres techniques d'imagerie. Comparée au TEP-choline, elle montre une meilleure sensibilité que pour la détection des métastases ganglionnaires et à distance, notamment chez les patients ayant un faible taux de PSA. La sensibilité de détection des ganglions métastatiques par patient varie de 33 à 91 % et la spécificité de 67 à 100 %. La TEP-PSMA détecte des métastases plus petites que la TEP-choline. Les probabilités de détection sont de 90 % et 50 % pour la choline correspondent à une taille de métastases de 7,4 mm et 3,3 mm (petit axe) respectivement, vs 4,9 mm et 2,3 mm (petit axe) pour le PSMA. Ainsi qu'un nombre de métastases osseuses observées en PSMA supérieur vs choline et un classement en stade oligométastatique parfois modifié.

La performance de la TEP-PSMA a été comparée à celle du couple TDM et scintigraphie osseuse dans le bilan d'extension des cancers à haut risque. La TEP-PSMA avait une aire sous la courbe de 27 % supérieure au bilan d'imagerie conventionnelle (92 % vs 65 %), ce qui reflétait une sensibilité (85 % vs 38 %) et une spécificité (98 % vs 31 %) significativement supérieures. La TEP-PSMA détectait dans 20,3 % des cas une atteinte ganglionnaire pelvienne, alors qu'elle n'était détectée que dans 8,6 % des cas avec l'imagerie conventionnelle. L'impact oncologique de l'utilisation de la TEP-PSMA dans ce cadre reste non prouvé, vu que le Nombre de ces études n'avait pas systématiquement de confirmation histologique. De même pour L'équivalence de la TEP-choline dans cette indication (145-148).

## **Chapitre X- Starification :**

Dans sa 8ème édition, la stadification des métastases tumorales (TNM) (T : Tumeur ; N. : Adénopathies ; M : Métastases). De la Commission mixte américaine sur le cancer (AJCC), a été mise à jour pour le (CaP) afin d'assurer le plus haut degré de pertinence clinique et d'améliorer son utilité pour l'évaluation des patients et la recherche clinique. L'impact d'une approche plus personnalisée du système de starification TNM dans sa 8ème édition, est évident dans les révisions des stades en fonction de facteurs non anatomiques (groupe de grades et taux de PSA initiale) (voir tableau: 3 et 4).

Les principaux changements comprennent : la maladie pathologiquement confinée à un organe est désormais considérée comme (PT2) n'est plus sous-classée par degré d'implication ou de latéralité (Annexe : 7), à l'inverse, la sous-classification clinique T2 à trois niveaux est cependant conservée dans la catégorie. Le classement de la tumeur comprend désormais à la fois le (GG) avec le (GS).

**Tableau III: Classification TNM du cancer de prostate (AJCC) 2016.**

T1 = tumeur non palpable et non visible à l'imagerie	Tx	Tumeur primitive non évoluée.
	T0	Tumeur primitive non retrouvée.
	T1a	Tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score ISUP 1 ou absence de grade 4 ou 5.
	T1b	Tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score ISUP $\geq 2$ ou présence de grade 4 ou 5.
	T1c	découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du PSA.
T2 = tumeur limitée à la prostate	T2a	Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins.
	T2b	atteinte de plus de la moitié d'un lobe, mais sans atteindre les deux lobes.
	T2c	Atteinte des deux lobes.
T3 = extension au-delà de la capsule	T3a	Extension extra capsulaire uni ou bilatérale.
	T3b	Extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale
T4 = atteinte d'autres organes que les vésicules séminales	T4	tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou paroi pelvienne).
N. = Ganglions régionaux	Nx	ganglions régionaux non évalués.
	N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale.
	N1	atteinte ganglionnaire régionale.
M = Métastases à distance.	Mx	métastases à distance non évaluées.
	M0	absence de métastase à distance.
	M1a	atteinte des ganglions non régionaux.
	M1b	atteinte osseuse.
	M1c	autres sites avec ou sans atteinte osseuse.

Le groupe de stade pronostique III comprend certaines maladies confinées à un organe en fonction du taux de PSA initiale et du statut (GG) (Tableau : 4). À noter que, lorsque le PSA ou le groupe de grades ne sont pas disponibles, le regroupement doit être déterminé par catégorie T et/ou PSA ou groupe de grades, selon les disponibilités. Pour la Classification TNM 2016 de l'(AJCC) 8ème édition (149-151).

**Tableau IV:** American Joint Committee on Cancer Prognostic Stage Grouping.

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>PSA initial</b>	<b>GG</b>	<b>STADE</b>
cT1a-c, cT2a	N0	M0	<10 ng/ml	1	<b>I</b>
pT2	N0	M0	<10 ng/ml	1	<b>I</b>
cT1a-c, cT2a	N0	M0	≥10, <20 ng/ml	1	<b>IIA</b>
pT2	N0	M0	≥10, <20 ng/ml	1	<b>IIA</b>
cT2b-c	N0	M0	<20 ng/ml	1	<b>IIA</b>
T1-2	N0	M0	<20 ng/ml	2	<b>IIB</b>
T1-2	N0	M0	<20 ng/ml	3	<b>IIC</b>
T1-2	N0	M0	<20 ng/ml	4	<b>IIC</b>
T1-2	N0	M0	≥20 ng/ml	1-4	<b>IIIA</b>
T3-4	N0	M0	Any	1-4	<b>IIIB</b>
Any T	N0	M0	Any	5	<b>IIIC</b>
Any T	N1	M0	Any	Any	<b>IVA</b>
Any T	Any	M1	Any	Any	<b>IVB</b>

## **Chapitre XI- Traitement des (CPSCm) :**

Les options de traitement varient en fonction de l'étendue de la maladie et du risque de récurrence, ainsi que des caractéristiques du patient telles que l'âge, la comorbidité et les préférences personnelles.

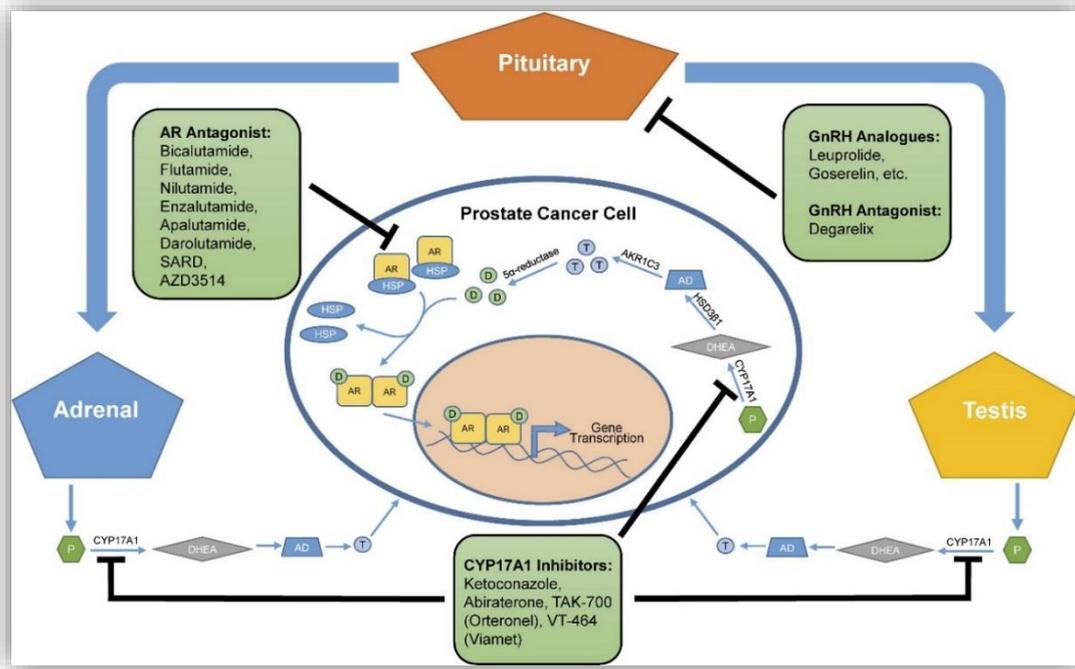
### **Titre.1. La thérapie de privation androgénique continue et immédiate (TDA) :**

A pour objectif de diminuer la testostérone circulante en deçà d'un seuil empiriquement fixé à 50 ng/dl. Ceci est habituellement réalisé par l'utilisation d'agonistes ou d'antagonistes de la LHRH (Annexe : 9, Figure : 1). Malgré, les données récentes des hormonothérapies de nouvelle génération (HTNG) (Annexe : 9). La (TDA) reste toujours l'épine dorsale dans les stratégies thérapeutiques actuelles des (CaPm), axée sur des régimes de combinaison incluant la chimiothérapie ou hormonothérapie 2ème génération à la (TDA) (figure : 6). Le maintien de la (TDA) tout au long de la maladie métastatique reste toujours indispensable.

Cependant, le moment optimal pour initier le traitement est resté controversé, en particulier pour les (CaPm) asymptomatiques, étant donné les effets indésirables connus ayant un impact sur la qualité de vie (QOL) associé à la suppression à long terme de la testostérone. Une méta-analyse de quatre études historiques (avant l'utilisation du PSA) a comparé hormonothérapie immédiate et hormonothérapie différée à l'apparition de symptômes. Si le traitement immédiat n'a pas prouvé de bénéfice en survie globale, il arrive au moins à retarder la progression et les complications.

Bien que la (TDA) continue reste l'approche standard, les résultats d'une paire d'études soutiennent également la (TDA) intermittente comme une option valable pour les patients présentant des effets secondaires significatifs liés au traitement, sur la base d'une meilleure qualité de vie, mais les résultats concernant la non-infériorité de ce schéma par rapport à la (TDA) continue n'étaient pas concluants (152-155).

**Figure 6 :** voie de synthèse des androgènes dans tout le corps avec des médicaments ciblant la synthèse des androgènes



## **Titre.2. Blocage androgénique complet (BAC) :**

Le BAC associe agoniste de la LHRH et antiandrogène de première génération. L'étude la plus importante et les méta- analyses concluent à un bénéfice modeste en survie (moins de 5 %) qui n'apparaît pas avant 5 ans de traitement, avec une altération de la qualité de vie liée à l'utilisation de l'antiandrogène (156).

## **Titre.3. Thérapies combinées à la (TDA) dans les (CPSCm) :**

### **3-1- Le docétaxel (DTX) :**

A été le premier agent de chimiothérapie à améliorer la (SG) chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) (157, 158). L'essai **CHAARTED**, a démontré que la (TDA) combiné à 6 cycles de Docétaxel améliorait la survie des patients atteints (CPSCm) par rapport à la (TDA) seul (159, 160).

En revanche, dans une étude plus petite **GETUG-AFU**, la combinaison de (Docétaxel + TDA) chez les (CPRCm) n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire et a été associée à plus d'événements indésirables (160). Cette contradiction apparente dans les résultats a été expliquée plus tard par le fardeau de la maladie au moment de l'inscription dans ces études. L'étude **CHAARTED** a principalement recruté des patients à volume élevé (65%) (Voir tableau: 10). Bien que les patients atteints d'une maladie à volume élevé ont eu un bénéfice significatif avec l'ajout de Docétaxel (HR= 0,61; IC : 95%, 0,45-0,81), aucune différence statistiquement significative de la (SG) n'a été notée chez les patients, avec une maladie de faible volume (HR, 0,70; IC à 95%, 0,32-1,13). Au lieu de cela, plus de 75% des patients de l'essai **GETUG-AFU** avaient une maladie de faible volume. Ce qui explique l'absence de bénéfice en (SG) chez les patients de faible volume métastatique (161). Plus tard, une méta-analyse de toutes les données disponibles provenant d'essais randomisés a confirmé le bénéfice de survie avec l'ajout de Docétaxel (HR, 0,77; IC à 95%, 0,68-0,87 [P <.001]), soutenant l'utilisation précoce de la chimiothérapie dans le contexte hormonosensible (162, 163).

### 3-2- L'acétate d'abiratérone (AA) plus prednisone :

Initialement approuvé chez les patients atteints de (CPRCm) sur la base de deux essais qui ont démontré un avantage de survie de l'Abiratérone avant et après le Docétaxel (164, 165). Vient ensuite dans le cadre du (CPSCm) les deux études, **STAMPEDE** (bras G) qui avaient des patients avec des caractéristiques de base différentes, et **LATITUDE** avec des patients recrutés sur la base de 2 des 3 facteurs pronostiques à haut risque (Voir tableau: 10), qui ont rapporté. Dans la cohorte globale, l'avantage significatif en (SG) de la (TDA + abiratérone) par rapport à la (TDA) seule, avec une réduction du risque (HR, 0,63; IC à 95%, 0,52-0,76) similaire à celle observée avec la (TDA) plus Docétaxel (166, 167).

### 3-3- L'enzalutamide (ENZ) :

Est un antiandrogène de deuxième génération avec une affinité de liaison 5 à 8 fois plus élevée avec le (AR) par rapport au Bicalutamide (168), est approuvé dans le cadre du (CPRCm) pour les hommes avec et sans signe de maladie métastatique sur la scintigraphie conventionnelle (169, 170). Dans le cadre des (CPSCm), l'essai **ARCHES** de phase III randomisée comparant, chez 1 150 patients d'âge médian 70 ans, une (TDA) associée soit à l'enzalutamide, soit à un placebo. Les patients étaient stratifiés sur le volume tumoral et l'administration préalable de Docétaxel. L'étude était positive sur le critère principal de survie sans progression radiologique (HR = 0,39 ; p = 0,001), quel que soit le volume tumoral ou l'exposition au Docétaxel (171).

**ENZAMET** est une étude de phase III randomisée comparant une (TDA) associée soit à l'enzalutamide en ouvert, soit à un antiandrogène de première génération (Bicalutamide). Le critère d'évaluation principal était la (SG). Les patients pouvaient avoir reçu un traitement local préalable et donc avoir des métastases métachrones. Une chimiothérapie par Docétaxel était également autorisée. Après un suivi médian de 34 mois, on a observé une amélioration significative de la (SG) dans le bras enzalutamide, que ça soit à faible ou à fort volume tumoral, secondairement ou d'emblée métastatiques. Il est important de noter que chez 16 % de la population ayant reçu préalablement du Docétaxel, aucune amélioration de survie n'a été observée, et plus de toxicité a été rapportée (172).

### **3-4- Apalutamide :**

**TITAN** est une étude de phase III en double aveugle, randomisée comparant la (TDA) associée soit à l'Apalutamide, soit à un placebo. Les patients pouvaient avoir reçu un traitement local ou du Docétaxel. Les critères de jugement principaux étaient la survie sans progression radiologique et la (SG). Après un suivi médian de 22,7 mois, la première analyse intermédiaire a révélé un bénéfice significatif en progression radiologique pour le groupe Apalutamide (HR = 0,48 ;  $p < 0,001$ ) et une survie globale à 24 mois pour l'Apalutamide de 82,4 % contre 73,5 % pour le placebo (HR = 0,67 ;  $p = 0,005$ ). Il n'existait pas davantage en survie chez les patients préalablement traités par Docétaxel. Les effets secondaires de grade 3 ont été retrouvés chez 42,2 % des patients sous (TDA) plus Apalutamide. Un rash cutané a été observé chez 27,1 % de ces patients. L'Apalutamide n'a pas détérioré la qualité de vie (en particulier sur les scores de fatigue) (172-174).

## **Titre.4. Le rôle de la thérapie localisée dans le (CPSCm) oligométastatique :**

Jusqu'à ce que des nouvelles données génomiques de la tumeur particulière d'un individu puissent fournir une signature biologique à la stratification de la maladie oligométastatique ou à potentiel métastatique limité. La définition actuelle autant qu'une vraie entité clinique, n'est pas consensuelle, mais inclut généralement des patients présentant jusqu'à 5 lésions extrapelviennes (osseuse et/ou ganglionnaire à distance) avec une tumeur primaire contrôlée, déterminées sur l'imagerie conventionnelle (175, 176), déjà connue pour ses limites dans la stadification des (CaP). À cette fin, L'imagerie fonctionnelle avec le (TEP), qui peut cibler divers aspects de la biologie tumorale et est clairement supérieure dans la détection de la maladie extraprostatique. Plusieurs traceurs (TEP) qui ont été développés spécifiquement pour le (CaP) sont actuellement disponibles (18 F-NaF, 11 C-choline, 18 F-choline, 68 Ga-PSMA, 18 F-PSMA et 18 F-fluciclovine).

Le 68 Ga-PSMA est de plus en plus utilisé en clinique après avoir démontré des taux de détection plus élevée dans la restadification du (CaP) que ceux rapportés pour d'autres modalités d'imagerie, même à de faibles valeurs de PSA (177, 178).

Tel que déterminé actuellement la maladie oligométastatique comprend un groupe hétérogène, qui peuvent être séparé en :

- 1) groupe oligométastatique de novo : qui présentent des métastases synchrones (jamais traité).
- 2) oligorécurrent : progression de la maladie oligométastatique après traitement local définitif de la prostate qui présente des métastases métachrones (tumeur primaire traitée avec une maladie à distance non traitée).
- 3) oligoprogessif : la progression de la maladie oligométastatique après La (TDA) (plusieurs nouveaux sites de maladie, mais avec la majorité de la maladie sous contrôle) (176, 179).

## 4-1- Thérapie primaire dirigée contre la tumeur :

### 4-1-a. Radiothérapie prostatique :

Deux essais randomisés ont évalué l'impact d'une (RT) prostatique sur la (SG) chez des patients présentant un (CPSCm) d'emblée.

- **L'essai HORRAD**, un total de 432 patients atteints de (CPSCm) avec des métastases osseuses primaires ont été assignés au hasard à la (TDA) primaire ou à la (TDA) + (RT) prostatique (70 Gy en 35 fractions). Le PSA médian au moment de la randomisation était de 142 ng/ml et 67 % des patients avaient > 5 métastases osseuses. Avec un suivi médian de 47 mois, aucune différence de (SG) entre les 2 groupes (45 mois vs 43 mois : RR, 0,90 [IC à 95 % : 0,701,14 ; P = 0,4] ); cependant, il a soulevé la possibilité que cette approche puisse bénéficier à un sous-groupe de patients avec un nombre limité de métastases osseuses (HR, 0,68 ; IC à 95 %, 0,42-11,1) (180).

- **L'étude STAMPEDE** : a randomisé 2 061 hommes atteints d'un (CPSCm) de novo à une (TDA) standard avec ou sans (DTX) vs (TDA) avec ou sans (DTX) et une (RT) prostatique délivrée selon deux schémas, 36 Gy en 6 fractions ou 55 Gy en 20 fractions de 2,75 Gy. La charge métastatique, selon la définition de CHAARTED (tableau : 10), a été évaluée sur imagerie. Dont (40 %) avaient des charges métastatiques faibles. Les patients avaient un PSA initial médian de 97 ng/ml, ont reçu une (TDA) seule dans 82 % des cas et ont reçu la (TDA) + (DTX) dans 12 % des cas, respectivement. Avec un suivi médian de 37 mois, la (RT) a amélioré la survie sans échec (SSP) (RR : 0,76 ; IC à 95 % : 0,68-0,84 [P < 0,0001]), mais pas la (SG) (RR : 0,92 ; IC à 95 % : 0,80- 1,06 [P = 0,266]) dans l'analyse en intention de traiter. Cependant, dans l'analyse de sous-groupes prédéfinie et exploratoire, la (SG) s'est avérée améliorée chez les patients ayant un faible fardeau métastatique (81 % vs 73 % ; HR = 0,68 ; p = 0,007),

sans aucune différence détectée avec l'utilisation d'un cours hebdomadaire versus quotidien de la (RT). Vu la taille importante de l'échantillon, cela permet de préconiser l'irradiation prostatique en cas de maladie métastatique d'emblée de faible volume tumoral, définie sur la scintigraphie osseuse et le scanner (181).

#### **4-1-b. Prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire**

Très peu de données prospectives sont actuellement disponibles. La chirurgie ne peut donc pas être recommandée dans ce contexte. Des essais de phase 2 (identifiants ClinicalTrials.gov NCT01751438, NCT02020070 et NCT02138721) et les études de phase 3 PEACE-1 et SWOG S1802 (176).

### **Titre.5. Médicaments ciblant l'os :**

L'intérêt de la prévention des complications des métastases osseuses par les inhibiteurs de résorption osseuse a été démontré en phase de résistance à la castration, mais jamais en phase de sensibilité à la castration (163). Ils ne sont recommandés au stade hormonosensible que dans la prise en charge de l'ostéoporose après avis rhumatologique.

### **Titre.6. Choix de traitement dans les (CPSCm) :**

Les indications thérapeutiques résumées dans le (tableau : 5).

Choisir la thérapie la plus appropriée pour chaque patient est une question non résolue (182). Mais en se référant aux résultats d'une revue systématique et une méta-analyse récente, sur les Prédicteurs de l'efficacité du docétaxel et des thérapies ciblées sur l'axe des (RA) chez les patients atteints d'un (CPSCm), renforçait la recommandation d'utiliser le docétaxel dans le (CPSCm) avec une maladie à haut volume tumoral (tableau : 7). Alors que les agents : Enzalutamide, Apalutamide et l'Abiratérone ; appelés communément (ARAT), étaient plutôt recommandés dans une maladie à faible volume (tableau : 7). Décourageait l'utilisation séquentielle ou simultanée du docétaxel et d'un agent (ARAT) quel que soit le volume de la tumeur ou autre facteur. Concluait également, que des facteurs tel que : l'utilisation antérieure de docétaxel, le volume tumoral et en particulier la présence de métastases viscérales, pouvait être associée à une efficacité relative réduite des agents (ARAT) (183).

En pratique courante, La (TDA) + (DTX) peuvent être envisagés pour les patients atteints de (CPSCm) qui ont un bon indice de performance, ont une maladie à volume élevé, souhaitent une durée totale de traitement plus courte ou ont des inquiétudes concernant les coûts des médicaments sur ordonnance. La (TDA) + (AA) peuvent être suggérés pour les hommes atteints d'un cancer de n'importe quel volume (tableau : 5). et qui souhaitent minimiser les visites à l'hôpital associées aux perfusions de chimiothérapie.

Les comorbidités spécifiques au patient peuvent également guider le choix du traitement ; par exemple, l'abiratérone associée à la prednisone peut être évitée chez les personnes atteintes de diabète, de maladies du foie, d'ostéoporose ou d'hypertension difficile à contrôler et le docétaxel peut être évité chez les personnes atteintes de neuropathie ou à haut risque de myélosuppression. En attente, de biomarqueurs prédictifs pour optimiser la sélection de traitements entre ces thérapies actuelles et émergentes (176, 184).

**Tableau V:** indications thérapeutiques dans le (CPSCm) de novo.

Stade	Charge tumorale	Options thérapeutiques	Description	Grade de recommandation
M1 synchrones	Haut volume/ Haut risque	TDA + Acétate d'abiratérone ou Enzalutamide ou Apalutamide	Amélioration de la SG	<b>Fort</b>
		TDA + Docétaxel	Amélioration de la SG	<b>Fort</b>
		Traitement local	Non recommandés	<b>Fort</b>
		Médicaments ciblant l'os	Non recommandés	<b>Fort</b>
	Bas volume/ Bas risque	TDA + Acétate d'abiratérone ou Enzalutamide ou Apalutamide	Amélioration de la SG	<b>Fort</b>
		Radiothérapie prostatique	Amélioration de la SG	<b>Fort</b>
		Traitement local des métastases (oligométastases)	Pas de données suffisantes pour formuler des recommandations	

## **Chapitre XII- Pathogenèse du développement d'une résistance à la castration (CPRCm) :**

Les cancers de haut grade possèdent la particularité d'être résistants d'emblée ou de devenir rapidement résistants à l'hormonothérapie. Ce processus pathologique de transition vers le (CPRC) est hétérogène et multifactorielle impliquant plusieurs voies (185, 186), est comprennent l'altération de différentes voies de signalisation conduisant à la surexpression du (RA), maintenant la signalisation (AR) continue en aval, y compris sous (BAC) (voie hypersensible). Des études ont montré que la surexpression du (RA) par les cellules cancéreuses est suffisante pour conférer une résistance des cellules à l'hormonothérapie

(185). Ce récepteur peut aussi être activé par des stéroïdes non androgéniques (œstrogène, progestine, etc.) dont l'origine vient d'une mutation réduisant sa spécificité au ligand. Il peut ainsi lier des œstrogènes non stéroïdiens, mais également des ligands généralement antagonistes (Bicalutamide et Flutamide), (voie de promiscuité) constituant la base moléculaire de cette activation non androgénique (187). Une autre étude suggère que l'activation des voies MAPK et Akt peut spécifiquement induire la phosphorylation du (RA) et engendrer l'activation des voies de signalisation androgéniques (188). L'autre voie est l'amélioration de l'activation dépendante du ligand de l'(AR) par augmentation de la synthèse intratumorale de novo de testostérone et dihydrotestostérone (DHT). Le ligand de (RA) peut également être activé d'une façon indépendante, par des récepteurs de facteurs de croissance non-hormonaux (HER-1-2-R, EGF-R et VEGF-R, etc.) (Voie hors-la-loi) (189). Parmi les mécanismes indépendants du (AR) : La surexpression de Bcl-2 qui est un inhibiteur de l'apoptose, différenciation neuroendocrine (NE), récepteur des œstrogènes alpha (ERα), récepteur de progestérone (PR), qui maintient survie et croissance en contournant l'(AR) (voie de contournement) (190). Plus récemment, une théorie met en cause, le Réapprovisionnement continu des populations de cellules tumorales sous (TDA) par la régénération des cellules souches du (CaP) (voie des cellules souches) (191).

### **Chapitre XIII- Facteurs prédictifs du pronostic :**

Jusqu'à présent, le CPSCm de novo est une maladie hétérogène sans aucun modèle pronostique uniforme et validé. Cependant, À partir des données de deux grands essais sur le (CaP) avancé et métastatique, Glass et al Dans les études SWOG 8894, avait publié le seul modèle pronostique validé dans le cadre du (CPSCm) en 2003 (Tableau : 7) , en analysant des caractéristiques ayant une signification pronostique indépendante pouvant pointer vers un pronostic plus sombre; ces caractéristiques comprennent : tumeur appendiculaire (Tableau :7), indice de performance (PS) plus défavorable, taux de PSA (GS), taux élevé de phosphatase alcaline (ALP), douleur de forte intensité, anémie et taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH). Puis la classification est établie, sur quatre de ces facteurs qui ont eu un impact majeur sur les résultats, y compris la maladie osseuse (atteinte appendiculaire versus axiale), PS (versus 1 à 3), Valeur du PSA (<65 versus ≥65 ng/ml), score de Gleason (<8 versus ≥8). Gravis et al. avaient validé le système pronostique de Glass dans une cohorte de patients plus à jour, en utilisant les données de la prospective de l'essai de GETUG-15. Qui a randomisé 385 patients - dont 72% avec de (CPSCm) novo pour recevoir (TDA) plus docétaxel ou (TDA) seul. (192-195).

## **Titre.1. Variation du pronostic selon La race:**

Récemment, Il a été démontré que la sensibilité à la (TDA) chez les patients atteints de (CPSCm) varie selon la race; les hommes asiatiques montrent une meilleure survie que les hommes d'origine africaine ou européenne (196).

## **Titre.2. Testostéronémie :**

Sous (TDA), les niveaux de testostérone sérique diminuent de 95%, tandis que la DHT tissulaire est réduit de 60 % seulement.

## **Titre.3. L'anémie :**

fréquente dans les échantillons d'études (CPSCm) de novo, ou 25 % parmi les patients pouvaient souffrir d'anémie défini par une hémoglobine (HB) < à 12 g/dl (197). La pathogenèse de l'anémie chez les (CPSCm) de novo n'est pas bien comprise, dans le cadre d'un cancer est généralement considérée comme multifactorielle avec des contributions possibles de carences nutritionnelles, l'infiltration médullaire tumorale, diminution de la durée de vie des globules rouges, érythropoïèse inefficace et/ou un déficit relatif en érythropoïétine. Une variété de niveaux de cytokines : (IL-1), l' (IL-6), l' (IL-12), le (TNF), le facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF $\beta$ ), l'interféron- $\alpha$  et  $\beta$ . est augmentée chez les patients atteints d'inflammation chronique et de cancer, a été associée à l'anémie et à la résistance à la (TDA) (198-200).

- **L'anémie avant le début de la (TDA)** : était associée à une (SG) plus courte, une (SSP) plus courte et une probabilité plus faible de normalisation de (PSA) après ajustement pour l'état de la maladie et d'autres covariables. De même, l'anémie a été associée à une diminution de l'efficacité de la (TDA), vu l'état d'hypoxie tumoral majoré par l'anémie, qui contribue directement au développement de résistance aux traitements prouvés dans de nombreux cancers (197, 201).

- **La valeur pronostique ou prédictive du changement d'hémoglobine après le début de la (TDA) pour le (CPSCm)** : L'anémie est un effet indésirable décrit sous la (TDA). En bref, l' (HB) augmente chez les patients présentant une anémie initiale et diminue chez les patients sans anémie initiale au début de la suppression androgénique. Chez les patients sans anémie au départ, le traitement par Flutamide est associé à une baisse plus importante d' (hb). La race noire n'a aucun effet sur le changement de l' (HB) chez les patients sans anémie au départ, mais a été associée à une récupération moindre de l' (HB) chez les patients qui étaient anémiques au départ (202).

Dans une analyse incluant les facteurs de risques traditionnels, y compris l'indice de performance, le (GS) et l'étendue de la maladie, une baisse de l' (HB) après 3 mois de la (TDA) était indépendamment associée à une (OS) plus courte (HR, 1,10 pour 1 g/dl de baisse ;  $P = 0,0035$ ) et une (SSP) plus courte (HR, 1,08 pour Baisse de 1 g/dl ;  $P = 0,13$ ) (202).

En effet, l'impact du changement d'hémoglobine sur le risque de décès [une baisse de l' (HB) de 1,6 g/dl avait un risque de décès 31% plus élevé et de progression précoce était modéré, mais suffisamment important pour être cliniquement important, surtout ceux présentant les taux d'(HB) les plus bas. En plus de l'hémoglobine de base, l'étendue de la maladie une analyse multivariée a identifié qu'un traitement au Flutamide, une race noire, un indice de performance moins bon, un âge croissant, étaient associés à une baisse à 3 mois du taux d' (HB) (202).

#### **Titre.4. Variations du pronostic selon la valeur et la cinétique du PSA total :**

Il est généralement admis que les paramètres du PSA sérique, tels que le taux de PSA avant traitement, le taux de nadir de PSA après traitement, le temps jusqu'au PSA nadir: (TTN) et le schéma de déclin du PSA: (PSAD) après traitement, sont des indicateurs utiles pour évaluer la réponse à la (TDA) dans les (CaPm). Également ces paramètres sont établis comme des indicateurs pronostiques utiles pour la survie dans différents contextes cliniques.

##### **4-1- La valeur de progression du PSA (PSA-P):**

il a été prouvé dans une analyse de (l'essai du Southwest Oncology Group [SWOG] 9346 [S9346]), que les valeurs (PSA-P), tel que définis selon le Groupe de travail PSA (PSAWG) et du Groupe de travail sur le cancer de prostate (PCWG 2008). À savoir, une augmentation  $\geq 25\%$  supérieure au nadir avec une augmentation absolue d'au moins 2 ou 5 ng/ml, annonce une progression clinique et constitue un prédicateur significatif de la survie chez les patients qui ont une (CPSCm) de novo traités par (TDA) continu, ainsi que chez ceux qui ont un (CPRCm) traité par chimiothérapie. En effet dans les (CPSCm) le risque de décès (ROD) 2,4 fois plus élevé et quatre fois plus élevé si le (PSA-P) survenait au cours des 7 premiers mois. Dans les (CPRCm), ils ont prédit une augmentation de 40 % voir une double augmentation à 80 % du (ROD) si le (PSA-P) survenait à 3 mois (203).

##### **4-2- Impact du taux de PSA nadir et de la (TTN) pendant la (TDA) initiale:**

L'influence de la cinétique du PSA après l'initiation de la (TDA) sur le devenir des patients atteints de (CaPm) est mal caractérisée. Diverses définitions, de modèles et de classificateurs pronostiques de la réponse PSA sont utilisées, ces études révèlent systématiquement une corrélation significative entre la réponse PSA et le temps à la progression et à la survie globale.

La variabilité observée dans la survie est frappante avec des survivances globales médianes allant de 13 à 75 mois sur la base du PSA absolu atteint, reflétant ainsi l'hétérogénéité biologique de cette maladie. Dans l'étude d'Oosterlinck et al, la survie en fonction de la valeur du PSA en réponse à la (TDA) est le facteur pronostic le plus puissant. Vu que les patients qui ont normalisé leur PSA ont eu un temps médian avant progression de plus de 36,5 mois, alors que ceux qui ne se normalisent pas après 6 mois ont connu un délai médian de progression de 15,5 mois (204).

#### **4-2-a. Valeur du taux du PSA Nadir après (TDA):**

a été suggéré comme étant le prédicateur indépendant le plus significatif, de la progression vers le (CPRC) et de la survie dans de nombreuses études. Cependant, il n'y a pas de consensus sur le seuil optimal du nadir du PSA après (TDA) pour prédire la progression de la maladie et la survie. Parc et al. Morote et al. et Miller et al. avaient suggéré que des niveaux de PSA nadir de 0,5, 2 et 4 ng/ml étaient les seuils optimaux pour prédire la progression vers le (CPRC), respectivement. Cependant, dans de nombreuses autres études, le taux de PSA nadir de 0,2 ng / ml a été suggéré comme le seuil optimal pour prédire la progression de (CRPC) et la survie. Morote et al. avaient rapporté que le taux de PSA nadir de 0,2 ng/ml était le seuil optimal pour prédire la progression vers le (CPRC) et que l'échec à atteindre un taux de PSA au nadir de 0,2 ng/ml était associé à une probabilité 20 fois supérieure de progression vers le (CPRC) en 24 mois (205-207).

#### **4-2-b. La signification pronostic du (TTN) après (TDA):**

L'implication clinique de la (TTN) sur la progression de la maladie et la survie reste controversée. Le seuil de (TTN) <7 mois étaient supposés abordable selon plusieurs études utilisant 7 mois comme jalon pour évaluer l'effet du traitement avec (TDA).

Plusieurs rapports récents sur le (CPSCm) ont suggéré qu'un (TTN) plus long est corrélé à une rémission et une survie plus longue, Huang et al. et Sasaki et al. ont suggéré qu'un (TTN) plus long ( $\geq 6$  mois,  $\geq 10$  mois,  $> 9$  mois, respectivement) après (TDA) était corrélée à une durée de survie plus longue. De plus, Huang et al. ont rapporté que les patients avec un nadir de PSA plus élevé ( $\geq 0,2$  ng/ml) et un TTN plus court (<10 mois) avaient un risque significativement plus élevé de progression de la maladie, de mortalité spécifique au cancer et de mortalité toutes causes que ceux avec un nadir de PSA inférieur (<0,2 ng/ml) et une TTN plus longue ( $\geq 10$  mois) (HR, 3,11, 6,30, 4,79, respectivement, tous  $p < 0,001$ ). Sasaki et al. ont également suggéré que la combinaison d'un nadir de PSA inférieur (<0,2 ng/ml) et d'une TTN plus longue (>9 mois) après (TDA) était le prédicateur précoce le plus important d'une survie plus longue (205, 208-212).

#### 4-2-c. Classificateur pronostique selon la réponse du PSA a une (TDA) initiale dans les (CPSCm) :

Dans une analyse secondaire de l'essai [Southwest Oncology Group (SWOG) 9346], chez des patients atteints d'un (CPSCm) ; les variables prédictive de survie, à savoir ; un PSA nadir :  $\leq 0,2$  ng / ml ou  $\leq 4$  ng / ml, considérés comme des seuils de réponse maximale et minimale respectivement acceptable, a une (TDA) initiale, après un (TTN) de 7 mois et compte tenu, de l'effet interactif synergique du PSA nadir et du (TTN) sur la progression de la maladie et la survie spécifique. Un modèle de stratification pronostique a été établi (tableau : 8) (204).

**Tableau VI** : les groupes pronostique des (CPSCm) selon la réponse (TDA) initiale.

Groupes à risque	Valeur PSA (ng/ml)	survie médiane (mois)
Groupe favorable	PSA $\leq 0,2$	75
Groupe intermédiaire	$0,2 \geq \text{PSA} \leq 4$	44
Groupe défavorable	PSA $\geq 4$	13

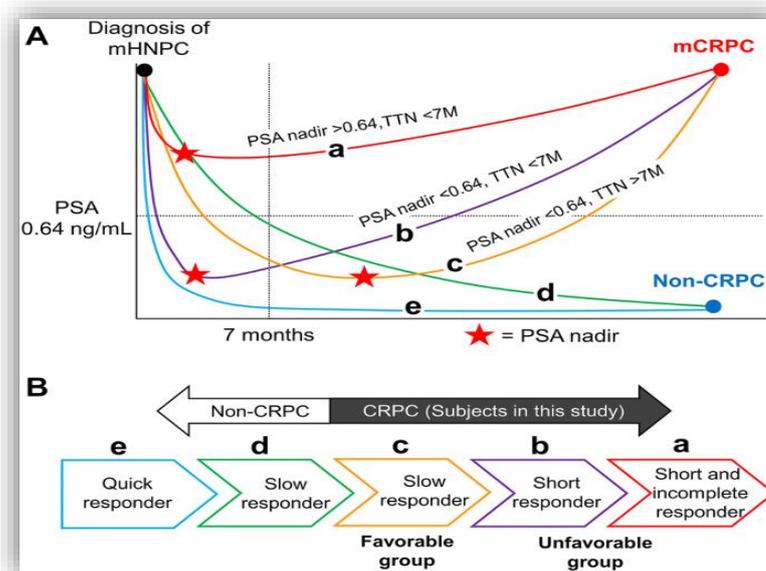
Dans une étude récente, analysant les covariables pouvant influencer le pronostic ; a constaté que l'obtention d'un PSA à 7 mois  $\leq 0,2$  ng / ml était plus probable avec l'ajout du docétaxel (45,3% vs 28,8% sous TDA seul), une maladie à faible volume (tableau: 8), un traitement local antérieur et des PSA de base inférieurs (tous  $P \leq 0,01$ ). Les (CPSCm) du groupe pronostic favorable, avec une maladie à faible volume, avaient une survie globale la plus longue. Avoir un PSA à 7 mois  $\leq 0,2$  ng / ml, acquit sous (TDA) seul avaient la meilleure survie et étaient plus susceptibles d'avoir une maladie de faible volume (213).

#### 4-2-d. Modèle pronostique d'hétérogénéité de la cinétique du PSA dans les (CPSCm) et après progression en (CPRCm) :

Sur la base de la deuxième plus grande échelle d'étude récente de cohorte japonaise, qui a analysé l'impact du PSA nadir et du (TTN) sur le les patients atteints de (CPRCm) lors de la (TDA) initial sur le pronostic (CPRCm) traités après résidence à la castration avec divers agents, y compris la chimiothérapie et les (AA). À été développé un modèle d'hétérogénéité de la cinétique du PSA dans les (CPSCm) (Figure. 3). Les valeurs seuil pour le PSA nadir et (TTN), calculé avec la courbe d'analyse ROC, le PSA nadir proposé:  $> 0,64$  ng/ml et (TTN)  $< 7$  mois comme des signes distinctifs de coupures. Sur une période médiane de suivi de 35 mois.

Dans ce modèle, un (TTN) plus court représente une réponse incomplète à la (TDA) initiale dans une certaine proportion des patients (CPSCm). Également, ce modèle a suggéré l'implication clinique d'un (TTN) plus court qui peut être associée à une réponse incomplète à une (TDA) initiale chez les patients (CPRCm), tandis qu'un (TTN) plus court chez les patients non-CPRC implique fréquemment une réponse favorable.

