

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2014

2014 TOU3 1616

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Pierre LUNARDI**

Le 31 octobre 2014

**Impact des comorbidités sur la prise en charge des cancers de la prostate : du diagnostic au traitement.**

Directeur de thèse : Pr Bernard MALAUDAUD

**JURY**

Monsieur le Professeur	Michel SOULIE	Président
Monsieur le Professeur	Bernard MALAUDAUD	Assesseur
Monsieur le Professeur	Eric HUYGUE	Assesseur
Madame le Docteur	Pascale GROSCLAUDE	Assesseur
Monsieur le Docteur	Jean Baptiste BEAUVAL	Suppléant
Monsieur le Docteur	Loïc MOUREY	Membre invité



# Remerciements

**A notre Maître et Directeur de thèse,**

**Monsieur le Professeur Bernard MALAVAUD,**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Département d'Urologie, Andrologie et Transplantation Rénale

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail.

La qualité de votre enseignement a été une aide précieuse à l'aboutissement de tous mes projets. Merci d'avoir supervisé celui-ci, vos conseils à l'image d'une « cicatrisation dirigée », efficaces et peu invasifs, ont facilité la rédaction rapide de ce document. Alliant un savant mélange de bienveillance et de rigueur à la profondeur abyssale de vos connaissances, vous savez insuffler à leur insu et sans douleur le goût de la science aux gens qui ont la chance de travailler avec vous. Je tenais à vous témoigner ici toute ma gratitude pour m'avoir fait bénéficier de vos compétences. Trouvez enfin l'assurance de ma plus grande estime.

**A notre Maître et Président de Jury,**

**Monsieur le Professeur Michel SOULIE**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Département d'Urologie, Andrologie et Transplantation Rénale

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être président de mon jury.

Bien plus qu'un patron, vous avez été pour moi un modèle de compétences cliniques, pédagogiques et techniques. Votre implication auprès des patients, du personnel médical et paramédical, votre rigueur personnelle et professionnelle, votre sens de l'humour et de la décontraction font partie des raisons essentielles pour lesquelles ce département d'Urologie est un service d'excellence ; où la motivation, la bonne humeur et l'épanouissement personnel sont

tellement appréciables. Apprendre à vos côtés est une réelle chance, qui j'en suis certain a marqué et marquera encore de nombreuses générations d'internes et de chefs.

Recevez ici l'expression de mon plus profond respect.

**A mon jury de thèse,**

**Monsieur le Professeur Eric HUYGUE,**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Créateur des Réunions Lithiases et Surrénales

Département d'Urologie, Andrologie et Transplantation Rénale

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

J'ai eu la chance de pouvoir travailler avec toi sur de nombreux sujets, et d'avoir pu bénéficier de tout ton savoir, ton enthousiasme et de ta disponibilité. Pédagogique du bloc opératoire aux travaux universitaires, tu as toujours répondu présent avec le sourire et la bonne humeur qui te caractérisent.

Je te remercie très sincèrement pour la confiance que tu as su m'accorder dès mes débuts.

En espérant être digne d'elle à l'avenir, soit assuré de mon profond respect.

**Madame le Docteur Pascale GROSCLAUDE,**

Directrice du Registre des Cancers du Tarn

Responsable de l'unité « Maladies Chroniques, pratiques de soins et facteurs socio-économiques » à l'institut national de la santé et de la recherche médicale

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et de m'avoir fait partager vos connaissances à propos de ce domaine aussi obscur pour moi qu'était l'épidémiologie.

Ce travail est en grande partie abouti grâce à votre compétence et votre disponibilité.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

**Monsieur le Docteur Jean Baptiste BEAUVAl,**

Chef de Clinique Assistant des Hôpitaux

Chirurgien Urologue

Capacité en brisage de mental.

Je suis heureux que tu aies accepté de faire partie de mon jury.

Tour à tour co-interne, chef, bientôt collègue et néanmoins ami, travailler à tes côtés a toujours été stimulant et enrichissant. Ton dynamisme, tes compétences et ta détermination forcent le respect. Ton humour métallique et ta jovialité permanente te rendent presque pénible. J'espère de tout cœur que notre collaboration sera longue et fructueuse, à l'hôpital comme ailleurs.

Soit assuré de ma plus sincère amitié et de mon plus profond respect.

**Monsieur le Docteur Loïc MOUREY**

Praticien Hospitalier,

Service d'Oncologie Médicale

Je te remercie de me faire l'honneur de faire partie de ce jury.

Depuis ma première sollicitation, tu as été d'une disponibilité à toute épreuve. J'apprécie les gens souriants, enthousiastes, brillants et humbles ; de fait je t'apprécie tout particulièrement. J'espère pouvoir bénéficier encore de ton aide et de ton expertise à l'avenir.

Reçois ici l'expression de mon plus profond respect.

**Un grand remerciement à tous les médecins qui m'ont accompagné au cours de ma formation, dans l'ordre d'apparition:**

**A Nicolas Vazzoler**, qui m'a appris à tenir un porte-aiguille lors de mon premier stage d'urologie, ce n'était pas gagné. Qui m'a appris aussi qu'on pouvait envoyer des araignées coupées en deux en anapath, faire dévier les hélicos du SAMU en se faisant passer pour l'opérateur de Ranguel, ou encore qu'on pouvait faire croire aux externes qu'il fallait se laver les mains en sous-vêtements avant les interventions... Pas besoin de chercher plus loin d'où viennent mes tendances déviantes.

**A toute l'équipe du CHU d'Auch**, je sais depuis mon passage là bas comment entretenir une piscine gonflable.

**Aux Professeurs Moscovisci et Galinier, aux Docteurs Bouali, Lemandat et Lemasson, Abbo, Gurrera...** de l'hôpital des enfants, qui m'ont appris à évoluer dans le monde des Bisounours. Je conserve, le cœur rempli d'émotions, 2-3 réflexes salvateurs afin de gérer les situations de « crise » aux urgences face à un individu néo-formé :

- Bouges plus ou tu verras plus jamais ta maman.
- Pourquoi tu pleures, t'es un garçon ou une fillette ? Ah non c'est vrai, tu fais du foot...
- Il y a un problème sur la radio madame, votre fils mange des clous. Non monsieur, c'est une électrode de neurostimulation. Ah... Ok, mais ça aurait pu...

**Au Professeur Leguevaque, aux Docteurs Rimaillo, Vidal, Soule-Tholy... et surtout à Stéphanie Motton**, grâce à toi j'ai appris cette magnifique chirurgie du sein (tailler du gras dans du gras, avec des marges positives à chaque fois), le principe du ganglion sentinelle (ou exentération axillaire partielle), la spéléologie colposcopique, que l'intervention la plus dure en gynéco c'est la conisation, et que l'endométriiose devait être rajouté d'urgence à mes critères d'exclusion.

**A toute l'équipe d'urologie du CHU de Rangueil, et donc en premier lieu à mes patrons, Mr Plante et Mr Rischmann,** pour m'avoir accueilli en urologie ; c'est aussi et surtout grâce à vous que je fais désormais un métier qui me passionne.

**Au Docteur Matthieu Thoulouzan,** qui sépare les gens en deux dans le silence (ceux qui dorment comme ceux qui tiennent les écarteurs). Merci pour tout ce que tu m'as appris, et j'espère pour tout ce que tu m'apprendras encore. J'espère aussi devenir un jour aussi doué que tu l'es, et qu'alors tu m'enseigneras cette technique ancestrale de satellisation des internes. J'ai déjà bien retenu la première phrase : « Il y a deux types de gens dans la vie, ceux qui cherchent des excuses, et ceux qui cherchent des solutions ». Pool.

**Au Docteur Nicolas Doumerc,** ancien joueur de PlayStation professionnel ayant trouvé une reconversion facile. Il y avait le yin et le yang, l'UF1 et l'UF3... tout ça c'est fini maintenant, il faut que tu l'acceptes. Je sais que pour toi je reste un mec qui « a choisi son camp », mais promis je ferai tout pour que tu changes d'avis sur moi, quitte à faire la formation internationale de robotique toulousaine du Dr Doumerc.

**Au Professeur Xavier Gamé,** inventeur des réunions neuro-uro et qui n'a donc rien à envier à Eric. J'admire ton habileté au travail, autant que dans le verbe et ta capacité à comprendre l'humour des médecins physiques et rééducateurs.

**Au Docteur Federico Sallusto,** désolé d'avance pour toute les fois où je vais être obligé de t'appeler parce que j'ai greffé le rein à l'envers...

**A toute l'équipe des urologues et digestifs de Tahiti,** avec mention spéciale pour **Jean Pierre Delbreil et Kien Nguyen** ; un des stages les plus éprouvants de mon internat...

Enfin, à **mes amis oncologues médicaux,** qui m'ont supporté pendant 6 mois, merci de votre patience... et un grand merci à l'équipe d'Oncomip, notamment **Eric Bauvin,** et surtout **Jérôme et Edvie** sans qui le recueil de données, l'analyse des résultats et bien plus encore n'aurait pas été possible.

Merci **aux infirmières d'urologie** et d'ailleurs, ainsi que **celles du bloc opératoire** qui font des efforts quotidiens pour ne pas m'arracher la carotide avec les dents : désolé je n'ai pas changé.

**Une pensée pour tous mes co-internes** d'aujourd'hui et d'autrefois, qui sont pour la plupart des amis désormais. Que de bons moments passés avec vous, tellement d'anecdotes mythiques qu'on pourrait en tirer un bestseller.

Merci à mes partenaires de calvaire du package bimensuel UF1-UF2-UF3-Urgences-Litho-PMO-greffe : Medi (trop stylé cette opération...), Sylvain (t'es riche maintenant que t'as vendu ton application... ah non ?), la Pieche (je peux désormais balancer : Olivier c'est elle qui avait mis la vaseline dans tes sabots), à mes autres futurs co-chefs, Lionel et Lucie, on a un jeu sympa de comptage des points à vous montrer avec Mérigot. A Mouath, la cellule dormante... « Tiens, voici une photo de René Coty. C'est notre Raïs à nous. Un grand homme. Il marquera l'histoire. Il aime les Cochinchinois, les Malgaches, les Marocains, les Sénégalais... C'est donc ton ami. Ce sera ton porte-bonheur. » Boris, les pauses dans ton bureau m'ont coûté une amputation d'au moins 20% de ma VEMS. Il a fallu que je parte du service pour que t'arrêtes de fumer... !

Archiduc Mérigot de Treigny, ta passion pour les taureaux n'étant certainement pas due à ton attirance pour les cornes, il serait peut-être temps de te confesser (Quoi que comme dirait Gas, si tu regrettes pas c'est pas obligé...). Le sceau royal qui te sert de tampon ne suffira pas toujours à te protéger de la justice.

Beauval, premier consommateur mondial de mentaline, inventeur du concept des lunettes de soleil blanches la nuit. La marche des vertueux est semée d'obstacles qui sont les entreprises égoïstes que fait sans fin surgir l'œuvre du malin. Béni soit-il l'homme de bonne volonté qui, au nom de la charité se fait le berger des faibles qu'il guide dans la vallée d'ombre de la mort et des larmes, car il est le gardien de son frère et la providence des enfants égarés. J'abattraï alors le bras d'une terrible colère, d'une vengeance furieuse et effrayante sur les hordes impies qui pourchassent et réduisent à néant les brebis de Dieu. Et tu connaîtras pourquoi mon nom est l'éternel, quand sur toi s'abattra la vengeance du Tout Puissant. Ezéchiel chapitre 25, verset 17.

« Ici c'est un service de gynéco. Elle a plus de seins, plus d'utérus, plus de cheveux, c'est pas une femme, elle sort. »

Roumigou, tout aussi brillant que son colocataire de bureau. C'est dommage qu'un mec aussi bon que toi au rugby ait un mental de saucisse pareil. Je ne sais pas si c'est ta rupture avec la Doume, ou de t'être fait piquer le titre des plus gros trapèzes du service qui t'as autant brisé... Mais je t'aime quand même.

A mes futurs internes, Tostivint, Gas, Roulette, Chico, Gryn, et tous ceux que je ne connais pas encore: « Si vous ressortez de chez moi les loulouttes, si vous survivez à mon instruction, vous deviendrez une arme, vous deviendrez un prêtre de la mort implorant la guerre. En attendant ce moment-là, vous êtes du vomi, vous êtes le niveau zéro de la vie sur Terre, vous n'êtes même pas humains! Vous n'êtes que du branlomane végétatif, des paquets de merdes d'amphibiens, de la chiasse ! Parce que je suis une peau de vache, vous me haïrez... mais plus vous me haïrez et mieux vous apprendrez. Je suis vache mais je suis réglo! Aucun sectarisme racial, ici vous n'êtes tous que des vrais connards, et j'ai comme consigne de balancer toutes les couilles de loups qui n'ont pas la pointure pour servir ma chère unité. Tas de punaises, est-ce que c'est clair ? »

Une pensée particulièrement émue pour Alexandre Gryn, l'élève de l'urologie, qui selon le principe des vases communicants va se retrouver en bout de chaîne alimentaire et me servir de paillason pendant les 6 prochains mois : « Le seigneur fait pleuvoir sur les justes et sur les injustes. Ça ne veut pas dire que tu es maudit pour autant, car au matin vient l'allégresse. Il n'y a pas d'athée sous les tirs d'obus.»

### **A mes amis de toujours,**

-Aux agenais qui sont maintenant loin pour la plupart : Brice, Mat, Rémi, Joris et Yoyo, Julien...

-A Ben Plas et Bustos Moyano, pour les bouteilles de Ricard du dimanche soir, les rhums de l'Episode café, les endives-canapé. Pour l'ensemble de notre œuvre depuis plus de 10 ans.

-Mon frangin adoptif, mon Pompon futur papa (et donc premier homme à démontrer que le syndrome de la queue de cheval n'altère pas les nerfs de l'érection), et sa femme Pauline. Je vous souhaite tout le bonheur du monde. Je compte sur vous pour remplir mon programme de cystectomies tri-tronculaires sous Efiand.

-Mes premiers et derniers colocs, Paulo et Nico, je vais chercher une télé qui monte à plus de 100 pour les Call Of Duty de 5h du mat.

-Jeannot P, mon copain bourrin avec son corps long et dense, partenaire privilégié de moments dégueux entre Créteil et KB. Vivement qu'on se retrouve sous des cieux plus sanglants...

-Ma Soso, amie depuis les premiers jours, Arnaud, et Gaspard désormais, je vous aime, putain.

### **A ma deuxième famille, le Toulouse Rugby Internat Club.**

J'aurais tellement de choses à dire, que je ne puis tous vous citer un par un. Même l'essentiel serait bien plus long que ce document. Vous êtes mes amis, mes frères d'arme et de cœur. Je suis heureux de savoir que je garderais à vie en mémoire toutes les conneries qui me faisaient aller au boulot le vendredi matin avec le sourire, malgré les fractures et les cheveux qui poussent à l'envers... J'ai retracé l'historique de nos mails, j'avoue ça m'a pris du temps mais vous le valez bien.