Parmi les patients atteints de (CPRCm), le groupe défavorable comprend : ceux qui répondent rapidement à la (TDA) initial mais subit immédiatement une élévation du PSA, sont classés en répondeurs courts ou répondeurs courts et incomplets. Pendant que le groupe favorable, compte ceux qui lentement et profondément répondaient à la (TDA) initial et progressaient au (CPRC) après 7 mois, sont classés comme répondeurs lents (214).



**Figure 7 :** Graphique illustrant un modèle d'hétérogénéité de la cinétique du PSA dans le (CPSCm) aux traitements de 1<sup>ère</sup> lignes.

## Titre.5. La charge métastatique :

La quantification de la quantité de charge tumorale a une grande valeur pronostique (215). Cependant, aucune uniformité n'existe dans la définition de la charge métastatique dans le (CPSCm) dans les essais cliniques. En fait, ce sont le nombre et la localisation des métastases osseuses, le (GS) de la tumeur primitive et la présence de métastases viscérales qui sont le plus souvent utilisées pour stratifier les patients (216, 217). Selon les études, les patients sont stratifiés selon l'étendue des métastases osseuses (EOD) (218), volume tumoral ou le risque évolutif (voir tableau: 7).

Cependant, ces différentes définitions dans les études apparaissent bien corrélées, la majorité des patients stratifiés selon (EOD) sont inclus dans la maladie à « haut volume tumoral », qui correspondant à des patients à « haut risque » (219).

Dans l'essai CHAARTED, le docétaxel initial a montré un bénéfice de survie significatif dans le groupe à volume élevé (HVD), mais le bénéfice de survie n'a pas encore été démontré dans le groupe à faible volume (LVD). De même, dans l'essai LATITUDE, l'abiratérone a montré une prolongation de la survie dans le groupe à haut risque (HRD). Ainsi, les stratifications de risque dans les essais CHAARTED et LATITUDE sont des critères importants, utiles pour le pronostic et pour la prise des décisions thérapeutiques. Une étude comparant la classification de chacun de ces essais a montré une discordance globale de 18,2 % entre les critères des essais CHAARTED et LATITUDE; cependant, il semble que le fardeau de la maladie (défini selon des critères radiologiques ou selon le taux de PSA) et les tumeurs de haut grade laissent présager un pronostic plus sombre (215, 220).

À noter que ces définitions ont été conçues pour les patients (CPSCm). Étant donné que les résultats d'une méta-analyse récente suggèrent qu'un haut volume tumoral ou un risque élevé ne pouvait pas prédire le pronostic après (CPRCm), comparés aux classifications basées sur la réponse à la (TDA) initiale (figure : 7), comme prédicateur potentiel de pronostic après (CPRCm) (221).

**Tableau VII:** stratifications des (CPSCm) selon le volume et le risque.

	statut	Définition
SOLOWAY ET AL.	nombre ou l'étendue des métastases osseuses (EOD)	quatre grades (EOD) : EOD I = < 6 métastases osseuses. EOD II = entre 6 et 20 métastases osseuses. EOD III = >20 métastases osseuses, mais inférieures à EOD IV. EOD IV = métastases dans plus de 75 % des côtes, vertèbres et pelvis, sur scintigraphie osseuse.
CHAARTED	Haut volume tumoral: (HVD)	Métastases viscérales <i>et/ou</i> ≥ 4 métastases osseuses (dont au moins une en dehors du pelvis et rachis)
LATITUDE	Haut risque tumoral: (HRD)	≥ 2 facteurs de risque parmi les suivants : Au moins 3 lésions osseuses Métastases viscérales ≥ ISUP 4

## Chapitre XIV - Survie :

L'étude de l'histoire naturelle des (CaP) montre que les hommes atteints perdent en moyenne 40% de leur espérance de vie, que le fait de recevoir un diagnostic de (CaPm) de novo, assombri le pronostic et réduit la survie globale (OS) médiane à environ 3 à 4 ans (15, 222).

### Titre.1. La survie globale selon la charge métastatique :

Dans l'étude CHAARTED, la présence des deux facteurs de risque (présentation de novo ou maladie à haut volume) était associée à une (OS) médiane d'environ 3 ans. Avec un seul facteur de risque a généré une (OS) médiane d'environ 5 ans, et l'absence des deux était associée à une (OS) médiane d'environ 70 mois. Cela a également été noté dans l'analyse GETUG-AFU 15 (215).

### Titre.2. La survie globale selon le grade:

Dans l'analyse Rusthoven la (SG) était de 34 %, 25 % et 15 % et les taux (SSCP) étaient de 44 %, 33 % et 21 % pour 8, 9 et 10, respectivement. Les différences de survie pour (GS) 8 contre 9 et 9 contre 10 étaient hautement significatives tenant compte de l'âge, du niveau d'antigène spécifique de la prostate et du stade T (tous P <0, 001) (223).

### Titre.3. La survie globale selon le modèle pronostic de GLASS :

**Tableau VIII** : Groupes pronostiques des (CPSCM) selon la classification de GLASS 2003

Groupes pronostiques	Classifications	Survies à 5ans
<b>bon pronostic</b>	Absence de métastase osseuse appendiculaire et atteinte viscérale. Ou atteinte appendiculaire et/ou viscérale, mais avec ECOG-PS de 0 et Gleason <8.	42 %
<b>pronostic intermédiaire</b>	Atteinte osseuse appendiculaire et/ou viscérale et ECOG-PS de 0 avec Gleason ≥ 8, ou avec ECOG-PS ≥ 1 et PSA <65 ng/ml.	21 %
<b>Mauvais pronostic</b>	Métastases osseuses appendiculaires et/ou viscérales et PS-ECOG ≥ 1 et PSA ≥ 65 ng/ml.	9 %

# ÉTUDE PRATIQUE

## **I - La problématique des cancers avancés de haut grade :**

En dépit, de la diminution de l'incidence des (CaP) initialement métastatiques, qui sont dont leur majorité de hauts grades. Cette affection représente plus de la moitié de la mortalité spécifique liée au (CaP). Étant donné que, ce sous-type : (haut grade/métastase d'emblée) est connue pour être associée à un mauvais pronostic, possédant la particularité d'être résistants d'emblée ou de devenir rapidement résistants à l'hormonothérapie. En pratique les traitements actuels ont au mieux un effet palliatif, devant une maladie très évoluée (9, 30).

Une meilleure connaissance du profil épidémiologique propre lié à cette entité peut contribuer à un diagnostic précoce à un stade curable et améliorer la prise en charge. D'autant plus que, le choix de la thérapie la plus appropriée pour chaque sous-groupe et la stratification pronostique des (CaPm) sont des questions non encore résolues. Ainsi que l'existence d'une hétérogénéité étiologique par sous-type de (CaP) (localisée, avancée/ agressive et non agressive). En effet, les facteurs de risques déjà reconnus (l'âge, les antécédents familiaux et l'origine ethnique) ; sont plus prononcés des stades avancés et/ou agressifs, mais ces derniers restent malheureusement inévitables.

Jusqu'à présent, il n'existe, aucun facteur de risque évitable, clairement établi et hérédité n'explique, que 30% de la causalité du (CaP). L'influence des facteurs environnementaux et du mode de vie dans l'étiologie de cette maladie a longtemps été suggérée. Ce qui rend nécessaire d'explorer d'autres facteurs ; liées à l'exposition professionnelle, tel que : le travail de nuit et l'obésité, qui ont un certain soutien dans la littérature et qui pourraient être plus spécifiques, selon le grade et/ou le stade de cette maladie (224, 225).

## **II - Matériaux et méthodes :**

### **Titre.1. Protocole de l'étude :**

#### **1) Type et durée de l'étude :**

Il s'agit d'une étude descriptive prospective multicentrique d'une cohorte de 51 malades, suivis pendant 38 mois (depuis le vingt février 2019 jusqu'au vingt mai 2022).

Le recrutement des patients a été arrêté le 03 juin 2021 et l'évaluation des résultats pour la survie s'est faite à compter du vingt mai 2022.

#### **2) Population d'étude :**

Patient présentant un diagnostic de cancer de prostate métastatique de haut grade, défini comme cancer de la prostate histologiquement confirmé, de groupe de grade 4 ou 5, avec la présence d'au moins 1 lésion métastatique après stadification par tomographie thoraco-abdomino-pelvienne et scintigraphie osseuse.

#### **3) Critères d'inclusion et de non-inclusion :**

##### Critères d'inclusion :

- patient âgé de 30 ans ou plus au moment du recrutement.
- patient nouvellement diagnostiqué pour un cancer prostate métastatique confirmé par l'étude histologique d'un prélèvement obtenu par des ponctions-biopsies initiales transrectales sur prostate ou à partir des coupeaux de résection transuretrale de prostate (RTUP).
- Étiquette histologique Type : adénocarcinome acinaire.

##### Critères d'exclusions :

- prélèvement biopsique sur métastases.
- Grade histologique avec un score de Gleason :  $\leq$  à 7.
- Récidive métastatique après traitement local curatif antérieur, antécédent d'une thérapie locale ou systémique pour le cancer de la prostate.
- métastases ganglionnaires régionales uniquement (N1M0).

#### 4) Échantillon d'étude :

La taille de l'échantillon a été estimée selon la méthode appropriée au type de sondage par la formule suivante soit :

$$N=Z^2 \times pq / i^2$$

Z=1,96 (l'écart réduit pour alpha = 5 %)

P =La prévalence de la maladie dans la population (q=1-p)

I : c'est la précision = 4 pour 1000

La taille de l'échantillon a été calculée à partir d'une prévalence de 15 %, du cancer total et 20% pour le haut grade. Une précision de 0.004 aboutissant ainsi à une taille minimale de l'échantillon de 41 patients (10).

#### 5) Recrutement des patients :

Le recrutement des patients s'est effectué au niveau de plusieurs structures hospitalières. Il s'agit de toute personne répondant aux critères d'inclusion et se présentant durant la période d'étude au niveau de :

✓ Service d'oncologie médicale HÔPITAL CENTRAL DE L'ARMÉE :

C'est un hôpital militaire et universitaire algérien situé à Alger dont le service d'oncologie avec ces unités d'hospitalisation et hôpital de jour prend en charge les cancéreux ouvre droit aux soins de tout le territoire national, mais essentiellement ceux de centre de pays.

✓ L'Hôpital militaire régional universitaire de Constantine :

Avec un cadre de travail multidisciplinaire qui répond aux exigences de l'exercice de l'oncologie prend en charge les malades cancéreux ayants droit de l'Est de pays et le Sud-Est essentiellement.

✓ Service d'oncologie médicale EPH Didouche Mourad Constantine :

Est un établissement hospitalier d'une capacité d'accueil de 240 lits dont le service d'oncologie avec ces unités d'hospitalisation et hôpital de jour assure la prise en charge des malades cancéreux de la région est de pays.

✓ Service d'oncologie médicale de L'Hôpital militaire régional universitaire d'Oran :

Dont les moyens personnels et matériels sont comparables à ceux de l'HMRUC, s'occupe du malade cancéreux ayant droit de l'Ouest de pays et de Sud-Ouest.

## **6) Déroulement de l'étude :**

C'est une étude multicentrique qui a été déroulée pendant 30 mois sous la direction du Pr SADOUKI MOHAMED, chef de service d'Oncologie médicale de l'Hôpital Central de l'Armée,

Dans chaque centre il y a un oncologue investigateur qui assure le recrutement le plus exhaustif possible des nouveaux cas de (CaPm) de novo de haut grade, interroge le malade, remplir le questionnaire, et recueille les données des dossiers, et assure le suivi des malades durant la période de l'étude.

## **7) Collaboration scientifique :**

On ne saurait prétendre réaliser ce projet sans la collaboration de nos confrères épidémiologistes, urologues et anatomopathologistes de L'HMRUC, ainsi que de nos confrères oncologues des centres suscités.

## **8) Recueil et évaluation des données :**

Les données sont recueillies à l'aide d'un questionnaire conçu pour chaque patient comporte:

- Des données démographiques : nom, prénom, âge.
- La date de diagnostic du (CaPm) de novo de haut grade.
- Les habitudes toxiques représentées par le tabagisme actif, évalué en paquet/années et classé en fumeur (< 20 paquets/années) et grands fumeurs (≥ 20 paquets/an). Les données sur l'Alcoolisme, groupées en alcoolique même occasionnelle vs jamais.
- Antécédents personnels (cancers et autres comorbidités).
- L'état clinique (PS) est évalué par le score OMS.
- Antécédents familiaux : Les antécédents familiaux de (CaP) ont été considérés comme la présence ou l'absence d'un parent au premier degré (père, frères et fils) et/ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel) avec un diagnostic de cancer de la prostate et leur Âge de survenue. Des antécédents de cancers de sein ou de l'ovaire, puis répartie en forme : sporadique, antécédents familiaux positif et héréditaire mono ou polygéniques.

- Les informations sur la taille de chaque participant ont été obtenues ; pour la taille à partir des mesures mentionnées sur la carte d'identité nationale, comparées aux données prises à l'entrée de l'étude à l'aide d'un stadiomètre pour éliminer des données extrêmes. Les données sur le poids habituel à l'âge adulte (40 à 50 ans) mesuré en kilogrammes sont obtenues par auto-évaluation, comparée au poids d'entrée dans l'étude à l'aide d'une balance électronique. Afin d'éliminer des variations extrêmes. Les catégories d'IMC ont été calculées à partir du poids divisé par la taille en mètres au carré ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), classé selon les directives de l'Organisation mondiale de la santé pour le poids normal (18,5 à 24,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), le surpoids (25 à 29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), l'obésité de classe I (30,0 à 34,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), obésité de classe II (35 à 39,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ).
- Le périmètre abdominal au diagnostic a été mesuré en centimètre (cm) à la partie la plus étroite entre la cote inférieure et la crête iliaque arrondie sur l'ombilic avec un mètre ruban. Les variables ensuite classées selon les valeurs seuils à risque de l'OMS, pour l'ethnie européenne.
- L'exposition professionnelle : Les renseignements sur l'emploi de chaque personne d'une durée  $\geq$  à 10 ans, était classés selon la classification professionnelle standard (SOC) 2010 (<http://www.bls.gov/soc>) et regroupés selon la classification standard des industries (SIC) de 1980. définie par des groupes principaux, des groupes mineurs et des classes d'industries. Pour une meilleure Comparabilité entre les groupes.
- Le travail de nuit était défini comme un travail partiel ou total ( $\geq 3$  h) entre 22h00 et 6h00, au moins trois fois par mois ; tel qu'il est légalement considéré en Europe (Statut des droits des travailleurs) pour tous emplois qui a duré au moins un an.
- l'agressivité tumorale mesurée par le score de Gleason a été collectée à partir du rapport d'anatomie pathologique, selon la classification 2016 de l'International Society of Urological Pathology (ISUP, USA), pour les groupes grades : (iv) ISUP 4 (Gleason 8); et (v) ISUP 5 (Gleason  $> 8$ ).
- Les traitements systémiques disponibles mis en œuvre, ont été proposés selon une discussion oncologique multidisciplinaire et dans concordance avec les directives contemporaines de l'association européenne d'urologie (EAU).

- La progression biochimique : évaluée selon les critères du Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2).
- La survie sans progression estimée par la progression biochimique du taux PSA selon les critères du (PCWG2), radiologique ou la survenue d'un décès.
- La survie globale : le temps de survie globale a été calculé de la date de diagnostic histologique jusqu'à la date du décès, quelle qu'en soit la cause. Ou à la date des dernières nouvelles, pour les patients encore vivants.
- Tous les participants ont donné leur consentement éclairé et l'approbation de l'étude a été obtenue du comité d'examen interne de chaque service concerné par l'étude.

## **Titre.2. Analyse statistique :**

L'exploitation des données et l'analyse statistique ont été réalisées par les logiciels informatiques :

Epi-Info 7, Microsoft Excel 2010.

Les résultats sont représentés sous forme de tableaux et de graphes.

Les tests statistiques appliqués sont: calcul des fréquences, la moyenne ( $m$ ), l'écart type ( $\delta$ ), le test de khi-2, le test de khi-2 corrigé de Yates, et le test de Fischer, le test de l'écart réduit, ANOVA, la régression linéaire, la régression logistique, l'analyse de survie par la méthode du Kaplan Meyer.

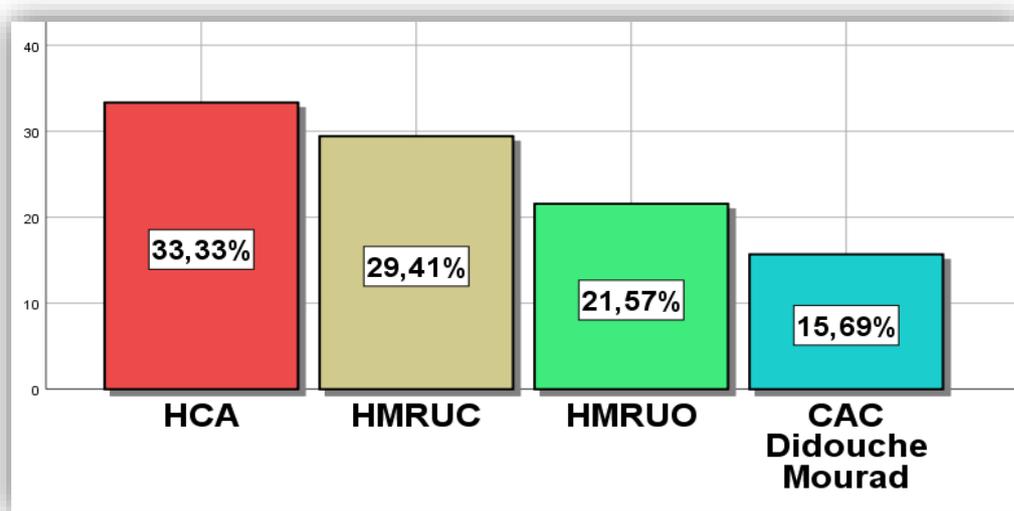
Avec un risque d'erreur alpha égal cinq pour cent (5%).

### **III - Résultats :**

Depuis le vingt février 2019 jusqu'au trente août 2021 ; nous avons inclus 51 patients atteints de cancer de prostate d'emblée métastatique et de haut grade  $\geq 8$ . Comme population d'étude.

#### **Titre.1. Caractéristiques démographiques et mode de vie :**

##### **1) Répartition selon la structure hospitalière de recrutement :**



**Figure 8 :** répartition selon la structure hospitalière de recrutement :

Notre série est multicentrique avec un recrutement majeur au niveau de service d'oncologie médicale de l' HCA avec un taux de 33 % ; suivi par l' HMRUC avec un taux avoisinant les 30 % et qui précède les services d'oncologie de L'HMRUO et EPH Didouche Mourad avec des taux d'environ : 22 % et 16 % respectivement.

## 2) Répartition selon l'origine géographique :

La répartition des patients inclus dans notre étude selon leur origine géographique montre qu'environ: 73 % des malades vivaient en milieu urbain.

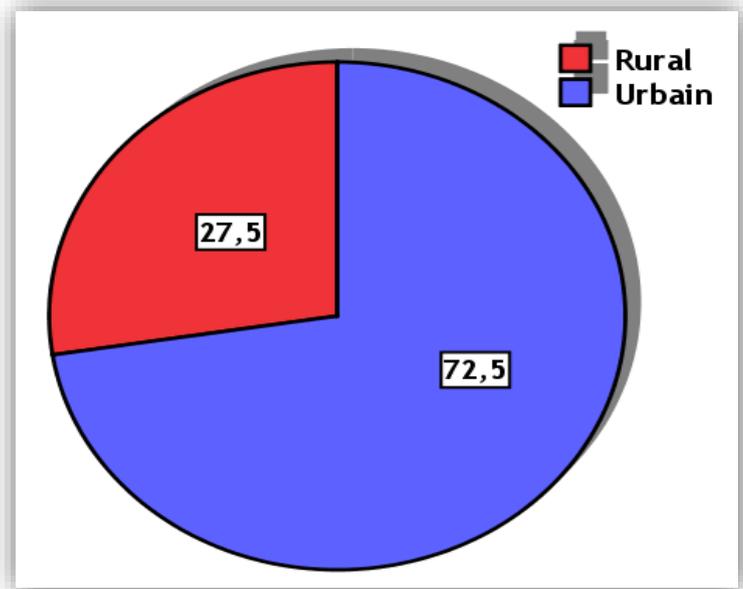


Figure 9 : Répartition selon l'origine géographique.

## 3) Répartition selon le statut matrimonial :

Nous avons trouvé, que quarante patients sont mariés (78,43 %), et onze (21,57%) sont veufs.

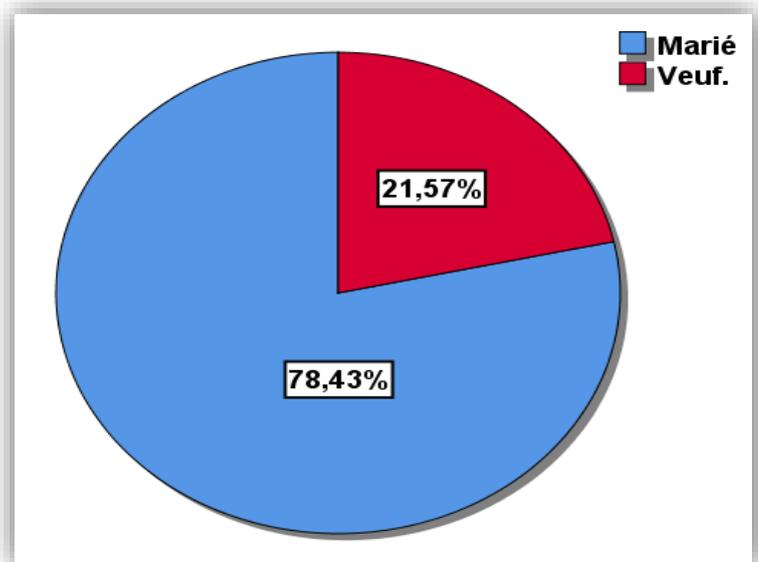


Figure 10: Répartition selon le statut matrimonial

#### 4) Répartition selon le statut tabagique :

30 patients (59 %) avaient déclaré n'avoir jamais fumé.

Les 21 cas de nos patients, qui avaient déclaré avoir déjà fumé dans leur vie.

Étaient catégorisés en : fumeur < 20 paquets / an : 13 cas (25,5%), grand fumeur ≥ 20 paquets / an : 08 cas (15,5%).

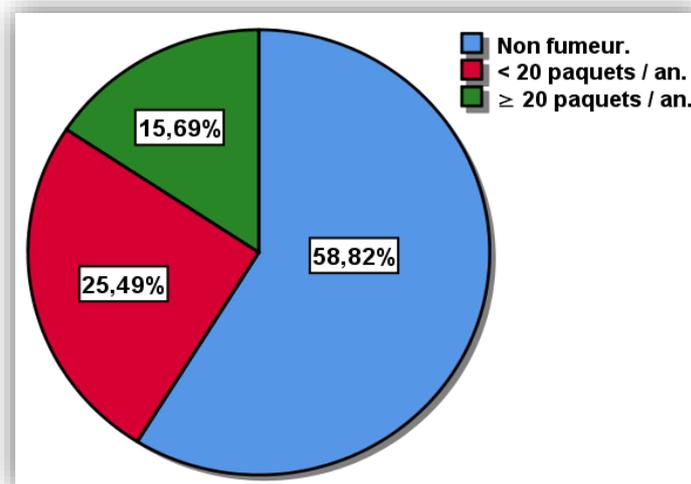


Figure 11 : Répartition selon le statut tabagique.

#### 5) Distribution selon le statut alcoolisme :

La notion d'alcoolisme comme habitude toxique était absente dans 37 cas (72,55%).

Par contre, l'alcoolisme occasionnel ou quotidien, sévère ou non était trouvé dans 14 cas, soit : 27,45 %.

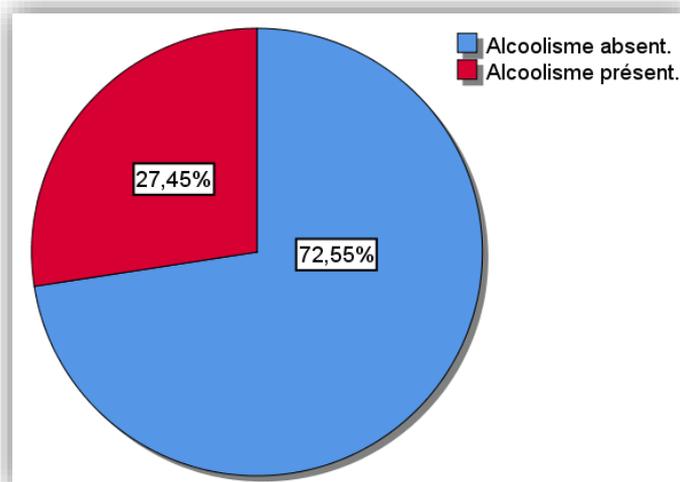
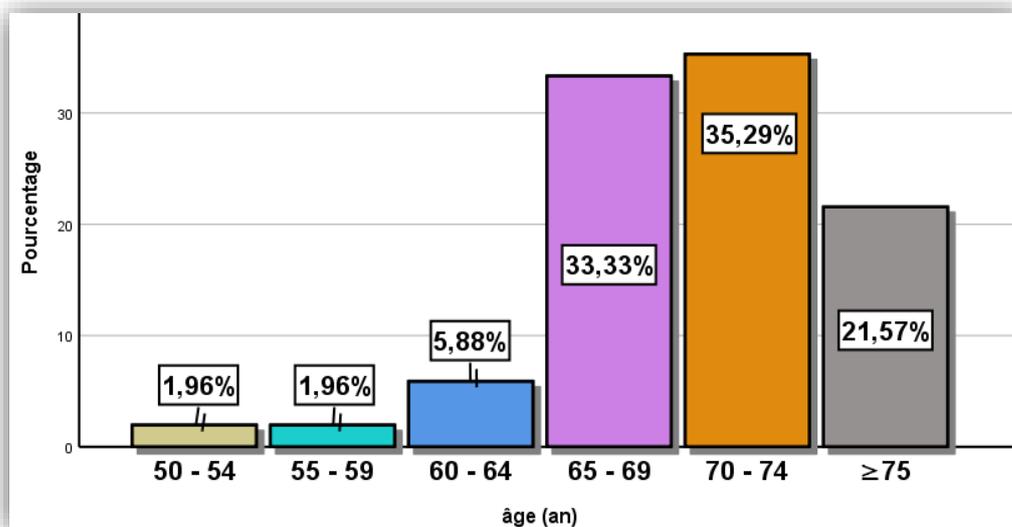


Figure 12: Répartition selon le statut alcoolisme.

## 6) Répartition selon l'âge :



**Figure 13** : Répartition selon les tranches

La moyenne d'âge des patients inclus dans l'étude était de 70 ans. Le Pic de fréquence survient entre 70 et 74 ans avec une fréquence de 35 %. À noter que plus de 68 % des cas avaient un Âge compris entre 65 et 74 ans et 57% avaient un âge  $\geq$  à 70 ans.

**Tableau IX**: Récapitulatif de la répartition selon l'Âge

Effectifs : N (%)	Moyenne	Médiane	Âge minimal	Âge maximal	Écart type
51 (100)	70,24	71	54	81	5,16

## Titre.2. Caractéristiques des facteurs de risques :

### 1) L'hérédité :

Les formes familiales représentent en totalité (8 %) ; avec (6 %) d'hérédité polygénique et (2%) héréditaire monogénique. (8 %) avaient déclarés avoir au moins un antécédent de familiale de 1<sup>er</sup> degré atteint de (CaP), sans remplir les critères d'hérédité génétique. Quant aux formes sporadiques, elles étaient majoritaires et représentaient : (84 %).

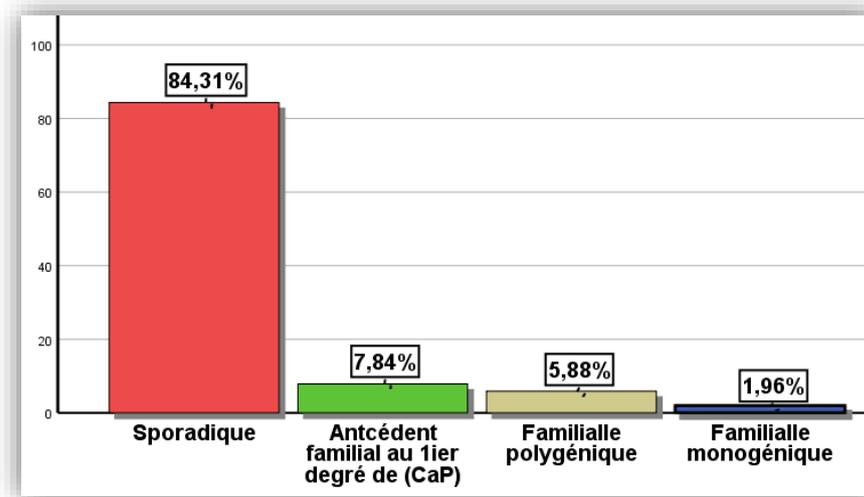


Figure 14: Répartition selon l'hérédité.

### 2) Le risque par profession :

Dans notre étude les groupes professionnels sont répartis comme suit : Gestion et administration 19,5 %, Ressources naturelles : incluant l'agriculture 13,7 % et l'industrie extractive : 5,9 %. Transport routier : 7,8 %, Services de protection et de sécurité : 11,8 %. Suivi du groupe métiers et professions incluant l'industrie des matières premières : 5,9 % à la Fabrication, montage et réparation de produits finis : 5,9 %. Le commerce : 7,8 %, Construction : 3,9 % et autres professions : 37,3 %

**Tableau X : Répartition selon l'exposition par profession.**

<b>Groupes professionnels</b>	<b>Nombre de cas étude référence (%)</b>
<b>Direction et administration :</b>	<b>10 (19,5)</b>
Fonctionnaires, finance et administrateurs (publiques)	4 (7,8)
Enseignement primaire et secondaire et secteurs connexes	2 (3,9)
Autres directeurs et administrateurs	4 (7,8)
<b>Transports routiers:</b>	<b>4 (7,8)</b>
<b>Services de protection et de sécurité :</b>	<b>6 (11,8)</b>
Forces armées	4 (7,8)
Gardiens et veilleurs	1 (02)
Employés des services de protection et sécurité :	1 (02)
<b>Agriculture, horticulture et élevage :</b>	<b>7 (13,7)</b>
Exploitants agricoles	3 (5,9)
Travailleurs en agriculture, en horticulture et en élevage	4 (7,8)
<b>Mines, carrières, puits de pétrole et de gaz :</b>	<b>3 (5,9)</b>
<b>Industrie des matières premières et secteurs connexes :</b>	<b>3 (5,9)</b>
Usinage des métaux	2 (3,9)
Façonnage de l'argile, du verre, de la pierre et des matières connexes	1 (02)
<b>Fabrication, montage et réparation de produits finis</b>	<b>3 (5,9)</b>
Fabrication, montage et réparation (produits en bois)	1 (02)
fabrications et montages de produits métalliques	2 (3,9)
<b>Construction :</b>	<b>2 (3,9)</b>
<b>Commerce :</b>	<b>4 (7,8)</b>
<b>Autres professions :</b>	<b>09 (17,2)</b>

### 3) Le risque selon le travail de nuit :

Les emplois autodéclarés, associés aux antécédents de travail posté étaient présents dans 12 cas, totalisant 23,5% et répartis comme suit : l'exploitation minière, carrière et puits de pétrole et gaz [N= 2 (3,9 %)], le transport routier [N=2 (3,9 %)], Forces Armées [N = 1 (2 %)] Gardiens et veilleurs [N = 1 (2 %)] et Employés des services de protection et sécurité [N = 1 (2 %)] le travail des métaux ( coupe des métaux, fonderies) [N = 2 (3,9%)]. Directeurs et administrateurs : [N = 1 (2%)]. Construction [N = 1 (2%)], service des logements [N = 1 (2 %)].

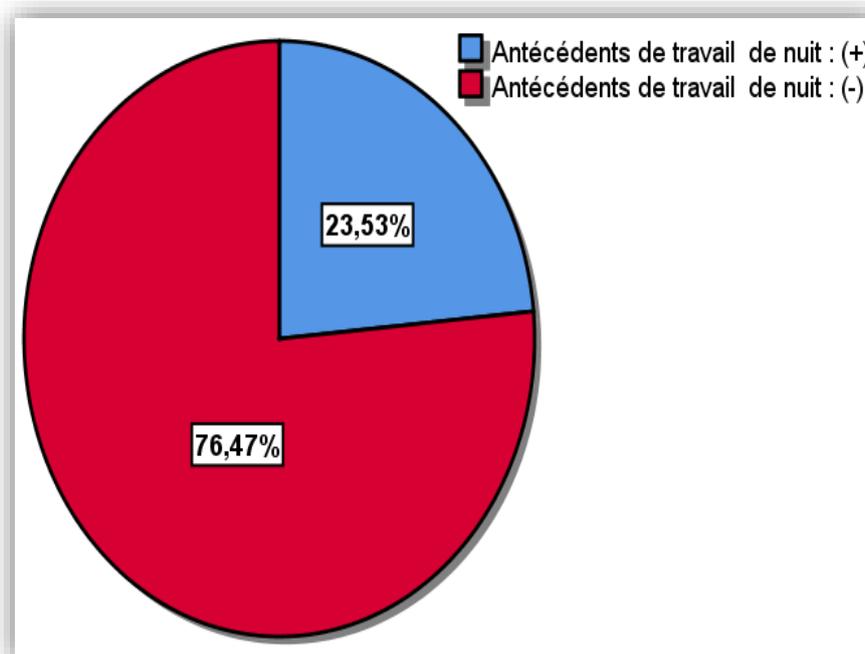


Figure 15: distribution selon le risque de travail de nuit.

#### 4) Risque selon l'obésité générale :

Dans notre série, aucun cas d'insuffisance pondérale n'était recensé ( $IMC \leq 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), 19 cas (37,2 %), avait un poids normal avec comme indicateur un  $IMC > 18,5 - < 25 \text{ kg/m}^2$ . 26 cas avaient un IMC en surpoids (51 %) et 06 cas étaient obèses (11,8 %) avec un  $IMC : \geq 30 \text{ kg/m}^2$  à l'âge adulte moyen et tardif.

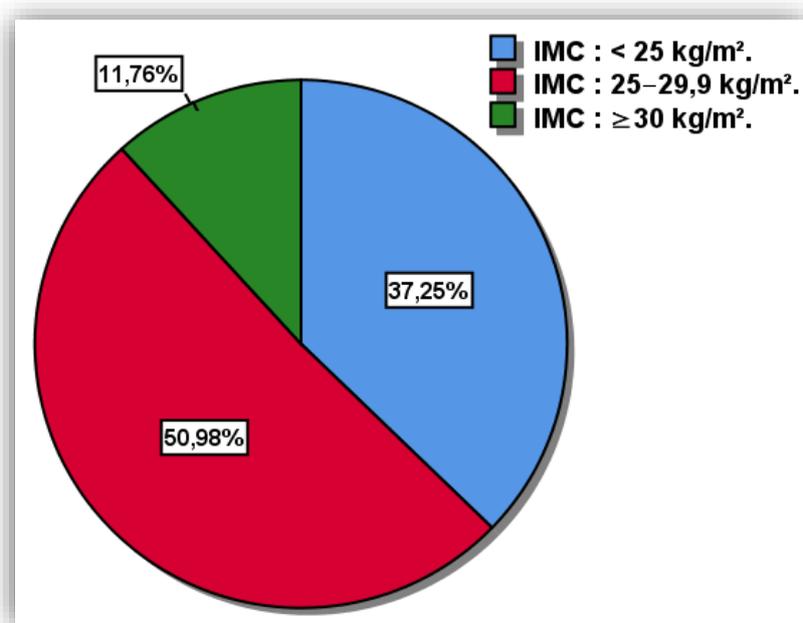


Figure 16 : Répartition selon l'IMC.

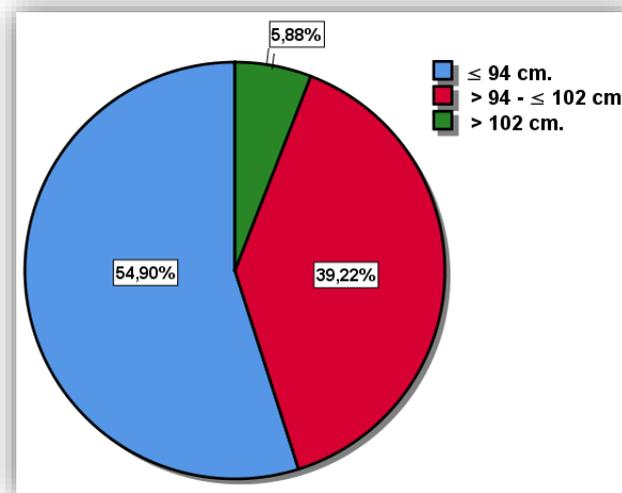
Tableau XI : Répartition selon l'IMC

Effectifs : N (%)	IMC moyen	IMC minimal	IMC maximal	Médiane	Écart type
51 (100)	26,06	21,80	33,00	25,80	2,83

#### 5) Risque selon l'obésité abdominale :

Dans notre étude, la fréquence du seuil de risque normal pour le tour de taille  $\leq 94 \text{ cm}$  était de 28 cas, soit 55 %. Tandis le seuil de risque augmenté  $> 94$  et  $\leq 102 \text{ cm}$  représente : 39,2 % dans 20 cas et le risque élevé ou accru n'étaient que de 5,9 % (03 cas).

**Figure 17:** Distribution selon le périmètre abdominale.



**Tableau XII :** Statistiques descriptives du facteur de risque périmètre abdominal

Effectif	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum	Écart type
51	94,81	93,5	89	105	4,33

### **Titre.3. Caractéristiques cliniques :**

#### **1) Les antécédents personnels :**

Dans (62,7 %) : des cas, nos patients présentaient au moins une comorbidité en plus du diagnostic de (CaP). Réparties en :

1. Pathologies cardiovasculaires : HTA : 12 (23,5%), Cardiopathie ischémique : 2 (3,9%) et arythmies : 3 (5,9%).
2. Accident vasculaire ischémique (AVC) y' compris transitoire et hémiplégie : 3 (5,9%).
3. Pathologies endocriniennes : Diabète : 6 (11,8), thyroïde 3 (5,9%) et hypercholestérolémie : 2 (3,9%).
4. Pathologie pulmonaire : Maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO) 3 (5,9%), asthme : 1 (1,95%) et tuberculose pulmonaire : 1 (1,95%).

**Tableau XIII:** Répartition selon les antécédents personnels.

Pathologies	N	(%)
<b>Absentes :</b>	19	(37,3)
<b>Présentes :</b>	32	(62,7)
Cardiovasculaires :	17	(33,3)
Endocriniennes :	11	(21,6)
Pulmonaires :	5	(9,8)
Cérébro-vasculaires :	3	(5,9)

Les pourcentages totalisent > 100 % en raison de comorbidités multiples.