« Un départ au raz de Youri, c'est un peu comme un vieux chameau constipé qui a vu un point d'eau »

« Merci JB d'avoir chié dans la boîte à idée en carton du bureau de l'internat à la dernière soirée. Bel esprit. »

« Au fait Moineau, hier soir j'ai oublié de te prévenir que la prochaine fois que tu me mets une cathédrale dans une poubelle municipale je serai vraiment pas content. »

« Un voyage du TRIC c'est comme une tartiflette, tu n'es jamais déçu. »

« On a vu sur le terrain un type en short de rugby et bottines croco, faudrait faire attention à qui on amène en voyage quand même. »

« Je sais pas si je vous l'ai dit mais il y avait un bar où la vodka redbull était à 2 pound 50 »

« J'en connais 2 qui doivent avoir un troupeau de sangliers derrière les tempes aujourd'hui... »

« Il paraît selon une rumeur populaire qu'on devrait apercevoir un certain Benjamin H au bazar sur les coups de 3-4 h du mat, puis accroché à une gouttière peu après ... »

« J'ai trouvé un Fish and Chips où ils font frire des Bounty, c'est Mehdi qui va être content. »

« Ben H dit le hibou a obtenu une étoile midol pour le match d'hier, puisqu'il est l'auteur de tous les essais du match, toutes équipes confondues »

« Le hibou a peur de l'avion (normal pour un volatile) et commande généralement 40 mignonnettes de whisky pour que le vol passe plus vite. »

« L'intégralité de la cohorte a reçu le même traitement, à savoir 48h d'un voyage du TRIC. Sur l'ensemble de la cohorte, 32 sujets (100%) en situation basale étaient contents au moment du départ même en sachant que la fin de l'expérience allait être un calvaire et qu'en plus ils se feraient défoncer par leur femme au retour. Au cours de l'étude, 562 pintes de bière ont été bues, dont 98 (17,4%) en buffalo. 1 sujet sur 32 (3,1%) n'a pas été intéressé par les activités proposées et a préféré aller se coucher tôt pour se reposer. Dans le sous-groupe intéressé par les activités, 100% des cas ont eu un comportement inapproprié à la vie en société civilisé quand ils ont découvert que les galloises ont une anesthésie du cul. Aucun sujet n'a bénéficié du statut de sobriété au cours de l'étude contre 31 cas (96,9%) de privation de sommeil. 2 sujets (6,25%) ne sont toujours pas capables de terminer un capitaine Ploum après 2 ans d'entraînement. Il était retrouvé 78,4% de particules fécales par mètre cube d'air autour de Chaours au Tiger-Tiger. Résultats significatifs. »

« C'est qui Manu G ? C'est le mec qui croit qu'il est gainé mais qui prend des culs énormes. »

« Tu vois Pika par exemple, c'est un morceau d'interne plus ou moins viable dont on n'a jamais retrouvé le reste après impact. Faut dire aussi que ces arbres qui traversent la route c'est hyper chiant. »

« Un certain Jérôme B. a lancé au club de 3ème âge de Fonsorbes une invitation pour venir se doucher avec l'équipe du TRIC ce soir. »

« Tiens dès que ça parle de trou de balle poilu, Bajon se réveille... Tu regrettes l'époque où tu prenais des trous? »

« "Bourre pif": nom commun qui signifie prendre un gnon dans la gueule sous prétexte qu'une main au cul inappropriée énerve son petit copain... »

« Dents : appendice buccal servant à réceptionner les marques d'affection de ses congénères. À noter : lors de marques d'affection trop importantes, ont tendance à se casser. »

« Il est pas du tout tordu ton nez, fais nous confiance on sait quand même quand un nez est pété. Tu peux très bien perdre 2 litres de sang par le pif sans qu'il soit pété. »

« Comme dit la Choise, on va dire que c'est pour toute celles que t'aurais du prendre depuis des années. »

« Je salue au passage les talents de sélectionneur de Seb Hascoet, qui a quand même réussi à mettre Eric remplaçant toute la première mi temps alors qu'on était que 11 au coup d'envoi. »

« Au fait celui qui m'a fait un chèque en blanc de 100 euros se reconnaîtra et est prié de venir régulariser l'affaire avant que je ne lui envoie Gardini pour lui exploser le fion »

« Pas d'entraînement ce soir. Terrains (encore) fermés. Dites à maman que vous préférez rester avec elle plutôt que d'aller vous entraînez. Elle sera contente. Ça peut faire économiser un cadeau. »

« J'ai eu Dieu au téléphone tout à l'heure (je le connais bien, c'est un pote) et il m'a dit : " je vous adore vous les mecs du TRIC, vous vous entraînez jamais, vous passez votre temps à enfiler des chinois, vous avez un gars qui a pour seul objectif de se faire expulser, vous me faites marrer..."

« Y'a quand même un truc que je ne comprends pas Fab, si Dieu c'est un pote pourquoi il t'a fait cette gueule? »

« La muscu c'est pour les fiottes, d'ailleurs Gérard de l'émission "les filles d'à côté" il faisait de la muscu, non? »

« Philou a encore fait un malaise vagal hier soir, il a violemment percuté un drosophile à la 25eme minute. »

« On a eu un gars qui faisait des malaises au TRIC, c'était juste avant son coming out... »

« Si un mec fait un malaise en mangeant de la salade, c'est soit qu'il est allergique, soit qu'il est gay. »

« Elle m'a dit que son mec était PD. Je lui ai répondu ben t'es con, change de mec. »

« D'ailleurs en parlant de cheveux, il paraît que Ben met du "pschitt" pour ralentir leur chute. Je tiens l'info d'une source sûre qui me l'a dit dans un moment de grande confiance, en toute confiance: "Eh Fab tu le diras à personne hein ?", "t'inquiète Steph, j'suis une tombe... » « Au moins on saura une chose: le pschitt pour les cheveux qui tombent, ça marche pas. »

« Benjamin, on en a discuté avec la Choise, on pense qu'il est temps que tu saches que Stéphane c'est un nom de garçon. »

« Toi qui l'a vu de près La Choise, tu trouves pas qu'il est mal fait Blanca dans Street Fighter ? »

« "Qu'est ce qu'il se passe?" "Seb a pris un marron il a le nez sur la joue" "Ah bon ça va alors, j'ai cru qu'il se passait quelque chose de grave..." »

« Ca m'agace qu'ils pensent que les plus cons c'est les cardiologues »

« Avoir des cons avec soi, y'a des fois au rugby où ça sert. »

« Il y a des matchs où seul le résultat compte. Il y a des matchs qui se gagnent avec la fierté l'honneur le courage. Je crois que cette finale fera partie de ces matchs dont on reparlera encore dans nos vieux jours, ces matchs qui créent des hommes. »

« J'ai trouvé ce matin dans mon téléphone une photo où Ben se fait bouffer le cul par le chien du vigile de la piscine Nakache. C'est normal ? »

« Note pour plus tard : le fait d'être un Fantastic n'empêche pas d'avoir mal à la tronche le vendredi matin. »

« Si on perd, certains d'entre vous n'auront pas le plaisir de découvrir ces sujets qui vous parlent sur la touche pendant les finales et qui ressemblent vaguement à vos pères : Alain Bajon et Emmanuel Dupuy, éminents garants du jeu du TRIC depuis trois millénaires et qui font plus de bruit que l'ensemble du public. »

« Chers amis, l'évocation des temps anciens du TRIC à l'aube de cette demi finale décisive me donne la chair de poule. Cette équipe a une histoire, un vécu. Cette équipe s'est construite un palmarès au caractère, au forceps. 3 titres en 4 ans ! »

« J'adore ces matchs où l'on est face à soi-même et face aux copains. Nous n'avons rien à perdre si ce n'est des souvenirs. Si nous gagnons demain, nous aurons un souvenir précieux, une histoire à raconter à nos fils, nous gagnerons un lien d'amitié plus profond entre nous. Le temps passe pour moi et je me dis que ces occasions seront de plus en plus rares. »

« Quand on vieillit, certaines choses vous sont enlevées. Ça fait partie de la vie. Mais on n'apprend ça que quand on commence à les perdre. On apprend que la vie se joue centimètre par centimètre. Comme le rugby. Dans ces deux jeux, la marge d'erreur est si réduite... Dans chaque phase de jeu, à chaque minute, à chaque seconde. Dans cette équipe, on se bat pour chaque centimètre. Dans cette équipe, on se sort les tripes, et on les sort à ceux autour de nous pour ce centimètre. Parce qu'on sait qu'à la fin, lorsqu'on ajoutera tous ces centimètres, c'est ce qui fera cette putain de différence entre gagner et perdre ! Entre vivre, et mourir ! Je vais vous dire : dans tout combat, c'est celui qui est prêt à mourir qui gagnera ce centimètre. Et si la vie vaut encore la peine d'être vécue, c'est que je veux encore lutter et mourir pour ce centimètre. Parce que la vie, ça se résume à ça ! Regardez le gars à côté de vous, regardez-le dans les yeux. Je crois que vous allez y voir un gars qui avancera d'un centimètre avec vous. Vous verrez un gars qui se sacrifiera pour son équipe, parce qu'il sait que quand le moment sera venu, vous ferez la même chose pour lui... Ca c'est une équipe messieurs. »

« Faites voler les magrets ; ces images, c'est pour la vie. » (Sbilt)

**Une éternelle reconnaissance à mes parents**, à qui je dois tout et que je ne remercierai jamais assez. Je vous dédie cette thèse, car sans votre présence et tout ce que vous avez fait pour moi depuis plus de 30 ans, elle n'existerait pas. Avec tout mon amour.

**A Lydiane**, tu es une étoile jeune dans mon ciel, mais tu le remplis déjà d'une lumière plus intense que jamais. Je t'aime.

## Table des matières

<b>1. INTRODUCTION :</b> .....	<b>16</b>
<b>2. CONNAISSANCES ACTUELLES :</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1. Description, histologie et histoire naturelle de la maladie :</b> .....	<b>18</b>
<b>2.2. Épidémiologie du cancer de la prostate</b> .....	<b>21</b>
<b>2.2.1. Les sources</b> .....	<b>21</b>
<b>2.2.2. Incidence et mortalité</b> .....	<b>22</b>
<b>2.2.3. Prévalence des cancers de la prostate en France</b> .....	<b>25</b>
<b>2.2.4. Une incidence en forte hausse et une mortalité en baisse</b> .....	<b>27</b>
<b>2.2.5. Un cancer de bon pronostic avec une survie relative à 5 ans proche de 80 %</b> .....	<b>29</b>
<b>2.3. Evaluation des comorbidités dans le cadre du CaP</b> .....	<b>30</b>
<b>2.3.1. Mortalité spécifique et mortalité compétitive</b> .....	<b>30</b>
<b>2.3.2. Echelles de comorbidités</b> .....	<b>31</b>
<b>2.4. Politique Française de lutte contre le cancer :</b> .....	<b>33</b>
<b>2.4.1. Les mesures du plan cancer sur le plan national :</b> .....	<b>33</b>
<b>2.4.1.1. Mise en place des réseaux régionaux de cancérologie :</b> .....	<b>33</b>
<b>2.4.1.2. Standardisation du processus décisionnel :</b> .....	<b>34</b>
<b>2.4.2. Le Réseau Régional de Midi-Pyrénées : « Oncomip »</b> .....	<b>34</b>
<b>2.4.2.1. Présentation :</b> .....	<b>34</b>
<b>2.4.2.2. Les missions d’Oncomip :</b> .....	<b>35</b>
<b>2.5. Traitement de première intention du cancer de la prostate : selon les référentiels (recommandations du CCAFU, Annexe 1)</b> .....	<b>35</b>
<b>2.5.1. Classification de D’Amico</b> .....	<b>35</b>
<b>2.5.2. Prise en charge stratifiée en fonction du risque :</b> .....	<b>36</b>
<b>3. MATERIELS ET METHODES :</b> .....	<b>37</b>
<b>3.1 Objectif de l’étude :</b> .....	<b>37</b>
<b>3.2. Type d’étude :</b> .....	<b>38</b>
<b>3.3. Recueil de l’information :</b> .....	<b>38</b>
<b>3.4. Sélection des patients :</b> .....	<b>39</b>
<b>3.4.1. Critères d’inclusion :</b> .....	<b>39</b>
<b>3.4.2. Critères d’exclusion :</b> .....	<b>40</b>
<b>3.4.3. Echantillonnage :</b> .....	<b>40</b>

<b>3.5. Critères d’analyse :</b> .....	<b>41</b>
<b>3.5.1. Caractéristiques des patients :</b> .....	<b>41</b>
<b>3.5.2. Bilan diagnostique :</b> .....	<b>42</b>
<b>3.5.3. Bilan d’extension :</b> .....	<b>43</b>
<b>3.5.4. Séquence thérapeutique :</b> .....	<b>43</b>
<b>3.6. Critères de jugement :</b> .....	<b>44</b>
<b>3.7. Analyse statistique:</b> .....	<b>45</b>
<b>4. RESULTATS</b> .....	<b>45</b>
<b>4.2. Influence des comorbidités dans le diagnostic du cancer de la prostate :</b> .....	<b>48</b>
<b>4.3. Influence des comorbidités sur la réalisation d’examens complémentaires :</b> .....	<b>49</b>
<b>4.4. Comparaison des comorbidités des patients atteints d’un cancer de la prostate à celles des patients atteints d’un cancer colorectal en Midi-Pyrénées (population de référence) ...</b>	<b>52</b>
<b>4.5. Influence des comorbidités dans la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate au stade localisé:</b> .....	<b>55</b>
<b>5. DISCUSSION</b> .....	<b>61</b>
<b>5.1. Points forts et limites de l’étude :</b> .....	<b>63</b>
<b>5.2. La population des patients atteints de cancer de la prostate :</b> .....	<b>65</b>
<b>5.3. Influence de l’âge et des comorbidités sur le diagnostic du cancer de la prostate :</b> .....	<b>65</b>
<b>5.4. Influence de l’âge et des comorbidités sur la prise en charge curative des cancers de la prostate au stade localisé:</b> .....	<b>68</b>
<b>5.5. Sur-diagnostic et sur-traitement potentiels du cancer de la prostate au stade localisé :</b> .....	<b>69</b>
<b>5.5.1. Sur-diagnostic :</b> .....	<b>69</b>
<b>5.5.2. Sur-traitement :</b> .....	<b>70</b>
<b>5.6. Sous-traitement du cancer de la prostate au stade localisé:</b> .....	<b>78</b>
<b>6. CONCLUSION :</b> .....	<b>80</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>81</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>86</b>

## 1. INTRODUCTION :

Le cancer de la prostate (CaP) est le premier cancer et la deuxième cause de décès par cancer en France chez l'homme. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en France en 2012 a été estimé à plus de 70000. Au niveau international, le taux d'incidence (standardisé monde) estimé en France en 2008 (118,3 pour 100 000 hommes) est supérieur au taux moyen observé dans l'Union Européenne (69,5 pour 100 000), et aux taux estimés aux États-Unis (83,8 pour 100 000) et au Canada (101,1 pour 100 000). En revanche, peu de variations sont observées entre les pays concernant la mortalité par cancer de la prostate. Le taux de mortalité (standardisé monde) estimé en France en 2008 est de 12,7 décès pour 100 000 hommes, proche de la moyenne estimée au sein de l'Union Européenne (12,2 pour 100 000) et légèrement plus élevé que celui observé aux États-Unis (9,7/100 000) [1].

Le dépistage du CaP a fait l'objet d'une nouvelle discussion en 2012, à la suite des résultats réactualisés et contradictoires des 2 grandes études randomisées PLCO et ERSPC [2, 3] et à la recommandation de l'*U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) qui préconisait de ne plus recourir au dosage du PSA, en raison du risque de sur-diagnostic et surtout de sur-traitement [4]. En France, l'HAS a confirmé en 2010 qu'il n'y avait pas de justification à la mise en place d'un programme de dépistage systématique du CaP par dosage du PSA qui reste actuellement non recommandé. En 2012, l'HAS a souligné l'absence d'intérêt démontré de la mise en œuvre d'un dépistage systématique organisé par dosage du PSA dans une population d'hommes considérés à haut risque, comme elle l'avait déjà signifiée pour la population générale [5, 6]. L'AFU quant à elle, recommande une détection précoce individualisée du CaP avec une information éclairée sur les modalités, les enjeux et les risques éventuels liés aux différentes stratégies de prise en charge avec pour objectif essentiel de ne pas méconnaître un cancer agressif. La détection est fondée sur

le toucher rectal et le dosage du PSA total chez les hommes à partir de 50 ans dont l'espérance de vie estimée est supérieure à 10 ans. Selon l'ERSPC, un bénéfice en terme de survie spécifique de 21 % est démontré à 11 ans chez les hommes de 55 à 69 ans avec une diminution de 41 % du risque de métastases dans le groupe dépisté au prix d'un risque de sur-traitement (niveau de preuve 1b) [3, 7]. Les modalités de suivi et l'intervalle entre les dosages sont en fonction de la valeur initiale du PSA et de la cinétique d'évolution [8, 9]. Cette position permet de limiter la détection du CaP et la pratique des biopsies prostatiques aux hommes sans poly pathologie à partir de 50 ans et à risque de développer une maladie agressive au cours de leur vie [8].

Ce débat autour du sur-diagnostic et du sur-traitement du CaP se profile juste après la mise en place récente des « plans cancer » et l'instauration des recommandations. Les réunions multidisciplinaires, mêmes si elles existaient avant l'instauration du plan cancer, se sont vues devenir obligatoires et vont être le premier reflet de cette prise en charge. De façon parallèle a été mis en place depuis 2006 un réseau régional de cancérologie en Midi-Pyrénées, « Oncomip », permettant une communication entre établissements de santé prenant en charge le cancer et une redistribution des informations en mettant à disposition des professionnels de santé un dossier patient de cancérologie. Il nous a paru intéressant d'interagir avec le réseau Oncomip pour observer la population des patients atteints de CaP au sein des différents centres de la région Midi-Pyrénées. Nous voulions notamment observer l'influence des comorbidités de cette population sur les différentes étapes de la prise en charge, du diagnostic à la décision thérapeutique.

## **2. CONNAISSANCES ACTUELLES :**

### **2.1. Description, histologie et histoire naturelle de la maladie :**

La prostate est une glande de l'appareil génital masculin qui se situe au carrefour des conduits urinaire et spermatique. Ses sécrétions constituent la majeure partie du plasma séminal. Son atteinte compromet la fertilité, l'éjaculation et la miction.

Le CaP est caractérisé par une prolifération incontrôlée du contingent épithélial de la glande. La tumeur peut s'étendre localement, on parle à ce stade de cancer localisé ou intra- capsulaire. Ces cellules peuvent ensuite disséminer, essentiellement vers les ganglions lymphatiques et les os, entraînant des métastases. La grande majorité des hommes ayant un CaP n'a pas de symptômes. Les troubles urinaires habituellement attribués à la prostate sont surtout le fait de l'adénome prostatique, qui engendre une obstruction des voies urinaires liée à une hypertrophie bénigne de la prostate, fréquente chez les hommes âgés, et qui peut coexister avec le cancer. La progression de la tumeur peut provoquer une hématurie ou une obstruction des voies urinaires. Sa propagation à l'extérieur de la glande prostatique peut entraîner un œdème des membres inférieurs dû à l'obstruction lymphatique régionale ou des douleurs au niveau lombaire dues aux métastases osseuses [10].

Les CaP sont, dans la très grande majorité des cas, des adénocarcinomes. Il existe des variantes morphologiques d'adénocarcinomes et des formes rapidement métastatiques mais très rares (adénocarcinome à cellules transitionnelles ou carcinomes à petites cellules). Des tumeurs primitives non épithéliales (sarcomes) sont également décrites [8, 10].

Les différents stades cliniques de CaP sont décrits par la classification TNM [8].

Le diagnostic d'adénocarcinome est affirmé par une analyse des tissus prostatiques prélevés lors d'une biopsie transrectale écho-guidée (histologie ou examen anatomo-cytopathologique). Le degré de différenciation des cellules est apprécié par le score de Gleason. La classification de Gleason est fondée sur le degré de différenciation de l'architecture tumorale (grade 1 à 5). Le score de Gleason, coté de 2 à 10, est la somme des deux grades les plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée [11].

Selon des examens post - mortem, la détection histologique de carcinome de la prostate encapsulé latent augmente avec l'âge : 32% (> 50 ans), 55% (> 60 ans) et 64% (> 70 ans). *L'American Urological Association* rapporte en 2009 qu'environ un patient de plus de 50 ans sur trois a des signes histologiques de CaP, avec jusqu'à 80% de ces tumeurs limitées en taille et en grade, et cliniquement non significatives [12, 13].

Un CaP latent n'engendre pas de symptômes : le diagnostic est réalisé cliniquement (nodule prostatique retrouvé au toucher rectal), biologiquement (augmentation du PSA), ou par imagerie. Pour un cancer de la prostate bien différencié avec un score de Gleason en deçà de 7, il n'est actuellement pas possible de prédire quels cancers deviendront invasifs et potentiellement létaux et quels cancers vont rester latents. La présence de cellules cancéreuses dans la prostate ne signifie pas un développement malin futur. Cependant, le grade histologique élevé de la tumeur, les valeurs élevées du PSA et des tailles plus importantes de tumeurs sont associés à un moins bon pronostic [10, 14, 15].

Le *National Cancer Institute* estime, en 2010, que le nombre d'hommes avec un carcinome de la prostate latent (à savoir un CaP présent au niveau de la glande mais qui ne sera jamais détecté ou diagnostiqué durant la vie du patient) est plus important que celui avec une maladie cliniquement

significative [16].

L'étiologie et l'évolution de la maladie sont encore imparfaitement comprises. Ainsi, l'expertise collective de l'Inserm publiée en 2008 « Cancer et environnement » indique que les mécanismes responsables de l'induction et de la progression du CaP sont très complexes, interactifs et hétérogènes d'une tumeur à une autre, et au sein d'une même tumeur. Différentes voies d'activation des proliférations cellulaires sont envisagées. Des loci pour des gènes de prédisposition au CaP ont été identifiés sans que l'on puisse s'appuyer sur l'analyse génétique pour conseiller le patient. Un certain nombre d'études se sont intéressées aux polymorphismes pouvant être associés au CaP. Plusieurs de ces polymorphismes concernent des gènes impliqués dans les régulations hormonales, la réparation de l'ADN, et dans les processus de détoxification, trois fonctions indispensables à l'adaptation de l'individu à son environnement. Ainsi, face à une exposition donnée, le risque de développer un cancer peut varier d'un individu à l'autre du fait de ces polymorphismes [17].

Le *National Cancer Institute* indique en 2010 qu'une meilleure compréhension des mécanismes biologiques et génétiques déterminant pourquoi certains CaP restent cliniquement silencieux alors que d'autres causent de sérieuses atteintes est nécessaire. Une contribution génétique au risque de CaP a été documentée mais la connaissance des mécanismes de génétique moléculaire reste encore limitée. La transformation maligne des cellules épithéliales de la prostate résulte probablement d'une série complexe d'événements sous influence génétique et environnementale [16].

## **2.2. Épidémiologie du cancer de la prostate**

### **2.2.1. Les sources**

En France, la connaissance des caractéristiques épidémiologiques des cancers et de leur évolution repose sur l'activité des registres de cancer du réseau Francim et la coordination des autres acteurs impliqués dans le recueil des données, leur analyse et leur valorisation : CépiDC (Inserm), Institut de veille sanitaire (InVS), service de biostatistique des Hospices civils de Lyon (HCL), Institut national du cancer (INCa). Les deux principales sources de données sont issues de l'analyse des certificats de décès (CépiDC Inserm) et de l'analyse des registres (réseau Francim) dont la coordination est assurée par les HCL.

De nombreuses données sur l'épidémiologie des cancers en France ont été produites ces dernières années, ainsi que des rapports de différentes natures publiés par l'InVS, l'Inserm et l'INCa. Ces données ainsi que plusieurs publications sont disponibles sur le site de l'InVS et ont été relayées par l'INCa, pour certaines dans le cadre du Plan cancer 2008-2010.

Nous n'utiliserons ici que les publications les plus récentes :

Pour l'incidence et la mortalité France entière: (Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 122 p.) [18]

Pour la survie (Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana C, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 - Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 412 p.) [19]

Pour la prévalence : (Colonna M., Mitton N., Grosclaude P. Estimation de la prévalence (partielle et totale) du cancer en France métropolitaine chez les 15 ans et plus en 2008 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Boulogne-Billancourt, juillet 2014) [20].

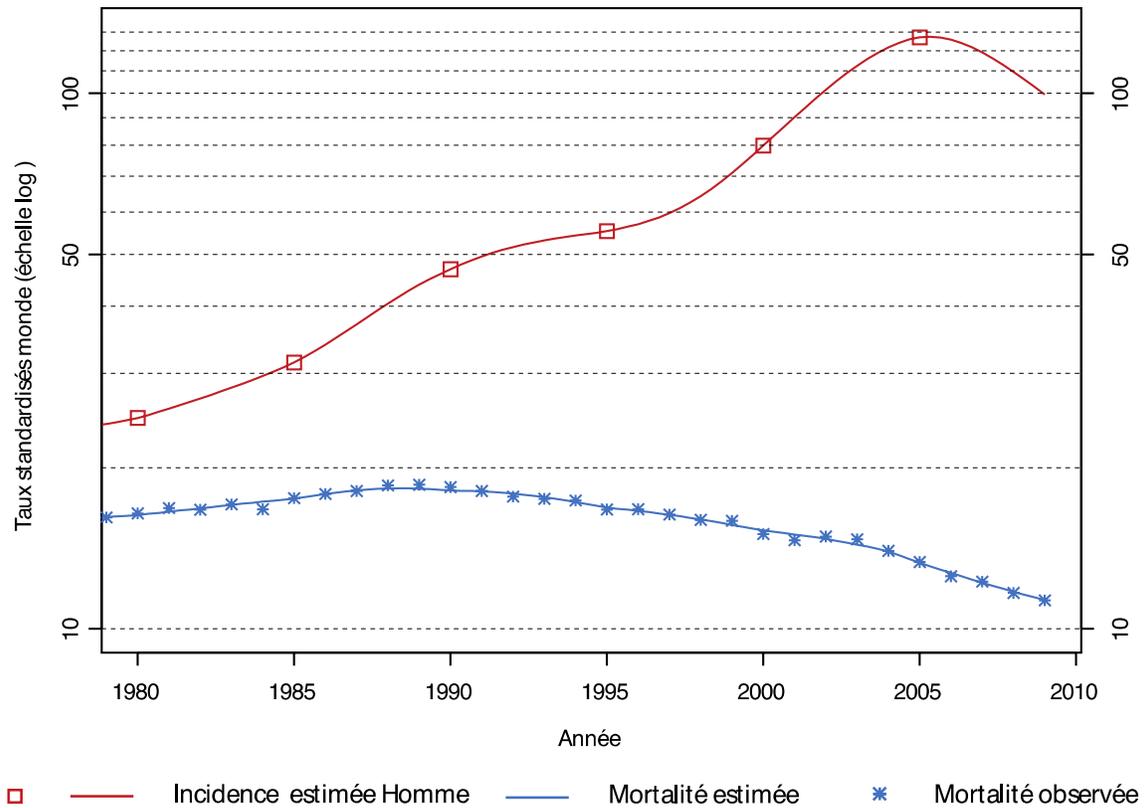
Pour les comparaisons internationales il faut se référer aux publications du CIRC (Globocan).

### **2.2.2. Incidence et mortalité**

Le CaP se situe au 1<sup>er</sup> rang des cancers incidents chez l'homme. Le nombre de nouveaux cas estimé était en 2009 de 53 465 (taux d'incidence standardisé de 99,4 pour 100 000), devant les cancers du poumon (27 500 cas) et du côlon-rectum (21 500 cas) [21]. Le taux d'incidence de ce cancer a connu une forte augmentation jusqu'en 2005.

Selon le rapport InVS de 2013 sur l'estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par CaP en France entre 1980 et 2005, le taux d'incidence (standardisé monde) est passé de 24,8 cas pour 100 000 en 1980 contre 127,1 en 2005. On observe actuellement une baisse très nette, puisque le taux d'incidence en 2009 n'est plus que de 99,4 pour 100 000 (Figure 1). La comparaison des résultats 2005 avec les données antérieurement publiées révèle un recul du pic d'incidence d'une dizaine d'années, témoignant d'un déplacement des diagnostics vers les cohortes les plus jeunes [22].

**Figure 1 :** Tendence chronologique d'incidence et de mortalité pour le cancer de la prostate en France.

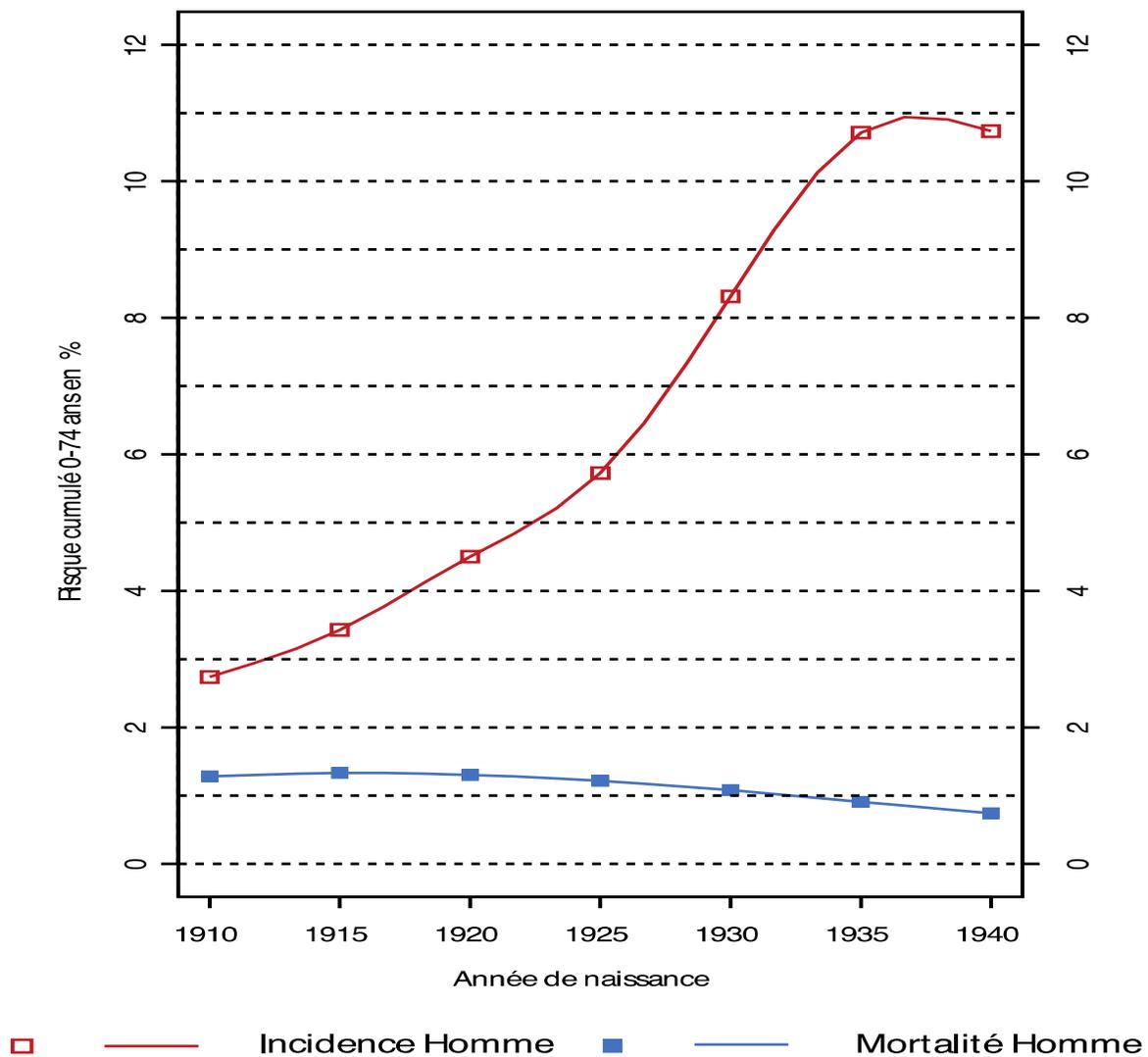


L'augmentation de l'incidence est la conséquence de l'effet combiné du vieillissement de la population et des changements de pratiques diagnostiques avec la généralisation du dosage biologique du PSA comme test de dépistage [23]. Le risque d'être atteint d'un CaP entre 0 et 74 ans augmente selon la cohorte de naissance. Il passe de 2,74% pour les cohortes nées en 1910 à 10,71% pour celles nées en 1935. On observe toutefois une stabilisation car, pour la cohorte 1940, le risque est de 10,74% (Figure 2). En 2009, le pic d'incidence se situait autour de 70 ans [18].