## 2) Le statut de performance :

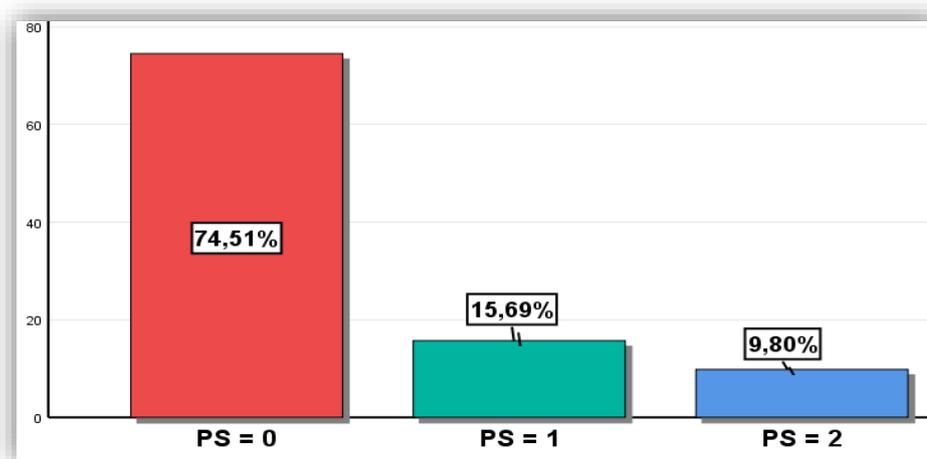
L'état général de tous les patients inclus dans l'étude est évalué à leur inclusion selon l'échelle de performance de l'OMS (annexe : 8): Performance Statuts (PS) dont les résultats sont les suivants :

OMS 0 : 38 patients soit : 74,5 %.

OMS 1 : 08 patients soit : 15,7 %.

OMS 2 : 05 patients soit : 9,8 %.

Une grande majorité des patients présente un état général conservé au moment du diagnostic, avec plus de 90 % des patients sont évalués avec un score de 0 ou 1 selon l'échelle OMS.



**Figure 18:** Répartition selon le statut de performance.

### 3) Les symptômes révélateurs :

Dans notre série, les symptômes révélateurs les plus fréquemment cités sont : les troubles mictionnels qui sont retrouvés chez 56,9% de nos patients, les douleurs osseuses chez 29,4%. Alors que, dans 7,9% des cas la découverte était fortuite suite a une élévation du taux de PSA lors d'un examen de contrôle. Les formes compliquées de troubles neurologiques n'étaient que de 5,9%.

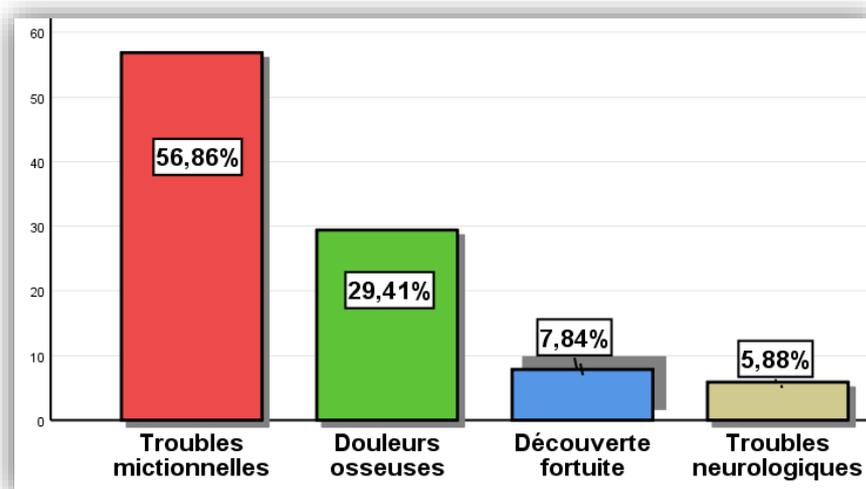


Figure 19: Répartition selon les symptômes révélateurs.

### 4) La présence des douleurs osseuses :

Dans notre population d'étude : 29,4% présentées des douleurs osseuses initialement a l'examen clinique soit : 15 des cas. Pour Le reste : 70,6% , les douleurs étaient absentes.

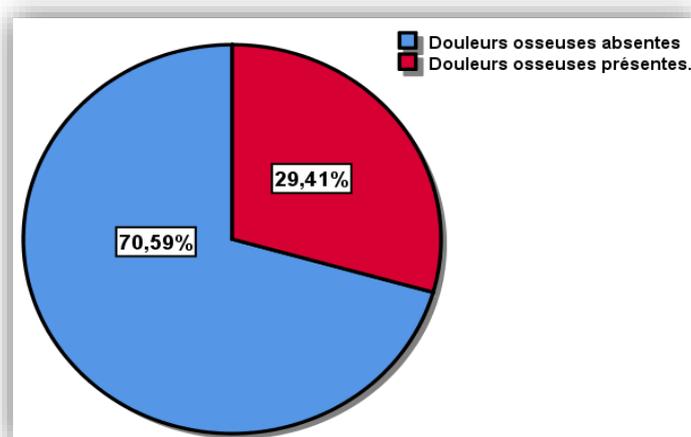


Figure 20: Répartition selon la présence de douleurs

## 5) Les moyens de confirmation diagnostique :

### A. IRM multiparamétrique de prostate :

Avait permis de guider des biopsies sur des lésions probables et l'identification de lésions suspectes de (CaP) dans 03 cas (5,9%).

### B. Biopsie transrectale de prostate :

était réalisée chez 49 patients (soit 96 % des cas), elle avait permis de réaliser des biopsies prostatiques pour confirmer le diagnostic. Selon des schémas différents en fonction du nombre de prélèvements biopsique (Figure : 18).

- Biopsies systématiques standard à 12 prélèvements : 04 cas (soit : 8,2 %).
- Biopsies ciblées associées à des biopsies systématiques : 01 cas : (2 %).
- Biopsie de 2 à 4 prélèvements dans chaque lobe : 44 des cas (89,8 %).

### C. Spécimen des coupeaux de résection transuretrale de prostate : 2 cas (3,9 %).

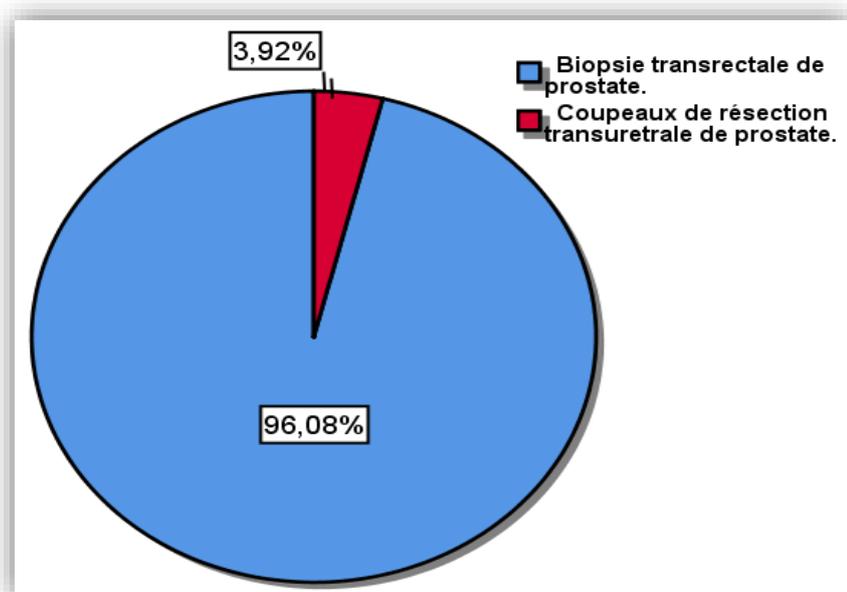
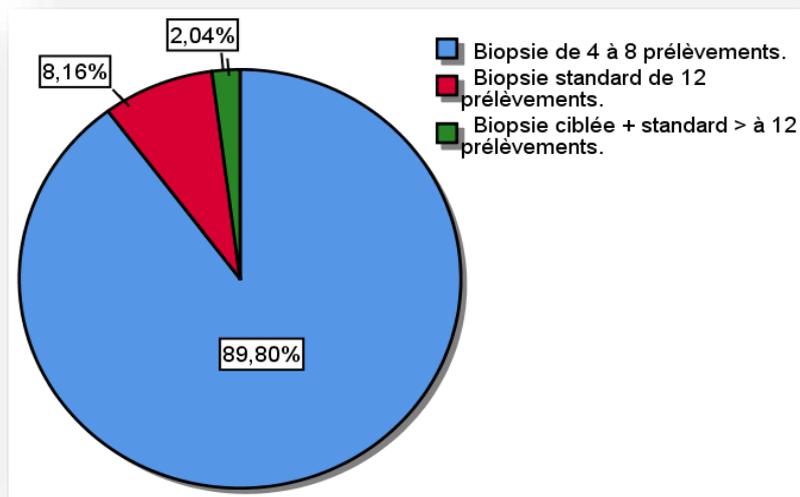


Figure 21: Répartition selon les méthodes de confirmations

Figure 22 : Répartition selon le nombre de prélèvements des biopsies transrectales



#### Titre.4. Étude anatomopathologique :

##### 1) Le type histologique :

Parmi les 51 cas de notre série, l'adénocarcinome acinaire, était le type histologique diagnostiqué chez la quasi-totalité de nos patients, soit 100 % des cas.

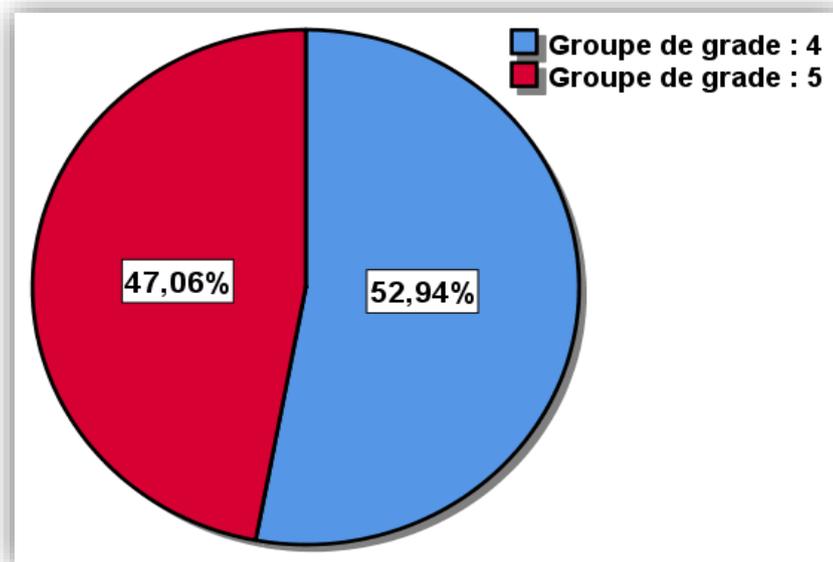


Figure 23: Répartition selon les groupes de grade

## 2) Le score de Gleason :

Le score moyen de Gleason de haut grade était de : 8,49. Les résultats des scores variés entre 8 et 10, selon les fréquences suivantes :

- 27 patients (52,9 %) présentaient un (GS) = à 8.
- 23 patients (45,1 %) présentaient un (GS) = à 9.
- 01 patient (2 %) présentait un (GS) = à 10.

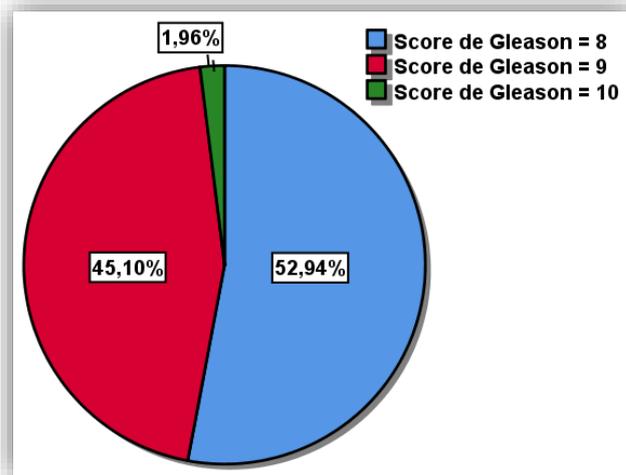


Figure 24: Répartition selon le score de Gleason.

## 3) Scores de grade primaires et secondaires des modèles de Gleason :

Les variations de fréquences des sous-groupes du (GG) : 4 étaient répartis en :

- (4+4) : 22 cas, majoritaire dans notre série à 43,1%.
- (3+5) : 02 cas, soit : 3,9%.
- (5+3) : 03 cas, soit : 5,9%.

Tandis que, les variations de fréquences des sous-groupes du (GG) : 5 étaient répartis en :

- (4+5) : 17 cas, soit : 33,3%.
- (5+4) : 06 cas, soit : 11,8%.
- (5+5) : 01 cas, soit : 02%.

La présence du score : 5, primaire ou secondaire dans les sous-groupes du score de Gleason représentait : 57%.

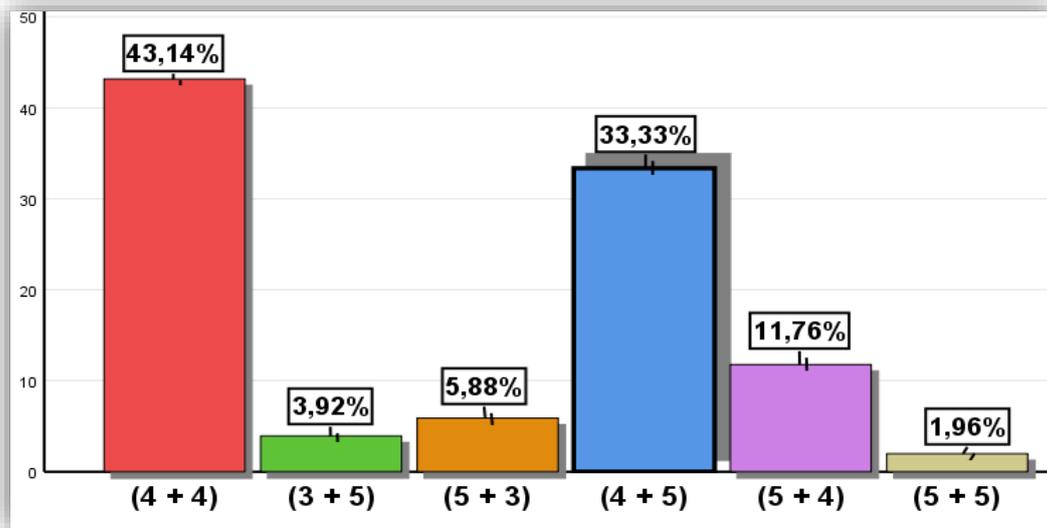


Figure 25: Répartition selon le score de grade primaire et secondaire du score de Gleason.

## Titre.5. Bilan d'extension :

### 1) IRM multiparamétrique de prostate :

Était réalisée chez dans 03 cas (5,9%) objectivant une hyperplasie prostatique hétérogène chez ces patients sans extension extracapsulaire ou d'adénopathies régionales.

### 2) IRM médullaire :

Réalisait chez 03 patients (5,9%), signalant la présence d'envahissement médullaire dans 02 cas (3,9%) et un tassement vertébral L3, avec une double hernie discale à hauteur de L3-L4 et L4-S1 dans 01 cas (02%).

### 3) La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne :

Réalisée chez 51 patients (100%), cet examen a permis d'objectiver une extension locale extracapsulaire dans 15 cas (29,4%), une invasion des vésicules séminales était notée chez 37,2% des patients (19 cas) et vers d'autres organes de voisinages chez 11 individus (21,6%). Des adénopathies régionales : des chaînes iliaques externe, interne et obturatrice étaient présentes chez 68,6% des patients (35 cas) et non régionales dans 01 seul cas (2%). Tandis que des métastases viscérales étaient mises en évidence chez 08 patients (15,7%). Cet examen avait signalé, également la présence d'hydronéphrose urétérale unilatérale dans : 02 cas (3,8%).

### 4) La scintigraphie osseuse :

Tous les patients avaient bénéficié d'une scintigraphie osseuse (100%) et avait permis de détecter de métastases osseuses chez 50 patients (98%).

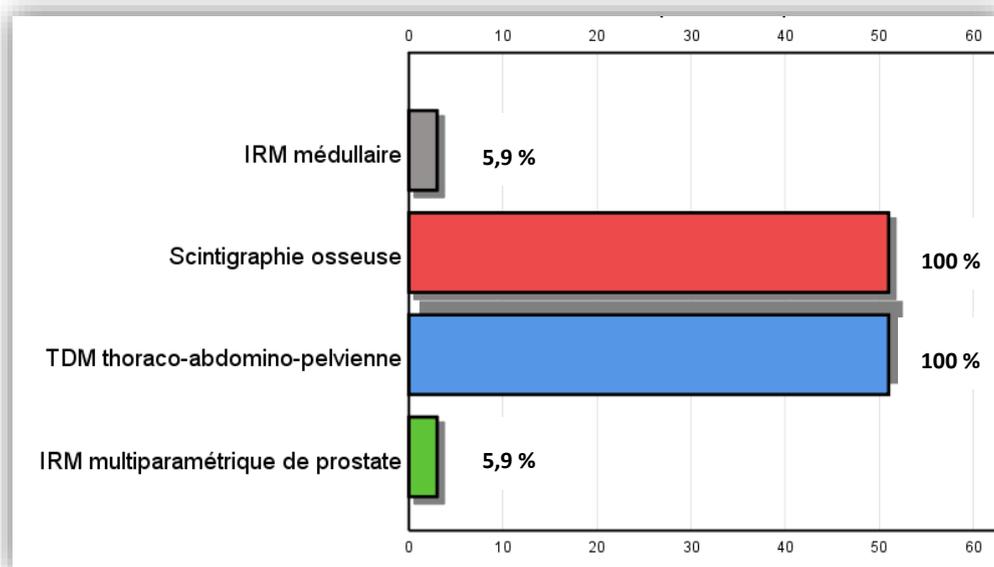


Figure 26: Distribution des examens radiologiques au cours des bilans d'extensions.

## Titre.6. Stadification TNM :

### 1) Distribution selon le stade clinique : T

Les stades avancés : T3 : 34 cas (66,7%), suivie du stade T4 à 21,6 % (11 cas) sont majoritaires, tandis que les stades localisés  $\leq$  à T2 ne représentent que 11,7 % des cas.

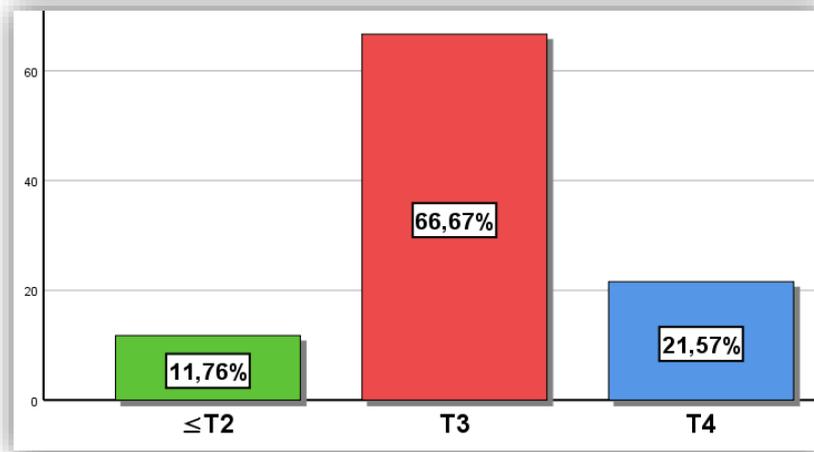


Figure 27: Répartition selon le stade clinique T.

### 2) Répartition selon le stade clinique N :

Environ 69 % (35 cas) des (CaPm) de novo, avait une infiltration ganglionnaire régionale à leurs présentations initiales. Contre 31 % (16 cas) stratifié N0.

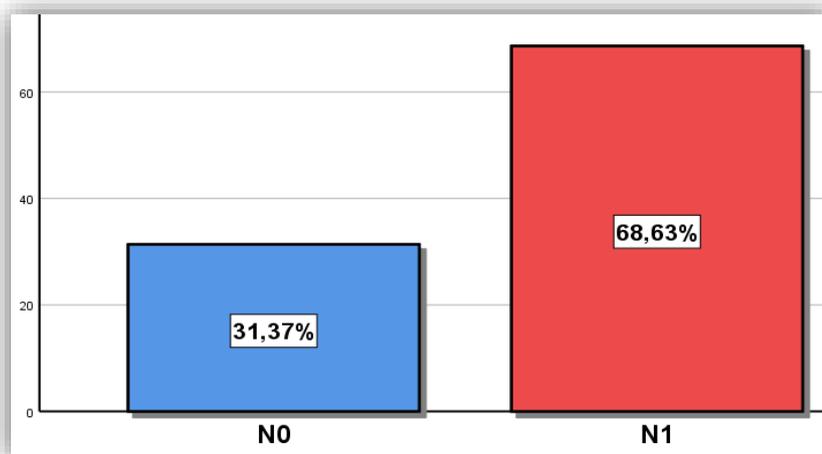


Figure 28 : Répartition selon le stade clinique N:

### 3) Distribution selon le stade clinique M :

- Le stade métastatique ganglionnaire non régional : 2 %.
- Le stade métastatique osseux : 82 %.
- Le stade métastatique viscéral : 16 %.

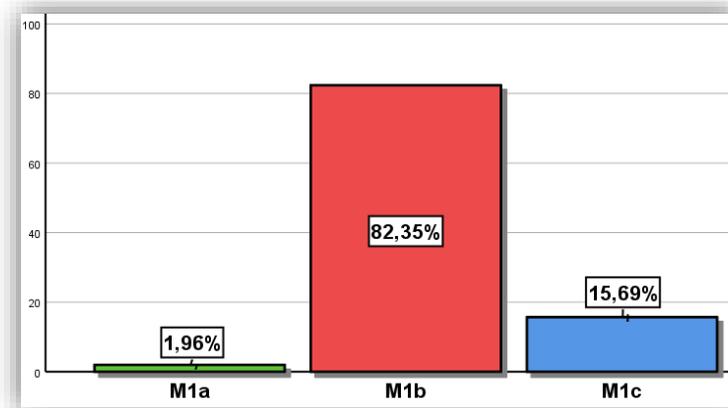


Figure 29: Répartition selon le stade clinique M1.

### 1) Stadification en groupes pronostiques :

Tous les 51 cas de notre étude sont classés stade IVB selon l'AJCC à 100%.

### 2) Répartition selon le site de métastases :

Les métastases osseuses présentes dans 98 % des cas. Suivie des atteintes pulmonaires à 11,8 % des cas, ganglionnaires à 5,9 %, puis hépatiques à 3,9 % et surrénaliennes à 2%.

Dans notre étude les sites métastatiques selon leurs nombres, sont répartis comme suit :

1. Les atteintes avec un seul site métastatique : osseuses seules : 40 cas (78,4 %), ganglionnaires non régionaux : 01 cas (2 %).
2. Les atteintes avec 2 sites métastatiques : osseuses + pulmonaires : 9,8 %, Osseuses + Hépatiques : 3,9 %, osseuses + ganglionnaires non régionaux 3,9 %.
3. les atteintes > à 2 sites métastatiques : osseuses + pulmonaires + surrénaliennes : 2 %.

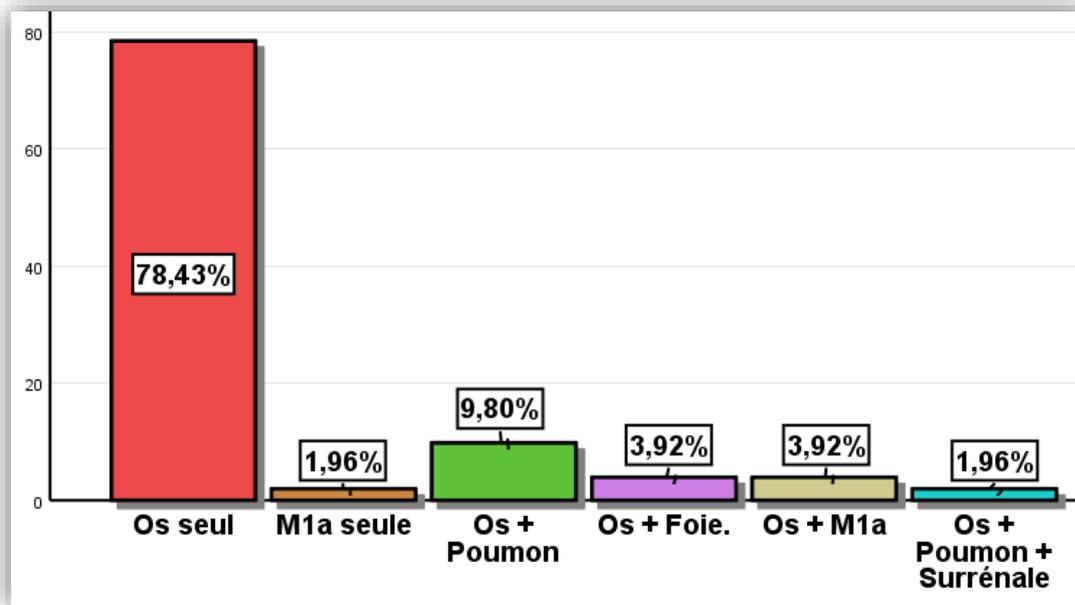


Figure 30: Répartition selon le nombre de sites de métastase.

### 3) Répartition selon les définitions des charges métastatiques :

**Selon la définition CHARTED** : (LVD) représente : 25 cas (49 %).

Le (HVD) : 26 cas (51 %) répartis selon les critères de risque comme suit :

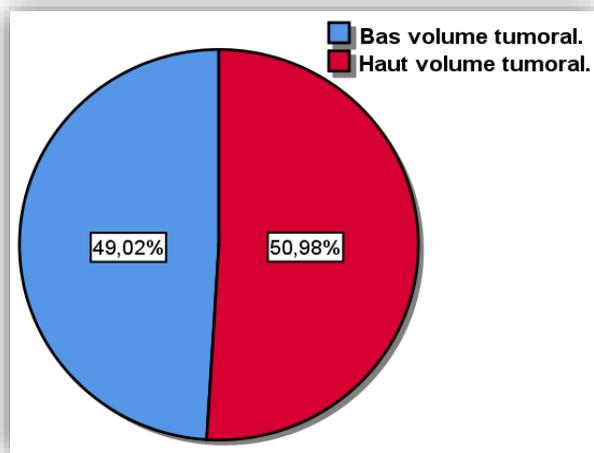
1. Métastases osseuses  $\geq$  à 4 avec au moins une lésion appendiculaire : 18 (69,2 %).
2. Présence de métastases viscérale : 3 (11,6 %).
3. Présence des 2 critères sus cités : 5 (19,2 %).

**Selon la définition LATITUDE**: (HRD) représente : 46 (90,2 %) répartis en :

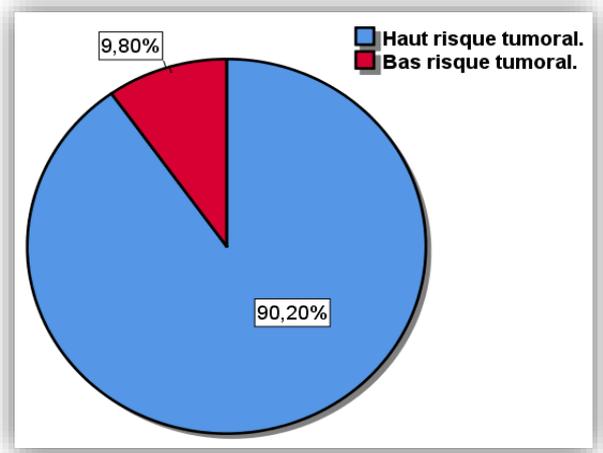
1. (GS)  $\geq$  à 8 + Métastases osseuses  $\geq$  à 3 : 38 (74,5 %)
2. (GS)  $\geq$  à 8 + Métastases osseuses et viscérales : 8 (15,7 %).

(LRD) : seuls 5 patients sur 46 (9,8 %) ont été classés comme LRD, en raison de leur tumeur de haut grade (Gleason  $\geq$  8) avec des lésions osseuses multiples. Répartis selon les critères de risque en :

1. (GS)  $\geq$  à 8 + Métastases osseuses  $\leq$  à 3 : 4 cas (07,8 %).
2. (GS)  $\geq$  à 8 seuls : 1 cas (02 %).



**Figure 31 :** Distribution de la charge



**Figure 32:** distribution de la charge tumorale selon LATITUDE.

### **Titre.7. Caractéristiques biologiques au diagnostic (taux iPSA) :**

Dans notre série, la fréquence des niveaux de PSA selon les valeurs seuils :  $\geq$  à 100 ng/ml et  $<$  à 100 ng/ml au diagnostic, est de 31 (60,8%) et 20 (39,2%) personnes respectivement.

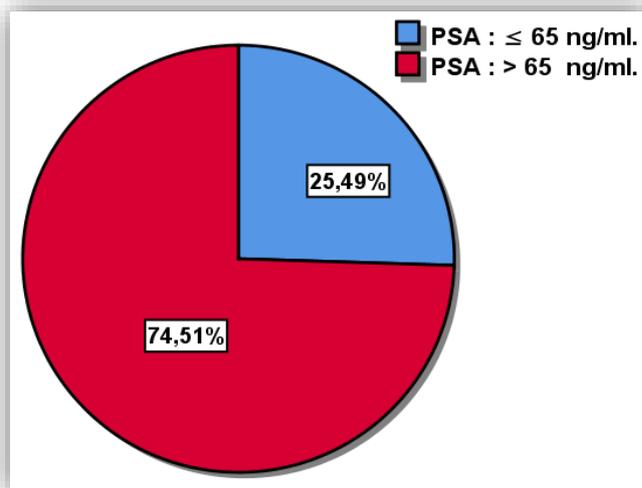
La distribution des taux de PSA initiale selon le seuil de la classification de Glass :

PSA :  $\leq$  à 65 ng/ml, est représenté avec 13 cas (25,5%).

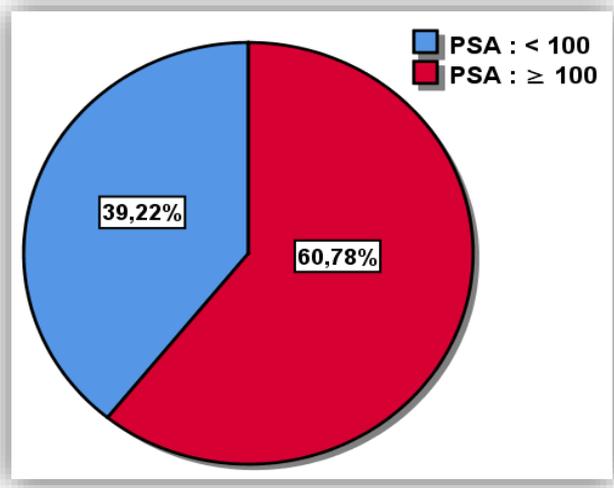
PSA :  $>$  à 65 ng/ml, est représenté avec 38 cas (74,5%).

**Tableau XIV:** Récapitulatif des données statistiques du taux de PSA Au diagnostic.

Effectif	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum	Écart type
51	152,27	132	31	682	118,78



**Figure 34:** Répartition des taux iPSA selon la classification de GLASS.



**Figure 33:** Distribution selon le taux iPSA au diagnostic.

## **Titre.8. Stratégie thérapeutique :**

Les options thérapeutiques sont définies en fonction : de l'indice de performance, le volume tumoral de la maladie, en tenant compte des comorbidités spécifiques au patient et surtout en fonction des traitements disponibles validés en première ligne.

### **1) Traitements systémiques de première ligne :**

#### **A. Thérapie de privation androgénique continue et immédiate seule :**

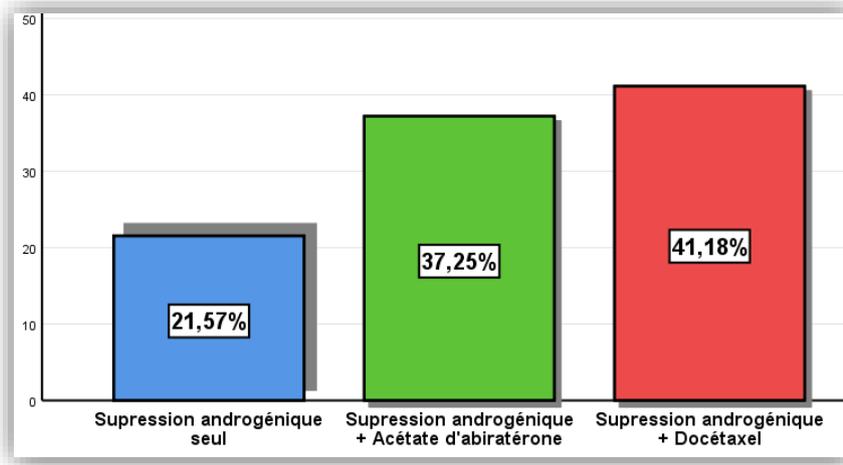
- Tous les patients avaient reçu une hormonothérapie à base d'Agonistes LH-Rh.
- Cependant, dans 11cas (21,6%) seulement, cette castration chimique était exclusive, sans association a d'autre HTNG ou Docétaxel.

#### **B. Thérapies de privation androgénique combinée au Docétaxel :**

- 21 patients (41,2 %) ont reçu une chimiothérapie associée à la (TDA)

#### **Thérapie de privation androgénique combinée à l'Acétate d'abiratérone :**

- 19 patients (37,2 %) ont reçu une (TDA) associée à base d'Acétate d'abiratérone.



**Figure 35** : Répartition selon le traitement systémique de 1ère ligne administré.

## 2) Traitements palliatifs :

### A. Chirurgie palliative :

- Résection transurétrale de prostate : 2 cas (3,9 %).
- Dérivation urinaire interne (montée de sonde JJ) : 01 cas (2%).

### B. Radiothérapie palliative :

- Radiothérapie décompressive du rachis : 02 cas (3,9%).
- Radiothérapie antalgique de l'hémibassin : 01 (2%).

## Titre.9. Résultats thérapeutiques :

Le recul moyen de notre série a été estimé à 26,51 et une médiane de 28 mois, des extrêmes entre : (09-38) et un écart type de 06 mois.

L'évaluation de l'étude était assurée au cours du traitement à la réponse thérapeutique jusqu'au développement d'une résistance à la castration :

Les patients recevant une thérapie chimiohormonale ont été évalués toutes les 3 semaines pendant la durée du traitement par chimiothérapie et tous les 3 mois par la suite, pour ceux recevant l'abiratérone en plus de la (TDA) ont été évalués tous les 28 jours, jusqu'à progression ou arrêt du traitement, tandis que les patients recevant la (TDA) seule ont été évalués tous les 3 mois.

L'évaluation radiographique de la maladie (avec tomodensitométrie [TDM] de l'abdomen et du bassin, radiographie ou TDM du thorax et scintigraphie osseuse) a été réalisée au départ, au moment du développement du CPRC et/ou selon les indications cliniques. Pour les patients atteints d'une maladie mesurable, l'évaluation de la maladie était basée sur

les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides. Le taux sérique de (PSA) a été vérifié à chaque visite. La réponse PSA complète a été définie comme une diminution à  $< 0,2$  ng/ml confirmé par un second PSA 4 semaines plus tard. La progression de la maladie par PSA a été définie comme une augmentation du taux de PSA de  $> 50\%$  au-dessus du nadir confirmé par une augmentation consécutive au moins 2 semaines plus tard. Pour les patients avec un nadir de PSA  $< 2$  ng/ml, une valeur de PSA  $\geq 2$  ng/ml était requise pour la progression de la maladie par PSA uniquement et qualifiée de CPRC.

### 1) L'évaluation de la réponse aux traitements de 1<sup>ère</sup> ligne :

L'évaluation de la réponse aux traitements selon les critères de la (SWOG) basé sur le taux de PSA nadir, obtenu au cours d'une (TTN) entre 6 à 7 mois :

**Tableau XV:** Évaluation de la réponse aux traitements selon les critères (SWOG)

	Nombres	Pourcentages
Réponse favorable : PSA $\leq 0,2$ :	03	06 %
Réponse intermédiaire : $0,2 \geq$ PSA $\leq 4$ :	22	43 %
Réponse défavorable : PSA $\geq 4$ :	26	51 %

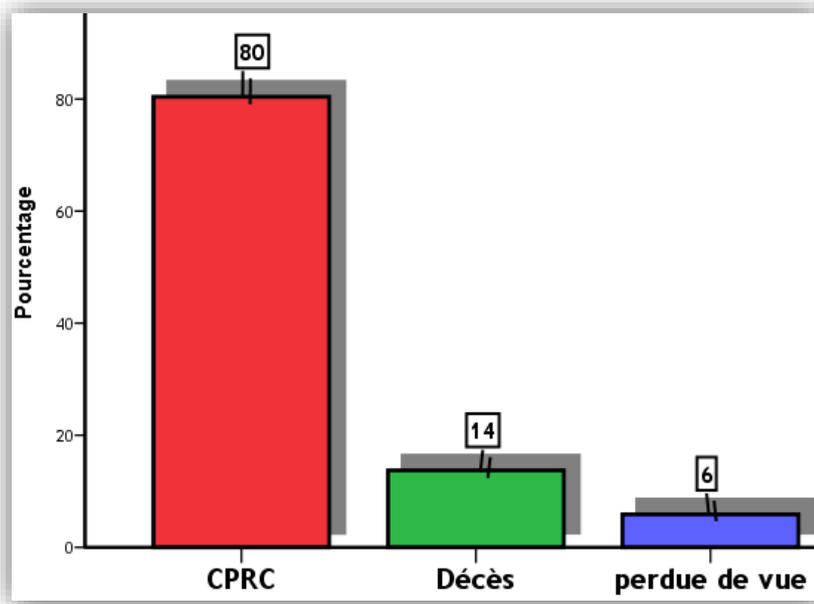
### 2) L'évaluation des événements de décès et l'échec thérapeutique :

Le temps jusqu'au développement du CPRC, défini sérologiquement ou cliniquement à partir du moment de l'assignation aléatoire jusqu'à la progression du PSA, le développement ou la preuve d'une progression radiographique.

Au cours du suivie, sur les 51 patients, 07 (14%) cas de décès et 41 cas d'événement d'échec aux traitements étaient constatés, a noter 03 cas (06 %) perdus de vue.

**Tableau XVI :** résultats de survie sans échec et décès après traitement de première ligne

	Nombre	Pourcentage
Progression biochimique ou clinique	41	80 %
Décès	07	14 %
Perdue de vue	03	06 %



**Figure 36** : Répartition de la population d'étude après progression à un traitement de première ligne.

#### **IV - Analyses statistiques :**

##### **Titre.1. Analyse des données anthropométriques et mode de vie en fonction du risque IMC :**

La moyenne d'âge des niveaux d'IMC les plus élevés (> 25 kg/m<sup>2</sup>) était de : 68,5 ans, contre environ : 71 ans pour le niveau (IMC <25 kg/m<sup>2</sup>). Par contre aucune corrélation n'existe entre l'âge avec les catégories d'IMC (p=0,14).