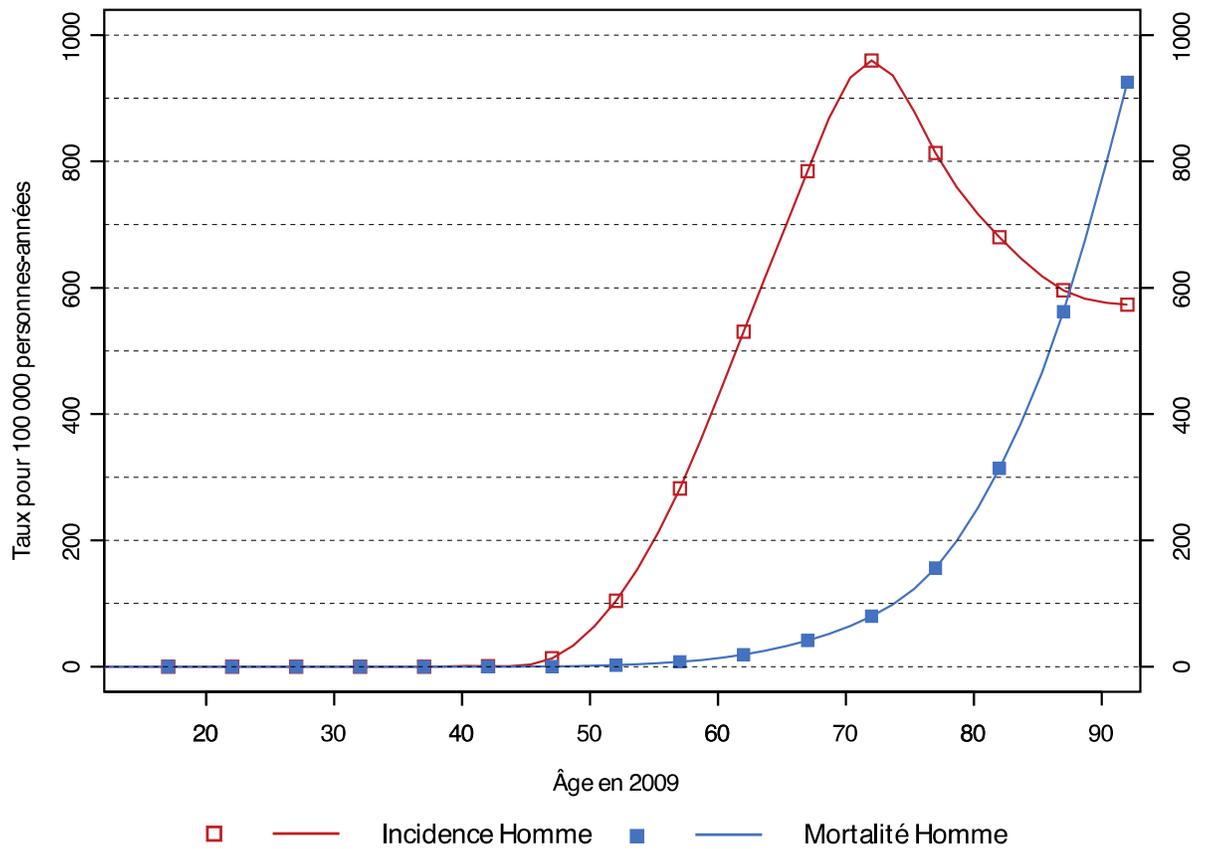
Avec 8 950 décès en 2009, ce cancer est au 5e rang des décès en France. Le taux de mortalité standardisé est de 11,3 pour 100 000 habitants. En 2009, le taux de mortalité augmente

régulièrement avec l'âge et l'âge médian de décès par CaP se situe après 80 ans. L'évolution de la mortalité est très différente de celle de l'incidence puisque pour la mortalité on observe une baisse régulière depuis la fin des années 1990. Le taux standardisé de mortalité est passé d'un peu plus de 18 en 1990 à 11,3 en 2009. Le risque de décéder de ce cancer entre 0 et 74 ans diminue pour les cohortes les plus récentes (Figure 2). Sur la période 2005-2009, on observe une diminution moyenne de 4% par an (figure 3).

**Figure 2 :** Risque cumulé 0-74 ans en % selon la cohorte de naissance



**Figure 3 :** Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009



### 2.2.3. Prévalence des cancers de la prostate en France

La prévalence exacte des cancers en général (nombre de cas à un instant donné) est mal connue en raison notamment de l'absence d'enregistrement exhaustif des données concernant le suivi des patients atteints et des difficultés à trouver les données de statut vital des patients français tous cancers confondus [21, 24]. Le CaP représente le tiers des cas chez les hommes, ce qui correspond à des proportions dans la population générale de 2 080 pour 100 000. Près de la moitié des cas prévalents à 10 ans est attribuable au cancer de la prostate (402 480 cas soit 45% des cas masculins de cancer). Chez les 65-74 ans, la part du cancer de la prostate parmi les cas

prévalents représente environ 55,5%.

Colonna *et al.* soulignent la grande sensibilité des indicateurs de prévalence des CaP aux fluctuations de l'incidence et aux variations démographiques. L'interprétation de l'incidence doit tenir compte des facteurs de risque et des pratiques diagnostiques [24].

- **Selon l'âge**

Comme attendu, la prévalence augmente avec l'âge. Les cas prévalents de CaP en 2008 représentaient 8,7% des cas de cancers toutes localisations confondues pour les 45-54 ans (207 pour 100 000). Les taux pour 100 000 atteignaient 2 317 pour les hommes de 55-64 ans, 7 843 pour ceux de 65-74 ans, et 11 660 pour ceux de 74 ans et plus [20].

- **Selon le stade**

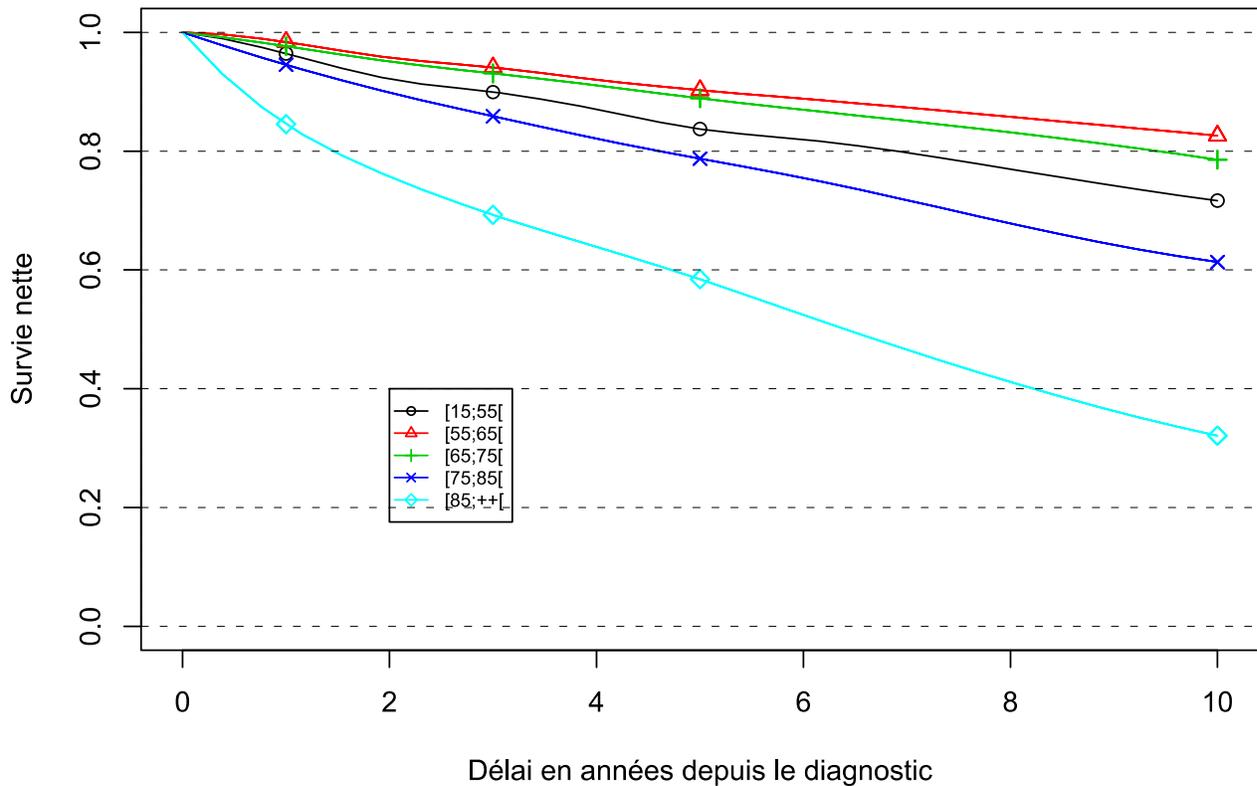
Les données relatives au stade de cancer au diagnostic sont limitées. Très peu de registres en France, comme au niveau international, fournissent des données par stade de cancers pour les analyses de survie (pour différentes raisons : données difficiles à collecter en routine, informations disponibles pas toujours concordantes en fonction de la source d'information, erreurs de classification, stade clinique *versus* stade anatomopathologique) [25]. Selon une étude descriptive des caractéristiques cliniques de 2 181 cas de CaP en 2001 (11 départements métropolitains), 86,6% des patients avaient une forme localisée de stade T1 ou T2 (dont 27,4% T1 et 59,2% T2). Seuls 5,4 % avaient des taux de PSA inférieurs à 4 ng/ml. Les tumeurs avec un score de Gleason  $\leq 6$  étaient les plus fréquentes (50,6%) (score 7 : 32,6% et score 8-10 :16,8%) [26].

#### **2.2.4. Une incidence en forte hausse et une mortalité en baisse**

Belot *et al.* [22] indiquent que les taux d'incidence des cancers de la prostate en France entre 1995 et 2005 ont augmenté de manière importante (+115%), les taux de mortalité diminuant de manière moins marquée (-21%). Les évolutions ont été plus modérées pour le cancer du rein (+7% ; -9%), le lymphome malin non hodgkinien (+5% ; -17%) et les cancers du système nerveux central (+4% ; -5%). A titre de comparaison, chez les femmes, le cancer de la thyroïde (+81% ; -25%) est celui ayant le profil d'évolution d'incidence et de mortalité le plus proche de celui du cancer de la prostate chez l'homme (à titre indicatif cancers du sein +23% ; -13%).

Le dernier rapport de l'InVS précise que la survie brute à 5 et 10 ans après le diagnostic est respectivement de 67% et 44%. Aux mêmes délais, la survie nette est respectivement de 84% et 70%. La survie nette varie avec l'âge passant de 83% à 10 ans chez les hommes de 55 à 64 ans à 65% pour ceux de 85 ans et plus. Toutefois, les hommes les plus jeunes (moins de 55 ans) ont une survie nette de 72% seulement (figure 4) [19].

**Figure 4 :** Survie nette selon l'âge



Tous âges confondus, l'excès de mortalité variait peu à mesure que l'on s'éloignait du diagnostic et restait pratiquement au même niveau de la 3e à la 10e année après le diagnostic. On observait des différences en fonction de l'âge au diagnostic essentiellement dans les premières années. Pour les patients de moins de 65 ans, la mortalité la plus élevée n'était observée qu'à la fin de la 2e année suivant le diagnostic puis diminuait ensuite.

On observe une augmentation majeure de la survie en fonction de la période. La survie nette à 5 ans était de 70% pour les cas diagnostiqués en 1989-1991 et de 90% pour ceux diagnostiqués en 2001-2004. Cette augmentation était confirmée après standardisation [19].

Selon le rapport de l'INCa sur la situation du cancer en France, la diminution de la mortalité par cancer de la prostate est liée aux progrès thérapeutiques et aux nouvelles approches de prise en charge plutôt qu'à un impact de l'adoption du dosage du PSA [21].

### **2.2.5. Un cancer de bon pronostic avec une survie relative à 5 ans proche de 80 %**

Des survies relatives ont été estimées par modélisation des taux de mortalité supplémentaire liée au cancer pour 46 localisations à partir des cas enregistrés entre 1989 et 1997 du réseau Francim. Pour le cancer de la prostate, la survie à 5 ans a été estimée à 77% (à titre indicatif, 55% pour le cancer du côlon et 12% pour celui du poumon) [27].

Cependant, la survie relative varie notamment avec l'âge et le stade au diagnostic.

L'effet de l'âge au diagnostic est très variable en fonction des localisations de cancers. Les patients d'âge élevé au moment du diagnostic ont habituellement un pronostic moins favorable que les patients plus jeunes. Cet effet n'est cependant pas toujours linéaire. Un profil particulier est ainsi observé avec un surcroît de mortalité en excès chez les patients les plus jeunes [27].

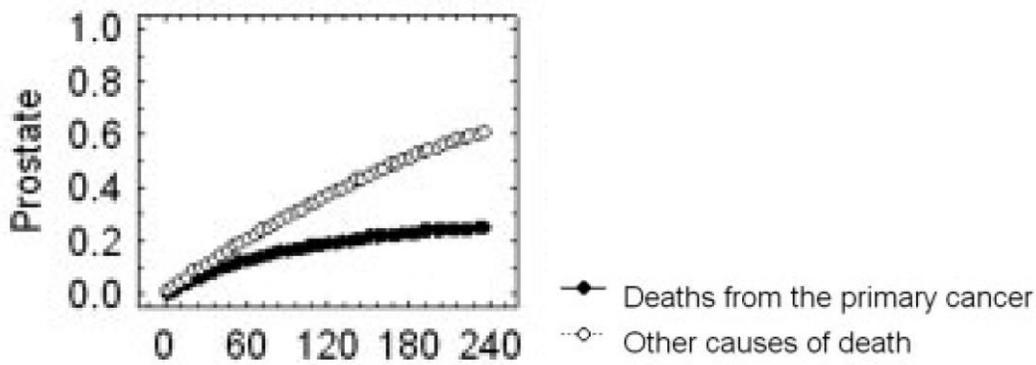
Le cancer prostatique est le cancer dont l'augmentation de la survie ces dernières années est la plus importante (de 70 à 90% en 15 ans). L'aspect spectaculaire de cette augmentation est comparable à celui de l'incidence au cours des mêmes années [19]. En France, selon les données de l'étude « Prévention et épidémiologie des tumeurs en région Ile-de-France », le taux de survie à 5 ans est de 100% pour les patients de stade T1 et de 92% pour ceux de stade T2, 74% pour ceux de stade T3 et 60% pour ceux de stade 4; 57% des cas correspondant à des stades T1 ou T2.

## 2.3. Evaluation des comorbidités dans le cadre du CaP

### 2.3.1. Mortalité spécifique et mortalité compétitive

Le cancer de la prostate est essentiellement une affection du sujet âgé, comme le montrent les données épidémiologiques. De manière générale en cancérologie comme pour le cancer de la prostate, l'essentiel de la question est de savoir si le patient va décéder du cancer (mortalité spécifique) ou de ses comorbidités (mortalité compétitive liée aux comorbidités). Une étude observationnelle à grande échelle a analysé les données de patients issus du registre SEER suivis pour les 22 localisations de cancer les plus fréquentes [28]. Il apparaissait que la cause du décès dépendait de la localisation tumorale, le poids des comorbidités étant plus important et augmentant avec l'avancée en âge pour les tumeurs de meilleur pronostic (Figure 5). De même, le poids des comorbidités sur la cause du décès dépend également du stade de la maladie tumorale. Une étude prospective incluant des patients atteints de cancers du sein, du poumon, du colon et de la prostate a ainsi montré que l'impact des comorbidités dans la mortalité était plus important pour les pathologies tumorales de meilleur pronostic et à un stade localisé [29].

**Figure 5 :** Mortalité spécifique et mortalité compétitive liée aux comorbidités : probabilité cumulée de décès en fonction du temps depuis le diagnostic de cancer de la prostate (Kendal, W.S., Cancer, 2008).



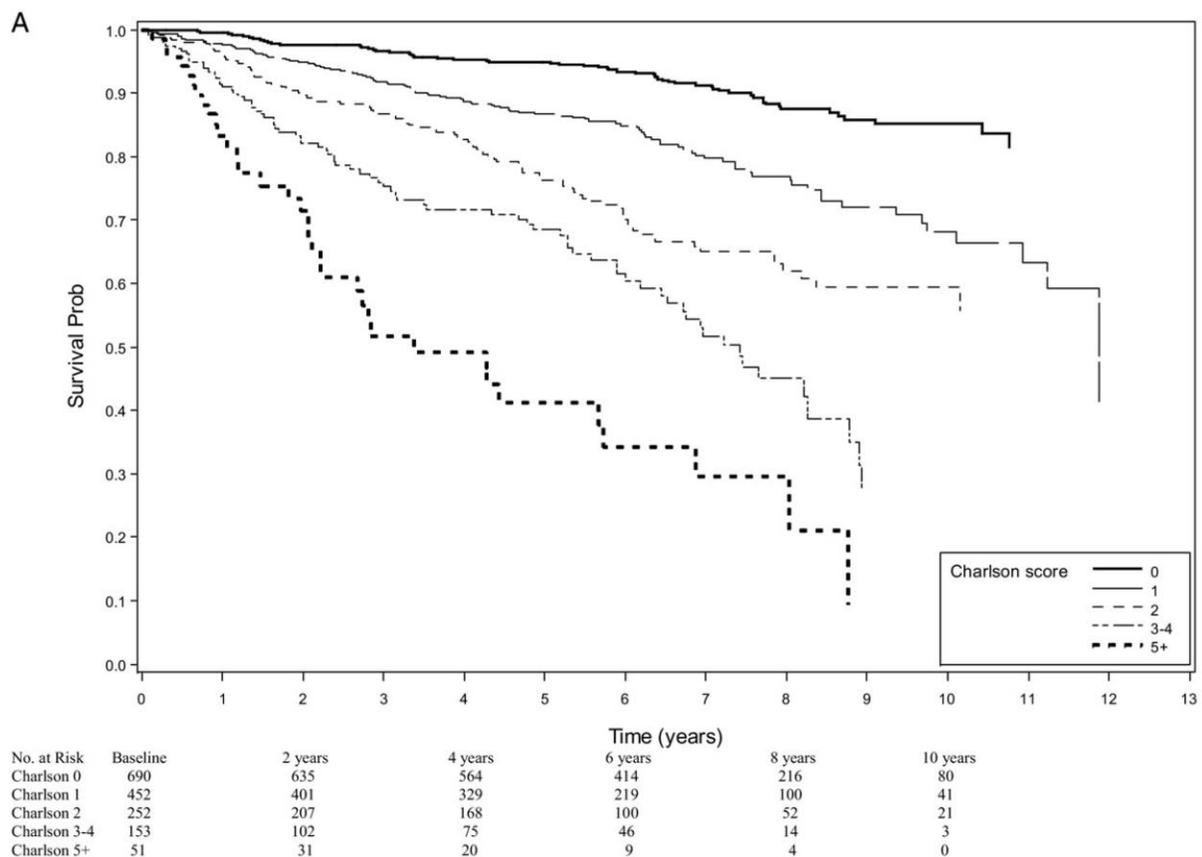
### **2.3.2. Echelles de comorbidités**

Le praticien doit donc disposer de méthodes pour évaluer le bénéfice attendu en fonction de l'agressivité du traitement et sa iatrogénicité. L'analyse de la morbidité compétitive peut être faite au moyen de quatorze échelles de mesure différentes [30]. La validité et la reproductibilité de cinq d'entre elles ont été démontrées : le CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), l'index de Kaplan-Feinstein, le score de Charlson, l'ICD (Index of Coexistent Disease), et l'index TIBI. Les performances de ces scores sont globalement équivalentes [31]. Le score de Charlson a été l'outil de mesure de la comorbidité le plus utilisé en oncologie pour la mesure de la survie à long terme [32]. Pour Albersten et al., l'ICD, index de mesure dérivé du score de Charlson, est apparu comme l'index le plus adapté à l'évaluation avant prostatectomie totale [33]. Imakura et al. ont cependant rapporté un degré d'accord modéré pour l'ICD (évaluation par coefficient kappa) [34]. Hall et al. ont également montré que le score d'évaluation de Charlson a eu une meilleure reproductibilité interobservateur que l'ICD ou les autres scores [35]. Boulos et al. ont étudié la valeur prédictive d'un décès non lié au cancer de la prostate par le score de Charlson, l'index de Kaplan Feinstein, l'ICD et le CIRS [36]. Les deux cent soixante-neuf patients de cette étude étaient issus du registre de cancer de l'Ontario et ont été traités en intention curative. Les cinq échelles ont été corrélées au risque de décès non lié au cancer de la prostate. Les performances des cinq échelles ont été équivalentes. Alibhai et al. ont réalisé la même étude en comparant le score de Charlson, l'ICD, le nombre de pathologies et le nombre de médicaments. Chez les patients ayant un cancer de prostate localisé, seul le score de Charlson était corrélé à la mortalité globale [37].

Le score de Charlson est donc l'indice de comorbidité le plus largement utilisée [38]. Son utilisation a été validée chez les sujets âgés [39]. Le score de Charlson varie de 0 à 30 selon l'importance des morbidités compétitives, décrites selon quatre niveaux (Annexe 1). Le praticien

calcule ce score à partir des données du dossier médical. Il estime l'espérance de vie en fonction de la présence de comorbidités spécifiques. Chaque comorbidité est associée à un score en fonction de son risque de mortalité à 1 an et les comorbidités sont ajoutées pour donner une note totale reflétant le risque de mortalité globale. L'indice de Charlson a été basé sur une étude de 559 patients médicaux en 1985 aux Etats Unis d'Amérique, et s'est révélé être un facteur prédictif de la survie globale et non-spécifique du cancer des hommes atteints de cancer de la prostate. Il a été validé chez les personnes âgées et incorporé dans plusieurs abaques pour prédire la survie [40-42] (Figure 6).

**Figure 6 :** Taux de mortalité indépendant du CaP en fonction de la valeur du score de Charlson.



## **2.4. Politique Française de lutte contre le cancer :**

Si le dépistage systématique du cancer de la prostate n'est actuellement pas recommandé, l'HAS insiste sur l'importance de l'information à apporter aux hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate et rappelle l'existence d'un guide d'information publié par l'ANAES en 2004, dont la mise à jour fait l'objet d'un travail sous la coordination de l'INCa.

### **2.4.1. Les mesures du plan cancer sur le plan national :**

#### **2.4.1.1. Mise en place des réseaux régionaux de cancérologie :**

Le ministère de la santé de la jeunesse et des sports en accord avec la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) a établi, en 2003 un plan cancer 2003-2007, afin d'organiser les soins liés à la pathologie cancéreuse, avec comme but final d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'un cancer. Un des enjeux majeurs de ce plan cancer était la mise en place, au plus tard en 2007, de réseaux régionaux de cancérologie (RRC). La DHOS, la CNAMTS et l'INCa se sont associés pour définir le rôle de ces réseaux, rôle officialisé au sein d'une circulaire nationale parue le 25/09/2007. En effet, la circulaire est basée sur le fait que « l'organisation des soins pour une pathologie lourde et complexe comme les pathologies tumorales nécessitait une structuration régionale de partage des connaissances, de mise en commun des compétences, des ressources techniques et des moyens pour l'amélioration de la qualité des pratiques au service de la prise en charge globale des patients : le plan de mobilisation nationale contre le cancer 2003 2007 a identifié les réseaux régionaux de cancérologie comme une organisation pivot dans le champ sanitaire. » [43]. Les rôles des réseaux régionaux de cancérologie sont multiples: ils coordonnent les référentiels de bonne pratique constituant ainsi

un outil de connaissance, doivent être actifs dans la formation des acteurs de santé, doivent coordonner les activités régionales liées au cancer, sont un outil fondamental dans la communication et l'information, permettent le recueil et l'analyse des données régionales....

Ces réseaux sont labellisés par l'INCa et évalués de façon annuelle.

#### **2.4.1.2. Standardisation du processus décisionnel :**

Cette circulaire fait suite à celle DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie, déjà tournée vers l'organisation régionale des soins, et vers l'importance de la multidisciplinarité. En effet, elle dispose que «chaque établissement de santé exerçant l'activité de traitement du cancer doit garantir une organisation appuyée sur la pluridisciplinarité, l'utilisation des référentiels validés, et sur un travail en réseau. (...) Le réseau régional élabore des référentiels régionaux à partir des recommandations nationales, coordonne la mise en place du dossier communiquant et évalue ses membres. » [44]. Un des axes prioritaires de cette circulaire et de l'ensemble du plan cancer 2003-2007 était une stratégie de traitement définie sur la base d'un avis pluridisciplinaire et des référentiels validés et régulièrement mis à jour. Avec cet axe-là naît la réunion de concertation pluridisciplinaire.

#### **2.4.2. Le Réseau Régional de Midi-Pyrénées : « Oncomip »**

##### **2.4.2.1. Présentation :**

Le réseau régional de cancérologie de Midi-Pyrénées est «Oncomip»: il s'agit d'une association de type « loi 1901 » créée depuis 2004. Ses membres sont les établissements de soins de Midi-Pyrénées prenant en charge des patients atteints d'une pathologie tumorale, les centres de radiothérapie et les associations de patients.

Oncomip a pour rôle de veiller à la qualité de la prise en charge des patients atteints d'un cancer quel que soit leur lieu de résidence ou de traitement en assurant une amélioration et une harmonisation des pratiques professionnelles. Ce réseau a reçu début avril 2010 la décision de reconnaissance initiale signée par le président de l'INCa. Il s'agit d'une procédure de labellisation, et c'est le premier réseau en France à être rentré dans cette démarche.

#### **2.4.2.2. Les missions d'Oncomip :**

Comme il l'est précisé dans la circulaire de 2007 concernant les RRC, Oncomip a des missions qui se déclinent selon 5 axes complémentaires:

- Promotion et amélioration des soins en cancérologie :
- Evaluation des pratiques en cancérologie
- Aide à la formation continue des professionnels de santé
- Information des professionnels de santé, des patients et de leurs proches
- Promotion d'outils de communication communs

### **2.5. Traitement de première intention du cancer de la prostate : selon les référentiels (recommandations du CCAFU, Annexe 1)**

La mission des plans cancer nationaux est une amélioration de la prise en charge globale des patients, et pour cela une place importante a été faite aux référentiels de traitement, basés sur des publications internationales et émises par l'INCa en partenariat avec l'AFU.

#### **2.5.1. Classification de D'Amico**

La probabilité de risque évolutif est un facteur déterminant dans la prise en charge du cancer de la prostate au stade localisé. En 1998, D'Amico a proposé une classification désormais

communément admise afin d'évaluer ce risque en fonction du toucher rectal, du PSA initial et du score de Gleason biopsique [14] :

- Faible risque : PSA  $\leq$  10 ng/ml **et** score de Gleason  $\leq$  6 **et** stade clinique T1c ou T2a.
- Risque intermédiaire : PSA entre 10 et 20 ng/ml **ou** score de Gleason 7 **ou** stade clinique T2b.
- Risque élevé : PSA  $>$  20 ng/ml **ou** score de Gleason  $>$  7 (8, 9 ou 10) **ou** stade clinique T2c-T3a.

Une distinction existerait au sein du groupe à risque intermédiaire entre les tumeurs de score de Gleason 3+4 et les tumeurs de score de Gleason 4+3 qui appartiendraient plutôt au groupe à haut risque [2,3].

### **2.5.2. Prise en charge stratifiée en fonction du risque :**

La prise en charge tient compte du risque évolutif (classification de d'Amico), des éventuelles polyopathologies associées influençant la probabilité de survie, de l'information donnée au patient et de ses préférences. Cette information comprend une présentation des bénéfices et des risques de chaque traitement. Elle tient compte de l'âge au diagnostic (les données INSEE en 2013 font apparaître une espérance de vie de 78,4 années pour les hommes ; en 2010, l'espérance de vie à l'âge de 60 ans était estimée à 22,6 années), des caractéristiques locales (comme le volume prostatique ou l'existence de troubles mictionnels), des facteurs de morbidité compétitive, des diverses contre-indications et des préférences du patient. Les cancers à faible risque évolutif relèvent habituellement d'un traitement curatif (prostatectomie totale, radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle) ou d'une surveillance active, donnant les mêmes résultats carcinologiques à long terme. L'élévation du risque modifie l'offre thérapeutique (restrictions

d'indications, traitement adjuvant...), et les indications du bilan d'extension (TDM abdomino-pelvien, scintigraphie osseuse, IRM pelvienne, curage lympho-nodal). Les stades localement avancés ou métastatiques ganglionnaires et/ou osseux sont habituellement redevables d'un traitement palliatif [8].

Les recommandations de l'AFU ayant servi à l'élaboration des référentiels de prise en charge sont présentées en annexe (Annexe 2).

### **3. MATERIELS ET METHODES :**

#### **3.1 Objectif de l'étude :**

L'objectif de notre étude a été de comparer les comorbidités observées dans la population de l'étude des patients atteints du cancer de la prostate avec celles d'une population de référence (population dont sont issus les cas de cancer de la prostate ou population semblable), afin d'observer l'influence auprès des urologues des comorbidités sur le diagnostic et la prise en charge des cancers de la prostate au sein de la région Midi-Pyrénées. Pour se faire, nous avons comparé l'âge et le score de Charlson mesuré dans la population de Midi Pyrénées à partir d'une base de données de patients atteints d'un cancer de la prostate (étude EVACAP, dont l'objectif initial est d'étudier le respect des bonnes pratiques cliniques et de présentation RCP pour les CaP en Midi-Pyrénées), à celui des d'une population de référence représentant la population globale. Etant donné qu'il est impossible en pratique d'obtenir des données exactes sur la répartition des comorbidités en population générale, nous avons eu recours à une population issue d'un dépistage de masse, pour laquelle on émet l'hypothèse que la distribution des comorbidités est comparable à la population générale. Cette population de référence a été celle des patients atteints d'un cancer colorectal (étude EVACCOR, dont l'objectif est le même que celui d'EVACAP mais

concernant le cancer colorectal).

### **3.2. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective qui utilise les données collectées dans le cadre d'une évaluation de la prise en charge des cancers de la prostate menée au sein de tous les établissements de santé ayant pris en charge des cas de cancers de la prostate dans la région Midi-Pyrénées. Ces établissements sont tous membres du réseau « Oncomip », regroupés dans les départements suivants : Haute-Garonne, Aveyron, Tarn, Tarn et Garonne, Lot, Hautes-Pyrénées, Gers, Ariège. Cette étude portait sur les cas discutés en RCP pour un cancer diagnostiqué au premier trimestre 2011. Un échantillon représentatif d'environ 700 dossiers a été constitué à partir de la base du DCC.

### **3.3. Recueil de l'information :**

Le recueil des informations nécessaires a été réalisé après information de tous les établissements de santé concernés. Le dossier concernant cette étude a été présenté en 2010 en réunion du groupe de travail « urologie » au sein du réseau régional de cancérologie. Ce groupe de travail est composé aussi bien de chirurgiens urologues travaillant dans le privé ou dans le public, dans des centres régionaux ou universitaires. Il comprend aussi de nombreuses autres spécialités impliquées dans la prise en charge des cancers urologiques, à savoir des oncologues, des radiothérapeutes, des anatomopathologistes, des radiologues et médecins nucléaires.

Pour identifier les patients pris en charge en Midi-Pyrénées d'un cancer de la prostate diagnostiqué dans la période d'inclusion, nous avons recherché au sein du dossier communicant de cancérologie (DCC) Oncomip la présence d'une présentation en réunion de concertation

pluridisciplinaire des patients atteints de cancer de la prostate entre le 01/01/2011 et le 31/03/2012. Les patients ont été sélectionnés via les fiches RCP enregistrées dans le Dossier Communicant en Cancérologie (DCC) de Midi-Pyrénées. Seuls les patients atteints d'un cancer de la prostate et présentés pour une première RCP en 2011 ont été sélectionnés. Au total, 633 patients ont été inclus dans l'étude.

Les informations ont été collectées via les fiches RCP du DCC. Les éléments du dossier indispensables ainsi que toute information non présente dans la fiche RCP ont été recueillis directement dans les établissements. Dans de rares cas, il n'a pas été possible de recueillir l'ensemble des informations nécessaires, principalement en raison d'un dossier médical incomplet.

### **3.4. Sélection des patients :**

#### **3.4.1. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients pris en charge pour un primo- traitement d'un cancer de la prostate diagnostiqué en 2011 au sein des différents établissements de santé de la région Midi-Pyrénées. Les critères d'inclusion comprenaient donc :

- Tout patient atteint d'un cancer de la prostate diagnostiqué en 2011 et présenté une première fois en RCP entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 mars 2012, dont la prise en charge initiale s'est faite en Midi-Pyrénées.
- Les patients atteints d'un cancer de la prostate avec un  $PSA \geq 10$ ng/ml sans preuve anatomopathologique traités comme un cancer ou considéré comme un cancer par le clinicien.

### **3.4.2. Critères d'exclusion :**

Ont été exclus les patients suivants :

- Patient de moins de 18 ans.
- Patient atteint d'un cancer de la prostate dont la date de diagnostic est antérieure à 2011.
- Les récurrences de cancer de la prostate.
- Les stades PIN (lésions précancéreuses).
- Les types histologiques GIST, sarcome, lymphome.

### **3.4.3. Echantillonnage :**

Environ 2700 nouveaux cas ont été enregistrés en Midi-Pyrénées dans le DCC en 2011, répartis sur 15 établissements (11 RCP présentant une activité importante). La constitution de l'échantillon s'est faite en tirant au sort 750 cas diagnostiqués en Midi-Pyrénées en 2011, via les RCP enregistrées dans le DCC. Le protocole a fait l'objet d'une demande d'autorisation de traitement de données à caractères personnels auprès du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en application des articles 40-1 et suivants de la loi « Informatique & Libertés ».

Une note d'information a été intégrée dans le dossier médical afin que le médecin puisse informer le patient du recueil des données lors d'une éventuelle consultation ultérieure. Une information des professionnels de santé a été organisée dans chaque établissement concerné par l'intermédiaire des 3C.

Un code unique a été attribué à chaque patient. Il est composé des initiales du nom et prénom, du numéro d'ordre et du numéro d'établissement. Les données une fois anonymisées ont circulé au

sein des 3C et des professionnels de santé lors d'une étape de restitution des résultats. Seule l'enquêteur/chef de projet du réseau a été en possession du tableau de correspondance entre les codes uniques des patients et leurs données nominatives.

### **3.5. Critères d'analyse :**

De nombreuses données ont pu être recueillies tout au long du parcours de soin pour l'analyse qualité de celui-ci.