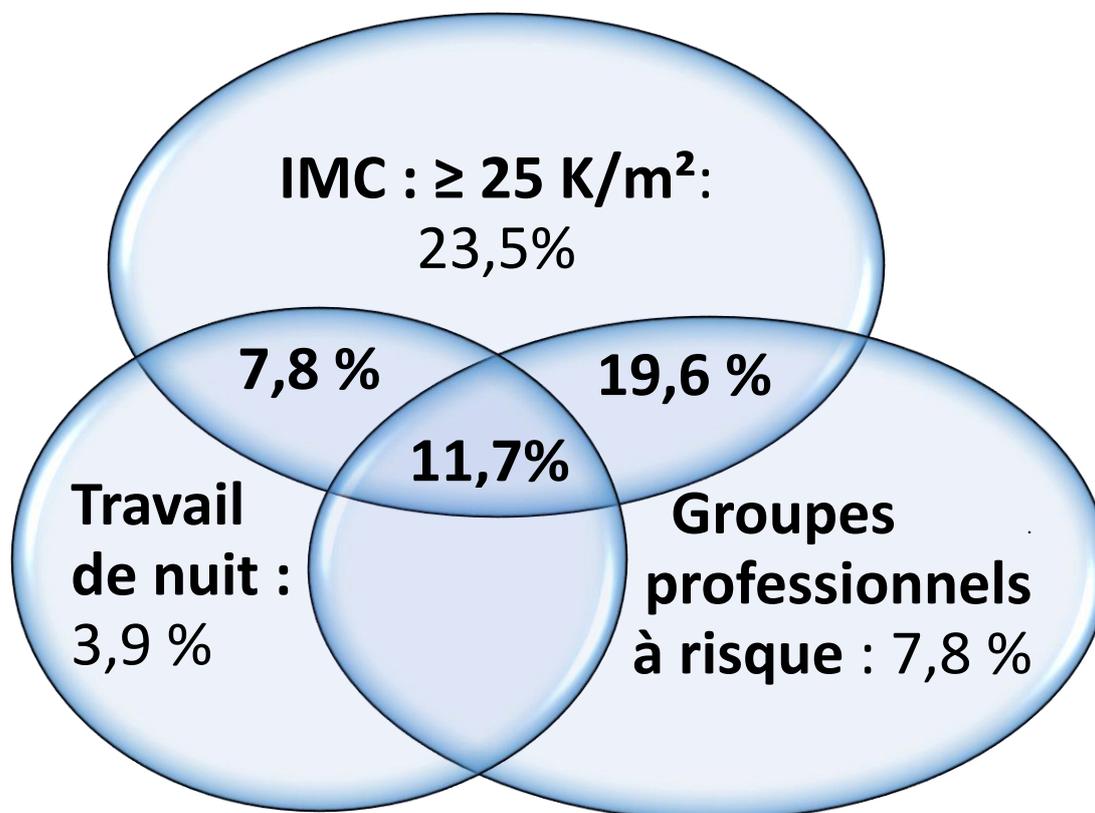
Dans nos résultats, d'analyse des variables anthropométriques, il existe des associations significatives positive et continue entre le poids et le tour de taille et les catégories IMC (p<0,01). Excepté pour la hauteur (p=0,24).

Dans nos résultats, Aucune différence significative n'existe entre les variables de confusion définies : par le mode de vie (origine géographique, statut matrimonial) et habitudes toxiques (Statut tabagisme, Statut alcoolisme) ; et les catégories d'IMC, qui pouvait influencer les résultats de l'excès pondéral comme facteur de risque principal de l'étude.

**Tableau XVII : Caractéristiques démographiques anthropométriques et style de vie par catégories d'IMC**

Caractéristiques	Catégories, IMC, kg/m <sup>2</sup>			P
	<25 (n=19)	25-29,9 (n=26)	>30 (n=6)	
<b>IMC, de base, moyenne (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>23,33</b>	<b>26,82</b>	<b>31,58</b>	
<b>Âgé (an), moyenne (Écart type)</b>	<b>70,94 (6,02)</b>	<b>70,62 (3,80)</b>	<b>66,33 (6,53)</b>	<b>0,14</b>
<b>Poids (kg), moyenne (Écart type)</b>	<b>68,57 (3,35)</b>	<b>77,78 (4,82)</b>	<b>92,50 (4,35)</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Hauteur (cm), moyenne (Écart type)</b>	<b>171,47 (1,98)</b>	<b>170,23 (3,37)</b>	<b>171,83 (2,48)</b>	<b>0,24</b>
<b>Tour de taille (cm) moyenne (Écart type)</b>	<b>90,87 (1,31)</b>	<b>95,88 (2,84)</b>	<b>102,67 (1,40)</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>statut matrimonial, nombre (%)</b>				
Veuf :	4 (21)	6 (23)	1 (16,7)	<b>1,00</b>
Marié :	15 (79)	20 (76)	5 (83,3)	
<b>origine géographique, nombre (%)</b>				
Rural :	6 (31,6)	6 (23)	2 (34)	<b>0,744</b>
Urbain :	13 (68,4)	20 (77)	4 (66)	
<b>Statut tabagisme, nombre (%)</b>				
Non-fumeur :	11 (57,9)	15 (57,7)	4 (66,7)	<b>0,930</b>
Fumeur < 20 paquets / an :	5 (26,3)	6 (23)	2 (33,3)	
Fumeur ≥ 20 paquets / an :	3 (15,8)	5 (19,3)	0 (00)	
<b>Statut alcoolisme, nombre (%)</b>				
Jamais :	14 (73,7)	18 (69,2)	05 (83,3)	<b>0,911</b>
Occasionnelle / quotidien : sevré ou non	05 (26,3)	08 (30,8)	01 (16,7)	

## **Titre.2. Analyse des interactions entre facteurs de risques professionnels :**



**Figure 37** : Diagramme illustrant l'interaction des facteurs de risques liés à la profession.

Dans notre population d'étude, les patients cumulant plus d'un facteur de risque professionnel sont distribués comme suit :

- IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> + un groupe professionnel à risque : 19,6 % (10 cas).
- IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> + un travail de nuit : 08 % (04 cas).
- IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> + un groupe professionnel à risque + Un travail de nuit : 12 % (06 cas).

Alors que, les patients présentant un seul risque lié à la profession étaient répartis en :

- IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> seuls : 23,5 % (12 cas).
- Un groupe professionnel à risque seul : 08 % (04 cas).
- Un travail de nuit seul : 04 % (02 cas).

### **Titre.3. Analyse des facteurs de risque** **en fonction des catégories IMC :**

Les fréquences de facteurs de risques stratifiés selon les niveaux IMC < OU ≥25 kg/m<sup>2</sup>) étaient pour :

L'âge médian : [71 vs 69,5] pour l'IMC < à 25 et ≥25 kg/m<sup>2</sup> respectivement était non significative (p=0,856).

L'hérédité : [9,8 % vs 5,9 %] pour l'IMC < à 25 et ≥25 kg/m<sup>2</sup> respectivement, était non significative (p=0,114).

Le travail de nuit : [3,9 % vs 19,6 %] pour l'IMC < à 25 et ≥25 kg/m<sup>2</sup> respectivement, était de l'ordre (p=0,086).

L'exposition professionnelle représentée par les groupes industriels : administration, transport routier et protection et sécurité : [21 % vs 50 %] pour l'IMC < à 25 et ≥25 kg/m<sup>2</sup> respectivement, était significative (p=0,038).

**Tableau XVIII** : distribution des facteurs de risques par catégories IMC.

Facteurs de risques	Total	Catégories, MC, kg/m <sup>2</sup>		P
		<25 (n=19)	≥25 (n=32)	
Âge médian : an	71	71	69,5	0,856
Hérédité : n (%)	08 (15,7)	05 (9,8)	03 (5,9)	0,114
Travail de nuit : n (%)	12 (23,5)	02 (3,9)	10 (19,6)	<b>0,086</b>
Exposition professionnelle à risque de (CaP) : n (%)				
Administration	10 (19,6)	02 (10,5)	08 (25)	<b>0,038</b>
Transport routier	04 (7,8)	01 (5,2)	03 (9,3)	
Protection et sécurité	06 (11,7)	01 (5,2)	05 (15,6)	

#### **Titre.4. Analyse des caractéristiques de la population d'étude catégorisée selon la charge métastatique définie par CHARTED.**

Les résultats de L'analyse des caractéristiques cliniques histologiques et biologiques stratifiée selon la charge métastatique tel que définie par CHARTED étaient pour :

L'âge médian : [69 vs 71,5ans], pour les patients classés (LVD) et (HVD) respectivement cette différence était significative ( $p=0,059$ ).

Les patients classés (LVD), présentaient cliniquement peu d'états généraux altérés : PS > 0 [12 % vs 38 % : ( $p=0,031$ )] et de douleurs liées au cancer [12 % vs 46 % : ( $p=0,008$ )]. Par rapport au groupe (HVD) avec des différences significatives.

La fréquence des groupes de grade répartis (LVD) et (HVD) respectivement, étaient pour le (GG) 4 : [31 % vs 76 %] et (GG) : 5 [24 % vs 69 %]. Avec une différence de l'ordre ( $p=0,033$ ).

Pour le stade clinique : 1c, la fréquence de la présence de métastases viscérale était de : [00 % vs 31 %], pour les groupes (LVD) et (HVD) respectivement. La différence était significative ( $p < 0,001$ ).

Par ailleurs, les différences ne sont pas significatives pour les stades : N1 et 1b avec des fréquences allant de [76 % vs 62 % : ( $p=0,209$ )] et [96 % vs 69 % : ( $p=0,630$ )] respectivement, pour les groupes (LVD) et (HVD).

Également les fréquences des stades tumoraux primitifs locales : T1-2 et évolué : T3-4 étaient de : [16 % vs 08 %:] [84 % vs 92 %] respectivement pour les groupes (LVD) et (HVD), n'étaient pas significatives ( $p=0,315$ ).

La médiane des taux de PSA initial, réparti entre les groupes (LVD) et (HVD) était de : [84 vs 158] respectivement, avec une différence significative ( $p<0,001$ ).

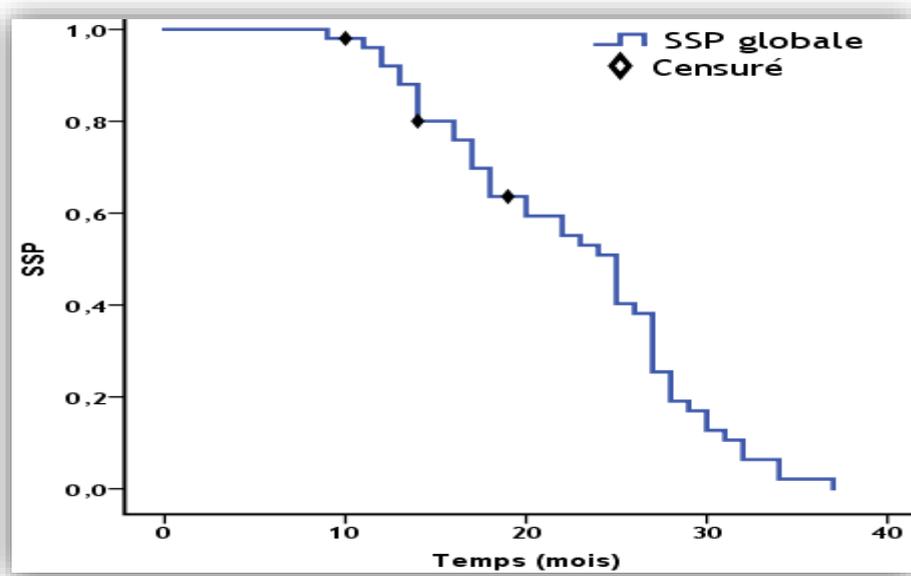
**Tableau XIX** : caractéristiques de la population d'étude distribuées selon la charge tumorale définie par CHARTED.

	Total	LVD	HVD	P
Nombre (%)	51 (100)	25 (49)	26 (51)	
Age médian, n (%)	71	69	71,5	0,059
PS (OMS), n (%)				
0	38 (74)	22 (88)	16 (62)	0,031
1-2	13 (26)	03 (12)	10 (38)	
Douleurs osseuses, n (%)				
présente	15 (29)	03 (12)	12 (46)	0,008
Groupes de grades, n (%)				
4	27 (53)	17 (68)	10 (38)	0,033
5	24 (47)	08 (32)	16 (62)	
Stade clinique T, n (%)				
T1-2	06 (12)	04 (16)	02 (08)	0,315
T3-4	45 (12)	21 (84)	24 (92)	
Stade clinique N, n (%)				
N1	35 (69)	19 (76)	16 (62)	0,209
Stade clinique M, n (%)				
1a	01 (02)	01(04)	00 (00)	<0.001
1b	42 (82)	24 (96)	18 (69)	0,630
1c	08 (16)	00 (00)	08 (31)	<0.001
iPSA médian, ng/ml.				
	132	84	158	<0,001

## **Titre.5. La survie sans progression :**

### **1) Survie sans progression globale de l'étude :**

La médiane de survie sans échec était de 25 mois (95 % IC : 22,19 - 27,80) dans l'ensemble de la série avec une moyenne de 22,65 (95 % IC : 22,52 - 24,63).



**Figure 38:** Survie sans échec globale de l'étude

**Tableau XX:** Résultats de la SSP de la population d'étude

	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)
SSP	51	22,65	22,52 - 24,63	25	22,19 - 27,80

## 2) SSP selon les groupes de grades et scores de Gleason :

Dans nos résultats, des analyses des courbes de SSP de différentes stratifications des (GS)  $\geq 8$ . La médiane de survie la plus médiocre enregistrée, était de 20 mois (IC à 95 % : 15,80 - 24,19) vs 27 mois (IC à 95 % : 25,91 - 28,08) pour les (GS) avec un score de 5 primaire ou secondaire et (GS) : (4+4), respectivement ( $P < 0,01$ ).

Le (GG) : 5 enregistre une médiane de 22 mois (IC à 95 % : 16,14 - 27,85) contre 26 mois (IC à 95 % : 23,63 - 28,36) avec une ( $p : 0,037$ )

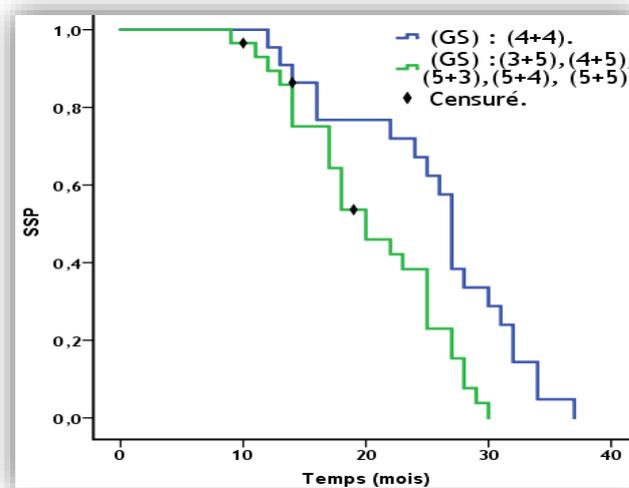


Figure 39: SSP selon la présence d'un (GS) : 5 primaire ou secondaire.

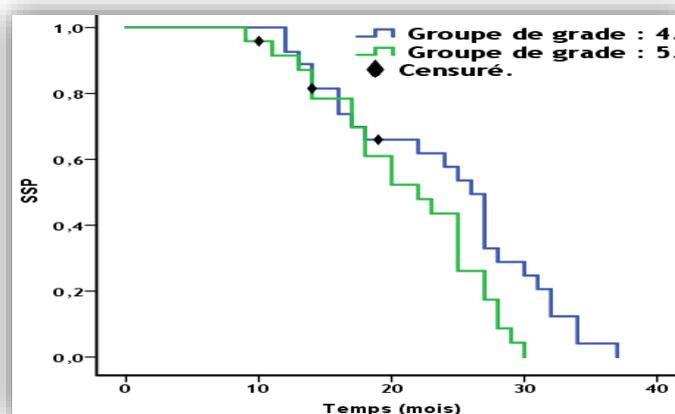


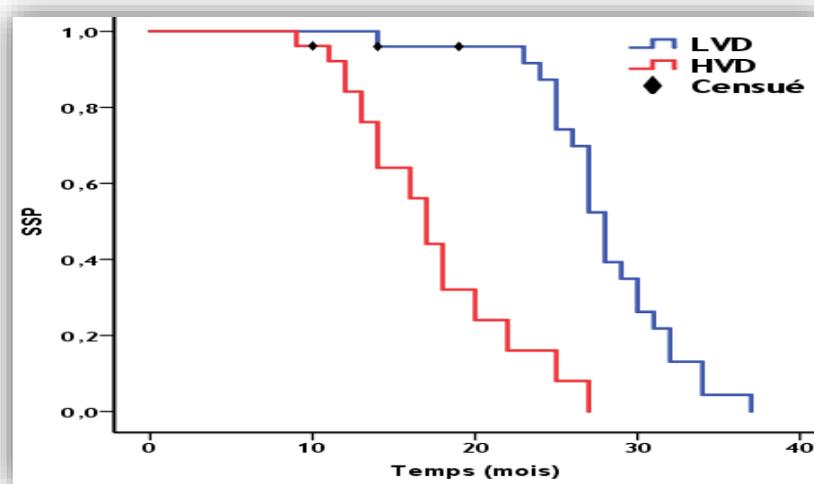
Figure 40: SSP selon les groupes de grades 4 et 5.

**Tableau XXI:** Survie sans échec stratifié selon les groupes de grades et scores de Gleason

	N	Moyenne	Médiane	IC à 95% (mois)	P
Groupe de grade (GG) : 4	27	24,09	26	23,63 - 28,36	= 0,037
Groupe de grade (GG) : 5	24	21,11	22	16,14 - 27,85	
(GS) : (4+4).	22	25,52	27	25,91 - 28,08	< 0,01
(GS) : (3+5) (4+5) (5+3) (5+4) (5+5).	29	20,41	20	15,80 - 24,19	

### 3) SSP selon les définitions de la charge métastatique :

Dans notre série, il existe Significativement plus de patients, qui avait développé un CRPC précoce ou sont décédés, Classés à l'origine comme (HVD) ou (HRD) par rapport à ceux avec un (LVD) ou (LRD). La médiane de la SSP était de 28 mois (IC à 95 % : 26,69 - 29,30) vs 17 mois (IC à 95 % : 15,84 - 28,16) pour (LVD) et (HVD) ( $P < 0,01$ ) ; et 31 mois (IC à 95 % : 28,85 - 33,14 ) contre 22 mois (IC à 95 % : 18,02 - 25,97) pour (LRD) et (DRH) ( $P = 0,004$ ).



**Figure 41 :** SSP selon le volume tumoral (CHAARTED).

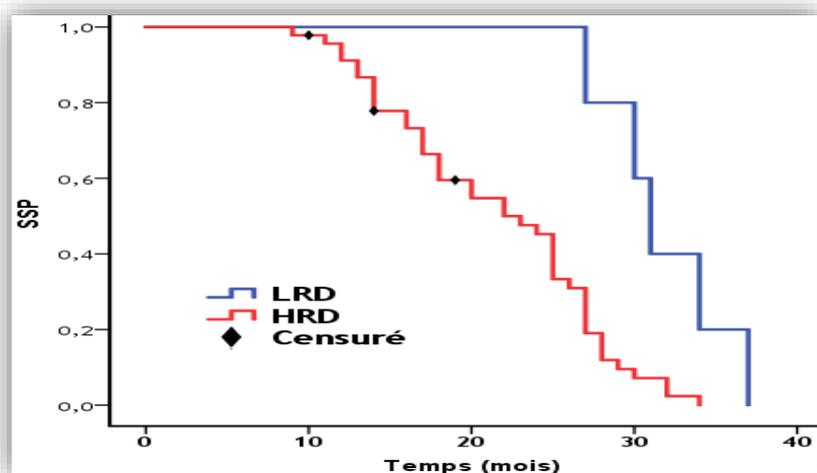


Figure 42 : SSP selon le risque tumoral (LATITUDE).

Tableau XXII : survie sans progression catégorisée selon la charge métastatique.

Charge métastatique	N	Moyenne (mois)	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	P
HVD	26	17,49	17	15,38 - 18,61	< 0,01
LVD	25	28,00	28	26,69 - 29,30	
HRD	46	21,64	22	17,63 – 26,36	= 0.006
LRD	05	31,40	31	28,85 - 33,14	

#### 4) SSP selon les valeurs seuil pronostique de l'iPSA :

La SSP comparée selon les seuils du PSA initial, était à la limite de signifiante avec une médiane de 27 mois (IC à 95 % : 22,92-31,07) Vs 24 mois (IC à 95 % : 22,19-27,80) pour le seuil iPSA  $\leq$  à 65 ng/ml et  $>$  à 65 ng/ml, respectivement (P=0,049).

Par contre, était insignifiante pour le seuil iPSA  $<$  à 100ng/ml vs  $>$  à 100ng/ml, avec des médianes de 25 mois (IC à 95 % : 21,13-28,86) et 23 mois (IC à 95 % : 17,49-28,50) (P=0,176).

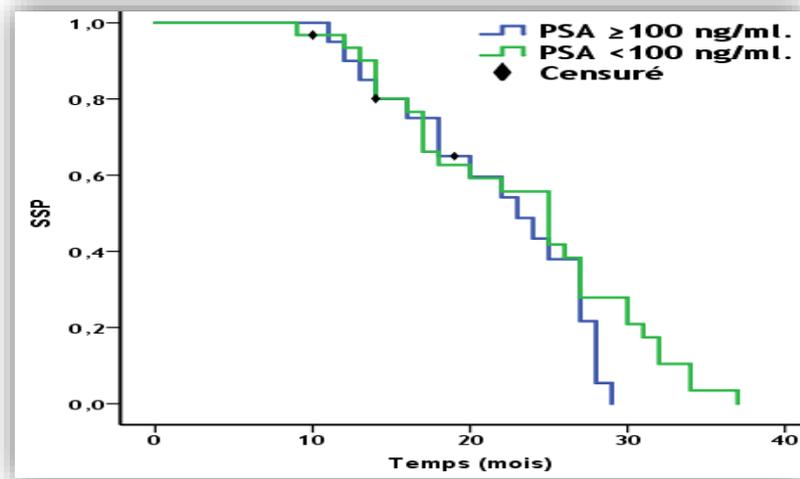


Figure 43 : SSP selon le seuil iPSA 100ng/ml.

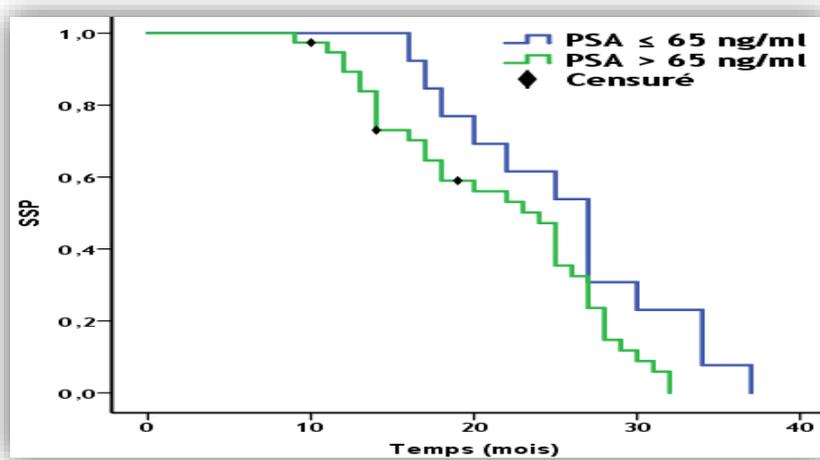


Figure 42 : SSP selon le seuil d'iPSA: 65 ng/ml.

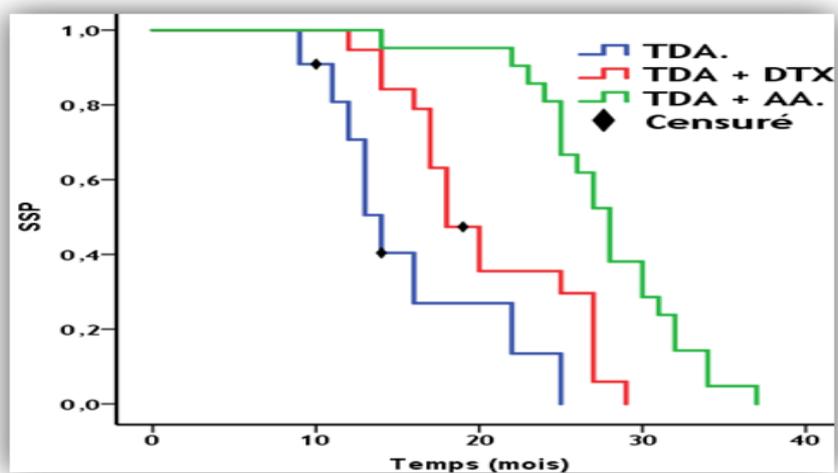
Tableau XXIII : SSP selon les valeurs seuil d'iPSA (ng/ml).

	N	Moyenne (mois)	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	P
iPSA ≥ à 100	20	21,78	23	17,49-28,50	0,176
iPSA < à 100	31	23,21	25	21,13-28,86	
iPSA > à 65	38	21,56	24	22,19-27,80	0,049
iPSA ≤ à 65	13	25,69	27	22,92-31,07	

## 5) SSP selon les traitements systémiques reçus en première ligne :

Dans notre étude, il existe des différences significatives de SSP entre les différents traitements systémiques reçus, en faveur de l'abiratéron + TDA avec une médiane de 28 mois (IC à 95 % : 26,25 - 29,74) vs 18 mois (IC à 95 % : 15,56 - 20,43) et 14 mois (IC à 95 % : 11,98 - 16,01) pour le Docétaxel + TDA et TDA seule respectivement ( $P < 0,01$ ).

Le degré de signification de la (SSP) avec la TDA seule vs TDA + DTX était de l'ordre ( $P = 0,013$ ).



**Figure 43** : SSP selon les traitements systémiques de première ligne

**Tableau XXIV** : Survie sans progression catégorisée selon le traitement de première ligne.

Thérapeutiques	N	Moyenne (mois)	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	P
TDA seule	11	15,66	14	11,98 - 16,01	<b>&lt; 0,001</b>
TDA + DTX	21	20,43	18	15,56 - 20,43	
TDA + AAP	19	27,71	28	26,25 - 29,74	

## Titre.6. La survie globale :

Après une médiane de suivi de 28 mois (9 – 38), durant laquelle 18 (35,3%) patients étaient décédés et 30 (58,8%) survivants étaient recensés. La médiane (SG) de notre série n'a pas été atteinte avec une moyenne de 31,56 mois (IC à 95 % : 12,48 - 31,51).

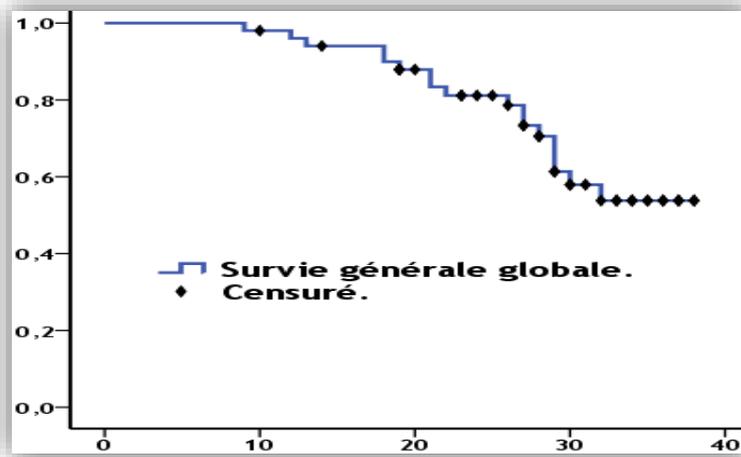


Figure 44 : Survie générale de la population d'étude.

### 1) Survie générale en fonction de l'âge :

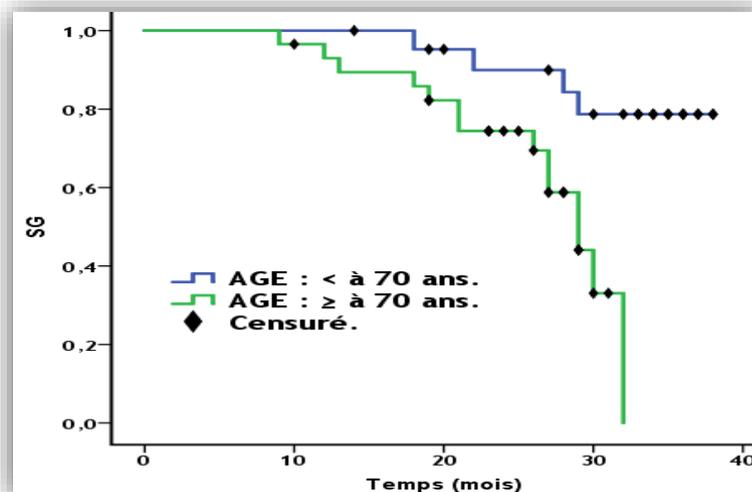


Figure 45 : Survie générale selon l'âge.

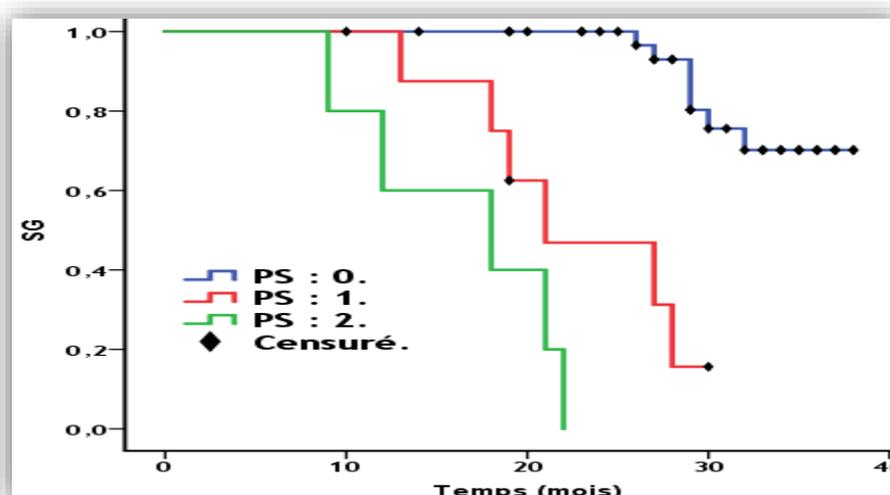
L'analyse des médianes de (SG) stratifiées en fonction de la valeur seuil d'âge  $\geq 70$  ans était de 29 mois (IC à 95 % : 25,82 - 32,18) vs non atteints pour le seuil d'âge  $< 70$  ans ( $P=0,003$ ).

**Tableau XXV : Survie générale catégorisée selon l'âge.**

Âge	N	Moyenne (mois)	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	P
< 70 ans	22	35,13	NA	–	0.003
≥ 70 ans	29	26,49	29	25,82 - 32,18	

## 2) Survie générale selon le statut de performance OMS :

Il existe des différences significatives de (SG), pour un PS : 0 avec une médiane non atteinte contre 20 mois (IC à 95 % : 17,82 - 24,18) pour le PS : 1 et PS : 2 ( $P < 0,01$ ). Cette différence n'était pas significative quand le PS : 1 était comparée au PS : 2 avec des médianes de 21 mois (IC à 95 % : 11,64 - 30,35) vs 18 mois (IC à 95 % : 5,11 - 30,88) ( $P = 0,09$ ) respectivement.



**Figure 46** : survie générale en fonction du statut de performance (OMS)

**Tableau XXVI:** Survie générale stratifiée selon le statut de performance de l'OMS

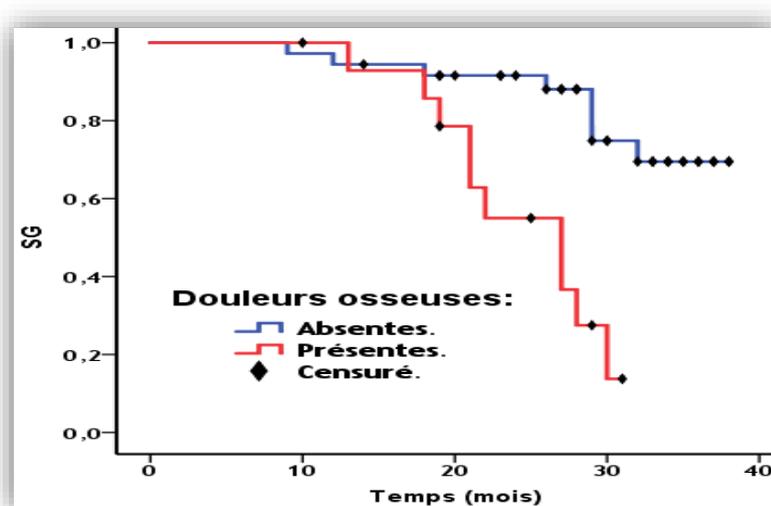
PS (OMS)	N	Moyenne (mois)	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	P
PS : 0	38	35,23	NA	–	< 0,01
PS : 1 et 2	13	20,21	20	17,82 - 24,18	
PS : 1	08	22,81	21	11,64 - 30,35	= 0,09
PS : 2	05	16,40	18	5,11 - 30,88	

### 3) Survie générale selon la présence ou non de douleurs osseuses :

Dans notre étude, la présence d'une symptomatologie douloureuse avait réduit la médiane de (SG) à 27 mois (IC à 95 % : 18,95 – 35,04) vs une médiane non atteinte pour la population sans douleur osseuse ( $p=0.001$ ).

**Tableau XXVII:** Survie générale en fonction de la symptomatologie douloureuse

	N	Moyenne (mois)	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	P
Absentes	36	33,75	NA	–	0.001
Présentes	15	24,50	27	18,95 – 35,04	

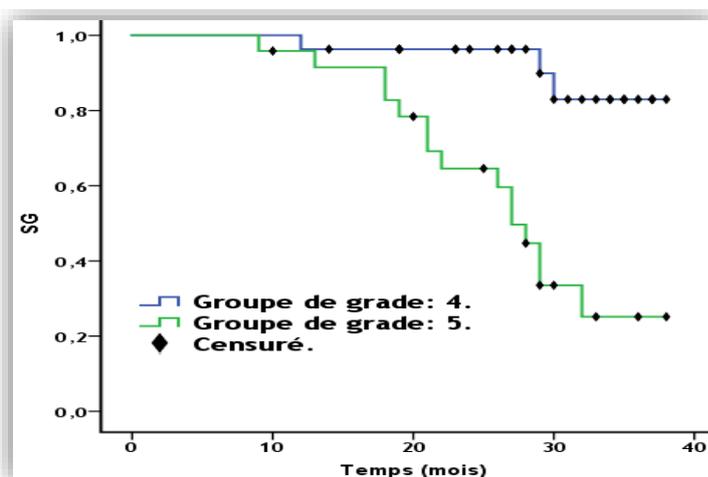


**Figure 47:** Survie générale en fonction de la symptomatologie douloureuse

#### 4) Survie globale en fonction des groupes de grades :

La médiane de (SG) était de 27 mois (IC à 95 % : 24,14 - 29,85) vs non atteinte pour les groupes de grades 5 et 4 respectivement. Cette différence était significative ( $p < 0.01$ )

**Figure 48 :** Survie générale selon les groupes de grades.



**Tableau XXVIII :** Survie générale catégorisée selon les groupes de grades

	N	Moyenne (mois)	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	P
GG : 4	27	35,90	NA	–	<b>&lt;0.01</b>
GG : 5	24	27,13	27	24,14 - 29,85	

#### Survie globale en fonction de la charge métastatique :

La médiane de survie générale du groupe, volume métastatique élevé (HVD) était de 28 mois (IC à 95 % : 25,34 - 30,65) contre une médiane non atteinte pour (LVD) ( $p = 0,001$ ). Selon la définition de CHAARTED. Par contre, les deux médianes de (SG) étaient non atteintes pour la stratification (HRD) et (LRD) du risque tumoral tel que définie selon LATITUDE. ( $P = 0,193$ ).

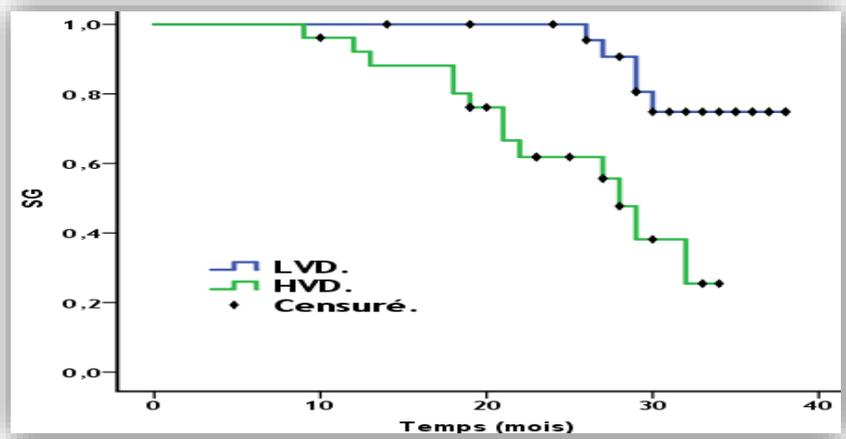


Figure 50 : Survie générale en fonction du volume tumorale selon CHARTED

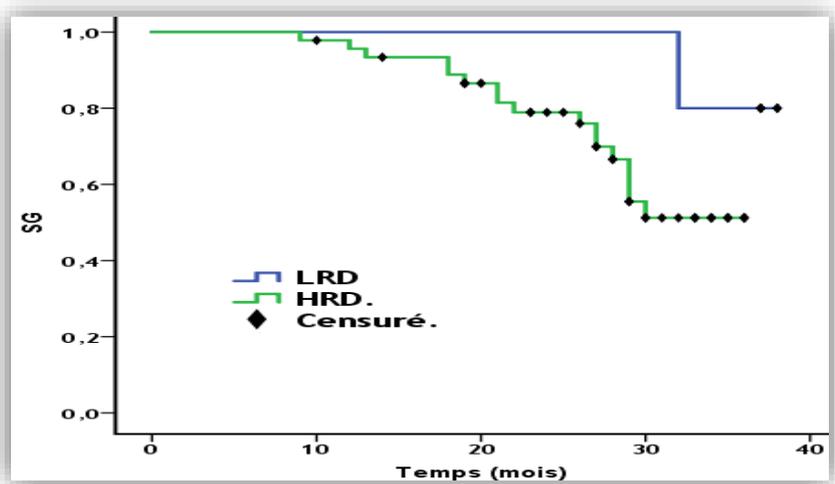


Figure 49 : Survie générale catégorisée par risque tumorale selon LATITUDE.

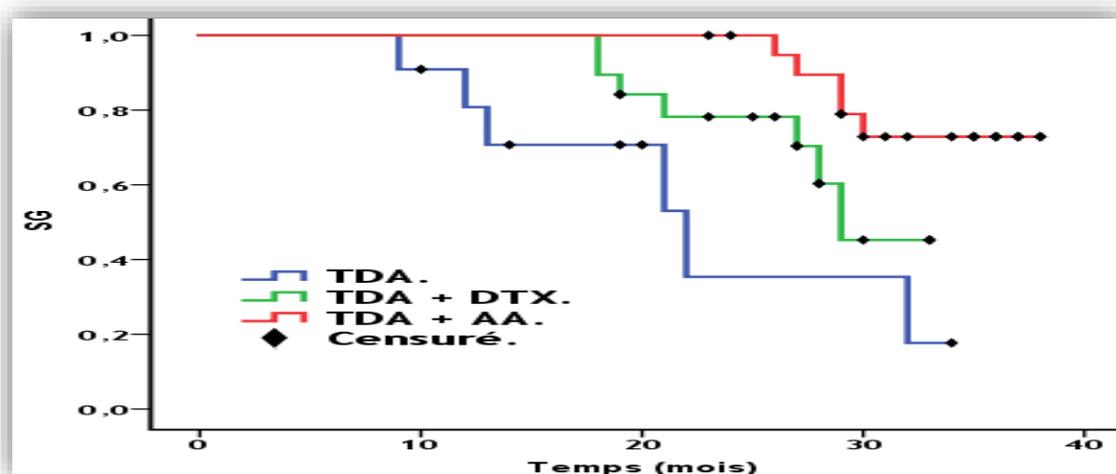
Tableau XXIX: Survie générale stratifiée selon la charge métastatique.

	N	Moyenne (mois)	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	P
LVD	25	35,56	NA	–	0,001
HVD	26	25,98	28	25,34 - 30,65	
LRD	05	36,80	NA	–	0,193
HRD	46	29,90	NA	–	

## 5) Survie générale en fonction des traitements systémiques reçus :

La (SG) était en faveur du traitement : TDA + AA, avec une médiane de survie non atteinte, Contre 29 et 22 mois (IC à 95 % : 12,48 - 31,51) pour les thérapeutiques : TDA + DTX et TDA seule respectivement (P=0,003).

**Figure 51 :** Survie générale en fonction du traitement de première ligne reçu.



**Tableau XXX:** Survie générale en fonction du traitement reçu en première ligne.

		N	Moyenne (mois)	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	P
TDA	LVD	01	22,61	22	12,48 - 31,51	0,003
	HVD	10				
TDA + DTX	LVD	05	28,38	29	-	
	HVD	14				
TDA + AA	LVD	19	35,35	NA	-	
	HVD	02				

**Tableau XXXI** : caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques de la population d'étude.

	N	%
<b>Statut de performance (OMS) :</b>		
OMS 0 :	38	74
OMS 1 :	08	16
OMS 2 :	05	10
<b>Douleurs osseuses :</b>		
Absente / présente	36 / 15	71 / 29
<b>Groupe de grade</b>		
4 / 5	27/ 24	53 / 47
<b>Stade tumeur primitive :</b>		
≤ à T2	06	12
T3 / T4	34 /11	67 / 21
<b>Stade ganglionnaire régional :</b>		
N0 / N1	16 / 35	31 / 69
<b>Stade métastatique :</b>		
M1a	01	02
M1b	42	82
M1c	08	16
<b>Sites métastatiques :</b>		
Ganglions non régionaux seuls	01	02
Os seulement	40	78
Os + Ganglions non régionaux	02	04
Os + poumon	05	10
Os + foie	02	04
Os + Poumon + surrénal	01	02
<b>Charge métastatique :</b>		
LVD/HVD :	25/26	49/51
LRD/HRD :	05/46	10/90
<b>Niveaux iPSA (ng/ml) :</b>		
≤65 / >65	13/38	25,5/74,5
≤100/ >100	31/20	61/39
<b>Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne reçue :</b>		
TDA	11	21,5
TDA + Docétaxel	19	37,5
TDA + Abiratérone	21	41
<b>Niveaux PSA Nadir (ng/ml) après traitement :</b>		
<0.2	03	06
0.2-4	22	43
≥4	26	51

## **V - Discussion :**

Avec l'avènement de l'ère post (PSA) ; moins de 5, 8 à 10% des hommes présentaient un (CaPm) de novo (194, 226, 227), de surcroît le haut grade. Ce qui limité beaucoup les études du sous-type agressif et métastatique d'emblée par le nombre de cas et la puissance statistique. Pour pallier ce problème, de nombreuses études antérieures avaient utilisé diverses définitions, qui variaient d'une étude à l'autre en tant sur le stade avancé (incluant : T3, T4, M1), ou sur le haut grade (GS  $\geq$  7), métastatique ou mortel. Par contre, ces méthodes sont limitées dans leur capacité à analyser des sous-groupes de population ou à stratifier les risques. En raison de ces facteurs, la plupart des séries ; de ce sous-groupe de (CaP) étaient incohérentes et limitées.

### **Titre.1. Caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques des (CPSCm) :**

#### **1) Âge et score de Gleason des (CaPm) de novo :**

L'âge est un facteur de risque clair pour le développement du (CaP). Sa proportion métastatique et agressive augmente généralement avec l'âge, lorsqu'elle est diagnostiquée à un âge plus avancé. (228-230).

pour Brandon David Bernard, le taux (CaPm) de novo était significativement plus élevé chez les hommes  $\geq$  75 ans, quelle que soit la race, ainsi qu' un taux deux fois plus élevé de biopsie (GS)  $\geq$  8 (72 %) par rapport à une maladie primaire progressive (34 %), était signalé dans la série Francini.

Quant à l'agressivité tumorale évaluée par la charge métastatique selon CHARTED et LATITUDE, Buelens S.et al ; constatait également, que les patients de (LVD) ou de (LRD) étaient significativement plus jeunes (P  $\frac{1}{4}$  0,018 et P  $\frac{1}{4}$  0,021) et présenté des groupes de grade inférieur et moins de métastases (P  $\frac{1}{4}$  0,009 et P  $\frac{1}{4}$  0,002) par rapport à ceux avec (HVD) ou (HRD), respectivement.

Par contre dans l'étude Antoine Finianos : Aucune différence significative, en termes d'âge ou de grade au moment du diagnostic, entre les 2 groupes métastatiques de novo et un primaire progressive (P = 0.004) (219, 231-234).

**Tableau XXXII : Comparaison des résultats selon l'Âge et l'agressivité.**

	effectif	Âge médian (extrêmes)	M1 de novo. %	(GS) ≥ à 8 n (%)
Gwenaelle Gravis	385	63,5 (57 - 70)	70,7	(56,1)
Christopher J. Étude E3805	790	63,5 (36 - 91)	73	(61,3)
David James N.	917	66,0 (61-71)	100	(64)
Karim Fizazi	1199	67,5 (33 - 92)	100	(97)
Sine B.	30	68,5 (53- 82)	83,3	(100)
Buelens S.	95	70	100	(82)
Notre étude	51	71 (54 - 81)	100	(100)

Dans notre étude, L'Âge assez avancé dans notre série peut être expliqué par un diagnostic tardif, lié au comportement du teste PSA, comparé à des populations dépistées. En effet, une recrudescence des (CaPm) de novo a été observée aux USA. suite aux recommandations de l'(USPSTF) en 2012, contre le dépistage du PSA pour tous les hommes (235), le pourcentage du cancer à haut grade a augmenté de 24,5% à 29,0% (tous P < 0,001) en 2014 par rapport à 2011 (236). À noter que d'autres études africaines et européennes ont noté un âge moyen de 71 ans (237, 238). Concernant le grade, Il paraît que les maladies évoluées laissent aux tumeurs plus de temps pour se développer et éventuellement se différencier et se majorer avant le diagnostic, expliquant Le (GS) ≥ 8 majoritaire dans toutes nos études. bien que la théorie de progression du grade de Gleason soit controversée (239).

L'âge moyen dans le (GG) : 4 est de 69 ans vs 71 ans, dans le (GG) : 5. Cette corrélation était positive pour l'âge ≥ 75 ans et le groupe de grade : 5 et significative avec une (p = 0,056).

## 2) Comorbidité :

L'âge avancé au diagnostic, fait du (CaP) le type même du cancer du sujet âgé. Portant la majorité du fardeau du cancer, à la fois en termes d'incidence et de mortalité augmenter avec l'âge. Également, la comorbidité qui est prédictive clé de l'état de santé, est corrélée positivement avec l'âge avancé chez les patients en oncologie générale (240). Mais la prévalence exacte des pathologies sérieuses coexistantes au (CaP) est en général méconnue (241, 242). Dans l'étude rétrospective d'Eindhoven portée sur 34 294 patients nouvellement atteints de cancers ; la prévalence brute de la comorbidité était la plus élevée

pour les patients atteints de tumeurs du poumon (58 %), reins (54 %), estomac (53 %), Vessie (53 %) et prostate (51 %) (243). Par contre dans l'analyse, Kadee E. (78,7 %) : des cas, présentaient au moins une comorbidité en plus du diagnostic de (CaP) (244). Conformément aux études de littérature, en l'oncologie générale les troubles cardiovasculaires ont été identifiés comme les causes importantes de morbidité compétitive chez les patients atteints de (CaP). Newschaffer et al ont examiné les causes de décès de 1207 patients avec (CaP) et les ont comparés à 2906 décès atteints d'autres cancers appariés selon l'âge, et avait constaté que le risque de décès par (CaP) était corrélée positivement avec un stade tumoral avancé, mais négativement avec les maladies cardiovasculaires et l'augmentation de l'âge (245). Dans une étude similaire, sur les dossiers médicaux de 584 patients diagnostiqués avec (CaP), analysés pour la cause de décès. Satariano et al avaient documenté 46 % de cette cohorte comme décédée suites à d'autres causes, y compris les maladies cardiovasculaires, d'autres néoplasmes et affections respiratoires. Les 54 % des patients décédés d'un (CaP) étaient susceptibles d'être de race noire, d'avoir un âge ≤ 65 ans, diagnostiqué à un stade plus avancé, recevant un traitement hormonal (246).

Bien qu'il y ait un fort consensus pour considérer la charge de morbide comme l'un des principaux facteurs influençant le pronostic du (CPSCm), la définition d'un volume de maladie élevée (ou faible) reste encore à déterminer.

**Tableau XXXIII : Comparaison des résultats selon la comorbidité.**

	N	Âge moy en	Absente (%)	Cardiovasculaire		AVC ^	Endocrinienne		Respiratoire	
				HTA	Autres ‡		Diabète	Autres ~	BPCO	Autres *
Coebergh, J. W.	1949	(45 +75)	(49)	(10,6)	(17)	–	(5,3)	–	(11)	–
Satariano	584	–	–	(21,85)		(8,55)	(7,95)		(20,4)	
Kadee E.	413	71,8	(78,7)	99 (46,9)	85 (13,4)	23 (10,9)	52 (24,6)	13 (6,2)	30 (14,2)	–
Chowdhury S.	1874	73,1	507 (27,1)	1002 (53,5)	791 (7,01)	48 (2,6)	–	–	105 (5,6)	60 (3,2)
Pitchou M. Mbey	88	68,7	61 (69,3)	15 (17)	2 (2,3)	–	8 (9,09)	–	–	3 (3,41)
Notre étude	51	70,2	19 (37,2)	12 (23,5)	5 (9,8)	3 (5,9)	6 (11,8)	5 (9,8)	3 (5,9)	2 (3,9)

‡ : (Cardiopathie ischémique, arythmies, insuffisance cardiaque congestive, Maladie artérielle périphérique, claudication intermittente, anévrisme abdominal ou autre trouble circulatoire). ^ : AVC : Accident vasculaire ischémique y compris transitoire et hémiplégié. ~ : (thyroïde, hypercholestérolémie). BPCO : Maladie pulmonaire obstructive chronique médicalement traitée. \* : (pneumonie, asthme, tuberculose).

Les pourcentages totalisent > 100 % en raison de comorbidités multiples.

### 3) Statut de performance:

La fréquence d'un Score de performance ECOG PS > 0, étaient plus fréquent dans l'entité métastatique d'emblée qu'en rechute après un traitement local, 12 % contre 8 %, respectivement, selon Francini. (233, 247).

Dans les études Koo Kyo C. James ND. Glass et coll. : Un PS : > 0 est également, un facteur pronostique indépendant, associé à une survie plus courte (247-249). Mais pas dans les l'analyse : Rigaud et Francini, lorsque une PS ≥ 1 était comparé à un PS = 0 (233, 250).

Le score (PS) semble plus imbriqué à la charge métastatique. Dans l'étude Buelens S. et al, lorsque les critères LATITUDE était appliqué, les patients classés (HRD), selon le statut métastatique et/ou au grade élevé ≥ 8, avaient montré le pire état de performance par rapport à ceux avec (LRD), respectivement (219). En réalité, Il est connu que les patients présentant des métastases hépatiques liées au (CaP) ont souvent des scores (PS) élevés. Ces derniers ne peuvent pas tolérer un traitement systémique intensif. Une autre raison potentielle est que les métastases hépatiques de (CaP) ont tendance à avoir une propension à la différenciation neuroendocrinienne, qui est indépendamment associée à de mauvais résultats de survie (251-253).

**Tableau XXXIV** : comparaison selon le statut de performance.

	N (%)	Âge médian	(GS) ≥ 8 %	M1 de novo %	M1b %	M1c %	PS (OMS), %				
							0	1	2	3	inconnue
Clarke N. W.	1086	65 (60-71)	67,5	100	86,6	12,7	72,9	27,1	00	–	
Harshman L. C.	719	63 (36-88)	68.4	73	–	23.9	70.1	29.9	00	–	
Koo Kyo C.	440	72 (66-78)	77,2	100	92,3	43,6	76	24	–		
Francini E.	244	62 (56-70)	63	100	82	4	65	12	23		
STAMPEDE*	1002	67	87	95	88	11	74,3	24,3	1,4	00	–
Notre étude	51	71 (54-81)	100	100	82,4	15,7	74,5	15,7	9,8	00	–

\* : (Bras A versus bras G), Patients M1 uniquement.

#### 4) Circonstances de découverte :

La douleur osseuse rachidienne et les troubles mictionnels constituaient des motifs fréquents de consultation à un stade avancé de la maladie: représenté dans les études Tengue kodjo et Botto H. composées à 76 % et 74 % de (CaPm) respectivement. Ainsi que dans l'analyse Médine Ndoye des cas avancés (237, 254, 255). Autres circonstances de découverte dominées par l'altération de l'état général (31,25%) et troubles mictionnels (47,77%), était signalée dans l'étude ivoirienne Konan PG, due principalement à des découvertes tardives et le délai moyen de consultation de 25,87 mois avec des extrêmes de 3 et 96 mois dans la série (256).

Dans notre étude le mode de découverte le plus fréquent était la présence de troubles mictionnels dans 57% des cas.

**Tableau XXXV** : Tableau de comparaison selon les circonstances de découvertes.

	N	Troubles mictionnels	Douleurs osseuses	Hématurie	Découverte fortuite	OMI	Troubles neurologiques
Kirakôya B. 2014	82	59 (72)	23 (28)	9 (11)	2 (2,4)	–	8 (9,7)
Henry Botto 2007	80	50 (62)	42 (52,5)	–	–	–	–
Ndoye M. 2014	102	82 (72,56)	32 (31,37)	8 (7,85)	–	–	17 (16,67)
Tengue. K. 2015	232	207 (89,2)	156 (67,2)	53 (22,8)	8 (3,4)	22 (17,2)	18 (7,8)
Pitchou M. M. 2020	88	49 (55,68)	9 (10,23)	3 (3,41)	32 (36,36)	5 (5,68)	2 (2,27)
<b>Notre étude</b>	<b>51</b>	<b>29 (56,9)</b>	<b>15 (29,4)</b>	–	<b>4 (7,8)</b>	–	<b>3 (5,9)</b>

OMI : Œdème des membres inférieurs.

## 5) Présence de douleurs liées au cancer :

La fréquence des douleurs liée au cancer, était plus fréquente dans l'entité métastatique d'emblée qu'en rechute après un traitement local, 27 % contre 16 %, respectivement selon Francini. En outre, un score de douleur à l'échelle visuelle analogique (EVA) ( $\geq 1$ ) était plus susceptible en la présence des métastases osseuses par rapport aux hommes atteints de métastases viscérales. (233, 247).

Aussi, leurs présences s'est avérée significativement liées à une survie plus courte dans plusieurs études par le passé (247, 257, 258), cela a été confirmé dans une étude récente de Francini, comme étant un facteur prédictif significatif de survie [HR = 1,4: (1,04-1,89) ; P = 0,029] et de délai jusqu'au (CPRC) [HR = 1,3 : (1-1,7); P = 0,054], sous (TDA) (233).

**Tableau XXXVI** : Comparaison selon la présence de douleurs liées aux cancers.

	N (%)	Âge médian	M1 de novo %	(GS) $\geq 8$ (%)	M1b (%)	Douleurs osseuses (%)	
						Présente	Absente
Clarke N. W.	1086	65 (60-71)	100	(67,5)	(86,6)	50 (4,6)	823 (75,8)
Harshman L. C.	719	63 (36-88)	73	(68,4)	-	69 (9,6)	650 (90,4)
Koo Kyo C.	440	72 (66-78)	100	(77,2)	(92,3)	161 (36,5)	279 (63,5)
Francini E.	244	62 (56-70)	100	(63)	(82)	66 (27)	125 (51)
<b>Notre étude</b>	<b>51</b>	<b>71 (54-81)</b>	<b>100</b>	<b>(100)</b>	<b>(82,4)</b>	<b>15 (29,4)</b>	<b>36 (70,6)</b>

## 6) Stade clinique T :

Dans l'ensemble des analyses (CaPm), les stades T3 et T4 sont majoritaires, représentant au moins 80 % des cas (216, 247, 259, 260). Les patients présentant des métastases osseuses étaient plus susceptibles d'avoir un stade T plus élevés, par rapport aux hommes atteints de métastases viscérales (247).

Le volume tumoral primitif avancé, dans les (CaPm) de novo est significativement liée au statut métastatique et/ou au grade  $\geq 8$ , lorsque classés a (HRD) selon la définition LATITUDE, comparé au (LRD) (P  $\frac{1}{4}$  0,017) (219).

L'importance de l'envahissement capsulaire apparaît être un élément pronostique. Les études sur pièces de prostatectomie ont démontré qu'un envahissement microscopique de la capsule est suivi de 3% de progression à 8 ans, contre 50% si l'infiltration dépasse la capsule. Une fois la capsule dépassée, la progression s'élève à 50 à 60% en 9 ans et la survie à 15 ans n'est que de 15% (261).

Tableau XXXVII : Comparaison selon le stade clinique: T.

	N	Âge	M1 de novo %	(GS) $\geq$ 8 %	M1b %	M1c %	$\leq$ T2	T3	T4	TX
James N. D.	917	66	100	64	(88,4)	(12,7)	93 (10)	515 (56)	232 (35)	77 (9)
STAMPEDE*	1002	67	95	87	(88)	(11)	107 (10,7)	558 (55,6)	255 (25,5)	82 (8,2)
Clarke N. W.	1086	65	100	67,5	(86,6)	(12,7)	142 (13)	601 (55,4)	245 (22,6)	98 (9)
Kambara T.	113	74	100	84	(92,9)	(7,1)	19 (16,8)	82 (72,6)	12 (10,6)	00
Koo Kyo C.	440	72	100	77,2	(92,3)	(43,6)	49 (11,1)	227 (51,6)	164 (37,3)	00
Notre étude	51	71	100	100	(82,3)	(15,7)	6 (11,8)	34 (70,6)	11 (21,6)	00

\* : (Bras A versus bras G), Patients M1 uniquement.

## 7) Le stade clinique N :

Les cancers de novo étaient significativement plus susceptibles que les (CaP) progressifs à métastaser aux ganglions lymphatiques

Plus de 50 % des (CaPm) de novo, en une infiltration ganglionnaire régionale à leurs présentations initiales (163, 219, 259, 260).

Les métastases ganglionnaires régionales (N) : sont depuis longtemps un indicateur important de l'évolution de la maladie, de l'évaluation du pronostic et du choix thérapeutique leur présence (N+) indique un pronostic plus sombre que dans ceux avec (N0) (253, 262).

Dans notre étude : 68,6 % des (CaPm) de novo, sont classés N1.

**Tableau XXXVIII : Comparaison selon le stade clinique N.**

	N	Âge médian	M1 de novo %	(GS) ≥ 8 %	M1b %	M1c (%)	N0	N1	Nx
Buelens S.	95	70	100	78 (82)	58 (61)	13 (14)	29 (30)	66 (70)	00
Kambara T.	113	74	100	84	105 (92,9)	8 (7,1)	38 (33,6)	75 (66,4)	00
Clarke N. W.	1086	65 (60-71)	100	67,5	(86,6)	138 (12,7)	360 (33,1)	627 (57,8)	99 (9,1)
James N. D	917	66 (61-71)	100	587 (64)	811 (88,4)	116 (12,7)	292 (32)	545 (59)	80 (9)
Notre étude	51	71 (54-81)	100	51 (100)	42 (82,4)	8 (15,7)	16 (31,4)	35 (68,6)	00

## 8) Taux de PSA initial (iPSA):

Le niveau médian de (iPSA) au moment du diagnostic était plus élevé chez les hommes atteints de novo que chez les hommes atteints d'un cancer primitif progressif ( $P < 0,001$ ) (231, 233). D'autre part, aucune corrélation n'existe entre les valeurs (iPSA) et le (GS), notamment dans la population initialement métastatique, selon l'analyse Figg W.D. et al ( $P=0.36$ ) (263).

Par contre, la valeur du (iPSA) préthérapeutique semblait refléter a priori, la charge tumorale au sein des (CaPm), dans la série Buelens S. Les patients classés de (LVD) ou de (LRD), présentés un (iPSA) inférieur par rapport à ceux avec (HVD) ou (HRD), respectivement ( $P < 0.001$ ). En plus, lorsque la charge tumorale stratifiée, la (iPSA) était positivement associée aux patients présentant des métastases osseuses par rapport aux hommes atteints de métastases viscérales dans l'étude Koo Kyo et al (219, 231, 233, 247).

La signification pronostique du (iPSA) dans le (CaPm) reste incertaine. Un taux élevé (pour la plus part  $\geq 100\text{ng/ml}$ ), est reconnu comme un facteur pronostic défavorable et indépendant dans les (CPSCm) (211). Par contre d'autres études ont prouvé l'opposé (264). À l'exemple l'étude, de Wang J. qui avait confirmé, la relation péjorative d'une  $iPSA \leq 4 \text{ ng/ml}$ , dans de (CaPm) de haut grade (8-10). Cette entité qui représente environ 2,8 % avait des caractéristiques à s'associer ; à des proportions de stade T élevé: (19,8 %), des taux les plus élevés (28,9 %) de métastases viscérales par rapport à celle du sous-groupe PSA 4,1–10 ng/ml (24%). Avec également, une (OS) : (34 mois) et une (SSCP) plus courte, conformément au précédent rapport de Mahal et al. (33, 265). Enfin, une mauvaise réponse à la (TDA) (266).

Dans les (CPRCm) un (iPSA) élevé n'implique pas toujours un mauvais pronostic. Une étude récente incluant les (CPSCm) avec des taux extrêmement élevés de (iPSA), révèle que ces taux élevés étaient un facteur pronostic favorable après le développement du (CPRCm) (264, 267).

D'autre propose des intervalles d'iPSA comme facteurs pronostiques, alors que dans le modèle pronostique de Glass, la valeur seuil  $iPSA \leq 65 \text{ ng/ml}$ , était intégrée dans des groupes pronostiques avec d'autres facteurs cliniques.

Actuellement, l'hypothèse plausible expliquant les variations du PSA issues des cellules épithéliales canalaire prostatiques et régulées par les androgènes. Dépend du ratio de cellules positives aux androgènes vs cellule au statut faible à indifférencier moins dépendante (268). Pour d'autres, une signature neuroendocrine élevée est mise en cause (269).

**Tableau XXXIX : Comparaison des résultats selon le taux PSA initial (ng/ml).**

	Effectif	Âge médian	(GS) ≥ 8 %	M1 de novo %	M1a (%)	M1b (%)	M1c (%)	iPSA Médiane
Clarke N. W.	1086	65	67,5	100	323 (29,7)	941 (86,6)	138 (12,7)	99,8 (32,8-354)
James N. D.	917	66	64	100	277 (30)	680 (74,2)	116 (12,7)	112 (34-373)
Koo Kyo C.	440	72	77,2	100	–	(92,3)	(43,6)	101 (33,4-448)
Kambara T.	113	74	84	100	–	105 (92,9)	8 (7,1)	237 (12,5-14 500)
Andrew G.W	129	68	8 <sup>^</sup> (médiane)	100	33 (35,5)	(93)	15 (16,1)	275
<b>Notre étude</b>	<b>51</b>	<b>71</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>1 (2)</b>	<b>42 (82,4)</b>	<b>8 (15,7)</b>	<b>132 (31-682)</b>

Dans notre série, il n'avait aucune corrélation entre le taux de (iPSA) et le (GG) : 4 et 5 (P=0.11).

Par contre, on observe une association significative entre (iPSA) et la charge tumorale classées de (LVD) et (HVD) (P <0.01) ou (LRD) et (HRD) (P <0.01).

## 9) Sites de métastases :

Bien qu'il existe une préférence connue pour le (CaP) à impliquer les os et les ganglions lymphatiques. Les atteintes viscérales varient dans la littérature, présente dans 10 à 15 % des (CaPm) de novo. Les patients avec des N+ et un (GS) peu différenciés, étaient plus enclins à souffrir de métastases à distance. Sans aucune association significative, entre les (GS) au moment du diagnostic et le site de la métastase (270, 271).

Cependant, selon les séries Finianos et Koo Kyo : les cancers de novo étaient significativement plus susceptibles que les (CaP) progressifs à métastaser aux ganglions lymphatiques (P¼.004). Tandis que, Les métastases osseuses étaient plus associées à un grade plus élevés, par rapport aux métastases viscérales lors du diagnostic, respectivement (231, 272).

Dans la cohorte Feng Zhao : composée de (CaPm) de novo avec métastases osseuses et d'un (GS) ≥ a 8 à (83,08 %) ; les métastases synchrones à distance sur d'autres sites représentés environ 10 %. Parmi ces sites, le poumon était l'organe extra-squelettique le plus fréquemment touché, suivi du foie, les métastases cérébrales étaient relativement rare (273). Alors que dans l'analyse Anant H ; composée à 68,3% de métastase osseuse.

Les sites métastatiques extra- squelettiques les plus courants du (CaPm) sont : Les poumons et la plèvre : (40%), le foie (37%), les ganglions lymphatiques supra-diaphragmatiques (34%) et les glandes surrénales (15%). Les adénopathies supra-diaphragmatiques étaient fortement associées à des métastases osseuses concomitantes [(45 %) vs (12 %) sans atteinte osseuse concomitante;  $p < 0,05$ ]. Sans corrélation significative entre le profil métastatique et le taux de PSA (274).

Dans une revue d'autopsie de plus de 556 patients atteints de (CaPm) menée par Bubendorf et al. Ils ont identifié l'os comme le site de métastase le plus courant (90 %) avec les poumons (46 %) et le foie (23 %) comme deuxièmes sites les plus courants. Cependant, malgré la prévalence relativement élevée des métastases pulmonaires secondaires au (CAP) à l'autopsie, elles sont découvertes chez moins de 1 % des patients au cours de leur vie. Pour la distribution des métastases lymphatiques : Les ganglions lymphatiques para-aortiques étaient la plus souvent impliqués, suivis des ganglions lymphatiques pelviens. Avec une forte association entre les métastases lymphatiques et la voie hématogène, avec 84% des métastases lymphatiques pelviennes ou para-aortiques qui avaient une propagation hématogène simultanée ( $P < 0,0001$ ). La dissémination hématogène simultanée était nettement plus fréquente dans les tumeurs avec métastases ganglionnaires para-aortiques que chez les personnes présentant des métastases ganglionnaires pelviennes (88,9 % vs 63,9%,  $P < 0,0001$ ) (275).

Dans la série Jiafeng Shou : Les métastases semblaient plus fréquentes au moment du diagnostic chez les personnes âgées. Également les Noirs avaient un risque plus élevé de métastases osseuses, hépatiques et pulmonaires que la race blanche (271, 276).

L'atteinte viscérale (seule ou avec métastases osseuses concomitantes) et la présence de multiples sites touchés conféraient des pronostics défavorables. Tout nouveau site métastatique impliqué a été associé à une augmentation de 20 % du risque de mortalité. Cependant, l'impact négatif des métastases viscérales sur la mortalité se maintient même en considérant exclusivement les patients avec un seul site métastatique impliqué (195).

**Tableau XL:** Comparaison des résultats selon la clinique des sites de métastases synchrones.

	effectif	Âge moyen	Os seul n (%)	Os + Poumon n (%)	Os + Foie n (%)	Os + Cerveau n (%)	Os + M1 a n (%)	1 site appart l'os ou ≥ à 2 autres sites avec ou sans os
Zhao F. 2019	16 643	71.41	14872 (89,4)	976 (5,9)	414 (2,5)	126 (0,8)	–	255 (1,3)
Jessica Strock 2013	185	62 (médiane)	(97)	(2)	(2)	–	–	–
Adewuyi SA. 2013	43	66	(35)	(8)	(7)	(5)	(6)	(39)
Anant H 2012	82	72 (58-87)	–	20 (24,4)	21 (25,6)	–	23 (28)	18 (22)
Jiafeng Shou 2018	20 034	(65-71)	10683 (53,3)	672 (3,4)	289 (1,4)	87 (0,4)	–	8303 (41,4)
Notre étude	51	70 (54-81)	40 (78,4)	5 (9,9)	2 (3,9)	–	2 (3,9)	2 (3,9)

## 10) Selon le score de Gleason :

Dans l'étude de cohorte prospective multicentrique (EPIC): (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) issus de 23 centres dans 10 pays européens. Parmi les 141 896 hommes inclus dans cette étude, un total de 7 024 de cas incident de (CaP) au bout d'une moyenne de 13,9 ans de suivi. La fréquence du haut grade était 10 % des incidences de cancers totaux, tandis que le stade avancé (T 3 –T 4 et/ou N 1 –N 3 et/ou M 1), représentait environ 20 % (277). Cependant la race afro-américaine était associée à un risque significativement plus élevé de (CaP) de haut grade. (230, 277, 278).

La valeur pronostic selon laquelle un (GS) biopsique élevé était associé à l'agressivité accrue de la maladie reste toujours contestée. Alors que le (GS) de la biopsie n'était pas un prédicateur de la progression vers le (CPRC) (279) ou de la survie globale (210) chez les patients traités par (TDA). Dans certains rapports, il s'agissait un facteur prédictif de l'efficacité de la (TDA) (267) et d'un prédicateur indépendant de la progression vers le (CPRC) (208, 267) ou de la survie (204, 280), dans de nombreuses autres études.

Cependant, Les dernières données émanant de grandes cohortes évaluant l'impact du docétaxel en fonction du (GS) en analyse de sous-groupes : (GS<8 vs GS ≥ 8) dans les essais CHARTED, GETUG-AFU 15 et STAMPEDE. Objective, un bénéfice en (OS) maintenu quel que soit le score de (GS), mais qui semble particulièrement intéressant lorsque celui-ci est < 8 par rapport à (GS) ≥ 8. La même tendance a été observée dans les 03 essais, a fortiori de façon plus marquée dans l'essai GETUG-AFU 15 (bras TDA + docétaxel versus TDA): (GS) < 8, [HR = 0,71: (0,44-1,16)] et (GS) ≥ 8, [HR = 1,27: (0,87- 1,86)]. Sans qu'il y'ait d'explication évidente à ces résultats qui restent exploratoires et ne peuvent donner lieu à aucune conclusion définitive (160, 281).

En outre, l'analyse du (GS) ≥ 8 stratifiés, dans l'étude : Rusthoven M.D. objective des pronostics variables en termes de la (SG) et (SSP) selon la présence et l'étendu du modèle de Gleason 5 au sein du (GS). Ainsi dans les tumeurs : (GS) : 8, la présence du score 5 primaire ou secondaire : (3 + 5 ou 5 + 3) était associé à une survie inférieure par rapport à la maladie (4 + 4). Pour les tumeurs : (GS) 9, les différences entre (4 + 5) et (5 + 4) étaient des facteurs pronostics de survies indépendants (223, 282, 283).

**Tableau XLI:** Comparaison selon le Score de Gleason.

	(CaP) total	Âge médian	M1 de novo %	(GS) ≥ 8 (%)	GS: 8. (%)	GS: 9 (%)	GS: 10. (%)
EPIC *	7010	67,8 (41-95) (moyenne)	< 20	723 (10,3)	413 (5,8)	277 (4,0)	33 (0,5)
Gravis G.	385	63 (58-69)	72	(56)	106 (28)	94 (25)	16 (4)
Sine B.	30	68,5 (53-82)	83,3	(100)	(53,3)	(40)	(6,7)
Koo Kyo Chul	440	72 (66-78)	100	340 (77,2)	162 (36,7)	178 (40,5)	
Rusthoven C. G.	4654	71	100	(72,2)	1,128 (24,2%)	1,811 (38,9)	424 (9,1)
Folasire A.	82	67 (47-87)	100	31 (38)	22 (27)	7 (9)	2 (2)
Notre étude	51	71 (54-81)	100	51(100)	27 (53)	23 (45)	1 (2)

\*: stade avancé (T 3 -T 4 et/ou N 1 -N 3 et/ou M 1, n = 1388).

## **Titre.2. Caractéristiques des facteurs de risques :**

### **1) Les facteurs de risques héréditaires :**

Les antécédents familiaux restent l'un des facteurs de risque les plus importants d'incidence pour de nombreux cancers courants. Dans l'essai PLCO : Les antécédents familiaux de (CaP) sont associés à un risque accru de diagnostic de (CaP) dans la cohorte globale de patients, ainsi qu'à un risque plus élevé de mortalité par (CaP) dans la sous-cohorte non dépistée (284).

Selon Minh-Phuong Huynh-Le ; les antécédents familiaux de (CaP) étaient fortement et indépendamment associés au décès par (CaP), dans une cohorte composée à (78%) de (CaP) mortels et agressifs [défini par un (GS)  $\geq 7$ , un PSA  $\geq 10$  ng/ml, un stade T3–T4, N+, M+] (285), bien que cette association n'a pas été universelle dans toutes les études. L'étude Lauren Barber : à vérifier à quelle mesure le cancer familial du sein ou de la prostate chez les parents au premier degré augmente le risque de (CaP) : a constaté que les hommes ayant des antécédents familiaux des deux cancers présentaient un risque accru de maladie mortelle non statistiquement significatif (HR = 1,84 ; IC à 95 % : 0,89 à 3,80). Cependant, le nombre de cas était faible (n = 7). Par contre les antécédents familiaux de (CaP) seules, présente un risque accru pour la maladie mortelle supérieure au risque global du (CaP), avec (RR) comparables pour le diagnostic chez un père ou un frère sans différence selon la relation (286). D'autres ont trouvé un risque plus élevé lorsque les diagnostics sont survenus chez un frère par rapport au père (287, 288) . Tandis que le cancer du sein familial à lui seul était associé à la limite au (CaP) mortel, mais à un risque plus élevé de 21 % de (CaP) total (289). d'autres études ont observé des (RR) aussi élevés que 1,7 (290).

Des études ont observé un risque plus élevé chez les hommes atteints de cancer du sein chez une mère, sœur ou des estimations de risque équivalentes (290-292). Yen-Ching Chen conformément aux études Lauren Barber a constaté que le risque de (CaP) chez l'homme augmentait ou restait constant à mesure que le nombre de parents diagnostiqués augmentait (286, 287).

En général, le risque total de (CaP) était plus élevé lorsque le parent était diagnostiqué à moins de 60 ans par rapport à  $\geq 60$  ans, comme l'ont observé Grill et ses collègues (236). Des différences similaires selon le groupe d'âge ont été observées pour le (CaP) familial dans d'autres études, mais pas pour le cancer du sein (292). Ces résultats sont conformes à l'hypothèse selon laquelle les cancers à apparition précoce sont plus susceptibles d'avoir une cause héréditaire (293).

Dans l'étude REDUCE, les antécédents familiaux de (CaP) étaient associés au diagnostic de (CaP), selon la géographie, seulement pour les hommes en dehors de l'Amérique du Nord (291). Il est à noter que les gènes de susceptibilité potentiels (SNP) associés au risque de (CaP), n'arrive jusqu'à présent qu'a expliqué que 33% du risque de maladie familiale (294).

Dans notre étude les antécédents familiaux de (CaP) sont présent dans 15,7 % des cas, cette association est significative pour les patients de  $\leq 69$  ans avec un  $p < 0,04$  et un RR de 4,61 (IC 95%: 1,06-20,07).

**Tableau XLII : Comparaison des résultats selon l'Hérédité.**

	N	Âge moyen	Antécédents familiaux.	(CaP) n (%)	(CaP) mortel RR (IC 95%)	(CaP) total RR (IC 95%)
Huynh-Le, M.P ‡	2163	72,4 (médiane)	355	(14,5)	1,73 (1,48 - 2,03) ( $p < 10^{-10}$ )	-
Lauren Barber~	37002	63,1	3848	(10,3)	1,72 (1,25 - 2,38) ( $p < 0,001$ )	1,68 (1,53-1,83) ( $p < 0,001$ )
Essai PLCO~	8339	62,58	889	(10,6)	1,64 (1,08 - 2,49)^ ( $P = 0,020$ ).	1,59 (1,48 - 1,70) ( $P < 0,001$ ).
Notre étude ‡	<b>51</b>	<b>70,2</b>	<b>8</b>	<b>(15,7)</b>	<b>-</b>	<b>4,61 (1,06-20,07)</b>

~ : antécédents familiaux de cancer de prostate considérée uniquement.

‡ : Les antécédents familiaux ont été considérés comme la présence ou l'absence d'un parent au premier degré avec un diagnostic de cancer de la prostate.

^ : Risque relatif estimé dans la sous-cohorte non dépistée. PLCO : Prostate, poumon, colon, ovaire.

## 2) Les facteurs de risque professionnels :

L'examen des risques de maladie dans l'ensemble des groupes professionnels et industriels peut permettre de mieux comprendre les expositions professionnelles associées. Les groupes professionnels et industriels peuvent servir de substituts à l'exposition et indiquer où la recherche sur la prévention devrait se concentrer. De grandes études de cohorte internationales ont examiné le risque de (CaP) dans divers groupes professionnels et industriels et ont observé des associations positives principalement dans l'administration, protection et transport. Mais avec des incohérences même entre professions (295, 296).

Des risques significativement élevés dans la plupart des professions du groupe gestion et administration (90, 92, 94, 297), en tête les cols blancs (cadres supérieurs et directeurs de bureau) avec un RR le plus élevé : 2,17 (1,98 – 2,38), dans la cohorte Jeavana sritharan, mais avec un faible effectif du groupe (7%), qui semble due à l'inclusion seulement des travailleurs sur une base de données d'indemnisation pour accidents de travail,

ou le secteur administratif est peu représenté. Par ailleurs les résultats pour toutes les professions et le risque de (CaP) agressif étaient similaires aux associations globales dans Adler colin.

Les facteurs incriminés sont : le comportement sédentaire ou le faible niveau d'activité physique au travail. Une méta-analyse regroupant 19 études de cohortes et 24 études cas-témoins a permis d'observer une réduction de 19 % du risque (CaP) lié à l'activité physique en milieu professionnel (298). le stress psychologique chronique au travail peut avoir un impact sur le développement du cancer par l'activation du système nerveux sympathique, qui entraîne une régulation à la baisse de la réponse immunitaire cellulaire et contribue à l'instabilité génomique (299). Également le stress est mis en cause dans la survenue des (CaP) avant l'âge de 65 ans (OR = 1,12, IC à 95 % : 1,04-1,20 par augmentation de 10 ans) (299).

Le domaine du transport : le risque de (CaP) est élevé principalement dans le transport routier (86, 90, 94). Selon Jean-François sauvé : les risques élevés est limités au cancer de haut grade ans dans le transport par camion (OR 2,0, 95 % IC 1,1–3,5) pour un emploi  $\geq 10$  an. Une surmortalité par (CaP) chez les chauffeurs de bus a été rapportée dans une étude américaine (296). Aussi les préposer aux stations-service, où le risque élevé de (CaP) de haut grade était principalement observé pour l'emploi de moins de 10 ans dans l'étude Jean-François sauvé. Il existe des preuves que les (VGC) pourraient jouer un rôle dans les associations entre les professions de conduite et le (CaP) (300), d'autres expositions telles que les gaz d'échappement diesel et les HAP (301), la perturbation du rythme circadien et une sédentarité professionnelle liée au travail par quarts (302), peuvent être impliqués. La fréquence élevée enregistrée dans notre étude est due à la prédominance du transport routier dans notre pays par rapport aux autres moyens aériens, maritimes non développés.