#### **3.5.1. Caractéristiques des patients :**

- Age : au moment de la RCP
- Score OMS
- Antécédents médicaux et en particuliers ceux pouvant être responsables de comorbidités majeures permettant de calculer l'index de comorbidités de Charlson :
  - Infarctus du myocarde (antécédent documenté d'IDM)
  - Insuffisance cardiaque (antécédents d'OAP, angor, insuffisance coronaire, angine de poitrine)
  - Artériopathie (Artérite, claudication intermittente, pontage artériel, gangrène, ischémie aiguë, anévrisme aortique, pathologie vasculaire périphérique)
  - AVC ou AIT
  - Démence (Déficit cognitif chronique, Alzheimer, maladie à corps de Lewy)
  - Atteinte pulmonaire chronique (dyspnée symptomatique)
  - Maladie de système (Lupus, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde...)
  - Ulcère gastro-duodéal (ou antécédent de traitement d'UGD)
  - Hépatopathie peu sévère (Cirrhose sans hépatite, hépatique chronique B et C)

- Hépatopathie modérée ou sévère (Cirrhose avec hypertension portale, rupture de varices oesophagiennes)
- Diabète sans complication (diabète traité)
- Diabète compliqué (Rétinopathie, neuropathie, néphropathie)
- Hémiplégie ou paraplégie
- Néphropathie modérée ou sévère (Insuffisance rénale, dialyse, transplantation)
- Tumeurs antérieurs ou synchrones
- Leucémie
- Lymphome
- Cancer métastaté
- Sida
- Dénutrition

### **3.5.2. Bilan diagnostique :**

- Valeur du PSA initial
- Toucher rectal en période diagnostique et stadification clinique
- Biopsie prostatique :
  - Nombre de séries biopsiques
  - Score de Gleason
  - Nombre de carottes pathologiques
  - Multifocalité
- Découverte sur résection endoscopique ou adénomectomie chirurgicale (et pourcentage de copeaux envahis).

### **3.5.3. Bilan d'extension :**

- Imagerie pré-thérapeutique : IRM prostatique ; Scanner abdomino-pelvien ; scintigraphie osseuse ; IRM corps entier ; autre...
- Stadification interprétable en fonction des données de la fiche RCP : stade TNM et niveau de risque selon les critères de D'Amico.

### **3.5.4. Séquence thérapeutique :**

- Prise en charge curative ou palliative, inclusion dans le cadre d'un protocole d'essai thérapeutique.
- Abstention/surveillance.
- Surveillance active.
- Prostatectomie totale :
  - Date par rapport au diagnostic
  - Curage ganglionnaire
  - Durée opératoire, pertes sanguines, conservation des BVN
  - Anatomopathologie de la pièce opératoire (stade pTNM, score de Gleason, résidu tumoral)
- Radiothérapie
- Hormonothérapie
- HIFU
- Castration chirurgicale/pulpectomie
- Chimiothérapie

### 3.6. Critères de jugement :

L'analyse des données s'est attachée à observer l'influence respective de l'âge et des comorbidités:

- Caractéristiques de la population : répartition des âges, comorbidités et risques évolutifs.
- Comparaison de l'âge moyen et des comorbidités de la population diagnostiquée pour un cancer de la prostate avec ceux de la population témoin (cancers colorectaux).
- Influence de l'âge (en classes par tranches de 5 ans) et des comorbidités (score de Charlson) dans le diagnostic du cancer de la prostate : réalisation d'un toucher rectal, d'un PSA, d'une biopsie prostatique et d'un bilan d'extension.
- Influence de l'âge (en classe d'âge par tranches de 5 ans et en sous-groupes <65 ans, 65-74 ans, >75 ans) et des comorbidités (score de Charlson) dans les choix thérapeutiques:
  - Choix d'un traitement curatif : prostatectomie / irradiation (radiothérapie ou curiethérapie) plutôt qu'une surveillance.
  - Choix d'une prostatectomie ou d'une radiothérapie quand un traitement curatif est décidé.
- Afin d'évaluer le sur traitement, nous avons considéré les critères d'Albertsen [45], c'est à dire tous les traitements curatifs chez les patients de moins de 75 ans avec un score de Charlson  $\geq 2$  quelque soit le stade de la maladie et chez tous les patients de plus de 75 ans avec un score de Charlson  $\geq 1$ . Nous avons rajouté les patients entre 65 et 75 ans présentant un risque évolutif faible et un score de Charlson  $\leq 1$ , chez qui le traitement curatif est discutable et à qui l'on peut proposer une surveillance active.
- Afin d'évaluer le sous traitement, nous avons considéré par déduction des critères d'Albertsen les patients traités de manière conservatrice pour un cancer localisé présentant un risque évolutif intermédiaire ou élevé, de moins de 75 ans avec un score de Charlson  $\leq 1$  et de plus

de 75 ans avec un score de Charlson 0.

### **3.7. Analyse statistique:**

Les données démographiques et cliniques seront résumées à l'aide des statistiques descriptives usuelles. Les variables qualitatives seront présentées pour la population globale ou par groupe : nombre de données manquantes, nombre et pourcentage pour chaque modalité de la variable. Les données quantitatives seront présentées pour la population globale ou par groupe de la façon suivante : nombre de données manquantes, moyenne, minimum, maximum, écart type.

Pour les variables qualitatives, la comparaison entre les groupes sera faite par le test du chi 2 et par les tests non paramétriques de Mann-Whitney et Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives. Tous les tests sont bilatéraux et le seuil de significativité est fixé à 0.05. L'analyse statistique a été réalisée sous le logiciel Stata SE.

## **4. RESULTATS**

### **4.1. Caractéristiques des patients :**

Au total, 633 patients diagnostiqués pour un cancer de la prostate en 2011 ont été inclus dans l'étude. L'effectif a été séparé par tranches d'âge de 5 ans afin de faciliter l'analyse des données : 0-54 ans, 55-59 ans, 60-64 ans, 65-69 ans, 70-74 ans, 75-79 ans, 80-84 ans, 85 ans et plus. Soixante-quinze pour cent des patients se trouvaient dans la tranche d'âge 60-79 ans. Le score de Charlson a pu être calculé grâce aux antécédents médicaux fournis par le dossier patient, 83,6% des patients présentaient un score de Charlson  $\leq 1$ . On observait une diminution du nombre de patients Charlson 0 et une augmentation du nombre de patients Charlson 3 avec l'avancée en âge (Tableau 1).

**Tableau 1 :** Comparaison de l'âge et de l'indice de comorbidité de Charlson chez les patients atteints d'un cancer de la prostate

Age	Indice de comorbidité			
	0	1	2	3
	N=414	N=115	N=65	N=39
	<b>65,4%</b>	<b>18,17%</b>	<b>10,27%</b>	<b>6,16%</b>
<b>0-54</b>	N=28 <b>4,42%</b>	21 5,07%	4 3,48%	3 4,62%
<b>55-59</b>	N=57 <b>9%</b>	44 10,63%	10 8,70%	3 4,62%
<b>60-64</b>	N=122 <b>19,27%</b>	94 22,71%	14 12,17%	10 15,38%
<b>65-69</b>	N=124 <b>19,59%</b>	76 18,36%	25 21,74%	17 26,15%
<b>70-74</b>	N=111 <b>17,54%</b>	64 15,46%	27 23,48%	9 13,85%
<b>75-79</b>	N=114 <b>18,01%</b>	70 16,91%	19 16,52%	17 26,15%
<b>80-84</b>	N=55 <b>8,69%</b>	31 7,49%	12 10,43%	5 7,69%
<b>85 et plus</b>	N=22 <b>3,48%</b>	14 3,38%	4 3,48%	1 1,54%

La synthèse des PSA initiaux, des données du toucher rectal et du score de Gleason biopsique retrouvait, 146 (23,06%) patients de bas risque selon la classification du risque évolutif de d'Amico [14], 289 (45,66%) de risque intermédiaire, 116 (18,33%) de haut risque et 48 (7,58%) non classés car localement avancés (T3-T4). Pour 34 patients (5,37%), les données du dossier médical ne permettaient pas de classer le risque évolutif par manque d'une ou plusieurs données. En analyse en sous-groupe, le test de Pearson appliqué à chaque sous population définie par le risque évolutif montre que la proportion de patients présentant un risque intermédiaire ou un haut risque augmente avec l'indice de comorbidité ( $p=0,016$ ). Parmi les patients Charlson 0, les faibles risques représentent 25% des cas et les hauts risques 16,43% des cas, contre 10,26% et 25,64% respectivement pour les patients Charlson 3 (Tableau 2). On retrouve avec l'âge, une tendance comparable d'augmentation du risque ( $p<0,001$ ) (Tableau 3).

**Tableau 2 :** Comparaison de la distribution du risque selon la classification de D'Amico en fonction de l'indice de comorbidités de Charlson chez les patients atteints d'un cancer de la prostate

Risque		Indice de comorbidité			
		0	1	2	3
Faible	N=146	104	21	17	4
	23,06%	25.12 %	18.26 %	26.15 %	10.26 %
Intermédiaire	N=289	192	55	30	12
	45,66%	46.38 %	47.83 %	46.15 %	30.77 %
Haut	N=116	68	27	11	10
	18,33%	16.43 %	23.48 %	16.92 %	25.64 %
Localement avancé	N=48	30	6	4	8
	7,58%	7.25 %	5.22 %	6.15 %	20.51 %
Non connu	N=34	20	6	3	5
	5,37%	4.83 %	5.22 %	4.62 %	12.82

Chi2 Pearson (p=0,016)

**Tableau 3 :** Comparaison de la distribution du risque selon la classification de D'Amico en fonction de l'âge chez les patients atteints d'un cancer de la prostate

Risque	Age							
	0-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 et plus
	N=28	N=57	N=122	N=124	N=111	N=114	N=55	N=22
	4,42%	9%	19,27%	19,59%	17,54%	18,01%	8,69%	3,48%
Faible	9	13	39	39	17	28	1	0
	32,14%	22,81 %	31,97 %	31,45 %	15,32%	24,56%	1,82%	0%
Intermédiaire	14	32	54	49	68	49	21	2
	50%	56,14%	44,26 %	39,52 %	61,26%	42,98%	38,18%	9,09%
Haut	2	9	16	19	16	25	24	5
	7,14 %	15,79 %	13,11 %	15,32 %	14,41%	21,93%	43,64%	22,73%
Localement avancé	2	0	5	8	6	10	7	10
	7,14 %	0 %	4,10 %	6,45 %	5,41%	8,77%	12,73%	45,45%
Non connu	1	3	8	9	4	2	2	5
	3,57 %	5.26 %	6,56 %	7,26%	3,60%	1,75%	3,64%	22,73%

Chi2 Pearson (p<0,001)

#### 4.2. Influence des comorbidités dans le diagnostic du cancer de la prostate :

89% des patients bénéficient d'un toucher rectal pour le diagnostic du cancer de la prostate. Sa réalisation ne semble pas influencée par l'âge ( $p=0,11$ ) ni par le score de Charlson ( $p=0,35$ ) que ce soit en analyse uni ou multivariée. 97% des patients ont un PSA avant diagnostic du cancer. Ce pourcentage diminue à mesure que l'index de Charlson augmente : 98,3% pour les Charlson 0 ; 96,5% pour les Charlson 1 ; 96,9% pour les Charlson 2 ; 84,6% pour les Charlson 3 ( $p<0,001$ ). Il diminue également avec l'avancée en âge : 100% avant 60 ans, 72% après 85 ans ( $p<0,001$ ). 91% des patients ont une biopsie pour le diagnostic, les 9% restants étant des cancers de découverte fortuite sur copeaux de résection ou diagnostiqués sur la foi du TR et du PSA seuls. Comme pour le PSA, le pourcentage diminue à mesure que l'index de Charlson augmente : 93% pour les Charlson 0 ; 92% pour les Charlson 1 ; 89% pour les Charlson 2 ; 69% pour les Charlson 3 ( $p<0,001$ ); et diminue à mesure de l'avancée en âge (100% avant 60 ans, 55% après 85 ans) ( $p<0,001$ ) (Tableaux 4 et 5).

**Tableau 4 :** Comparaison de la fréquence des examens contribuant au diagnostic en fonction de l'indice de comorbidités de Charlson chez les patients atteints d'un cancer de la prostate

		Indice de comorbidité			
		0	1	2	3
<b>Total</b>		414	115	65	39
		65,4%	18,17%	10,27%	6,16%
<b>TR</b>	564	369	106	57	32
<b>p=0,355</b>	89,1%	89,13%	92,17%	87,69%	82,05%
<b>PSA</b>	614	407	111	63	33
<b>p&lt;0,0001</b>	97%	98,31%	96,52%	96,92%	84,62%
<b>Biopsie</b>	576	385	106	58	27
<b>p&lt;0,0001</b>	91%	93%	92,17%	89,23%	69,23%

**Tableau 5 :** Comparaison de la fréquence des examens contribuant au diagnostic en fonction de l'âge chez les patients atteints d'un cancer de la prostate

	Age							
	0-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 et plus
<b>Total</b>	N=28 4,42%	N=57 9%	N=122 19,27%	N=124 19,59%	N=111 17,54%	N=114 18,01%	N=55 8,69%	N=22 3,48%
<b>TR</b>	27	50	110	104	103	101	52	17
<b>p=0,355</b>	96,43%	87,72%	90,16%	83,87%	92,79%	88,60%	94,55%	77,27%
<b>PSA</b>	28	57	121	120	109	111	52	16
<b>p&lt;0,0001</b>	100%	100%	99,18%	96,77%	98,20%	97,37%	94,55%	72,73%
<b>Biopsies</b>	28	57	113	110	107	107	42	12
<b>p&lt;0,0001</b>	100%	100%	92,62%	88,71%	96,40%	93,86%	76,36%	54,55%

En analyse multivariée, on observe une augmentation de 50% de l'absence de réalisation du PSA (HR=0,55 ; 95% IC {0,37-0,81}) pour chaque point de Charlson et de 12% (HR =0,88 ; 95% IC {0,82-0,95}) pour chaque tranche d'âge. De même une augmentation de 33% de l'absence de réalisation de biopsies prostatiques était retrouvée (HR= 0,66 ; 95% IC {0,51-0,85}) pour chaque point de Charlson et de 1,08 (HR=0,92 ; 95% IC {0,88-0,95}) pour chaque tranche d'âge de 5 ans.

#### 4.3. Influence des comorbidités sur la réalisation d'examens complémentaires :

51,6% des patients ont bénéficié d'une IRM prostatique. On retrouvait une influence nette de l'âge avec une diminution du pourcentage d'IRM réalisée de 10% pour chaque classe d'âge (p<0,0001) (Tableau 6 et 7).

Le score de Charlson semble n'avoir aucun impact sur la réalisation d'une IRM (p=0,18), d'un TDM abdomino-pelvien (p=0,31) ou d'une scintigraphie osseuse (p=0,841).

**Tableau 6 :** Comparaison de la fréquence des IRM en fonction de l'indice de comorbidités de Charlson chez les patients atteints d'un cancer de la prostate

		Indice de comorbidité			
		0	1	2	3
<b>Total</b>	599	394	109	62	34
		65,78%	18,20%	10,35%	5,68%
<b>IRM</b>	297	203	58	24	12
<b>p=0,076</b>	49,58%	51,52%	53,21%	38,71%	35,29%

**Tableau 7 :** Comparaison de la fréquence des IRM en fonction de l'âge chez les patients atteints d'un cancer de la prostate

	Age							
	0-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 et plus
<b>Total</b>	N=27	N=54	N=114	N=115	N=107	N=112	N=53	N=17
	4,51%	9,02%	19,03%	19,20%	17,86%	18,70%	8,85%	2,84%
<b>IRM</b>	21	39	68	71	56	38	4	0
<b>p&lt;0,0001</b>	77,78%	72,22%	59,65%	61,74%	52,34%	33,93%	7,55%	0%

Parmi les patients chez qui le bilan d'extension est indiqué (risques intermédiaires et hauts risques), un TDM abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse étaient réalisés dans 53% et 58% des cas respectivement, la répartition des examens en fonction des classes d'âge montrait un plus grande fréquence de réalisation dans la tranche d'âge 70-79 ans, différence statistiquement significative pour le TDM seulement ( $p=0,037$  et  $p=0,124$  respectivement) (Tableau 8 et 9).