Des risques élevés significatifs ont été observés dans les cohortes : (CanCHEC) et Jeavana Sritharan dans les services de protection principalement pour les professions : agents de police avec le (RR) le plus élevée (HR = 1,22 : 1,09-1,36) dans l'étude CanCHEC et pompiers (RR = 1,62 : 1,47–1,78) selon Jeavana. Les expositions potentielles dans la lutte contre les incendies comprennent des mélanges de particules, de gaz et de fumées, d'échappement de diesel et de biphényles polychlorés (303, 304). le CIRC a classé la lutte contre les incendies comme potentiellement cancérigène pour l'homme (Groupe 2B) (305). Tandis que, pour Adler colin le risque le plus élevé est observé dans les Forces armées (global : OR = 3,4 : 1,7-7,0 ; agressif : OR = 3,5 : 1,5-8,3) (91), soutenue par d'autres études internationales (306, 307). Aussi, une étude scandinave portée sur Cinq pays nordiques a observé un ratio d'incidence standardisée (SIR) élevée chez les travailleurs de la sécurité publique (SIR = 1,10 : 1,07-1,14) et pour le personnel militaire, SIR = 1,09, IC à 95 % : 1,05 à 1,13 ; p hétérogénéités = 0,005 et 0,002, respectivement) Pour le cancer de la prostate à début précoce (308).

**Tableau XLIII** : Comparaison des résultats du risque selon les groupes et sous-groupe de professions.

		Transport routier ‡		Protection Sécurité		Administration	
		N (%)	OR (IC 95%)	N (%)	OR (IC 95%)	N (%)	OR (IC 95%)
<b>Jean-François sauvé 2016</b>	N (%) tous cancers	53 (2,7)	1.15 (0.75-1.74)	248 (12,8)	0.88 (0.71-1.08)	472 (24,4)	1.60 (0.97-2.63) ‡
	N (%) <sup>*</sup> Haut Grade	25 (4,7)	1.43 (0.85-2.41)	73 (13,9)	0.85 (0.63-1.14)	103 (19,6)	1.92 (1.12-3.30) ‡
	N (%) Bas Grade	28 (2)	0.89 (0.56-1.42)	175 (12,4)	0.90 (0.72-1.13)	369 (26,2)	1.34 (0.78-2.30) ‡
<b>Colin Adler. 2019</b>	N (%) tous cancers	43 (5.7)	1,0 (0,6-1,8)	74 (9,9)	3,4 (1,7, 7,0) ‡	331 (44,2)	2,2 (1,5, 3,3) ‡
	N (%) <sup>‡</sup> Haut Grade	30 (6.2)	1,0 (0,5-2,0)	57 (11,7)	3,5 (1,5, 8,3) ‡	97 (19,9)	2,2 (1,3, 3,5) ‡
			<b>RR (IC 95%)</b>		<b>RR (IC 95%)</b>		<b>RR (IC 95%)</b>
<b>CanCHEC. 2018</b>	N (%) tous cancers	1605 (4,3)	1.01 (0.89–1.13) ‡	1225 (3,2)	1.22 (1.09–1.36) ‡	7885 (20,9)	1.19 (1.11–1.27)‡
<b>Jeavana Sritharan 2019</b>	N (%) tous cancers	548 (1,6)	1,45 (1,10–1,19)	4221 (12)	1,07 (1,04–1,11)	2481 (7)	2,17 (1,98–2,38)
<b>Notre Étude</b>	N (%) Haut Grade	4 (7,8)	<b>OR : 1,86 (0,18-19,29)</b>	6 (11,8)	<b>OR : 3,33 (0,35-30,9)</b>	10 (19,5)	<b>OR : 2,83 (0,53-15,04)</b>

\* : définie par un (GS) ≥ 8 ou 4 + 3. ‡ : définie par le score de Gleason ≥ 7. RR, rapport des risques.

‡ : Le RR du secteur ou sous-groupe professionnel le plus élevé des groupes industriels correspondants.

### 3) Facteur de risque : Travail nuit

Il existe des preuves limitées pour les expositions professionnelles telles que le travail de nuit, mais les résultats des études épidémiologiques sont incohérents et peu clairs (309-311).

Selon l'étude de cohorte prospective AGES-Reykjavik, avoir des problèmes d'endormissement et de maintien du sommeil présentait un risque significativement accru de (CaP) [RR, 1,7 (IC à 95 %, 1,0 à 2,9) et 2,1 (IC à 95 %, 1,2 à 3,7)], respectivement, avec une sévérité croissante des perturbations du sommeil. Lorsqu'elles sont limitées au (CaP) avancé (stade ≥ T3 ou maladie mortelle), ces associations sont devenues encore plus fortes [HR 2,1 (IC à 95 %, 0,7–6,2) et 3,2 (IC à 95 %, 1,1–9,7)]. Les résultats n'ont pas changé après avoir exclu des analyses les hommes qui se sont réveillés pendant la nuit, signe de nycturie, suggérant un risque limité d'association inverse (312).

Une étude de cohorte en population allemande a observé une augmentation des RH chez les travailleurs postés (HR 2,29, IC à 95 % 1,43–3,67) et les travailleurs de nuit (HR 2,27, IC à 95 % 1,42–3,64). Être employé pendant  $\geq 20$  ans dans un travail posté ou de nuit était associé à des risques trois à quatre fois plus élevés [HR 3,08 (1,67–5,69) et HR 3,76 (2,04–6,93), respectivement] (313).

Dans une étude de cohorte collaborative multicas-témoins, espagnoles : Le fait d'avoir déjà travaillé au moins un an la nuit était associé à un risque accru, mais non significatif de (CaP) [OR= 1,14 (0,94-1,37)], par rapport aux sujets qui n'avaient jamais travaillé la nuit. Ce risque augmentait avec une durée d'exposition plus longue ( $\geq 28$  ans : RC 1,37 ; 1,05, 1,81 ; p-tendance = 0,047) et la fréquence cumulée a vie du travail de nuit ( $\geq 2\ 857$  nuits : RC 1,30 ; 0,97 - 1,74). Des antécédents de travail de nuit et un (GS)  $> 7$  au moment du diagnostic présentaient un risque plus élevé (RR : 1,43 ; 0,99, 2,07) par rapport aux sujets ayant un score inférieur [(GS) = 7 : RR : 1,10 ; 0,86, 1,41]. Le risque global était plus élevé chez les sujets ayant un chronotype du soir, mais a également augmenté chez les chronotypes du matin après un travail de nuit de longue durée. (314).

L'étude Epidemiology of Prostate Cancer (EPICAP) ; avait caractérisé le travail de nuit avec d'autres indicateurs, comme le nombre de nuits cumulées et le type (tôt le matin, tard le soir et la nuit) ou la durée du poste. Parmi ces résultats, l'existence d'un risque accru de cancer agressif chez les hommes travaillant au moins six nuits consécutives et chez les hommes ayant un quart de plus de 10 heures. Ce qui peut suggérer que les perturbations circadiennes dues au travail de nuit pourraient jouer un rôle dans la promotion du cancer, comme observé dans des études expérimentales sur des animaux.

Constatait, une augmentation globale du risque de (CaP) chez les travailleurs de nuit avec un chronotype du soir. De plus, une durée d'au moins 20 ans, au moins six nuits consécutives et une durée de poste de plus de 10 heures de travail de nuit permanent étaient associées à un cancer de la prostate agressif (OR = 1,76, IC à 95 % 1,13 à 2,75 ; OR = 1,87, 95 % IC 1,13 à 3,11 2,63, IC à 95 % 1,23 à 5,63, respectivement) encore plus prononcée en combinaison avec une durée de quart  $> 10$  heures ou  $\geq 6$  nuits consécutives [OR = 4,64 (1,78 à 12,13) ; OR=2,43 (1,32 à 4,47), respectivement] (315).

Les résultats de l'étude modes de vie et le risque de (CaP) (CAPLIFE), pointent également vers une interaction possible entre le chronotype du soir et le travail posté de nuit, augmentant le risque de (CaP), L'amplitude de l'association entre le travail de nuit et le (CaP) était plus élevée chez les sujets du soir avec un OR = 3,14 (IC à 95 % 0,91 à 10,76) que chez les chronotypes du matin avec un OR = 1,25 (IC à 95 % 0,78 à 2,00). Tandis que, L'agressivité du (CaP) ne semble pas modifier l'association entre travail de nuit et risque de (CaP) au moins dans cette série (316).

**Tableau XLIV : Tableau de comparaison selon le travail de nuit.**

	Cas N (%)	Âge moyen	Travail de nuit (%)	OR (IC à 95 %) (CaP) total	RR (IC à 95 %) agressif (GS) ≥ 8
MCC- Espagne	1095	66	362 (33,1)	1,37 (1,05-1.81) ‡	1,63 (1,08-2,45) ‡
Behrens T.	1757	66,8	601 (34,2)	3,2 (1,10-9,70) ^	–
Étude CAPLIFE.	465	67,7	97 (20,8)	1,47 (1,02-2,11)	1.29 (0.71–2.34)
Étude EPICAP.	818	–	286 (35)	2,49 (1,11-5,61) *	2,63 (1,23- 5,63)^
Notre étude	51	70,24	12 (23,5)	–	3,86 (0,74 -20,01)

^: Pour une durée ≥ 20 ans pour le (CaP). ‡ : Pour une exposition ≥ 28 ans au cours de la vie.

\* : Pour une durée ≥ 30 ans pour le travail permanent de nuit.

## 4) Facteurs de risque : marqueurs d'adiposités :

### 4-1. L'adiposité générale :

Des études de cohorte prospectives bien conçues ont été réalisées pour évaluer les effets de l'IMC sur l'incidence du (CaP), avec des résultats mitigées. Cependant, depuis la méta-analyse publiée en 2012, Bo Xie suggérait une association potentielle séparément selon les caractéristiques de la tumeur de (cancer localisé/non agressif et avancé/agressif). En conséquence, un IMC élevé semblait augmenter le risque de (CaP) avancé tout en réduisant le risque de maladie localisée. Ainsi, ces résultats soutiennent l'hypothèse d'un double effet de l'IMC sur la cancérogenèse du (CaP) (317). Depuis lors, davantage d'études de cohorte de haute qualité (318-320) ont été réalisées sur ce sujet séparément par grade tumoral. Cependant, les résultats sont encore controversés. Illustrant la complexité de l'étude du (CaP).

Dans l'analyse Genkinger regroupée de 15 cohortes prospectives, constate une association positive pour l'IMC au milieu de l'âge adulte principalement avec le risque de (CaP) avancé [HR=1,30 (0,95-1,78)] et de mortalité par (CaP) [HR=1,52 (1,12-2,07)] en comparant l'IMC 35,0kg/m<sup>2</sup> avec un IMC sain : 21-22,9 kg/m<sup>2</sup>. À l'opposé, des associations inverses avec les cancers totaux, localisés et de bas grade ont été constatées. L'IMC au début de l'âge adulte n'était pas associé aux formes avancées et mortelles. Par contre les changements d'IMC entre le début/milieu et fin de l'âge adulte, était corrélé a un risque de maladie avancée et mortelle (321).

Dans l'ensemble, des résultats similaires pour tous les sous types de (CaP) pour le même âge adulte, ont été publiées dans le rapport d'expert du Fonds mondial de recherche sur le cancer (WCRF) (322). Bien que 10 cohortes incluses dans l'analyse regroupée Genkinger aient également été incluses dans la méta-analyse (WCRF).

La cohorte Bassett (323): fait état d'une association positive entre l'IMC et le poids à l'âge de 40 à 69 ans (entrée dans l'étude) et le risque de survenue d'un (CaP) agressif et de décès par (CaP). Les hommes ayant un faible IMC à cet âge présentaient un risque réduit. Une prise de poids faible et modéré était associée à un risque accru de maladie non agressive et une prise de poids élevé augmentait le risque de maladie agressive et de décès par (CaP). Un risque réduit pour tout type de (CaP) agressif ou non, était associé à un IMC < 23 kg/m<sup>2</sup> à l'âge de de 40 à 69 ans, rapportés également dans une méta- analyses (55, 56).

**Tableau XLV:** Comparaison des résultats: selon l'IMC.

	Âge diagnostic	IMC médian	IMC < 25	IMC 25–29,9	IMC ≥ 30	(CaP) Agressif RR (IC 95%)	(CaP) avancé RR (IC 95%)	(CaP) Mortel RR (IC 95%)
Aurora. ~ (EPIC)	67,8 (41-95) (moyenne)	26,1	–	–	–	<b>1,43</b> <b>(1,07–1,92)</b>	1,11 (0,92-1,33)	<b>1,55</b> <b>(1,23-1,96)</b>
Margaret (NIH-AARP)	62,1 (moyenne)	27,3	3076 (30,8)	5054 (50,6)	1856 (18,6)	–	–	1,25 ^ (0,87 –1,80)
J.M. Genkinger	–	25,8	18881 (36,5)	25407 (49,1)	7446 (14,4)	1,15 (0,95-1,40)	1,30 (0,95-1,78)	<b>1,52</b> <b>(1,12-2,07)</b>
Discacciati A.~	(69-74)	25,4	1100 (47,6)	1013 (43,9)	196 (8,5)	–	–	1,12 (0,88-1,43)
Bassett <sup>a</sup> (MCCS)	68 (47-86) (médiane)	26,8	370 (27)	527 (55)	160 (17)	<b>1,06</b> <b>(1,00-1,13)</b>	–	<b>1,49</b> <b>(1,11-2,00)</b>
Notre étude	<b>70,24</b>	<b>25,8</b>	<b>19</b>	<b>26</b>	<b>6</b>	<b>OR : 4,09</b> <b>(1,18-14,15)</b>	–	<b>OR : 4,09</b> <b>(1,18-14,15)</b>

RR : combiné pour 5 kg/m<sup>2</sup> l'augmentation de l'IMC. <sup>a</sup> : agressives ; définies par un score de Gleason > 7 ou avec une mauvaise différenciation, un stade 4 ou un cas mortel. MCCS : étude de cohorte collaborative à Melbourne.

~ : agressive : (GS) : ≥ 8 et avancée : T 3 -T 4 et/ou N 1 -N 3 et/ou M 1. ^ : RR pour IMC 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>.

Dans la cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) : l'IMC est positivement associée au risque de tumeurs de haut grade et de décès par (CaP) et inversement liée aux tumeurs non agressives (CaP) et au (CaP) total, conformément aux rapports précédents. L'association de l'obésité avec la mort pourrait être pour un sous-type de tumeur spécifique comme les tumeurs avec la fusion du gène TMRSS2:ERG (62, 277).

Dans la cohorte Margaret : une augmentation significative de la mortalité par (CaP) a été observée à des niveaux d'IMC plus élevés [IMC 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> : RR, 1,25 (0,87 –1,80) ; IMC 30–34,9 kg/m<sup>2</sup> : RR, 1,46 (0,92 à 2,33) et IMC ≥35 kg/m<sup>2</sup> : RR, 2,12 (1,08 à 4,15) ; p = .02]. Le gain de poids chez l'adulte à partir de l'âge de 18 ans jusqu'à 50 ans (âge minimum d'inclusion dans l'étude) était également associé positivement au (CaP) mortel (P = 0,009), mais pas à la maladie incidente (324).

Le problème qui se pose dans ces études est le manque de précision quant à l'Age du début du risque et les valeurs estimées pour chaque catégorie d'IMC.

Dans notre étude l'Odds Ratio pour les niveaux IMC : < et ≥ 25 kg / m<sup>2</sup>, était significatif de : 4,09 (IC 95%: 1,18 – 14,15), pour les (CaP) avancés et agressifs de (GS) > à 7.

#### 4-2. L'adiposité centrale ou abdominale :

Bien que le tour de taille et l'IMC soient fortement corrélés, avec le vieillissement, la prise de poids est plus susceptible d'être associée à une augmentation du tour de taille, qui semble plus persistant et résistent aux variations du poids chez les hommes. Le tour de taille a été proposé comme un meilleur marqueur de l'adiposité chez les hommes (325). Malgré son association dans toutes les études à l'IMC.

Dans La cohorte EPIC : Les résultats pour le tour de taille étaient généralement similaires à ceux pour l'IMC, mais les associations étaient légèrement plus fortes pour le cancer de haut grade (HR = 1,43, 1,07–1,92) et le (CaP) mortel (HR = 1,55, 1,23–1,96) comparés à l'IMC.

**Tableau XLVI:** Comparaison des résultats: Tour de taille abdominal.

	Tour de taille médian	Tour de taille : < 95 cm	Tour de taille : 95 < 100	Tour de taille : ≥100 cm	Agressif RR (IC 95%)	Avancé RR (IC 95%)	Mortel RR (IC 95%)	Total RR (IC 95%)
Aurora. (EPIC) 2017	94,2	–	–	–	1,43 (1,07-1,92)	1,11 (0,92-1,33)	1,55 (1,23-1,96)	–
J.M. Genkinger 2019	95,8	10322 (55,5)	4820 (26)	3466 (18,5)	1,16 (1,03-1,31)	1,02 (0,97-1,07)	1,39 (1,14-1,71)	–
Lauren M. Hurwitz 2020	–	354 (63)	204 (37)		1,76 (1,24-2,51)	–	–	1,76 (1,24-2,51)
Notre étude	93,5	28 (54,9)	23 (45,1)		5,1 (1,52-17,1)	5,1 (1,52-17,1)	–	–

Pour Genkinger : des associations positives, similaires aux résultats d'IMC pour le tour de taille (principalement au milieu et à la fin de l'âge adulte) et le risque de (CaP) de haut grade et mortel. En revanche, les associations sont inverses avec les cancers totaux, localisés et de bas grade. À noter que cette cohorte est la seule à évaluer le périmètre abdominal seul, dissocié de l'IMC et regroupant la plupart des études qui ont associé l'obésité abdominale et l'IMC.

Par contre, dans une étude portée sur une population subsaharienne, Lauren M. Hurwitz constate, qu'un IMC et/ou un Tour de taille : > 94 cm (OR 1,76, IC à 95 % 1,24-2,51) étaient associés au (CaP) total. Les associations n'étaient pas modifiées par le statut tabagique et étaient évidents pour la maladie de bas et haut grade (326). Cela pourrait potentiellement être attribué aux faibles taux de dépistage dans cette population ouest-africaine. Mais Il est également possible que les tumeurs de bas grade des populations d'ascendance africaine soient intrinsèquement plus agressives, quel que soit le dépistage du (CaP), comme l'ont suggéré les disparités raciales dans les résultats du (CaP) de bas grade observé aux États-Unis (327).

La médiane du tour de taille dans notre étude était de : 93,5 cm, inférieurs comparée aux résultats de la littérature. Cela ne peut être expliqué uniquement par un manque de précision, mais par des différences liées aux niveaux socioéconomiques et culturels du mode alimentaire entre des ethnies de géographie différentes, vu que même le seuil du risque du tour de taille diffère selon la race. En absence des données ministérielles de surveillance sanitaire, de l'évolution de ce facteur incriminé dans de nombreuses maladies.

### **Titre.3. Analyse de la survie :**

#### **1) Survie sans progression :**

Une méta-analyse anglaise de Vale C. publiée en 2015, sur le bénéfice de l'adjonction du docétaxel à l'HT dans le (CaPm), selon les données des 3 grands essais : CHAARTED, STAMPEDE et GETUG-15, confirme le bénéfice en faveur du (DTX) + (TDA) sur la survie sans rechute par rapport à la (TDA) seule [HR = 0,64 : (0,58-0,70) ; p < 0,0 001], soit un bénéfice de 16% à 4 ans (IC 95 : 12-19). Cette amélioration est plus significative dans l'essai GETUG-15 avec une diminution de 25 à 28 % du risque de progression clinique ou biologique. En outre, l'association (AAP + TDA) a également, prouvé une réduction significative du risque de progression radiologique de 53% dans L'essai LATITUDE (166, 328-331).

L'analyse des caractéristiques influençant la (SSP) des sujets d'un (CaPm) de novo. Suggère, dans la série Antoine Finianos : que les patients présentant un (CaPm) de novo, peuvent avoir les pires des pronostics qu'un primaire progressif, avec une durée plus courte de sa (SSP) : [12,4 mois vs 53,7 mois (p= .000058)] et (SG) : [75,23 mois vs 140,56 mois (p= .027)] respectivement après (TDA) (231). Aussi les séries : Masaki Shiota et Kawahara T. ont montré une (SSP) plus courte dans les groupes pronostiques « élevés » tel que

définie par les critères CHAARTED et LATITUDE avec un risque de progression environ 2,5 fois plus élevé au (CPRC) (196, 332).

Dans l'analyse de Nicholas David James : les Facteurs pronostiques indépendants d'un temps plus court pour la progression et le décès après castration et la (SG), comprenaient un âge plus jeune, la distribution des métastases (présence de métastases osseuses avec ou sans métastases des tissus mous), un score de (GS)  $\geq 8$  et un statut de performance de l'OMS  $\geq 1$ . La survie médiane après l'événement d'échec thérapeutique (FFS) était de 22 mois. Par contre un stade (T) avancé de la tumeur primaire et un niveau de PSA plus élevé avant de commencer la (TDA) étaient tous les deux associés à des résultats plus faibles et moins marqués sur la (SSP), mais pas de (SG). (248).

Par contre, dans L'étude Rossignol T. menée dans la population caribéenne atteinte en fonction des traitements disponibles validés en première ligne ; ne retrouve aucune différence significative en termes de (SSP) entre les différentes options thérapeutiques, cela quel que soit : l'âge, le taux de PSA initiaux, le volume tumoral ou le groupe à risque (333). Cela peut s'expliquer par les différences raciales chez les populations d'ascendance africaine et l'agressivité accrue des (CaPm) d'origine noire par rapport aux races blanches.

**Tableau XLVII : Comparaison des résultats de la survie sans progression (mois).**

	N	Âge médian	(GS) $\geq 8$ %	Métastases viscérales n (%)	SSP. Médiane		
					TDA seule	TDA + DTX	TDA + AAP
Finianos A. 2018	38	66	–	04 (10,5)	12.4	–	–
Strock J. 2013	185	62	–	08 (4)	<b>14</b>	–	–
James N. D. 2015	917	66	64	106 (12)	11	–	–
Rossignol T. 2021	133	71	–	–	21,5	15	20
LATITUDE. 2019	1199	67	97	(19)	14, 8	–	<b>33</b>
STAMPEDE* 2017	1002	67	74	(11)	24	–	41
GETUG-15. 2015	385	63	55	(15)	12, 9	22,9	–
CHAARTED. 2018	790	64	61	(14)	11,7	<b>19,4</b>	–
<b>Notre étude</b>	<b>51</b>	<b>71</b>	<b>100</b>	<b>08 (15,7)</b>	<b>14</b>	<b>18</b>	<b>28</b>

\* : (Bras A versus bras : G), patients M1 uniquement avec M1 de novo (95%) ou rechuté après thérapie locale (5 %).  
Différentes définitions de la (SSP) entre les essais, mais qui restent comparables.

## 2) Survie globale :

L'essai LATITUDE a démontré que L'ajout De l' (AAP) à la (TDA) a augmenté de manière significative la (SG). Pareille, une méta-analyse des essais : CHAARTED et STAMPEDE, confirme également, le bénéfice en survie globale de l'hormono-chimiothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule [HR = 0,77 ; (0,68-0,87) p < 0,0 001], soit un taux de (SG) à 3 ans de 66% dans le bras traité par l'association versus 49% sous (TDA) seule, avec une réduction significative du risque de décès de 38 % (162). En revanche l'essai GETUG-15 n'a pas démontré de différence significative sur la (SG) [ $\Delta$  (SG) + 4,7 mois] (166, 328, 329). Mais, d'autres études consolident le bénéfice de la chimiothérapie sur la (SG). À la fois, chez les patients présentant des métastases osseuses uniquement [RR : 0,850 ;(0,781-0,924) ; p < 0,001], des métastases osseuses et pulmonaires [RR : 0,737 ; (0,552-0,984) p = 0,039] et des métastases osseuses et hépatiques [RR : 0,651 (0,491-0,864) ; p = 0,003], dans l'étude Zhao F. (273).

L'analyse des caractéristiques influençant la (SG). Suggère dans la cohorte Feng Zhao : composée de (CaPm) de novo avec métastases osseuses et un (GS)  $\geq$  à 8 à (83,08 %), Qu'un âge plus avancé (âge > 70 ans), le statut de célibataire, un PSA > 50 ng/ml, comme des facteurs pronostiques associés à une survie globale pire (tous p < 0,01) (273).

Aussi, l'étude Jiafeng Shou. Définie en plus : la race, la différenciation du grade, le statut ganglionnaire, et le site métastatique comme des facteurs de risque indépendants affectant la (SG) (P < 0,05). Les métastases hépatiques avaient les pires résultats de survie parmi les métastases uniques (augmentait de trois fois à 17 fois la mortalité globale). D'autre part, des métastases osseuses plus l'une des métastases pulmonaire, hépatique ou cérébrale avait une meilleure (SG) que les autres formes à deux sites. Les statuts ganglionnaires négatifs avaient un effet positif sur la (SG) chez les patients avec des métastases viscérales (12, 271, 276). Donc il est tout à fait évident que la charge tumorale définie par les critères CHAARTED et LATITUDE est un facteur pronostique disproportionnel sur la (SG) (196, 219, 332).

Par contre, d'après la mythanalyse de Rydzewska Larysa H.M. évaluant les effets de l'ajout de l'(AAP) à (TDA) dans les (CPSCm). Il n'y avait aucune variation de l'effet du traitement sur la (SG) selon le (GS), le statut de performance ou le statut ganglionnaire, mais la taille du bénéfice peut varier selon l'âge [<70,  $\geq$ 70 : RR d'interaction = 1,54 (1,14–2,08) p = 0,005] (331).

Dans notre étude, des différences significatives de la (SG) dans la catégorie (HVD) : [ $\Delta$  (SG) – 10 à 12 mois] avec l'hormonochimiothérapie ou la TDA seule comparée aux analyses de la littérature, qui peuvent s'expliquer essentiellement, par l'Âge avancé : 71 ans de notre série, l'espérance de vie de notre population algérienne masculine plus basse comparée à celle des occidentaux, le (GS)  $\geq$  8 exclusif de notre série. Ainsi que, qu'un taux augmenté de mortalité non spécifique qui n'était pas dû au (CaP) de notre population d'étude qui avait subi la pandémie COVID19.

**Tableau XLVIII** : Comparaison selon les résultats de la survie globale selon le traitement reçue (mois).

	N	Âge médian	(GS) $\geq$ 8 %	Métastases viscérales n (%)	SG. médiane		
					TDA seule (HVD/LVD)	TDA + DTX (HVD/LVD)	TDA + AAP
Finianos A.	38	66	–	04 (10,5)	75	–	–
Nicholas D. J.	917	66	64	237 (26)	42	–	–
LATITUDE	1199	<b>67</b>	<b>97</b>	(19)	<b>36,5</b>	–	53,3
STAMPEDE *	1776	65	72	(4)	46	60	–
GETUG-15	385	63	55	(15)	54,2 (35,1/83,4)	58,9 (39,8/NA)	–
CHAARTED	790	64	61	(14)	47,2 (34,4/NA)	57,6 (51,2/63,5)	–
<b>Notre étude</b>	<b>51</b>	<b>71</b>	<b>100</b>	<b>08 (15,7)</b>	<b>(22/-)</b>	<b>(29/NA)</b>	<b>NA.</b>

\*(Bras A versus bras : C). NA : non atteinte.

## **VI - Limites et avantages de l'étude :**

### **1) Notre étude comprend certaines limites :**

- La principale faiblesse de cette étude est l'absence de groupe témoin dans le protocole (bas grade  $\leq 7$  et primitif progressif).
- Dans notre série, le nombre est peu important (51 patients) par rapport aux études dans la littérature menées à l'échelle de plusieurs pays, voire d'un continent. D'autres séries utilisées diverses définitions, qui variaient d'une étude à l'autre, que ce soit pour le stade métastatique en incluant les tumeurs avancées T3 et 4 M0, ou le haut grade en incluant (GS) : 7, pour agrandir les tranches.
- Souvent l'analyse en sous-groupe amène à traiter avec des effectifs très réduits, qui restent un problème affectant grandement la valeur des tests statistiques et ne permettent guère l'utilisation des techniques d'analyse multi variée quand ce n'est pas la validité même des analyses univariées qui seraient remises en causes. Cela pourrait induire un biais de sélection, mais dans notre série la répartition des variables de confusion définies par le mode de vie, les habitudes toxiques dans les catégories d'IMC et la rareté de perte de poids dans les tumeurs métastatiques qui est une caractéristique clinique du cancer de prostate, dont l'obésité était le facteur de risque principal de l'étude, pourrait réduire la confusion.
- Il faut également noter que la totalité des expositions aux facteurs de risque était auto déclarative par le patient, mais ces expositions occupant l'essentiel de la vie des patients ne peut être, pour la plupart affectées par l'oubli et sont en plus contrôlées par des mesures bien définies.

### **2) Par contre, les principaux points forts de notre étude résidents:**

- Dans sa conception prospective, multicentrique et représentative de la population algérienne à l'échelle nationale.
- Son caractère exclusif au sens propre de définition : des cancers de prostates métastatiques de novo, de (GS)  $\geq 8$ .
- L'Uniformité de la race (nord-africaine) qui avait contribué à réduire la confusion et renforcer les résultats.

## **VII - Conclusion :**

Au terme de notre étude, nos résultats avaient permis de :

### **1) confirmer l'importance de certains facteurs de risques non encore reconnus, plus spécificités des stades métastatiques de haut grade :**

- la surreprésentation des sujets les plus âgées ( $\geq 70$  ans) estimées à 57 % de la population étudiée.
- L'influence importante des facteurs de risques environnementaux intriqués, essentiellement liés au mode de vie, à savoir : les groupes professionnels à risque représentés à 39 %, le travail de nuit estimé à 23 %, L'obésité générale à l'âge adulte ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) et l'obésité abdominale ( $> 94 \text{ cm}$ ) à des fréquences de : 63 % et 45 %, respectivement. Tous Plus représentatives que le risque héréditaire classique et les antécédents familiaux de cancer de prostate au premier degré à seulement 16% des cas.

### **2) Confirmer certaines caractéristiques cliniques, biologiques du sous-groupe, ainsi que des facteurs influençant qui leur sont associés :**

- la prédominance des manifestations cliniques, qui constituaient les motifs les plus fréquents de consultation, par rapport aux formes indolentes découvertes par élévation du taux de PSA uniquement. Dans les sociétés où le dépistage systématiques par ce teste est absent dans la population générale, l'opposé des populations d'études occidentales.
- Le caractère peu fréquent du statut de performance :  $> 0$  et la présence de douleurs liées au cancer ne dépassant guère les 30 % des effectifs respectivement, conformément aux études dans la littérature. Influencés par la charge métastatique et essentiellement par la présence des métastases viscérales pour le (PS).
- Éterniser la prédominance des stades tumoraux avancés T3 et T4, majoritaires à plus de 80 %, des infiltrations ganglionnaires régionales : N1 à plus de 50 %, l'atteinte osseuse seule M1b : à 78 % et pulmonaire M1c : à environs 10 %, comme le site métastatique viscérale le plus courant de nos effectifs, à la présentation initiale de la maladie, conformément à certaines études dans la littérature.
- La valeur du PSA préthérapeutique, dont les médianes avoisinent au moins 100ng/ml même dans la littérature, qui semblait refléter la charge métastatique.

**3) vérifier la valeur des facteurs pronostiques spécifiques du sous-groupe avec certaines caractéristiques influençant leurs résultats :**

- En consolidant la présence du groupe de grade 5 ou du score : 5 de Gleason primaire ou secondaire comme des facteurs histologiques indépendants d'une survie médiocre.
- En appuyant certaines caractéristiques cliniques ayant un pronostique indépendant d'une survie moindre comme : l'âge  $\geq$  à 70 ans, le PS > 0, et la présence de douleurs osseuses spécifique des stades métastatiques,
- Notre étude a également constaté des résultats faibles des seuils pronostiques connus du taux du PSA initial ( $\leq$  et > 65 ng/ml) / (< et  $\geq$  à 100 ng/ml), à effet contradictoire même dans la littérature.
- Les aspects cliniques et histologiques liées à la charge métastatique selon les groupes pronostiques définis par CHARTEED.
- L'influence incontestable des groupes pronostiques de CHARTEED et LATITUDE sur la (SSP) et la (SG).
- Les différences significatives des (SSP) et (SG), stratifiées selon les thérapies systémiques administrées en première ligne. En faveur toujours de la suppression androgénique + abiratérone comparée à la suppression androgénique + Docétaxel et suppression androgénique seule. Du principalement aux disparités énormes des distributions des charges métastatiques entre nos 03 groupes thérapeutiques.
- La médiane de survie globale de notre série, stratifiée selon les thérapies systémiques administrées en première ligne en considérant que les charges métastatiques élevées tel que défini par CHARTEED, entre nos 03 groupes thérapeutiques, qui était significativement amoindrie comparées aux résultats de la littérature. justifiée essentiellement, par des taux augmentés de mortalité non spécifique qui n'était pas dû aux (CaP) de notre population d'étude qui avait subi la pandémie COVID19.

Pour conclure en général, les efforts pour réduire la mortalité spécifique globale du (CaP), dépendra d'abord de la motivation à la recherche de facteurs de risques et posé le problème du diagnostic précoce et du dépistage de ce sous-type à un stade curable. Puis en grande partie des améliorations de prises en charge et des traitements liés aux maladies à haut risque et métastatiques.

## **VIII - Perspectives:**

Au terme de ce travail, plusieurs perspectives sont à entrevoir :

### **1) Répondre à la nécessité d'adapter la prise en charge des patients :**

- Remettre en question le paradigme largement répandu selon lequel les personnes âgées de  $\geq 70$  ans, pouvant avoir une espérance de vie limitée ou d'autres comorbidités ne devraient pas se voir proposer un dépistage du (CaP). Selon nos résultats : 35 % des décès de cancer de prostate étaient âgés de plus de 70 ans au diagnostic (l'espérance de vie médiane à cet âge est de 10 ans en aux États-Unis) et près de 80 % avaient au moins 1 comorbidité. Ainsi, si le dépistage n'est proposé qu'aux hommes avec une longue espérance de vie et ceux sans autre problème de santé, on peut s'attendre à ce qu'un impact limité sur la mortalité puisse en résulter.
- Accentuer les essais, pour améliorer et généraliser l'utilisation de nombreux biomarqueurs sanguins (index PHI, 4Kscore), urinaires (PCA3, MiPS) ou tissulaires (Oncotype DX, Prolaris) au-delà du PSA, déjà développés, ayant un pouvoir discriminant et prédictif indépendant en termes des cancers agressifs, survenue de métastases et de la mortalité spécifique du cancer de la prostate (MSCP). afin de répondre à la nécessité d'adapter la prise en charge des patients.

### **2) Par la définition d'une stratégie de lutte contre les facteurs de risques ;**

- Élaborer un questionnaire standardisé, permet de identifier des facteurs de risque de cancer prostate autre que les facteurs déjà reconnus, que sont l'Âge, la race et l'hérédité.
- Agir selon les axes stratégiques de plan national 2015-2019 : pour la réduction des inégalités des risques génétiques ou comportementaux (programme de prévention et de dépistage oncogénétique).
- L'exposition professionnelle :

Le dépistage stratifié en fonction du risque peut se révéler prometteur pour l'identification des hommes les plus susceptibles de développer un cancer de la prostate mortel, avec comme impact une réduction d'incidence.

- Lutter contre le comportement sédentaire par :

Une stratégie encourageant l'activité physique en milieu professionnel. Lutter contre l'obésité qui est un problème de santé publique, aurait comme impact non seulement la réduction des formes agressives et la morbidité liée au (CaP). Mais aurait un effet majeur sur d'autres pathologies chroniques : cardiovasculaires et diabète.

Instaurer des campagnes d'information sur l'importance de l'activité physique et l'hygiène de vie à l'intention du grand public (radio, télévision, affichage...), qui va contribuer à réduire la mortalité des tumeurs agressive et/ou métastatique dans une population donnée.

Ces méthodes peuvent généralement être plus réalisables que la prévention de son apparition.

- Le travail posté ou de nuit par :

Légifération de lois du code de travail, restreignant le travail de nuit tout en favorisant le chronotype matinal. Au demeurant, de reconnaître le risque sanitaire.

Intensifier les études qui sont jusqu'à présent limitées, pour améliorer les résultats existants et pour identifier les schémas de travail de nuit et les caractéristiques individuelles qui peuvent avoir un fort impact sur le rythme circadien interne et donc sur le risque de cancer.

Enfin, la nécessité de mettre en place des études complémentaires faisant appel à des questionnaires professionnels spécifiques pour évaluer les expositions, des évaluations individuelles de l'exposition par des hygiénistes industriels, à l'utilisation de biomarqueurs d'exposition ou mieux encore, une combinaison de ces méthodes.

En Algérie, la Loi n°90-11 du 21 avril 1990 modifiée relative aux relations de Travail : dans son titre III sur les relations individuelles de travail, Chapitre III : durée du travail, section 2 et 3 : travail de nuit et posté, des articles : 27 –28 – 29 – 30.

Définit d'une manière sommaire le travail de nuit comme, tout travail exécuté entre 21 heures et 5 heures, sans déterminer la fréquence ni la durée de ce travail. Interdis à l'employeur de recourir au personnel féminin sauf dérogation spéciale, et les travailleurs de l'un ou de l'autre sexe, âgés de moins de 19 ans révolus pour des travaux de nuit, sans au moins le restreindre aux travailleurs de sexe masculin adulte. En cédant, les règles et les conditions de ce travail particulier, ainsi que les droits y afférents à être déterminés par les conventions ou accords collectifs. (334).

### **3) L'optimisation des parcours de soins des patients :**

Les délais doivent être optimisés afin de ne pas retarder le début du traitement, ce qui pourrait aggraver la progression du cancer, le statut OMS du patient et son état psychologique du fait de l'attente entre les différentes étapes de la prise en charge.

La généralisation de la pratique pluridisciplinaire garante de la qualité des soins et de la qualité de la décision médicale.

L'Installation des laboratoires de référence d'analyses moléculaires régionales pour identifier les mécanismes de carcinogenèse et les particularités biologiques, moléculaires et génétiques du cancer de prostate « cartographie biologique », afin de permettre de réelles stratégies thérapeutiques individualisées.

### **4) Initier des études prospectives qui permettent la validation de marqueurs de pronostic.**

En effet, les marqueurs cliniques existants (stade, PSA et score de Gleason) ne sont pas suffisamment prédictifs pour permettre la discrimination entre une tumeur indolente ou agressive. L'objectif ultime devrait être la détection suffisamment précoce des maladies d'origine biologique permettant un traitement curatif.

## **IX - Bibliographie :**

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*. 2019;144(8):1941-53.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
3. Chowdhury S, Robinson D, Cahill D, Rodriguez-Vida A, Holmberg L, Møller H. Causes of death in men with prostate cancer: an analysis of 50 000 men from the Thames Cancer Registry. *BJU international*. 2013;112(2):182-9.
4. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, Cronin KA, Petkov VI, Hussey SK, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer*. 2018;124(13):2801-14.
5. Roy S, Morgan SC. Who Dies From Prostate Cancer? An Analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results Database. *Clinical Oncology*. 2019;31(9):630-6.
6. Helgstrand JT, Røder MA, Klemann N, Toft BG, Brasso K, Vainer B, et al. Diagnostic characteristics of lethal prostate cancer. *European journal of cancer*. 2017;84:18-26.
7. Patrikidou A, Loriot Y, Eymard JC, Albiges L, Massard C, Ileana E, et al. Who dies from prostate cancer? Prostate cancer and prostatic diseases. 2014;17(4):348-52.
8. 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. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(2):125-32.
9. Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler TV, Yeh N, Raben D, Flaig TW, et al. The prognostic significance of Gleason scores in metastatic prostate cancer. *Urologic oncology*. 2014;32(5):707-13.
10. Bandini M, Mazzone E, Preisser F, Nazzani S, Zaffuto E, Marchioni M, et al. Increase in the Annual Rate of Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: A Contemporary Analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results Database. *European urology oncology*. 2018;1(4):314-20.
11. Cetin K, Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Markus R, Carducci MA. Recent time trends in the epidemiology of stage IV prostate cancer in the United States: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Urology*. 2010;75(6):1396-404.
12. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *European urology*. 2015;68(2):325-34.
13. Epstein JI, Carmichael MJ, Partin AW, Walsh PC. Small high grade adenocarcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable disease: pathogenetic and clinical implications. *The Journal of urology*. 1994;151(6):1587-92.
14. Tsaor I, Thomas C. Aggressive variant and treatment-related neuroendocrine prostate cancer: two different terms for the same disease? *memo - Magazine of European Medical Oncology*. 2018;11(4):297-300.
15. Cussenot O, Cancel-Tassin G. Le point sur la prédisposition génétique pour le cancer de la prostate. *Bulletin du cancer*. 2015;102(1):53-6.
16. Miyahira AK, Lang JM, Den RB, Garraway IP, Lotan TL, Ross AE, et al. Multidisciplinary intervention of early, lethal metastatic prostate cancer: Report from the 2015 Coffey-Holden Prostate Cancer Academy Meeting. *The Prostate*. 2016;76(2):125-39.
17. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2019.11.011> Colls P, Buxeraud J. La prostate, rôles et dysfonctionnements. *Actualités Pharmaceutiques*. 2020;59(592):18-9.