**Tableau 8 :** Comparaison de la fréquence des examens du bilan complémentaire en fonction de l'indice de comorbidités de Charlson chez les patients atteints d'un cancer de la prostate

		Indice de comorbidité			
		0	1	2	3
<b>Total</b>	405	260	82	41	22
		64,20%	18,20%	10,12%	5,43%
<b>TDM</b>	216	130	49	23	14
<b>p=0,31</b>	53,33%	50%	59,76%	56,10%	63,64%
<b>Scintigraphie</b>	237	156	46	22	13
<b>p=0,841</b>	58,52%	60%	56,10%	53,66%	59,09%

**Tableau 9 :** Comparaison de la fréquence des examens du bilan d'extension en fonction de l'âge chez les patients atteints d'un cancer de la prostate

		Age							
		0-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 et plus
<b>Total</b>		N=16	N=41	N=70	N=68	N=111	N=84	N=74	N=45
		3,95%	10,12%	17,28%	19,59%	16,79%	20,74%	18,27%	11,11%
<b>TDM</b>		8	24	37	29	46	51	19	2
<b>P=0,037</b>		50%	58,54%	52,86%	42,65%	54,76%	68,92%	42,22%	28,57%
<b>Scintigraphie</b>		10	24	37	31	52	53	26	4
<b>p=0,124</b>		62,5%	58,54%	52,86%	45,59%	61,90%	71,62%	57,78%	57,14%

En analyse multivariée, aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée en faveur d'une influence du score de Charlson ou de l'âge sur la réalisation d'un scanner abdomino-pelvien (p=0,104 et p=0,841 respectivement) ou d'une scintigraphie (p=0,37 et p=0,131 respectivement).

#### **4.4. Comparaison des comorbidités des patients atteints d'un cancer de la prostate à celles des patients atteints d'un cancer colorectal en Midi-Pyrénées (population de référence)**

La population de référence utilisée comporte 611 patients ayant été diagnostiqués d'un cancer colorectal symptomatique ou par dépistage de masse (Hémocult), recensés à partir de l'étude EVACCOR.

L'âge moyen au diagnostic des cancers colorectaux était de 70,5 ans et de 69,3 ans pour les cancers de la prostate.

En analyse univariée, la comparaison des deux effectifs retrouvait une plus grande fréquence des cancers prostatiques entre 60 et 79 ans et une moindre fréquence de ceux ci aux âges extrêmes (<60 ans, >80 ans) ( $p < 0,001$ ). De même, les cancers de la prostate étaient moins fréquemment diagnostiqués que les cancers colorectaux lorsque les comorbidités augmentaient.

(Tableau 10 et 11)

**Tableau 10** : Comparaison de l'âge chez les patients diagnostiqués d'un cancer de la prostate ou d'un cancer colorectal

<b>Age au diagnostic</b>	<b>Total</b>	<b>Colon N=611</b>	<b>Prostate N=633</b>
<b>0-54</b>	75 6,03%	47 7,69%	28 4,42%
<b>55-59</b>	118 9,49%	61 9,98%	57 9%
<b>60-64</b>	206 16,56%	84 13,75%	122 19,27%
<b>65-69</b>	204 16,4%	80 13,09%	124 19,59%
<b>70-74</b>	207 16,64%	96 15,71%	111 17,54%
<b>75-79</b>	213 17,12%	99 16,2%	114 18,01%
<b>80-84</b>	129 10,37%	74 12,11%	55 8,69%
<b>85 et plus</b>	92 7,4%	70 11,46%	22 3,48%

Chi2 de Pearson  $p < 0.0001$

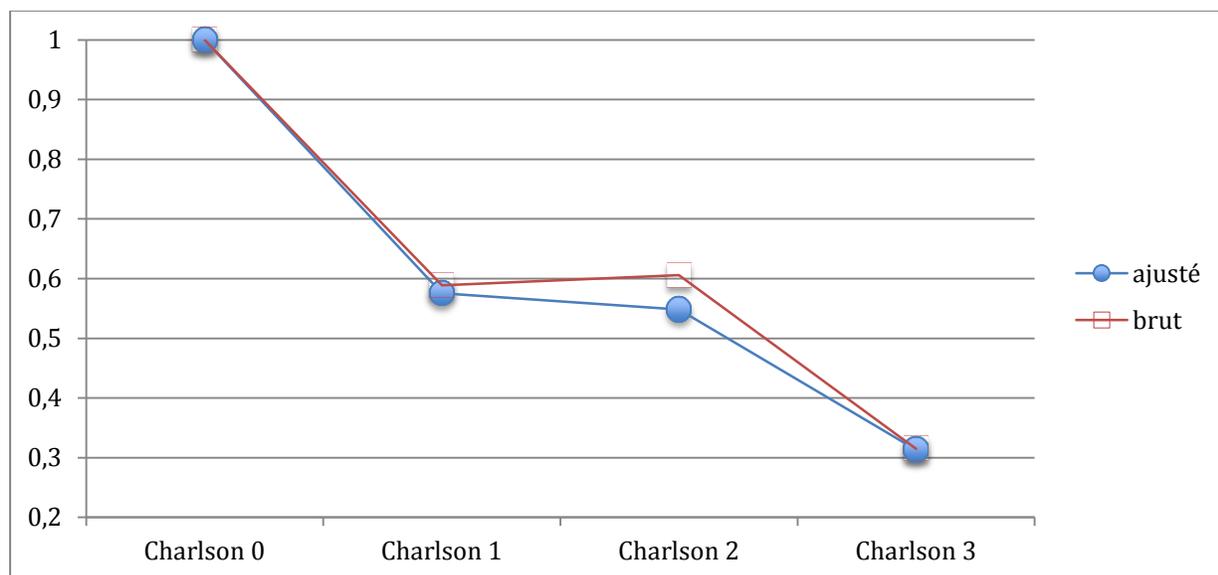
**Tableau 11** : Comparaison de la fréquence des comorbidités chez les patients diagnostiqués d'un cancer de la prostate ou d'un cancer colorectal

Score de Charlson	Total	Colon N=611	Prostate N=633
<b>0</b>	715 57,48%	301 49,26%	414 65,4%
<b>1</b>	257 20,66%	142 23,24%	115 18,17%
<b>2</b>	143 11,5%	78 12,77%	65 10,27%
<b>3</b>	129 10,37%	90 14,73%	39 6,16%

Chi2 de Pearson  $p < 0.0001$

En analyse multivariée, indépendamment de l'âge les cancers de la prostate lors de leur diagnostic présentaient moins de comorbidités que les cancers colorectaux ( $p < 0,001$ ) (Figure 8).

**Figure 8** : Probabilité d'avoir un cancer de la prostate diagnostiqué vs un cancer recto colique en fonction de l'indice de comorbidité (OR issu d'une analyse multivariée ajustée sur l'âge)



#### **4.5. Influence des comorbidités dans la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate au stade localisé:**

La sous-population présentant un cancer localisé de la prostate au diagnostic représentait 511 patients (87%). Parmi eux, 440 (80%) ont bénéficié d'un traitement curatif (prostatectomie, radiothérapie, curiethérapie) ou HIFU (n=3). Le test de Pearson en analyse univariée ne montrait pas d'influence du score de Charlson sur la réalisation ou non d'un traitement curatif (p=0,213). Il retrouvait au contraire une très forte influence de l'âge, avec une proportion de plus de 92% avant 60 ans et de 26% après 80 ans (p<0,001).

Parmi l'ensemble des stades localisés, 285 (51,7%) prostatectomies totales et 152 (27,6%) irradiations (radiothérapie ou curiethérapie) ont été réalisées. En analyse univariée, l'âge, le score de Charlson et le risque évolutif étaient associés au choix thérapeutique: le taux de prostatectomies diminuait avec l'âge (p<0,001), les comorbidités (p=0,011) et le risque évolutif (p=0,026); tandis qu'inversement les taux d'irradiation augmentaient avec l'âge, les comorbidités et le risque évolutif (Tableau 12).

**Tableau 12 :** Comparaison de la répartition des traitements curatifs, des prostatectomies et des traitements par irradiation selon le score de Charlson, l'âge et le risque évolutif.

		Surveillance	Traitement Curatif	Prostatectomie	Irradiation
<b>Indice de Comorbidité</b>	551	111	440	285	152
		20,2%	79,8%	51,7%	27,6%
		<b>p=0,213</b>	<b>p=0,213</b>	<b>p=0,011</b>	<b>p=0,011</b>
<b>0</b>	364	67	297	205	92
	66,1%	18,4%	81,6%	69,02%	30,98%
<b>1</b>	103	20	83	43	40
	18,7%	19,4%	80,6%	51,81%	48,19%
<b>2</b>	58	17	41	28	13
	10,5%	29,3%	70,7%	68,29%	31,71%
<b>3</b>	26	7	19	9	10
	4,7%	26,9%	73,1%	47,37%	52,63%
<b>Age</b>		<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>0-54</b>	25	1	24	21	3
	4,5%	4%	96%	87,5%	12,5%
<b>55-59</b>	54	4	50	43	7
	9,8%	7,4%	92,6%	86%	14%
<b>60-64</b>	109	15	94	76	18
	19,8%	13,76%	86,24%	80,9%	19,5%
<b>65-69</b>	107	17	90	72	18
	19,4%	15,89%	84,11%	80%	20%
<b>70-74</b>	101	9	92	53	39
	18,3%	8,9%	91,1%	57,6%	42,39%
<b>75-79</b>	102	24	78	19	59
	18,5%	23,5%	76,5%	24,36%	75,64%
<b>80-84</b>	46	34	12	1	11
	8,3%	73,9%	26,1%	8,33%	91,7%
<b>85 et +</b>	7	7	0	0	0
	1,2%	100%	0%	0%	0%
<b>Risque Evolutif</b>		<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,026</b>	<b>p=0,026</b>
<b>Faible</b>	146	35	111	80	31
	26,5%	23,97%	76,03%	72,1%	27,9%
<b>Intermédiaire</b>	289	39	250	163	87
	52,4%	13,5%	86,5%	65,2%	34,8%
<b>Haut</b>	116	37	79	42	37
	21,1%	31,9%	68,1%	53,2%	46,8%

L'analyse en sous-groupe en fonction du risque évolutif ne retrouvait pas d'influence du score de Charlson pour les faibles risques et les risques intermédiaires ( $p=0,587$  et  $p=0,254$  respectivement), mais une très forte diminution de probabilité de traitement curatif avec l'augmentation du score de Charlson pour les hauts risques ( $p=0,032$ ) (Tableau 13).

**Tableau 13** : Probabilité de réalisation d'un traitement curatif pour chaque risque évolutif en fonction du score de Charlson

Risque	Traitement non curatif (0) / Traitement curatif (1)		Indice de comorbidité			
			0	1	2	3
		551	364	103	58	26
			66%	18,7%	10,5%	4,8%
<b>Faible</b> <b>p=0,587</b>	0	146	23	6	4	2
	1	26,5%	81	15	13	2
			77,9%	71,5%	76,5%	50%
<b>Intermédiaire</b> <b>p=0,254</b>	0	289	28	5	6	0
	1	52,5%	164	50	24	12
			85,4%	90,9%	80%	100%
<b>Haut</b> <b>p=0,032</b>	0	116	16	9	7	5
	1	21%	52	18	4	5
			76,5%	66,7%	36,4%	50%

L'analyse en sous-groupe en fonction des classes d'âge n'était pas non plus en faveur d'une influence du score de Charlson sur la réalisation d'un traitement curatif (Tableau 14).

**Tableau 14** : Probabilité de réalisation d'un traitement curatif pour chaque classe d'âge en fonction du score de Charlson

Classe d'âge	Traitement non curatif (0) / Traitement curatif (1)		Indice de comorbidité			
			0	1	2	3
		551	364	103	58	26
			66%	18,7%	10,5%	4,8%
<b>&lt;65 ans</b> <b>p=0,18</b>	0	188	17	0	2	1
	1	34%	128	25	13	2
			11,7%	0%	13,3%	33,3%
			88,3%	100%	86,7%	66,7%
<b>65-75 ans</b> <b>p=0,20</b>	0	208	14	7	5	0
	1	38%	111	42	16	13
			11,2%	14,2%	23,8%	0%
			88,8%	85,7%	79,2%	100%
<b>&gt;75 ans</b> <b>p=0,56</b>	0	155	36	13	10	6
	1	28%	58	16	12	4
			38,3%	44,8%	45,5%	60%
			61,7%	55,2%	54,5%	40%

En analyse multivariée, aucune différence n'était retrouvée en faveur d'une influence du score de Charlson sur la probabilité de réalisation d'un traitement curatif (HR=0,89 ; 95% IC {0,70-1,15}). L'âge apparaissait comme facteur indépendant de diminution de probabilité de traitement curatif, avec une réduction de 12% par tranches d'âge (HR=0,88, 95% IC {0,85-0,91}). Le risque évolutif était également un facteur indépendant de modification de la prise en charge, les risques

intermédiaires étant 3 fois plus traités de manière curative que les faibles risques (HR=3,02 ; 95% IC {1,73-5,28}), et les hauts risques 1,5 fois plus traités que les faibles risques sans que la différence soit statistiquement significative (HR=1,47 ; 95% IC {0,78-2,77} ; p=0,23).

Même avec les classes d'âge <65 ans, 65-74 et >75 ans habituellement utilisées par les cliniciens on ne notait pas d'influence du score de Charlson sur le choix d'un traitement curatif.

A l'inverse le risque évolutif estimé par la classification de d'Amico semblait jouer un rôle. En effet en prenant pour référence les faibles risques, un traitement curatif était plus souvent observé dans les risques intermédiaires et les hauts risques tant pour les moins de 65 ans (HR=3,09 ; 95% IC {1,13-8,42} et HR=6,44, 95% IC {0,79-52,54} respectivement) que pour les hommes de 65-74 ans (HR=4,3 ; 95% IC {1,64-11,22} et HR=2,5 ; 95% IC {0,74-8,47}) (Tableau 15).

**Tableau 15** : Régressions logistiques étudiant l'effet du score de Charlson et du risque évolutif sur la réalisation d'un traitement curatif pour les différentes classes d'âge.

Traitements Curatifs	Hazard Ratio				
	Ages	0-85 ans et plus	<65 ans	65-74 ans	>75 ans
<b>Score de Charlson</b>		0,89 (p=0,390)	1 (p=0,991)	0,94 (p=0,818)	0,78 (p=0,247)
<b>Faible risque</b>		1	1	1	1
<b>Risque intermédiaire</b>		3,02 (p<0,001)	3,09 (p=0,027)	4,3 (p=0,003)	2,55 (p=0,092)
<b>Haut risque</b>		1,47 (p=0,23)	6,44 (p=0,082)	2,5 (p=0,139)	1,32 (p=0,633)

Lorsque l'on s'intéressait spécifiquement au type de traitement réalisé (prostatectomie ou irradiation) en fonction de la classe d'âge on observait que:

- chez les <65 ans, aucun effet de l'âge en années ou du score de Charlson n'était constaté ( $p=0,281$  ;  $p=0,47$  respectivement). L'élévation du risque évolutif n'avait également pas d'impact sur le type de traitement curatif réalisé ( $p=0,19$  et  $0,57$  respectivement).
- chez les 65-74 ans, l'âge en années apparaissait comme un facteur indépendant de modification d'indication thérapeutique, avec une diminution du taux de prostatectomies avec l'avancée en âge (HR=0,8 ; 95% IC {0,71-0,90}). Aucune différence statistiquement significative n'était constatée pour le score de Charlson ( $p=0,31$ ) ou l'élévation du risque évolutif ( $p=0,08$  et  $p=0,2$  respectivement).
- chez les >75 ans, l'âge en années n'apparaissait plus comme facteur indépendant contrairement au score de Charlson dont l'impact devenait significatif, avec une diminution du taux de prostatectomies de 60% pour chaque point de comorbidité supplémentaire (HR=0,384 ; 95% IC {0,15-0,95}). Le risque évolutif conservait un effet statistiquement non significatif ( $p=0,95$  et  $p=0,18$  respectivement).

En considérant les critères de jugement choisis pour évaluer le sur traitement, le taux de patients présentant un score de Charlson  $\geq 2$  et traités de manière curative pour un cancer de prostate localisé était de 11,1% (44/396), dont 8% (15/188) pour les moins de 65 ans et de 14% (29/208) pour les 65-75 ans. Pour les patients de plus de 75 ans avec un score de Charlson  $\geq 1$ , le taux de traitement curatif était de 20% (32/155). Le taux de traitement curatif chez les patients entre 65 et 75 ans présentant un risque évolutif faible et un score de Charlson  $\leq 1$  atteignait 19,8% (36/182).

Inversement, 111 patients (20%) présentant un cancer localisé n'ont pas été traités de manière curative dans notre étude. Au regard des critères choisis pour évaluer le sous traitement, parmi les patients de moins de 75 ans traités de manière conservatrice pour un cancer localisé, 4,3% (17/396) présentaient un risque évolutif intermédiaire ou élevé et un score de Charlson  $\leq 1$ , tandis que 19,3% (30/155) des patients de plus de 75 ans non traités présentaient une maladie à risque intermédiaire ou élevé et un score de Charlson 0.