18. Timms BG. Prostate development: a historical perspective. *Differentiation*. 2008;76(6):565-77.
19. McNeal JEJAjocp. Regional morphology and pathology of the prostate. 1968;49(3):347-57.
20. Seisen T, Rouprêt M, Faix A, Droupy SJPeu. La prostate: une glande au carrefour uro-génital. 2012;22:S2-S6.
21. prostate cancer: Globocan 2020. world health organization; 2018.
22. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-E86.
23. Neupane S, Bray F, Auvinen A. National economic and development indicators and international variation in prostate cancer incidence and mortality: an ecological analysis. *World journal of urology*. 2017;35(6):851-8.
24. Hu JC, Nguyen P, Mao J, Halpern J, Shoag J, Wright JD, et al. Increase in Prostate Cancer Distant Metastases at Diagnosis in the United States. *JAMA Oncology*. 2017;3(5):705-7.
25. S. G. L'épidémiologie du cancer de la prostate. 2021.
26. Darves-Bornoz A, Park J, Katz A. prostate cancer epidemiology.
27. Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O. [Prostate cancer. Epidemiology. Risk factors. Pathology]. *Ann Urol (Paris)*. 2004;38(5):187-206.
28. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019;10(2):63-89.
29. Manvar AM, Pruthi RS, Wallen EM, Nielsen ME. Epidemiology of Prostate Cancer. In: Tewari A, editor. *Prostate Cancer: A Comprehensive Perspective*. London: Springer London; 2013. p. 285-99.
30. Puyo S. Recherche d'alternatives thérapeutiques aux taxanes dans les cancers de la prostate de hauts grades : identification d'une signature prédictive de la réponse à l'oxaliplatine 2011.
31. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR, CaPSure. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 2):S21-5; discussion S6-7.
32. Comité CJScdc. Statistiques canadiennes sur le cancer 2018. 2019.
33. Wang J, Abudurexiti M, Shao N, Wei Y, Zhu Y, Ye DW. The U Shape of Prostate-specific Antigen and Prostate Cancer-specific Mortality in High-grade Metastatic Prostate Adenocarcinoma. *Eur Urol Focus*. 2020;6(1):53-62.
34. Dalela D, Sun M, Diaz M, Karabon P, Seisen T, Trinh Q-D, et al. Contemporary Trends in the Incidence of Metastatic Prostate Cancer Among US Men: Results from Nationwide Analyses. *European Urology Focus*. 2019;5(1):77-80.
35. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(1):7-33.
36. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, et al. Prostate Cancer Incidence and PSA Testing Patterns in Relation to USPSTF Screening Recommendations. *JAMA*. 2015;314(19):2054-61.
37. Cao Y, Zhang W, Li Y, Fu J, Li H, Li X, et al. Rates and trends in stage-specific prostate cancer incidence by age and race/ethnicity, 2000–2017. 2021;81(14):1071-7.
38. Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. [French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Prostate cancer]. *Prog Urol*. 2018;28 Suppl 1:R81-r132.
39. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012;366(11):981-90.

40. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *American journal of men's health*. 2018;12(6):1807-23.
41. Delporte G, Villers A, Penel N. Dépistage du cancer de la prostate : éléments de la controverse. *Bulletin du cancer*. 2018;105(12):1111-8.
42. Lee DJ, Mallin K, Graves AJ, Chang SS, Penson DF, Resnick MJ, et al. Recent Changes in Prostate Cancer Screening Practices and Epidemiology. *The Journal of urology*. 2017;198(6):1230-40.
43. Routh JC, Leibovich BC. Adenocarcinoma of the Prostate: Epidemiological Trends, Screening, Diagnosis, and Surgical Management of Localized Disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 2005;80(7):899-907.
44. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse S, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2009 (vintage 2009 populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2012.
45. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. 2010;28(21):3457-62.
46. Cussenot O, Cancel-Tassin G. [Genetic susceptibility to prostate cancer]. *Medecine sciences : M/S*. 2004;20(5):562-8.
47. Helfand BT, Catalona WJ. The Epidemiology and Clinical Implications of Genetic Variation in Prostate Cancer. *Urologic Clinics of North America*. 2014;41(2):277-97.
48. Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Ólafsdóttir EJ, Ólafsdóttir GH, et al. Prostate Cancer Progression and Survival in BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(12):929-35.
49. Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, Armel S, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *British Journal of Cancer*. 2008;99(2):371-4.
50. Thorne H, Willems AJ, Niedermayr E, Hoh IMY, Li J, Clouston D, et al. Decreased Prostate Cancer-Specific Survival of Men with <em>BRCA2</em> Mutations from Multiple Breast Cancer Families. *Cancer Prevention Research*. 2011;4(7):1002.
51. James LM, Emmanuel SA, Andrew JA, Anthony VDA, Brian JD, Tanya D, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5):479-505.
52. Raymond VM, Mukherjee B, Wang F, Huang SC, Stoffel EM, Kastrinos F, et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(14):1713-8.
53. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003;97(8):1894-903.
54. <https://doi.org/10.1007/s10552-006-0049-z>Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *International journal of cancer*. 2001;91(3):421-30.
55. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer causes & control : CCC*. 2006;17(8):989-1003.
56. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
57. Vidal AC, Freedland SJ. Obesity and Prostate Cancer: A Focused Update on Active Surveillance, Race, and Molecular Subtyping. *European urology*. 2017;72(1):78-83.
58. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and Prostate Cancer: Weighing the Evidence. *European urology*. 2013;63(5):800-9.

59. Keto CJ, Aronson WJ, Terris MK, Presti JC, Kane CJ, Amling CL, et al. Obesity is associated with castration-resistant disease and metastasis in men treated with androgen deprivation therapy after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *BJU international*. 2012;110(4):492-8.
60. Smith MR. Obesity and sex steroids during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(1):241-5.
61. Derweesh IH, Diblasio CJ, Kincade MC, Malcolm JB, Lamar KD, Patterson AL, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus and worsening glycaemic variables for established diabetes in men undergoing androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU international*. 2007;100(5):1060-5.
62. Pettersson A, Lis RT, Meisner A, Flavin R, Stack EC, Fiorentino M, et al. Modification of the association between obesity and lethal prostate cancer by TMPRSS2:ERG. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(24):1881-90.
63. Rubin MA, Maher CA, Chinnaiyan AM. Common gene rearrangements in prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(27):3659-68.
64. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev*. 2018;32(17-18):1105-40.
65. Gacci M, Russo GI, De Nunzio C, Sebastianelli A, Salvi M, Vignozzi L, et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2017;20(2):146-55.
66. Xiang Y-z, Xiong H, Cui Z-l, Jiang S-b, Xia Q-h, Zhao Y, et al. The association between metabolic syndrome and the risk of prostate cancer, high-grade prostate cancer, advanced prostate cancer, prostate cancer-specific mortality and biochemical recurrence. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2013;32(1):9.
67. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36(2):132-9.
68. Lebdaï S, Mathieu R, Leger J, Haillet O, Vincendeau S, Rioux-Leclercq N, et al. Metabolic syndrome and low high-density lipoprotein cholesterol are associated with adverse pathological features in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2018;36(2):80.e17-80.e24.
69. Au Yeung SL, Schooling CM. Impact of glycemic traits, type 2 diabetes and metformin use on breast and prostate cancer risk: a Mendelian randomization study. *BMJ open diabetes research & care*. 2019;7(1):e000872.
70. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer causes & control : CCC*. 2016;27(9):1049-58.
71. Rota M, Scotti L, Turati F, Tramacere I, Islami F, Bellocco R, et al. Alcohol consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2012;21(4):350-9.
72. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A Systematic Review and Meta-analysis of Tobacco Use and Prostate Cancer Mortality and Incidence in Prospective Cohort Studies. *European urology*. 2014;66(6):1054-64.
73. Gurel B, Lucia MS, Thompson IM, Jr., Goodman PJ, Tangen CM, Kristal AR, et al. Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014;23(5):847-56.

74. Lian WQ, Luo F, Song XL, Lu YJ, Zhao SC. Gonorrhoea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:1902-10.
75. Sutcliffe S. Sexually transmitted infections and risk of prostate cancer: review of historical and emerging hypotheses. *Future oncology (London, England)*. 2010;6(8):1289-311.
76. Bylsma LC, Alexander DD. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutrition journal*. 2015;14:125.
77. Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2014;202:39-46.
78. N. Mottet (Chair) RCNvdB, E. Briers (Patient Representative) LB, P. Cornford (Vice-chair) MDS, S. Gillessen, A. Govorov,, J. Grummet AMH, T.B. Lam, M.D. Mason, H.G. van der, Poel THvdK, O. Rouvière, T. Wiegel. *EAU-ESUR-ESTRO-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-large-text-V2*. European Association of Urology 2018. 2018.
79. Wilson KM, Shui IM, Mucci LA, Giovannucci E. Calcium and phosphorus intake and prostate cancer risk: a 24-y follow-up study. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;101(1):173-83.
80. Nyame YA, Murphy AB, Bowen DK, Jordan G, Batai K, Dixon M, et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1345-9.
81. Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014;23(8):1494-504.
82. Ju-Kun S, Yuan DB, Rao HF, Chen TF, Luan BS, Xu XM, et al. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(6):e2708.
83. 2017. Cidrslc. Liste des classifications par siège de cancer avec des preuves suffisantes ou limitées chez l'homme, . 2017;volumes 1-117.
84. Rao D, Yu H, Bai Y, Zheng X, Xie L. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2015;8:2817-26.
85. Nadalin V, Kreiger N, Parent ME, Salmoni A, Sass-Kortsak A, Siemiatycki J, et al. Prostate cancer and occupational whole-body vibration exposure. *The Annals of occupational hygiene*. 2012;56(8):968-74.
86. Sass-Kortsak AM, Purdham JT, Kreiger N, Darlington G, Lightfoot NE. Occupational risk factors for prostate cancer. *American journal of industrial medicine*. 2007;50(8):568-76.
87. Alavanja MCR, Ross MK, Bonner MR. Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2013;63(2):120-42.
88. Depczynski J, Lower T. A review of prostate cancer incidence and mortality studies of farmers and non-farmers, 2002-2013. *Cancer epidemiology*. 2014;38(6):654-62.
89. Aronson KJ, Siemiatycki J, Dewar R, Gérin M. Occupational risk factors for prostate cancer: results from a case-control study in Montréal, Québec, Canada. *American journal of epidemiology*. 1996;143(4):363-73.
90. Sauve JF, Lavoue J, Parent ME. Occupation, industry, and the risk of prostate cancer: a case-control study in Montreal, Canada. *Environmental health : a global access science source*. 2016;15(1):100.
91. Sritharan J, Demers PA, Harris SA, Cole DC, Peters CE, Villeneuve PJ. Occupation and risk of prostate cancer in Canadian men: A case-control study across eight Canadian provinces. *Cancer epidemiology*. 2017;48:96-103.

92. Sritharan J, MacLeod J, Harris S, Cole DC, Harris A, Tjepkema M, et al. Prostate cancer surveillance by occupation and industry: the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). *Cancer Medicine*. 2018;7(4):1468-78.
93. Ragin C, Davis-Reyes B, Tadesse H, Daniels D, Bunker CH, Jackson M, et al. Farming, reported pesticide use, and prostate cancer. *American journal of men's health*. 2013;7(2):102-9.
94. Sritharan J, MacLeod JS, McLeod CB, Peter A, Demers PAJpdlsepdmcac. Recherche quantitative originale Risque de cancer de la prostate par profession dans le Système de surveillance des maladies professionnelles de l'Ontario, Canada.8.
95. Arafa A, Eshak ES, Iso H, Muraki I, Tamakoshi A. Night Work, Rotating Shift Work, and the Risk of Cancer in Japanese Men and Women: The JACC Study. *Journal of epidemiology*. 2021;31(12):585-92.
96. Gapstur SM, Diver WR, Stevens VL, Carter BD, Teras LR, Jacobs EJ. Work schedule, sleep duration, insomnia, and risk of fatal prostate cancer. *American journal of preventive medicine*. 2014;46(3 Suppl 1):S26-33.
97. Parent M, El-Zein M, Rousseau MC, Pintos J, Siemiatycki J. Night work and the risk of cancer among men. *American journal of epidemiology*. 2012;176(9):751-9.
98. Arendt J. Shift work: coping with the biological clock. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2010;60(1):10-20.
99. Reiter RJ, Gultekin F, Manchester LC, Tan DX. Light pollution, melatonin suppression and cancer growth. *Journal of pineal research*. 2006;40(4):357-8.
100. Stevens RG, Davis S. The melatonin hypothesis: electric power and breast cancer. *Environmental health perspectives*. 1996;104 Suppl 1(Suppl 1):135-40.
101. Bonovas S FK, Sitaras NM. Utilisation de statines et risque de cancer de la prostate: une méta-analyse de 6 essais cliniques randomisés et 13 études observationnelles. 2008.
102. Chang SL, Harshman LC, Presti JC, Jr. Impact of common medications on serum total prostate-specific antigen levels: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(25):3951-7.
103. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, Breau RH, Batista JL, Olumi AF, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *European urology*. 2014;66(6):1012-20.
104. Liu Q, Tong D, Liu G, Gao J, Wang LA, Xu J, et al. Metformin Inhibits Prostate Cancer Progression by Targeting Tumor-Associated Inflammatory Infiltration. *Clin Cancer Res*. 2018;24(22):5622-34.
105. Mohanty SK, Lobo A, Cheng L. The 2022 revision of the World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs: advances and challenges. *Human Pathology*. 2022.
106. Christopher D.M. Fletcher M, FRCPath, Vice Chair AP, Hospital BaWs, Onco-Pathology Co, Institute D-FC, Pathology Po, et al. DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGY OF TUMORS. elsevier2013.
107. Humphrey PA. Histopathology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(10).
108. Rioux-Leclercq N, Comperat E, Kammerer-Jacquet SF, Camparo P, Fromont G. Actualités en pathologie tumorale rénale, prostatique, vésicale et testiculaire. *Progrès en Urologie*. 2016;26(8):477-83.
109. Molinié V, Service de pathologie ghPS-J, 185, rue Raymond-Losserand, 75014 Paris cedex, France Le score de Gleason en 2008. *elsvier*. 05/11/08.
110. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. 2020;44(8):e87-e99.

111. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European urology*. 2016;70(1):106-19.
112. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European urology*. 2016;69(3):428-35.
113. Cimadamore A, Scarpelli M, Raspollini MR, Doria A, Galosi AB, Massari F, et al. Prostate cancer pathology: What has changed in the last 5 years. *Urologia Journal*. 2019;87(1):3-10.
114. Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. 2018;28:R81-R132.
115. Molinié V, Hervé J-M, Lugagne P-M, Yonneau L, Ellard S, Leuret T, et al. Value of new prostate cancer markers: alpha methylacyl CoA racemase (P504S) and p63. 2005;15(4):611-5.
116. Cooperberg MR, Cowan JE, Lindquist KJ, Kobayashi Y, Simko JP, Bengtsson H, et al. Multiple Tissue Biomarkers Independently and Additively Predict Prostate Cancer Pathology Outcomes. *European urology*. 2021;79(1):141-9.
117. Nguyen HG, Welty C, Lindquist K, Ngo V, Gilbert E, Bengtsson H, et al. Validation of GEMCaP as a DNA Based Biomarker to Predict Prostate Cancer Recurrence after Radical Prostatectomy. 2018;199(3):719-25.
118. Gurel B. AR, Cheng L., De Marzo AM. *Pathologie moléculaire du cancer de la prostate*. Springer, New York, NY. 2013.
119. Hamid AA, Gray KP, Shaw G, MacConaill LE, Evan C, Bernard B, et al. Compound Genomic Alterations of TP53, PTEN, and RB1 Tumor Suppressors in Localized and Metastatic Prostate Cancer. *European urology*. 2019;76(1):89-97.
120. Maughan BL, Guedes LB, Boucher K, Rajoria G, Liu Z, Klimek S, et al. p53 status in the primary tumor predicts efficacy of subsequent abiraterone and enzalutamide in castration-resistant prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2018;21(2):260-8.
121. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365-74.
122. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *The Journal of urology*. 1999;161(3):835-9.
123. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *European urology*. 2008;54(3):581-8.
124. Fowler Jr JE, Bigler SA, Farabaugh PBJC. Prospective study of cancer detection in black and white men with normal digital rectal examination but prostate specific antigen equal or greater than 4.0 ng/mL. 2002;94(6):1661-7.
125. Adhyam M, Gupta AK. A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2012;3(2):120-9.
126. Descotes J-L. Diagnosis of prostate cancer. *Asian Journal of Urology*. 2019;6(2):129-36.
127. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal Evaluation of Prostate-Specific Antigen Levels in Men With and Without Prostate Disease. *JAMA*. 1992;267(16):2215-20.
128. Ramírez ML, Nelson EC, deVere White RW, Lara PN, Evans CP. Current Applications for Prostate-Specific Antigen Doubling Time. *European urology*. 2008;54(2):291-302.

129. Kumari GR, Malati T. Stability of total and free prostate specific antigen in serum samples at different storage conditions. *Indian J Clin Biochem.* 2004;19(2):10-3.
130. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology.* 1996;48(6A Suppl):55-61.
131. Akdas A, Cevik I, Tarcan T, Turkeri L, Dalaman G, Emerk K. The role of free prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *Br J Urol.* 1997;79(6):920-3.
132. Elabbady AA, Khedr MM. Free/total PSA ratio can help in the prediction of high gleason score prostate cancer in men with total serum prostate specific antigen (PSA) of 3–10 ng/ml. *International Urology and Nephrology.* 2006;38(3):553-7.
133. Makarov DV, Isharwal S, Sokoll LJ, Landis P, Marlow C, Epstein JI, et al. Pro-Prostate-Specific Antigen Measurements in Serum and Tissue Are Associated with Treatment Necessity among Men Enrolled in Expectant Management for Prostate Cancer. 2009;15(23):7316-21.
134. Kretschmer A, Tilki D. Biomarkers in prostate cancer – Current clinical utility and future perspectives. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2017;120:180-93.
135. Dolejsova O, Kucera R, Fuchsova R, Topolcan O, Svobodova H, Hes O, et al. The Ability of Prostate Health Index (PHI) to Predict Gleason Score in Patients With Prostate Cancer and Discriminate Patients Between Gleason Score 6 and Gleason Score Higher Than 6-A Study on 320 Patients After Radical Prostatectomy. *Technology in cancer research & treatment.* 2018;17:1533033818787377.
136. Ploussard G, Beauval J-B, Renard-Penna R, Lesourd M, Manceau C, Almeras C, et al. Assessment of the Minimal Targeted Biopsy Core Number per MRI Lesion for Improving Prostate Cancer Grading Prediction. *J Clin Med.* 2020;9(1):225.
137. Leyh-Bannurah S-R, Kachanov M, Beyersdorff D, Tian Z, Karakiewicz PI, Tilki D, et al. Minimum Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy Cores Needed for Prostate Cancer Detection: Multivariable Retrospective, Lesion Based Analyses of Patients Treated with Radical Prostatectomy. 2020;203(2):299-303.
138. Méjean). amafA. Actualisation 2020–2022 des recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – Éditorial. Elsevier Masson SAS 2021.
139. Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt SC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology.* 2004;232(1):133-9.
140. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *American Journal of Roentgenology.* 1996;166(4):845-52.
141. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical radiology.* 2008;63(4):387-95.
142. Lecouvet FE, Simon M, Tombal B, Jamart J, Vande Berg BC, Simoni P. Whole-body MRI (WB-MRI) versus axial skeleton MRI (AS-MRI) to detect and measure bone metastases in prostate cancer (PCa). *European radiology.* 2010;20(12):2973-82.
143. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal radiology.* 2014;43(11):1503-13.
144. Poulsen MH, Petersen H, Højlund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(18) F]choline

positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [(18) F]NaF PET/CT. *BJU international*. 2014;114(6):818-23.

145. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. (68)Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World journal of urology*. 2018;36(4):519-27.

146. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2016;70(6):926-37.

147. Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, et al. Comparison of (68)Ga-labelled PSMA-11 and (11)C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(1):92-101.

148. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020;395(10231):1208-16.

149. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *European urology*. 2018;73(4):560-9.

150. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer – major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(3):245-53.

151. Di Nunno V, Santoni M, Cimadamore A, Battelli N, Massari F. Re: Gladell P. Paner, Walter M. Stadler, Donna E. Hansel, Rodolfo Montironi, Daniel W. Lin, Mahul B. Amin. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-node-metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol* 2018;73:560–9: Tumour, Node, and Metastasis Staging System for Urological Malignancies: Are We Ready for the Next Step? *European urology*. 2018;74(5):e118-e9.

152. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1314-25.

153. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. 2009;33(2):113-26.

154. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol*. 1997;79(2):235-46.

155. Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA. A structured debate: immediate versus deferred androgen suppression in prostate cancer-evidence for deferred treatment. *The Journal of urology*. 2001;166(2):508-15; discussion 15-6.

156. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355(9214):1491-8.

157. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-12.

158. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1513-20.

159. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-46.

160. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(2):149-58.

161. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *European urology*. 2016;70(2):256-62.
162. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *The Lancet Oncology*. 2016;17(2):243-56.
163. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163-77.
164. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005.
165. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-48.
166. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(4):352-60.
167. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(4):338-51.
168. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science (New York, NY)*. 2009;324(5928):787-90.
169. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2465-74.
170. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187-97.
171. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(32):2974-86.
172. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(2):121-31.
173. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(11):1518-30.
174. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):13-24.
175. Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, Pienta KJ, Tran PT, Schaeffer EM. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nature reviews Urology*. 2017;14(1):15-25.
176. Barata PC, Sartor AO. Metastatic castration-sensitive prostate cancer: Abiraterone, docetaxel, or.... *Cancer*. 2019;125(11):1777-88.
177. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nature reviews Urology*. 2016;13(4):226-35.

178. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid <sup>68</sup>Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56(5):668-74.
179. Foster CC, Weichselbaum RR, Pitroda SP. Oligometastatic prostate cancer: Reality or figment of imagination? 2019;125(3):340-52.
180. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *European urology*. 2019;75(3):410-8.
181. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2353-66.
182. Iacovelli R, Ciccamese C, Schinzari G, Maiorano BA, Rossi E, Pierconti F, et al. Going towards a precise definition of the therapeutic management of de-novo metastatic castration sensitive prostate cancer patients: How prognostic classification impact treatment decisions. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2019;139:83-6.
183. Buonerba C, Ferro M, Dolce P, Crocetto F, Verde A, Lucarelli G, et al. Predictors of efficacy of androgen-receptor-axis-targeted therapies in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2020;151:102992.
184. Kopp RP, Beer TM. Combining options in metastatic prostate cancer. *Nature Reviews Urology*. 2019;16(10):569-70.
185. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med*. 2004;10(1):33-9.
186. Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(6):1665-71.
187. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocrine reviews*. 2004;25(2):276-308.
188. Abreu-Martin MT, Chari A, Palladino AA, Craft NA, Sawyers CL. Mitogen-activated protein kinase kinase 1 activates androgen receptor-dependent transcription and apoptosis in prostate cancer. *Molecular and cellular biology*. 1999;19(7):5143-54.
189. Ricciardelli C, Jackson MW, Choong CS, Stahl J, Marshall VR, Horsfall DJ, et al. Elevated levels of HER-2/neu and androgen receptor in clinically localized prostate cancer identifies metastatic potential. *The Prostate*. 2008;68(8):830-8.
190. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, Logothetis C, Chung LW, Hsieh JT, et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer research*. 1992;52(24):6940-4.
191. Bonkhoff H, Berges R. From pathogenesis to prevention of castration resistant prostate cancer. *The Prostate*. 2010;70(1):100-12.
192. Frees S, Akamatsu S, Bidnur S, Khalaf D, Chavez-Munoz C, Struss W, et al. The impact of time to metastasis on overall survival in patients with prostate cancer. 2018;36(7):1039-46.
193. Mosillo C, Iacovelli R, Ciccamese C, Fantinel E, Bimbatti D, Brunelli M, et al. De novo metastatic castration sensitive prostate cancer: State of art and future perspectives. 2018;70:67-74.
194. Mosillo C, Iacovelli R, Ciccamese C, Fantinel E, Bimbatti D, Brunelli M, et al. De novo metastatic castration sensitive prostate cancer: State of art and future perspectives. *Cancer Treatment Reviews*. 2018;70:67-74.

195. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *European urology*. 2015;68(2):325-34.
196. Shiota M, Namitome R, Kobayashi T, Inokuchi J, Tatsugami K, Eto M. Prognostic significance of risk stratification in CHAARTED and LATITUDE studies among Japanese men with de novo metastatic prostate cancer. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2019;26(3):426-8.
197. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Thompson IM, Crawford ED. Prognostic value of anemia in newly diagnosed metastatic prostate cancer: a multivariate analysis of southwest oncology group study 8894. *The Journal of urology*. 2004;172(6 Pt 1):2213-7.
198. Means RT, Jr., Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood*. 1992;80(7):1639-47.
199. Bogdanos J, Karamanolakis D, Tenta R, Tsintavis A, Milathianakis C, Mitsiades C, et al. Endocrine/paracrine/autocrine survival factor activity of bone microenvironment participates in the development of androgen ablation and chemotherapy refractoriness of prostate cancer metastasis in skeleton. *Endocrine-related cancer*. 2003;10(2):279-89.
200. Boustany R, Zerbib M. [Anaemia and prostatic cancer]. *Prog Urol*. 2005;15(4):604-10.
201. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer*. 2001;91(12):2214-21.
202. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Hussain M, Goldman BH, DeLoughery TG, et al. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer. 2006;107(3):489-96.
203. Hussain M, Goldman B, Tangen C, Higano CS, Petrylak DP, Wilding G, et al. Prostate-specific antigen progression predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(15):2450-6.
204. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3984-90.
205. Hong SY, Cho DS, Kim SI, Ahn HS, Kim SJ. Prostate-specific antigen nadir and time to prostate-specific antigen nadir following maximal androgen blockade independently predict prognosis in patients with metastatic prostate cancer. *Korean J Urol*. 2012;53(9):607-13.
206. Huang SP, Bao BY, Wu MT, Choueiri TK, Goggins WB, Huang CY, et al. Impact of prostate-specific antigen (PSA) nadir and time to PSA nadir on disease progression in prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. 2011;71(11):1189-97.
207. Sasaki T, Onishi T, Hoshina AJPC, diseases p. Nadir PSA level and time to PSA nadir following primary androgen deprivation therapy are the early survival predictors for prostate cancer patients with bone metastasis. 2011;14(3):248-52.
208. Tomioka A, Tanaka N, Yoshikawa M, Miyake M, Anai S, Chihara Y, et al. Nadir PSA level and time to nadir PSA are prognostic factors in patients with metastatic prostate cancer. *BMC Urol*. 2014;14:33.
209. Fujizuka Y, Ito K, Oki R, Suzuki R, Sekine Y, Koike H, et al. Predictive value of different prostate-specific antigen-based markers in men with baseline total prostate-specific antigen <2.0 ng/mL. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2017;24(8):602-9.
210. Sasaki T, Onishi T, Hoshina A. Nadir PSA level and time to PSA nadir following primary androgen deprivation therapy are the early survival predictors for prostate cancer patients with bone metastasis. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2011;14(3):248-52.

211. Huang SP, Bao BY, Wu MT, Choueiri TK, Goggins WB, Huang CY, et al. Impact of prostate-specific antigen (PSA) nadir and time to PSA nadir on disease progression in prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. *The Prostate*. 2011;71(11):1189-97.
212. Choueiri TK, Xie W, D'Amico AV, Ross RW, Hu JC, Pomerantz M, et al. Time to prostate-specific antigen nadir independently predicts overall survival in patients who have metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. *Cancer*. 2009;115(5):981-7.
213. Harshman LC, Chen YH, Liu G, Carducci MA, Jarrard D, Dreicer R, et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(4):376-82.
214. Hamano I, Hatakeyama S, Narita S, Takahashi M, Sakurai T, Kawamura S, et al. Impact of nadir PSA level and time to nadir during initial androgen deprivation therapy on prognosis in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *World journal of urology*. 2019;37(11):2365-73.
215. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(11):1080-7.
216. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(5):686-700.
217. Scott E. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Department of Medicine; Department of Biostatistics and Computational Biology; Dana-Farber Cancer Institute, Boston; Harvard Medical School, Boston; Johns Hopkins University, Baltimore; University of Wisconsin Carbone Cancer Center; School of Medicine and Public Health; Madison; Fox Chase Cancer Center, Temple University Health System, Philadelphia; Indiana University Melvin and Bren Simon Cancer Center, Indianapolis; Mayo Clinic, Rochester, MN; University Hospitals Case Medical Center, Seidman Cancer Center; Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute; Both in Cleveland; University of Virginia Cancer Center, Charlottesville; Comprehensive Cancer Centers of Nevada, Las Vegas; Siteman Cancer Center, Washington University School of Medicine, St. Louis; NorthShore University Health System, Evanston, IL; University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor; Rutgers Cancer Institute of New Jersey, New Brunswick. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46. [Epub 2015 Aug 5]. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. *Urologic oncology*. 2017;35(3):123.
218. Jørgensen T, Müller C, Kaalhus O, Danielsen HE, Tveter KJ. Extent of disease based on initial bone scan: important prognostic predictor for patients with metastatic prostatic cancer. Experience from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 2 (SPCG-2). *European urology*. 1995;28(1):40-6.
219. Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, Fonteyne V, De Visschere P, Ost P, et al. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naïve metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHAARTED and LATITUDE trial. *Urologic oncology*. 2018;36(4):158 e13- e20.
220. Iacovelli R, Ciccamese C, Schinzari G, Maiorano BA, Rossi E, Pierconti F, et al. Going towards a precise definition of the therapeutic management of de-novo metastatic castration sensitive prostate cancer patients: How prognostic classification impact treatment decisions. 2019;139:83-6.
221. Buonerba C, Ferro M, Dolce P, Crocetto F, Verde A, Lucarelli G, et al. Predictors of efficacy of androgen-receptor-axis-targeted therapies in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;151:102992.
222. Glass Tracy R, Tangen Catherine M, Crawford E D, Thompson IAN. Metastatic Carcinoma of the Prostate: Identifying Prognostic Groups Using Recursive Partitioning. *Journal of Urology*. 2003;169(1):164-9.

223. Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler TV, Yeh N, Raben D, Flaig TW, et al., editors. The prognostic significance of Gleason scores in metastatic prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2014: Elsevier.
224. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*. 2019;144(8):1941-53.
225. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *International journal of cancer*. 2007;121(7):1571-8.
226. Strock J, Gray KP, Nakabayashi M, Evan C, O'Donnell E, Pomerantz M, et al. Characterization of patients who present with de novo metastatic prostate cancer: Single-institution database analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(6\_suppl):33-.
227. So AI, Chi KN, Danielson B, Fleshner NE, Kapoor A, Niazi T, et al. Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group guideline on metastatic castration-naïve and castration-sensitive prostate cancer. *Canadian Urological Association Journal*. 2019;14(2):17-23.
228. Huynh-Le M-P, Myklebust TÅ, Feng CH, Karunamuni R, Johannesen TB, Dale AM, et al. Age dependence of modern clinical risk groups for localized prostate cancer-A population-based study. *Cancer*. 2020;126(8):1691-9.
229. Muralidhar V, Ziehr DR, Mahal BA, Chen YW, Nezoslosky MD, Viswanathan VB, et al. Association Between Older Age and Increasing Gleason Score. *Clinical genitourinary cancer*. 2015;13(6):525-30.e1-3.
230. Muralidhar V, Ziehr DR, Mahal BA, Chen Y-W, Nezoslosky MD, Viswanathan VB, et al. Association Between Older Age and Increasing Gleason Score. *Clinical genitourinary cancer*. 2015;13(6):525-30.e3.
231. Finianos A, Gupta K, Clark B, Simmens SJ, Aragon-Ching JB. Characterization of Differences Between Prostate Cancer Patients Presenting With De Novo Versus Primary Progressive Metastatic Disease. *Clinical genitourinary cancer*. 2018;16(1):85-9.
232. Strock J, Gray KP, Nakabayashi M, Evan C, O'Donnell E, Pomerantz M, et al. Characterization of patients who present with de novo metastatic prostate cancer: Single-institution database analysis. *American Society of Clinical Oncology*; 2013.
233. Francini E, Gray KP, Xie W, Shaw GK, Valenca L, Bernard B, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *The Prostate*. 2018;78(12):889-95.
234. Bernard BD, Rider JR, Sweeney C, Sridhar SS. Age, race, and survival of men with de novo distant metastatic prostate cancer (M1PC). *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15\_suppl):5031-.
235. Weiner AB, Matulewicz RS, Eggener SE, Schaeffer EM. Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004–2013). *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2016;19(4):395-7.
236. Gejerman G, Ciccone P, Goldstein M, Lanteri V, Schlecker B, Sanzone J, et al. US Preventive Services Task Force prostate-specific antigen screening guidelines result in higher Gleason score diagnoses. *Investigative and clinical urology*. 2017;58(6):423-8.
237. Ndoye M, Niang L, Gandaho I, Jalloh M, Labou I, Gueye S. Cancer avancé de la prostate au Sénégal. Aspects diagnostiques à l'hôpital de Grand Yoff. *Progrès en Urologie*. 2014;24:271–5.
238. Helfrich O, Crouzet S, Ruffion A, Houlgatte A, Cavillon C, Gerard C, et al. Évolution du nombre de cas incidents de cancer de la prostate en France de 2001 à 2012 à partir de données hospitalières de 5 centres. *Progrès en Urologie*. 2015;25(3):147-56.
239. Epstein JI, Walsh PC, Ballantine Carter H. DEDIFFERENTIATION OF PROSTATE CANCER GRADE WITH TIME IN MEN FOLLOWED EXPECTANTLY FOR STAGE T1C DISEASE. *The Journal of urology*. 2001;166(5):1688-91.

240. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer*. 1997;80(7):1273-83.
241. Soulié M, Villers A, Richaud P, Prapotnich D, Ruffion A, Grosclaude P. [Competitive morbidity and its impact on life expectancy: evaluation and inclusion in the therapeutic decision regarding localized prostatic cancer]. *Prog Urol*. 2001;11(6):1195-204.
242. Hall WH, Jani AB, Ryu JK, Narayan S, Vijayakumar S. The impact of age and comorbidity on survival outcomes and treatment patterns in prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2005;8(1):22-30.
243. Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML, Post PN, Razenberg PP. Serious co-morbidity among unselected cancer patients newly diagnosed in the southeastern part of The Netherlands in 1993-1996. *Journal of clinical epidemiology*. 1999;52(12):1131-6.
244. Thompson KE, Hernández J, Canby-Hagino ED, Troyer D, Thompson IM. Prognostic features in men who died of prostate cancer. *The Journal of urology*. 2005;174(2):553-6; discussion 6.
245. Newschaffer CJ, Otani K, McDonald MK, Penberthy LT. Causes of death in elderly prostate cancer patients and in a comparison nonprostate cancer cohort. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(8):613-21.
246. Satariano WA, Ragland KE, Van Den Eeden SK. Cause of death in men diagnosed with prostate carcinoma. *Cancer*. 1998;83(6):1180-8.
247. Koo KC, Park SU, Kim KH, Rha KH, Hong SJ, Yang SC, et al. Prognostic Impacts of Metastatic Site and Pain on Progression to Castrate Resistance and Mortality in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Yonsei Med J*. 2015;56(5):1206-12.
248. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *European urology*. 2015;67(6):1028-38.
249. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson IAN. Metastatic Carcinoma of the Prostate: Identifying Prognostic Groups Using Recursive Partitioning. *The Journal of urology*. 2003;169(1):164-9.
250. Rigaud J, Le Normand L, Karam G, Glemain P, Buzelin J-M, Bouchot OJPeUJdLaFDuedISFDu. Prognostic factors of prostate cancer treated with first-line hormone therapy. 2002;12(2):232-9.
251. Pond GR, Sonpavde G, de Wit R, Eisenberger MA, Tannock IF, Armstrong AJ. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *European urology*. 2014;65(1):3-6.
252. Manna F, Karkampouna S, Zoni E, De Menna M, Hensel J, Thalmann GN, et al. Metastases in Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(3).
253. Pouessel D, Gallet B, Bibeau F, Avancès C, Iborra F, Sénesse P, et al. Liver metastases in prostate carcinoma: clinical characteristics and outcome. *BJU international*. 2007;99(4):807-11.
254. Tengue K, Kpatcha TM, Botcho G, Leloua E, Amavi AK, Sikpa KH, et al. Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate au Togo. *African Journal of Urology*. 2015;22.
255. Botto H, Rouprét M, Mathieu F, Richard F. Etude randomisée multicentrique comparant la castration médicale par triptoréline à la castration chirurgicale dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. *Progrès en Urologie*. 2007;17(2):235-9.
256. Konan P, Gowe E, Dekou AJRAUedA. Cancer métastatique de la prostate dans le service d'urologie du CHU de Cocomy. 2015;1(4).
257. Gravis G, Boher JM, Fizazi K, Joly F, Priou F, Marino P, et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *European urology*. 2015;68(2):196-204.

258. Bournakis E, Efstathiou E, Varkaris A, Wen S, Chrisofos M, Deliveliotis C, et al. Time to castration resistance is an independent predictor of castration-resistant prostate cancer survival. *Anticancer research*. 2011;31(4):1475-82.
259. Kambara T, Oyama T, Segawa A, Fukabori Y, Yoshida K. Prognostic significance of global grading system of Gleason score in patients with prostate cancer with bone metastasis. *BJU international*. 2010;105(11):1519-25.
260. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30(12):1992-2003.
261. Johansson J-E, Andersson S-O, Holmberg L, Bergström R. Prognostic Factors in Progression-Free Survival and Corrected Survival in Patients with Advanced Prostatic Cancer: Results from a Randomized Study Comprising 150 Patients Treated with Orchiectomy or Estrogens. *The Journal of urology*. 1991;146(5):1327-32.
262. Briganti A, Karnes J, Da Pozzo L, Gallina A, Salonia A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. a new proposal based on a two institution experience on 784 consecutive n+ patients. 2008.
263. Figg WD, Franks ME, Venzon D, Duray P, Cox MC, Linehan WM, et al. Gleason score and pretreatment prostate-specific antigen in survival among patients with stage D2 prostate cancer. *World journal of urology*. 2004;22(6):425-30.
264. Yamada Y, Sakamoto S, Amiya Y, Sasaki M, Shima T, Komiya A, et al. Treatment strategy for metastatic prostate cancer with extremely high PSA level: reconsidering the value of vintage therapy. *Asian journal of andrology*. 2018;20(5):432-7.
265. Mahal BA, Yang DD, Wang NQ, Alshalalfa M, Davicioni E, Choeurng V, et al. Clinical and Genomic Characterization of Low-Prostate-specific Antigen, High-grade Prostate Cancer. *European urology*. 2018;74(2):146-54.
266. Sella A, Konichezky M, Flex D, Sulkes A, Baniel J. Low PSA metastatic androgen- independent prostate cancer. *European urology*. 2000;38(3):250-4.
267. Ross RW, Xie W, Regan MM, Pomerantz M, Nakabayashi M, Daskivich TJ, et al. Efficacy of androgen deprivation therapy (ADT) in patients with advanced prostate cancer: association between Gleason score, prostate-specific antigen level, and prior ADT exposure with duration of ADT effect. *Cancer*. 2008;112(6):1247-53.
268. Mizokami A, Izumi K, Konaka H, Kitagawa Y, Kadono Y, Narimoto K, et al. Understanding prostate-specific antigen dynamics in monitoring metastatic castration-resistant prostate cancer: implications for clinical practice. 2017;19(2):143-8.
269. Mahal BA, Yang DD, Wang NQ, Alshalalfa M, Davicioni E, Choeurng V, et al. Clinical and Genomic Characterization of Low-Prostate-specific Antigen, High-grade Prostate Cancer. *European urology*. 2018;74(2):146-54.
270. Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, Trudeau V, Shariat SF, Kim SP, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: a population-based analysis. 2014;74(2):210-6.
271. Shou J, Zhang Q, Wang S, Zhang D. The prognosis of different distant metastases pattern in prostate cancer: A population based retrospective study. *The Prostate*. 2018;78(7):491-7.
272. Folasire A, Ntekim A, Omikunle A, Ali-Gombe MJAJOB. Association of gleason risk groups with metastatic sites in prostate cancer. 2015;18(3):189-96.
273. Zhao F, Wang J, Chen M, Chen D, Ye S, Li X, et al. Sites of synchronous distant metastases and prognosis in prostate cancer patients with bone metastases at initial diagnosis: a population-based study of 16,643 patients. *Clinical and translational medicine*. 2019;8(1):30.

274. Vinjamoori AH, Jagannathan JP, Shinagare AB, Taplin M-E, Oh WK, Van den Abbeele AD, et al. Atypical Metastases From Prostate Cancer: 10-Year Experience at a Single Institution. *American Journal of Roentgenology*. 2012;199(2):367-72.
275. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000;31(5):578-83.
276. Akinyemiju T, Sakhuja S, Waterbor J, Pisu M, Altekruze SF. Racial/ethnic disparities in de novo metastases sites and survival outcomes for patients with primary breast, colorectal, and prostate cancer. *Cancer medicine*. 2018;7(4):1183-93.
277. Perez-Cornago A, Appleby PN, Pischon T, Tsilidis KK, Tjønneland A, Olsen A, et al. Tall height and obesity are associated with an increased risk of aggressive prostate cancer: results from the EPIC cohort study. *BMC Med*. 2017;15(1):115-.
278. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *International journal of cancer*. 2007;121(7):1571-8.
279. Kwak C, Jeong SJ, Park MS, Lee E, Lee SE. Prognostic significance of the nadir prostate specific antigen level after hormone therapy for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2002;168(3):995-1000.
280. Choueiri TK, Xie W, D'Amico AV, Ross RW, Hu JC, Pomerantz M, et al. Time to prostate-specific antigen nadir independently predicts overall survival in patients who have metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. *Cancer*. 2009;115(5):981-7.
281. Aguiar PN, Tan PS, Simko S, Barreto CMN, Gutierrez BdS, Giglio Ad, et al. Cost-effectiveness analysis of abiraterone, docetaxel or placebo plus androgen deprivation therapy for hormone-sensitive advanced prostate cancer. 2019;17.
282. Lu-Yao G, Moore DF, Oleynick JU, DiPaola RS, Yao SL. Population based study of hormonal therapy and survival in men with metastatic prostate cancer. *The Journal of urology*. 2007;177(2):535-9.
283. Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, Lissbrant IF, Egevad L, Stattin P. Evaluation of the 2015 Gleason Grade Groups in a Nationwide Population-based Cohort. *European urology*. 2016;69(6):1135-41.
284. Abdel-Rahman O. Prostate Cancer Incidence and Mortality in Relationship to Family History of Prostate Cancer; Findings From The PLCO Trial. *Clinical genitourinary cancer*. 2019;17(4):e837-e44.
285. Huynh-Le MP, Karunamuni R, Fan CC, Thompson WK, Muir K, Lophatananon A, et al. Common genetic and clinical risk factors: association with fatal prostate cancer in the Cohort of Swedish Men. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2021;24(3):845-51.
286. Barber L, Gerke T, Markt SC, Peisch SF, Wilson KM, Ahearn T, et al. Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(23):5910.
287. Chen YC, Page JH, Chen R, Giovannucci E. Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *The Prostate*. 2008;68(14):1582-91.
288. Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*. 2003;107(5):797-803.
289. Barber L, Gerke T, Markt SC, Peisch SF, Wilson KM, Ahearn T, et al. Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. *Clin Cancer Res*. 2018;24(23):5910-7.
290. Cerhan JR, Parker AS, Putnam SD, Chiu BCH, Lynch CF, Cohen MB, et al. Family History and Prostate Cancer Risk in a Population-Based Cohort of Iowa Men. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 1999;8(1):53.
291. Thomas JA, 2nd, Gerber L, Moreira DM, Hamilton RJ, Banez LL, Castro-Santamaria R, et al. Prostate cancer risk in men with prostate and breast cancer family history: results from the REDUCE study (R1). *Journal of internal medicine*. 2012;272(1):85-92.

292. Cerhan JR, Parker AS, Putnam SD, Chiu BC, Lynch CF, Cohen MB, et al. Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men. *1999;8(1):53-60.*
293. Kharazmi E, Fallah M, Sundquist K, Hemminki KJB. Familial risk of early and late onset cancer: nationwide prospective cohort study. *2012;345.*
294. Amin AI Olama A, Dadaev T, Hazelett DJ, Li Q, Leongamornlert D, Saunders EJ, et al. Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by fine-mapping of known risk loci among Europeans. *Human molecular genetics. 2015;24(19):5589-602.*
295. Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sparén P, Tryggvadottir L, et al. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta oncologica. 2009;48(5):646-790.*
296. Krstev S, Baris D, Stewart PA, Hayes RB, Blair A, Dosemeci M. Risk for prostate cancer by occupation and industry: a 24-state death certificate study. *American journal of industrial medicine. 1998;34(5):413-20.*
297. Adler C, Friesen MC, Yeboah ED, Tettey Y, Biritwum RB, Adjei AA, et al. Usual adult occupation and risk of prostate cancer in West African men: the Ghana Prostate Study. *Occup Environ Med. 2019;76(2):71-7.*
298. Liu Y, Hu F, Li D, Wang F, Zhu L, Chen W, et al. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *European urology. 2011;60(5):1029-44.*
299. Blanc-Lapierre A, Rousseau MC, Parent ME. Perceived Workplace Stress Is Associated with an Increased Risk of Prostate Cancer before Age 65. *Frontiers in oncology. 2017;7:269.*
300. Young E, Kreiger N, Purdham J, Sass-Kortsak A. Prostate cancer and driving occupations: could whole body vibration play a role? *International archives of occupational and environmental health. 2009;82(5):551-6.*
301. Seidler A, Heiskel H, Bickeböller R, Elsner G. Association between diesel exposure at work and prostate cancer. *Scandinavian journal of work, environment & health. 1998;24(6):486-94.*
302. Gan Y, Li L, Zhang L, Yan S, Gao C, Hu S, et al. Association between shift work and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Carcinogenesis. 2018;39(2):87-97.*
303. Bates MN. Registry-based case-control study of cancer in California firefighters. *American journal of industrial medicine. 2007;50(5):339-44.*
304. Tsai RJ, Luckhaupt SE, Schumacher P, Cress RD, Deapen DM, Calvert GM. Risk of cancer among firefighters in California, 1988-2007. *American journal of industrial medicine. 2015;58(7):715-29.*
305. Centre international de recherche sur le cancer . 2010. Peinture, lutte contre les incendies et travail posté . Lyon, France. .
306. Zhu K, Devesa SS, Wu H, Zahm SH, Jatoi I, Anderson WF, et al. Cancer incidence in the U.S. military population: comparison with rates from the SEER program. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(6):1740-5.*
307. Leavy J, Ambrosini G, Fritschi L. Vietnam military service history and prostate cancer. *BMC public health. 2006;6:75.*
308. Barry KH, Martinsen JI, Alavanja MCR, Andreotti G, Blair A, Hansen J, et al. Risk of early-onset prostate cancer associated with occupation in the Nordic countries. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2017;87:92-100.*
309. Tse LA, Lee PMY, Ho WM, Lam AT, Lee MK, Ng SSM, et al. Bisphenol A and other environmental risk factors for prostate cancer in Hong Kong. *Environment international. 2017;107:1-7.*
310. Akerstedt T, Narusyte J, Svedberg P, Kecklund G, Alexanderson K. Night work and prostate cancer in men: a Swedish prospective cohort study. *BMJ open. 2017;7(6):e015751.*

311. Behrens T, Rabstein S, Wichert K, Erbel R, Eisele L, Arendt M, et al. Shift work and the incidence of prostate cancer: a 10-year follow-up of a German population-based cohort study. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2017;43(6):560-8.
312. Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Mucci LA, Fall K, Rider JR, Schernhammer E, et al. Sleep disruption among older men and risk of prostate cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2013;22(5):872-9.
313. Behrens T, Rabstein S, Wichert K, Erbel R, Eisele L, Arendt M, et al. Shift work and the incidence of prostate cancer: a 10-year follow-up of a German population-based cohort study. 2017(6):560-8.
314. Papantoniou K, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Burgos J, et al. Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *International journal of cancer*. 2015;137(5):1147-57.
315. Wendeu-Foyet MG, Bayon V, Cenee S, Tretarre B, Rebillard X, Cancel-Tassin G, et al. Night work and prostate cancer risk: results from the EPICAP Study. *Occup Environ Med*. 2018;75(8):573-81.
316. Lozano-Lorca M, Olmedo-Requena R, Vega-Galindo M-V, Vázquez-Alonso F, Jiménez-Pacheco A, Salcedo-Bellido I, et al. Night Shift Work, Chronotype, Sleep Duration, and Prostate Cancer Risk: CAPLIFE Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6300.
317. Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer--a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(7):1665-71.
318. Kelly SP, Graubard BI, Andreotti G, Younes N, Cleary SD, Cook MB. Prediagnostic Body Mass Index Trajectories in Relation to Prostate Cancer Incidence and Mortality in the PLCO Cancer Screening Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(3).
319. Bassett JK, Severi G, Baglietto L, MacInnis RJ, Hoang HN, Hopper JL, et al. Weight change and prostate cancer incidence and mortality. *International journal of cancer*. 2012;131(7):1711-9.
320. Discacciati A, Orsini N, Andersson SO, Andrén O, Johansson JE, Wolk A. Body mass index in early and middle-late adulthood and risk of localised, advanced and fatal prostate cancer: a population-based prospective study. *British journal of cancer*. 2011;105(7):1061-8.
321. Genkinger JM, Wu K, Wang M, Albanes D, Black A, van den Brandt PA, et al. Measures of body fatness and height in early and mid-to-late adulthood and prostate cancer: risk and mortality in The Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020;31(1):103-14.
322. Maeng J-SJBoFT. Food, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective and Analysis of the Research. 2012;25(1):2-26.
323. Bassett JK, Severi G, Baglietto L, MacInnis RJ, Hoang HN, Hopper JL, et al. Weight change and prostate cancer incidence and mortality. *International journal of cancer*. 2012;131(7):1711-9.
324. Wright ME, Chang S-C, Schatzkin A, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, et al. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. 2007;109(4):675-84.
325. Nemesure B, Wu S-Y, Hennis A, Leske MC. Central Adiposity and Prostate Cancer in a Black Population. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2012;21(5):851.

326. Hurwitz LM, Yeboah ED, Biritwum RB, Tettey Y, Adjei AA, Mensah JE, et al. Overall and abdominal obesity and prostate cancer risk in a West African population: An analysis of the Ghana Prostate Study. *International journal of cancer*. 2020;147(10):2669-76.
327. Mahal BA, Berman RA, Taplin ME, Huang FW. Prostate Cancer-Specific Mortality Across Gleason Scores in Black vs Nonblack Men. *JAMA*. 2018;320(23):2479-81.
328. Borchiellini D. Cancer de la prostate métastatique: quelle place pour l'hormono-chimiothérapie?
329. Oudard S, Thibault C, Mejean A, Herin H, Crespel C, Vano Y. Traitements médicaux des cancers de la prostate métastatiques.
330. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. 2017;377(4):338-51.
331. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer*. 2017;84:88-101.
332. Kawahara T, Yoneyama S, Ohno Y, Iizuka J, Hashimoto Y, Tsumura H, et al. Prognostic Value of the LATITUDE and CHARTED Risk Criteria for Predicting the Survival of Men with Bone Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer Treated with Combined Androgen Blockade Therapy: Real-World Data from a Japanese Multi-Institutional Study. *BioMed Research International*. 2020;2020:7804932.
333. Rossignol T, Gourtaud G, Senechal C, Sadreux Y, Roux V, Blanchet P, et al. Étude des caractéristiques et de la survie sans progression des patients d'ascendance africaine atteints d'un cancer de prostate métastatique de novo. *Progrès en Urologie*. 2021;31(13):782.
334. LEBOUABI; DFHDS, OUAREK; DSAADA, HADDAR PM. Recueil des principaux textes législatifs et réglementaires de la médecine du travail ROUIBA-ALGER: Service universitaire de médecine du travail; 2015 [updated janvier 2015. 1ère édition [364].

## X - Annexes :

**Annexe 1** : Gènes de prédispositions étudiés du cancer héréditaire de prostate.

Maladie ou association morbide	Gène (locus)	Mutations/Variants
Cancer héréditaire de la prostate	HPC1/ R NASEL  (1q24 – 25)	<u>Mutations</u> : E265X, MetIle, 471delAAAG; <u>Variants</u> : Arg462Gln, Glu541Asp
	PCaP (1q 42-43)	Nonidentifiés
	HPCX (Xq27-28)	Nonidentifiés
	HPC20(20q13) HPC2/ELAC2 (17p11)	Nonidentifiés <u>Mutations</u> : Arg781His, 1641insG, Glu216stop <u>Variants</u> : Glu622Val, Ser217Leu, Ala541Thr.
Cancer de la prostate et du sein	PG1/MSR1 (8p22-23) :	<u>Mutations</u> : Arg293X, Asp174Tyr, Pro36Ala, Ser41Tyr, Val113Ala, Gly369Ser, His441Arg <u>Variants</u> : Pro275Ala, PRO3, INDEL1, IVS5-59, INDEL7.
	HOXB13 (17q21-22) :	<u>Variants</u> : G84E.
Cancer de la prostate et du sein	BRCA2 (13q12-13)  BRCA1 (17q21)	6051delA (exon 11), 999del5, 6174del5.
Cancer de la prostate et du cerveau	CAPB (1p36)	Non identifiés

**HPC**: hereditary prostate cancer. **PCaP**: predisposing for prostate cancer. **PG1/MSR1**: prostate cancer susceptibility gene1/macrophage scavenger receptor 1. **BRCA**: breast cancer gene. **CAPB**: cancer prostate and brain. **HOXB13**: homéobox du gène B13.

**Annexe 2.** Critères faisant évoquer une forme héréditaire de cancer de prostate associée aux cancers du sein ou de l’ovaire.

Mutation prédisposant aux cancers du sein ou de l’ovaire dans une branche familiale.
Un cas de cancer du sein < 40 ans.
Un cas de cancer du sein bilatéral.
Un cas de cancer de l’ovaire.
Un cas de cancer du sein chez un homme.

**Annexe 3 :** Critères des formes héréditaires de cancer de la prostate.

**Hérédité monogénique:** cas d’antécédents familiaux de cancers du sein et/ou ovaire ou de (CaP) agressif avant l’âge de 50 ans.

**Hérédité polygénique:** 3 cas de cancer de la prostate chez des apparentés de la même branche familiale du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel) ou 2 cas de cancer de la prostate, diagnostiqués avant l’âge de 55 ans, chez des apparentés de la même branche familiale du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel)

**Annexe 4 : Preuves épidémiologiques et toxicologiques de cancérogénicité de certains pesticides pour le cancer prostate**

Pesticides ‡	Classification IARC ~ (année)	Source d'exposition	Évidence épidémiologique	Évidence toxicologique
<b>FONOFOS (OP)</b>	Non évalué	Professionnelle	1. Augmentation monotonique du risque de <b>(CAP) agressif</b> 2. Interaction significative entre l'exposition et les Variants génétiques en 8Q24, réparation par excision de base, réparation par excision de nucléotides.	Aucune preuve directe.  Mutagène dans les tests de génotoxicité de <i>S. Typhimurium</i> et <i>S. Cerevisiae</i> .
<b>TERBUFOS (OP)</b>	Non évalué	Professionnelle	1. Augmentation monotonique du risque de <b>(CAP) agressif</b> 2. Interaction significative entre l'exposition et les Variants génétiques en 8Q24, réparation par excision de la base.	Aucune preuve directe.  Mutagène dans les tests de génotoxicité de <i>S. Typhimurium</i> et <i>S. Cerevisiae</i> .
<b>MALATHION (OP)</b>	Groupe : 3 (1987)	Professionnelle	1. Augmentation monotonique du risque de <b>(CAP) agressif.</b> 2. Positivement associé au (CAP)	Aucune preuve directe.
<b>PERMETHRIN (PYRETHROID)</b>	Non évalué	Professionnelle	1. Interaction significative entre l'exposition et les Variants génétiques en 8Q24.	Aucune preuve directe.
<b>ALDRIN (OC)</b>	Groupe : 3 (1987)	Professionnelle	1. Augmentation du risque de (CAP) chez les hommes ayant des antécédents familiaux de (CAP).	Aucune preuve directe.

<b>CHLORDECONE (OC)</b>	Groupe : 2B (1987)	Environnemental	1. Risque accru de (CAP) en tertile d'exposition le plus élevé.	Activité androgénique en culture de cellules prostatiques.
<b>LINDANE (HCH)</b>	Groupe : 2B (1987)	Environnemental	1. Concentrations sériques positivement associées à la prévalence de (CAP). 2. Positivement associé au (CAP)	Faibles niveaux d'(HCH) après signalisation androgénique dans les cellules prostatiques cultivées. Induit des micronoyaux dans cellules prostatiques humaines cultivées.
<b>DDT (OC)</b>	Groupe : 2B (1991)	Professionnelle	1. Positivement associé au (CAP)	DDE (métabolite environnemental de DDT) peut se lier au récepteur des androgènes dans les cellules prostatiques en culture.
<b>DIELDRIN (OC)</b>	Groupe : 3 (1987)	Environnemental	1. Concentrations sériques positivement associées à la prévalence du (CAP).	Aucune preuve directe.

CIRC : centre international de recherche sur le cancer. OP : Organophosphore; CaP : Cancer de la prostate.

S. TYPHIMURIUM: salmonelle Typhimurium. S. Cerevisiae, Saccharomyces Cerevisiae. OC: Organochloré.

HCH : HexaChloroCyclohexane. DDT : Dichloro-Diphenyl-Trichloroethane.

DDE : DICHLORODIPHENYLDICHLOROETHYLENE.

‡ : Statut réglementaire a été obtenu à partir de la base de données sur les pesticides de la pesticide action network (pesticideinfo.org [consulte le 20 octobre 2012]).

~ : Les différents groupes de la classification IARC sont les suivantes :

Groupe 1 : Cancérogène pour l'homme.

Groupe 2A : Probablement cancérogène pour l'homme.

Groupe 2B : Peut-être cancérogène pour l'homme.

Groupe 3 : Inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme.

Groupe 4 : Probablement pas cancérogène pour l'homme.

**ANNEXE 5 : Classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS),  
des tumeurs de la glande prostatiques, 5<sup>EME</sup> édition de 2022.**

<b>Tumeurs épithéliales:</b>	<b>Aspects morphologiques</b>
<b>1. à Néoplasmes glandulaires :</b>	
Cystadénome prostatique	
Néoplasie intraépithéliale de haut grade (HGPIIN)	
Carcinome intracanalair (IDCP).	
Adénocarcinome acinaire :	Atrophique, Pseudohyperplastique, Microcystique, Glandes spumeuses, Mucineux (colloïde), Cellule indépendante en bague a chaton, Cellule géante pléomorphe, Sarcomatoïde.
Adénocarcinome canalaire	Cribriforme, Papillaire, Solide.
Carcinome neuroendocrine de la prostate liée au traitement	
<b>2. à Néoplasmes squameux:</b>	
Carcinome épidermoïde	
Carcinome adénoquameux	
Carcinome adénoïde kystique (basocellulaire)	
<b>Tumeurs mésenchymateuses propres à la prostate :</b>	
<b>1. Tumeurs stromales</b>	
<b>2. Tumeur stromale à potentiel malin incertain</b>	
<b>3. Sarcome stromal prostatique</b>	

**Annexe 6 : classement par groupe de grades pronostiques d'Epstein et al. (2016)**

**(GG) classe 1: (GS): ≤6**

Seulement des glandes individuelles discrètes bien formées

**(GG) classe 2\*: (GS): 3 + 4 = 7**

Glandes prédominantes bien formées avec une moindre composante de glandes mal formées/ fusionnées /\*\*criblées

**(GG) classe 3\*: (GS): 4 + 3 = 7**

Glandes principalement mal formées / fusionnées /\*\* criblées avec une composante moindre (0,5%) de glandes bien formées

**(GG) classe 4: (GS): 4 +4 = 8; 3 + 5 = 8; ou 5 + 3 = 8**

Seulement des glandes mal formées / fusionnées / criblées, ou Glandes principalement bien formées et un composant moindre dépourvu de glandes, ou principalement dépourvu de glandes et moindre composant de glandes bien formées

**(GG) classe 5: (GS): de 9 à 10**

Manque de formation de glande (ou avec nécrose) avec ou sans glandes mal formées / fusionnées / criblées

\* La quantification exacte de la tumeur de grade 4 de Gleason est nécessaire en raison de son implication pronostique indépendante (NCCN Guidelines Version 4.2022 Cancer de la Prostate).

\*\* Adénocarcinome acineux de la prostate à aspect cribriforme invasif, carcinome intracanalair de la prostate ou composant d'adénocarcinome canalaire ont une instabilité génomique accrue, et les tests de lignée germinale peuvent être pris en compte (NCCN Guidelines Version 4.2022 Prostate Cancer).

**Annexe 7 : Classification pathologique pTNM du cancer de prostate (AJCC) 2016.**

T2 = confinée à la prostate	T2	confinée à la prostate
T3 = extension extra capsulaire	T3a	Extension extraprostatique (unilatérale ou bilatérale) ou invasion microscopique du col de la vessie.
	T3b	envahissant la ou les vésicules séminales
T4 = atteinte d'autre organe que les vésicules séminales	T4	La tumeur est fixée ou envahit les structures adjacentes autres que les vésicules séminales, telles que les sphincters, rectum, vessie, muscles releveurs, et/ou paroi pelvienne.
N = Ganglions régionaux	Nx	ganglions régionaux non évalués.
	N0	Pas de ganglions lymphatiques régionaux positifs.
	N1	Métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux.
M = Métastases à distance.	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Métastase à distance.
	M1a	Ganglion(s) lymphatique(s) non régional (aux).
	M1b	atteinte osseuse.
	M1c	Autre(s) site(s) avec ou sans maladie des os.

**Annexe 8 : Score de l'Organisation mondiale de la santé (1979) et Indice de performance ECOG.**

Grade ECOG	Grade OMS	Définition
100 % à 90 %	0	Activité extérieure normale sans restriction.
80 %	1	Réduction des efforts physiques intenses.
70 %	2	Pas d'activité extérieure, mais ambulateur (50 % des heures de veille).
60 % à 50 %	3	Besoins personnels stricts. (alitement > 50 % des heures de veille)
40 % à 10 %	Grabataire	Incapacité totale : Alitement fréquent ou constant.

**Annexe 9** : les différentes stratégies de l'hormonothérapie du cancer de prostate.

classes	Médicaments	Mécanismes d'actions
<b>Agonistes LH-RH</b>	Leuproréline, Triptoréline, Goséréline, Buséréline	Bloquent la sécrétion par l'hypophyse de LH et donc de la testostérone
<b>Antagonistes LH-RH</b>	Abarélix, Dégalérix	Bloquent les récepteurs de la LH-RH.
<b>Œstrogènes</b>	Diéthylstilbéstrol, Fosfestrol, Estramustine	Bloquent la sécrétion par l'hypophyse de LH et donc de la testostérone
<b>Anti-androgènes stéroïdiens</b>	Cyprotérone, Mégestrol	Antagoniste du récepteur aux androgènes
<b>Anti-androgènes non stéroïdiens 1<sup>ère</sup> génération</b>	Flutamide, Nilutamide, Bicalutamide	Antagoniste du récepteur aux androgènes.
<b>Anti-androgènes non stéroïdiens 2<sup>ème</sup> génération</b>	Enzalutamide Apalutamide Darolutamide	Antagoniste du récepteur aux androgènes
<b>Inhibiteur CYP17</b>	Abiratérone orteronel	Inhibe la synthèse de testostérone
<b>Inhibiteur 5-<math>\alpha</math>-réductase</b>	Finastéride, Benzoquinoline	Inhibent la conversion de la testostérone en DHT par la 5- $\alpha$ -réductase

## QUESTIONNAIRE DES MALADES

### 1. Information personnelle :

Le : .....

- **N° dossier** : \_\_\_\_\_ . **Numéro de téléphone** : .....
- Date du diagnostic du cancer :
- Date de début de PEC :
- Délai de prise en charge :
  
- Nom : \_\_\_\_\_ . Prénom : \_\_\_\_\_  
Date de naissance : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Lieu de naissance: \_\_\_\_\_
  
- Situation familiale actuelle :    Marié:     Divorcé:     Veuf:     Célibataire:
- Niveau socioéconomique :    Bas:     moyenne:     Élevé:
- Etat général du PS (OMS) : 0 ,    1 ,    2 ,    3 .

### 2. Habitat et Habitude de vie :

- **Tabagisme chronique** :  
Non:     Oui :     Nombre de paquets fumés/an : .....
- **Consommation d'alcool** :(même occasionnel ou sevré) :  
 Non     Oui (si oui nombre d'années de consommation : .....
- **L'habitat** : rural:     Urbain: .

### 3. Facteurs de risques :

- **Taille** : ..... Cm. / Poids actuel : .....kg. /
- **Poids habituel à l'âge adulte** (de 40 à 50 ans) : .....kg. / **IMC à l'âge adulte**: .....
- **Tour de taille abdominale au diagnostic** : (.....cm)
- **la Profession** : la plus ancienne est sa durée (années) : .....
- **travail de nuit** : durant l'exercice de la profession, existe- il au moins une partie du travail effectuée entre 22h et 06h : Oui :  Non : .
- Préciser si oui: la durée travail de nuit si  $\geq 3$  heures/jour : Oui:  Non:
- Sa fréquence /mois : ..... la durée total du travail de nuit /an : .....

**- Exposition professionnelle :**

AGENTS		oui	non	DURÉE D'EXPOSITION
<b>Insecticides acaricides</b> (agriculteurs, Jardiniers)	Chlorpyrifos			
	coumaphos			
	Fonofos, terbufos, malathion			
	phorate			
	Permethrine, tiazine, (DDT).			
<b>herbicides</b>	Butylate, triazine.			
<b>Polychlorobiphényles (PCB):</b> (Industrie de résine, colle, encre.)				
<b>Cadmium:</b> (Industrie plastique, métallurgie, d'engrais, soudure...)				
<b>Arsenic:</b> (industrie du verre minière, électronique...)				

**4. Antécédents personnels et familiaux :**

- Avez-vous vous-même été atteint des maladies suivantes ? :

pathologies	Traitements reçus	Durée
Hypertension artérielle		
Diabète ou glycémie à jeun $\geq 1\text{g/l}$		
Hypertriglycéridémie : $\geq 1,5\text{g/l}$		
faible taux d' HDL- Cholestérol: $\leq 0,4\text{ g/l}$		
Infection génitale: prostatite, gonorrhée, syphilis, herpès.		
Hypertrophie bénigne de prostate		

- Antécédents médicaux chirurgicaux avec les médicaments reçus pour chaque maladie :  
à savoir: (AVC, artérite, thrombose, RTUP...) :

.....  
.....

- Avez-vous vous-même été atteint d'un autre cancer :

NON OUI (quel est le nom de la maladie?  
(.....))

- À votre connaissance, existe-t-il d'autres cancers de prostate dans votre famille ou d'autres Cancers sein, ovaire, gastriques, tumeurs cérébrales, lymphomes ...)

NON OUI

Si OUI lesquels ? (Père, fils, frère, oncle, neveu, grand-père.) Avec l'âge de survenue des cancers : .....

.....  
.....

## 5. Présentation clinique :

- **Circonstance de découverte** : à préciser les symptômes.

Symptômes : (-)	Symptômes : (+)	
	urinaires	Osseux (douleurs, fractures, compression médullaire....)

Symptômes urinaires	Dysurie	Pollakiurie	Hématurie	Nycturie	Rétention aiguë de vessie	Brûlure mictionnelle	Dysfonction érectile

Toucher rectal (TR)	Normal:		Anormal:	

## 6. Biologie :

- **Hémoglobininémie** : .....
- **Créatininémie** .....
- **Testostéronémie** : .....

PSA initial	PSA nadir	PSA à 3mois	PSA à 6mois	PSA à 9 mois	PSA à 12 mois
PSA a la progression			Durée de réponse		

## 7. Biopsie:

Systématique  ou ciblé prostatique:  à préciser:.....

Résection transurétrale de prostate (RTUP):

## 8. Anatomie pathologique :

- Type d'adénocarcinome :.....  
Existence d'une composante colloïde, spumeux, ou autre:.....
- Groupe de Grade: ..... Score de Gleason  $\geq 8$  : .... (..+..).
- Nombre et longueur de carottes totales:.....
- Nombre de carottes positives et longueur de cancer ou (%) : .....  
:.....
- Existence d'une extension extracapsulaire: .....
- Infiltration périnerveuse :.....Invasion vasculaire ou embolies :.....

**9. Bilan d'extension :**

• **IRM:**  .....  
.....  
.....

• **TDM:**  .....  
.....  
.....

Préciser si hydronéphrose :  Non  Oui.

• **Scintigraphie osseuse** :  .....  
.....  
.....

- Préciser si le nombre de métastases osseuses est  $\geq$  a 3:  OUI  NON

- Préciser les localisations des métastases osseuses multiples si sont:

Axiales (bassin, vertèbre, crâne.)  Oui  Non.

Appendiculaires (cotes, membres)  Oui  Non.

**10. Stade de la maladie : (au diagnostic, AJCC 2016)**

TNM \_\_\_\_\_ soit un stade \_\_\_\_\_

Si métastases, précisez:  Cérébrale  Hépatique.

Pleurale  Osseuse.

Pulmonaire  Autres : (.....)

## **11. Traitement :**

### **A- Traitement systémique en première ligne:**

1. Suppression androgénique seule différée :  oui.
2. Suppression androgénique seule immédiate et continue :  oui.
3. Suppression androgénique+ chimiothérapie :  oui.  
Type de drogue : ..... C1: le ..... C 2: le .....
4. Suppression androgénique + Hormonothérapie 2ème génération :  oui.
  - Association agoniste LH-RH + Acétate d'abiratérone :  oui.
  - Association agoniste LH-RH + Enzalutamide :  oui.
  - Association agoniste LH-RH + Apalutamide :  oui.

Date de début de la Suppression androgénique:.....date d'arrêt :.....

Durée d'hormonothérapie 2eme génération associée:.....

Biphosphonates :  oui. Et/ou Denosumab :  oui. Durée:.....

**B- Radiothérapie :**  objectif :.....

Site d'irradiation et dose totale :.....

**C- Chirurgie:( dérivation urinaire, décompressive ou autre):**

.....

### **D- Traitement en deuxième ligne:**

- Deuxième ligne type :.....

Durée de réponse :.....

## **12. Evolution actuelle:**

## RESUME

### **Introduction :**

Le cancer de prostate de Haut grade/métastatique d'emblée est un sous-groupe, qui représente plus de la moitié de la mortalité spécifique due au cancer de prostate.

### **Matériels et méthodes :**

Cette étude prospective multicentrique portée sur 51 patients traités et suivis pour cancer de prostate métastatique de novo avec un score de Gleason  $\geq$  8. L'objectif était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, facteurs de risque plus spécifique et évitable et évalué la survie sans progression et globale.

### **Résultats :**

Entre février 2019 et mai 2022, une cohorte de 51 hommes étaient colligés, dont la médiane d'âge était de 71 ans et 57% avaient un âge  $\geq$  70 ans. Les facteurs de risques évitables étudiés étaient : les groupes professionnels à risque, travail de nuit, IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> à l'Age adulte (de 40 à 50ans) et le périmètre abdominal > 94 cm étaient estimés à : 39 %, 23,5 %, 63 %, 45 % respectivement des formes avancées et agressives. Alors que les classiques formes héréditaires et antécédents familiaux de cancer de prostate au premier degré à seulement 16% des cas.

Les manifestations cliniques révélatrices présentes à 92% versus 8% pour les formes indolentes découvertes par élévation du taux de PSA. Le PS (OMS) : > 0 et la présence de douleurs osseuses ne dépassant guère 30 % des effectifs respectivement. Les stades cliniques avancés T3 et T4, majoritaires à plus de 80 %. N1 présente à plus de 50 %, l'atteinte osseuse seule M1b à 78 % et pulmonaire à environ 10 % des cas. La médiane du PSA préthérapeutique, était à 132 ng/ml avec des extrêmes ; (31 à 682 ng/ml).

Après une médiane de suivi de 28 mois, 35 % des patients étaient décédés et 59 % survivant étaient recensés. La Survie sans progression était de 25 mois et la survie globale non atteinte. Avec des différences significatives de la SSP et SG selon (GG) : 4 et 5, les traitements reçus : TDA seule, TDA + Abiratérone ou Docétaxel et la charge métastatique de CHAARTED et LATITUDE.

### **Conclusion :**

Augmenter la survie globale des cancers de prostates, dépend en majorité de l'amélioration de la prise en charge des formes avancées, agressives et mortelles.

**Mots clés :** cancer de prostate, métastases, haut grade, score de Gleason.

## SUMMARY

### **Introduction:**

High-grade/metastatic initially prostate cancer is a subgroup, which accounts for more than half of the specific prostate cancer-related mortality.

### **Materials and methods:**

This multicenter prospective study focused on 51 patients treated and followed for metastatic prostate cancer initially, with a Gleason score  $\geq 8$ . The objective was to analyze the epidemiological, clinical characteristics, more specific and avoidable risk factors and to evaluate the progression-free and overall survival.

### **Results:**

Between February 2019 and May 2022, a cohort of 51 men was collected, whose median age was 71 years and 57% were aged  $\geq 70$  years. The avoidable risk factors studied were: occupational groups at risk, night work, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> in adulthood (40 to 50 years old) and abdominal circumference  $> 94$  cm were estimated at: 39%, 23.5%, 63%, 45% respectively of forms advanced and aggressive. While the classic hereditary forms and first-degree family history of prostate cancer in only 16% of cases.

The revealing clinical manifestations present at 92% versus 8% for the indolent forms discovered by elevation of the PSA level. The PS (WHO):  $> 0$  and the presence of bone pain hardly exceeding 30% of the workforce respectively. The advanced clinical stages T3 and T4, were the majority at more than 80%. N1 present in more than 50%, bone involvement only in 78% and pulmonary involvement in around 10% of cases. The median pre-treatment PSA was 132 ng/ml with extremes; (31 to 682 ng/ml).

After a median follow-up of 28 months, 35% of patients had died and 59% survived. Progression-free survival was 25 months and overall survival not achieved. With significant differences in PFS and OS according to (GG): 4 and 5, the treatments received: TDA alone, TDA + Abiraterone or Docetaxel and the metastatic burden of CHAARTED and LATITUDE.

### **Conclusion:**

Increasing the overall survival of prostate cancers depends mainly on improving the management of advanced, aggressive and fatal forms.

**Key words:** prostate cancer, metastases, high grade, Gleason score.

## الملخص

### المقدمة:

سرطان البروستات عالي الدرجة / النقييل عند التشخيص، هو مجموعة فرعية والتي تمثل أكثر من نصف الوفيات المحددة بسبب سرطان البروستات

### المواد والأساليب:

ركزت هذه الدراسة الاستباقية متعددة المراكز على 51 مريضاً تم علاجهم ومتابعتهم لسرطان البروستات النقييل بدرجة جليسون  $\leq 8$ . وكان الهدف هو تحليل الخصائص الوبائية والسرييرية وعوامل الخطر الأكثر تحديداً والتي يمكن تجنبها وتقييم حالة البقاء الخالية من تقدم المرض وعلى قيد الحياة الشاملة.

### النتائج:

بين فبراير 2019 ومايو 2022، تم جمع مجموعة من 51 رجلاً، كان متوسط أعمارهم 71 عاماً و57% تتراوح أعمارهم بين 70 عاماً وأكثر. عوامل الخطر التي يمكن تجنبها المدروسة هي: الفئات المهنية المعرضة للخطر، والعمل الليلي، ومؤشر كتلة الجسم أكبر من 25 كغ / م<sup>2</sup> في مرحلة البلوغ (40 إلى 50 سنة) و محيط البطن  $< 94$  سم بالنسب المئوية: 39%، 23.5%، 63%، 45% على التوالي من الأشكال المتقدمة والعدوانية. في حين أن الأشكال الموروثة والتاريخ العائلي الكلاسيكي من الدرجة الأولى لسرطان البروستات يمثل 16% فقط من الحالات.

تظهر المظاهر السرييرية الكاشفة عند 92% مقابل 8% للأشكال الباطنية المكتشفة عن طريق ارتفاع مستوى اختبار الدم (PSA). درجة الحالة الصحية العامة: (منظمة الصحة العالمية):  $< 0$  ووجود آلام عظم بالكاد تتجاوز 30% من القوى العامة على التوالي. المراحل السرييرية المتقدمة (T3 و T4) تمثل الغالبية في أكثر من 80% من الحالات. يوجد إصابة في العقدة الليمفاوية الإقليمية (N1) في أكثر من 50%، وتأثر العظام فقط يمثل 78% وتأثر الرئة في حوالي 10% من الحالات. كان متوسط المستضد البروستاتي النوعي قبل المعالجة 132 نانو غرام / مل مع عتبة (31 إلى 682 نانو غرام / مل).

بعد متابعة استمرت في المتوسط 28 شهراً، توفي 35% من المرضى وبقي على قيد الحياة 59%. كان البقاء على قيد الحياة بدون تقدم للمرض 25 شهراً ولم يتحقق البقاء على قيد الحياة بشكل عام. مع وجود فروق ذات دلالة إحصائية في البقاء على قيد الحياة بدون تقدم للمرض وبشكل عام وفقاً للتمايز حسب درجات جليسون، تم حسب تلقي العلاجات المختلفة (الإخصاء الكيميائي وحده أو مع Abiratérone أو Docétaxel) والعبء النقييل لـ CHAARTED و LATITUDE.

### الخلاصة:

تعتمد زيادة البقاء على قيد الحياة بشكل عام لسرطان البروستات بشكل أساسي على تحسين إدارة الأشكال المتقدمة والعدوانية والمميتة.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان البروستات، النقائل، الدرجة العالية، درجة جليسون.