## **5. DISCUSSION**

Evoquer la problématique du cancer de la prostate en 2014 amène à débattre du sur diagnostic et du sur traitement. Les recommandations actuelles font état de l'absence de bénéfice du dosage du PSA à des fins de dépistage, tant à l'échelle générale qu'individuelle, même en tenant compte de l'âge (recommandation de grade D) [4-6].

Les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network pour le cancer de la prostate suggèrent qu'un traitement curatif ne doit être proposé que pour les hommes dont l'espérance de vie globale est supérieure à 10 ans [33]. Selon ces directives, les urologues doivent prendre des décisions de traitement fondées sur l'espérance de vie du patient et les caractéristiques de la tumeur.

Cependant, l'âge n'est pas le seul déterminant de l'espérance de vie d'un patient. L'évaluation des comorbidités est un facteur clé dans la décision diagnostique et thérapeutique pour les hommes atteints de cancer de la prostate. Les avantages des traitements agressifs en terme de survie n'étant effectifs qu'au-delà de 8 à 10 ans [46], les hommes présentant une ou plusieurs comorbidités sévères ont une espérance de vie trop courte pour bénéficier d'un traitement. Les recommandations préconisent alors une gestion conservatrice afin d'éviter les complications significatives induites tant par l'histoire naturelle de la maladie que par l'agressivité éventuelle

des traitements locaux [47, 48].

Cependant, l'estimation de l'espérance de vie prévisible reste difficile. Bien que les directives préconisent l'utilisation d'échelles de mesures populationnelles telles que les tables de mortalité pour estimer l'espérance de vie, ces mesures ne tiennent pas compte de l'état de santé individuel et peuvent surestimer l'espérance de vie en cas de morbidité compétitive associée [33, 49]. L'espérance de vie peut également être sous-estimée pour les tranches d'âge actuelles du fait de l'augmentation régulière de la longévité chez l'homme jusqu'en 2011. Si l'on extrapole les données de l'Index de Coexistent Disease (ICD) à la population française en 2001, l'espérance de vie à 70 ans serait de 14,8 ans en cas de score 0 et de 8,4 ans en cas de score 2 [33]. En cas de score 2, l'impact favorable d'un traitement à visée curative resterait possible sur la morbidité induite, mais pas sur la mortalité spécifique. La tranche d'âge de 75-80 ans a une espérance de vie moyenne de 9,9 ans, mais certains patients ont une espérance de vie supérieure à 10 ans [50]. Elle est également sous-estimée dans le cas des patients sans morbidité compétitive (Index de comorbidité de score 0) et qui ont une espérance de vie meilleure que celle de la population générale.

Dans ce contexte, nous avons voulu savoir si, en pratique courante, les éléments pertinents (à savoir l'âge, le risque évolutif et les comorbidités) étaient pris en compte par les urologues de la région Midi Pyrénées au moment de choisir de diagnostiquer puis de traiter un patient. Pour évaluer l'impact de l'âge, des sous-groupes ont été arbitrairement créés par tranches d'âge de 5 ans et par classe d'âge : <65 ans, 65-75 ans, >75 ans afin de faciliter l'analyse et l'interprétation des données. Le risque évolutif quant à lui, a été évalué par la classification de D'Amico [14].

### **5.1. Points forts et limites de l'étude :**

L'un des principaux problèmes des études de population est de déterminer l'exhaustivité et la fiabilité des données. Compte tenu du nombre et de la variété des sources d'information, nous supposons que quasiment tous les cas de cancer de la prostate nouvellement diagnostiqués ont été enregistrés sur la période étudiée. Cette étude a donc été menée sans biais de sélection.

Le score de Charlson est un outil validé pour évaluer les comorbidités, mais il ne comprend pas tous les facteurs nécessaires à la prise de décision chez les adultes âgés. Il ne tient pas compte, par exemple, de facteurs tels que la malnutrition et la dépression, ni d'informations sur l'état fonctionnel ou l'état psychologique, qui peuvent être des éléments critiques dans les décisions thérapeutiques [51]. Dans le contexte du cancer de la prostate traité par prostatectomie totale ou radiothérapie externe, Jeldres et al. ont montré que la mortalité globale était augmentée respectivement de 1,6 fois, 2,7 fois, 4 fois et jusqu'à 6,3 fois en cas de score de Charlson de 1 à 2, de 3 à 4, de 4 à 5 ou  $\geq 6$  [52]. Lund et al. ont rapporté la même corrélation entre le score de Charlson et la mortalité globale après prostatectomie totale avec un risque relatif de décès de 5 pour les patients ayant un score de Charlson  $\geq 3$  [53]. Le score de Charlson a été corrélé à la mortalité précoce, dans les 30 jours suivant la prostatectomie totale. Walz et al. [54] ont montré que la mortalité précoce était multipliée par 3 en cas de score de Charlson  $\geq 1$ . Le score de Charlson a également été corrélé au risque de mortalité liée à la ponction-biopsie prostatique (PBP). Gallina et al. [55] ont étudié la mortalité dans les 120 jours suivant la réalisation d'une PBP chez des patients de 65 à 85 ans et ont montré que la mortalité était de 0,7 % vs 2,2 % selon que le score de Charlson soit de 0 ou de 3 à 4. A l'inverse, pour certains auteurs la pondération de chaque item n'est pas parfaitement adaptée au cas particulier du cancer de la prostate. Daskivitch et al. [56] ont ainsi proposé un index modifié spécifique du cancer de la prostate. La pondération de ce score de Charlson modifié appliquée aux patients de notre étude retrouvait une répartition

des scores de comorbidité tout à fait inhabituelle, avec une majorité de patients avec un score de 0 ou  $\geq 3$ , et très peu de patients avec des scores intermédiaires (résultats non présentés). Il est probable qu'en réalité ce score soit peu adapté à l'évaluation des comorbidités ; d'autant plus qu'il n'est, après revue de la littérature, jamais utilisé en pratique dans les études spécifiques au cancer de la prostate. Au total, le score de Charlson est le score d'évaluation des comorbidités le plus largement admis [42], c'est pourquoi nous avons choisi de l'utiliser dans cette étude.

Indépendamment de l'outil utilisé, la mesure des comorbidités pose la question de sa reproductibilité (accès et interprétation rétrospectifs des informations). Dans notre étude cependant, le recueil d'information a été effectué par les mêmes personnes, dans les mêmes conditions pour les deux populations (EVACCOR, EVACAP). Les informations sur les comorbidités ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux. Ces comorbidités peuvent donc avoir été sous-estimées en raison de biais de constatation. Il est envisageable que les médecins aient rapporté de manière plus précise les comorbidités les plus lourdes et chez les patients plus jeunes. En effet, il est possible que la présence de comorbidités soit sous-déclarée dans notre échantillon: 65,4% des patients n'ont pas de comorbidités contre 40,2% et 45,4% dans les études de Mohan et de Daskivich [57, 58]. On sait cependant que la distribution des comorbidités n'est pas la même en France et aux USA, de même qu'elle varie en France en fonction des régions. Ainsi les taux de patients Charlson 0 étaient similaires dans notre étude (65,4%) et dans celles de Delpierre & al. [59] réalisée en France en 2001 (64,5%) et de Vulto & al. [60] réalisée aux Pays Bas en 2006 (60%). La proportion de patients Charlson  $\geq 3$  dans notre étude (6,16%) correspondait aux proportions retrouvées dans les études de Mohan et de Daskivich (4,4% et 11% respectivement). De plus, on peut remarquer qu'un « glissement » de certains patients du score 0 vers le score 1 de Charlson aurait peu d'impact sur les résultats. Par exemple dans l'étude de Daskivich l'espérance de vie est considérablement diminuée pour les

scores de Charlson  $\geq 3$ , mais peu et de manière similaire pour les scores 0 ou 1 [58].

Enfin, un facteur confondant non négligeable n'a pas été évalué : le souhait du patient qui doit être respecté et peut donc influencer sur le choix thérapeutique.

## **5.2. La population des patients atteints de cancer de la prostate :**

L'âge moyen des patients atteints de cancer de la prostate en 2011 était de 69 ans, avec un pic de fréquence entre 60 et 80 ans. Globalement les patients étaient en bon état général, avec 83,6% d'entre eux présentant peu de comorbidités (Charlson  $\leq 1$ ). Comme attendu et précédemment retrouvé dans d'autres études [45, 61, 62], la prévalence des comorbidités augmentait avec l'âge : les patients jeunes présentaient un score de Charlson en moyenne inférieur à celui des patients de plus de 75 ans, malgré tout ceux ci présentaient aussi relativement peu de comorbidités puisque pour 78,5% d'entre eux le score de Charlson était  $\leq 1$ .

La répartition du risque évolutif selon les critères de D'Amico retrouvait 23% de bas risques, 45% de risques intermédiaires, 18% de hauts risques et 7,6% de cancers localement avancés. La proportion de faibles risques était plus importante chez les patients jeunes présentant peu de comorbidités, tandis que les hauts risques étaient plus fréquents chez les patients plus âgés ou présentant plus de comorbidités. Le risque évolutif augmentait donc avec l'âge ( $p < 0,001$ ) et les comorbidités ( $p = 0,016$ ).

## **5.3. Influence de l'âge et des comorbidités sur le diagnostic du cancer de la prostate :**

Le diagnostic de cancer de la prostate repose sur un faisceau d'arguments fournis par le toucher rectal, le PSA et éventuellement l'IRM prostatique, aboutissant à la réalisation de biopsies prostatiques en cas de suspicion. Le toucher rectal n'ayant pas pour seul objectif le dépistage du cancer de la prostate, il est légitime d'imaginer que sa réalisation ne souffre d'aucune limite

basée sur l'espérance de vie du patient. Cette hypothèse était confirmée par les résultats ne retrouvant aucune influence de l'âge ou des comorbidités sur sa réalisation. En revanche les examens biologiques (PSA), d'imagerie (IRM prostatique, TDM abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse) ou histologiques (biopsies prostatiques) sont dédiés au diagnostic de cancer prostatique et doivent être raisonnablement écartés si leurs résultats éventuels ne doivent pas modifier la prise en charge du patient au vu de son âge et de ses comorbidités. Parmi les 633 patients de l'étude, 97% avaient un PSA avant diagnostic du cancer, et 91% ont eu une biopsie pour le diagnostic. L'âge et les comorbidités étaient significativement associés à une moindre réalisation de ces examens en analyses uni et multi variées : pour chaque point de Charlson supplémentaire, la non réalisation d'un PSA est augmentée de 50% et la non réalisation d'une biopsie prostatique de 33% ( $p < 0,001$ ) ; pour chaque tranche d'âge de 5 ans la non réalisation d'un PSA est augmentée de 12% et la non réalisation d'une biopsie prostatique de 8% ( $p < 0,001$ ). Ces résultats montrent indirectement que les praticiens ont intégré les recommandations en matière de dépistage individuel [4-6], et réalisent significativement moins de PSA et de PBP avec l'avancée en âge mais aussi chez les patients présentant des morbidités compétitives grevant l'espérance de vie, indépendamment de l'âge.

Les comorbidités n'avaient au contraire aucun impact sur la réalisation d'une IRM ( $p = 0,18$ ), qui n'était significativement influencée que par l'âge avec une diminution de 10% pour chaque tranche d'âge de 5 ans ( $p < 0,001$ ). En analyse multivariée, aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée en faveur d'une influence du score de Charlson ou de l'âge sur la réalisation d'un scanner abdomino-pelvien ( $p = 0,104$  et  $p = 0,841$  respectivement) ou d'une scintigraphie ( $p = 0,37$  et  $p = 0,131$  respectivement). Ces résultats s'expliquent par le fait que ces examens sont destinés à réaliser un bilan d'extension pré-thérapeutique, leur indication n'est donc théoriquement guidée que par le risque évolutif. La diminution de la prescription d'IRM avec

l'âge est principalement à attribuer à une moindre disponibilité de cet examen, qui reste réservé aux sujets jeunes pouvant théoriquement bénéficier d'un traitement curatif.

L'analyse descriptive de la population montre ainsi que la réalisation des examens nécessaires au diagnostic de cancer de la prostate est adaptée par les praticiens à l'âge et aux comorbidités du patient.

Afin d'objectiver l'efficience de cette sélection supposée des patients au moment du diagnostic, nous avons comparé l'âge et les comorbidités des patients diagnostiqués d'un cancer de la prostate à ceux des patients diagnostiqués d'un cancer colorectal par dépistage de masse.

Dans l'hypothèse de l'absence de biais de sélection, la présentation des patients porteurs d'un cancer de la prostate devrait être proche de la population générale en termes d'âge et de comorbidités. Mettre en évidence une sélection influencée par l'âge et les comorbidités sur le diagnostic du cancer de la prostate imposait de comparer la répartition ces paramètres dans une population atteinte d'un cancer de la prostate à celle d'une population de référence, se rapprochant le plus possible de la population générale. En l'absence de données disponibles pour la population générale, nous avons choisi une population issue d'un dépistage de masse recommandé par la Haute Autorité de la Santé sur la même période (2010), celle des patients atteints d'un cancer colorectal. Le cancer colorectal est plus fréquent chez les patients obèses, ce qui peut avoir un impact sur la répartition des comorbidités dans cette population par rapport à la population générale. La population de référence utilisée comportait 611 hommes issus de l'étude EVACCOR (diagnostic en 2010 en région Midi-Pyrénées de cancer colorectal symptomatique ou dépistés par Hémocult). La comparaison des deux effectifs montrait que les cancers prostatiques étaient significativement plus observés entre 60 et 79 ans et significativement moins aux âges extrêmes (<60 ans, >80 ans) ( $p < 0,001$ ). En analyse multi variée, indépendamment de l'âge les patients diagnostiqués d'un cancers de la prostate présentaient moins de comorbidités que dans la

population de référence ayant un cancer colo-rectal ( $p < 0,001$ ). Ces résultats démontrent donc que les praticiens sélectionnent en fonction de l'âge et des comorbidités les patients pour lesquels un diagnostic de cancer de la prostate est envisagé, afin de ne proposer cette démarche de diagnostic qu'aux patients dont l'espérance de vie est longue, en accord avec les recommandations nationales [33, 50].

#### **5.4. Influence de l'âge et des comorbidités sur la prise en charge curative des cancers de la prostate au stade localisé:**

440 patients présentant un cancer de la prostate au stade localisé (80%) ont bénéficié d'un traitement curatif (prostatectomie, radiothérapie ou curiethérapie). Les deux seuls paramètres intervenant comme facteurs indépendants significativement associés à la décision thérapeutique étaient l'âge avec une réduction de traitement curatif de 12% par tranches d'âge de 5 ans ( $p < 0,001$ ), et le risque évolutif chez les patients de moins de 75 ans avec des risques intermédiaires 3 fois plus traités de manière curative que les faibles risques ( $p < 0,001$ ), et des hauts risques 1,5 fois plus traités que les faibles risques sans que la différence ne soit statistiquement significative ( $p = 0,23$ ). Les pratiques courantes sont donc en adéquation avec les recommandations des sociétés savantes concernant les caractéristiques intrinsèques de la tumeur : l'élévation du risque entraîne une attitude plus agressive vis à vis du traitement proposé. La non significativité pour les hauts risques correspond très probablement à un manque de puissance de l'étude.

Au contraire que ce soit en analyse uni ou multi variée après ajustement sur l'âge, aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée en faveur d'une influence du score de Charlson sur la décision de prise en charge curative, quelque soit l'âge. Ceci implique qu'indépendamment du risque évolutif, seul l'âge intervient comme facteur indépendant de

décision thérapeutique curative. Les comorbidités des patients ne sont pas prises en compte par les praticiens, que ce soit pour les moins de 65 ans, les 65-75 ans ou les plus de 75 ans.

Lorsque l'on s'intéressait spécifiquement au type de traitement réalisé (prostatectomie ou irradiation), en analyse multivariée après ajustement sur l'âge et le risque évolutif, pour les patients de moins de 65 ans aucun facteur n'impactait significativement le choix d'un traitement par rapport à l'autre. Entre 65 et 75 ans, l'avancée en âge était significativement associée au choix d'une irradiation plutôt qu'une prostatectomie (HR=0,8 ;  $p<0,001$ ) alors que les comorbidités n'intervenaient pas ( $p=0,31$ ) ; tandis qu'après 75 ans seules les comorbidités influençaient significativement ce choix avec une diminution du taux de prostatectomies de 60% pour chaque point de comorbidité supplémentaire ( $p=0,04$ ). Les analyses uni variées montraient donc que contrairement à la décision de prise en charge curative, l'âge et les comorbidités influençaient le type de traitement choisi : l'avancée en âge et en comorbidités réduisait significativement l'indication de prostatectomie au profit d'une irradiation.

## **5.5. Sur-diagnostic et sur-traitement potentiels du cancer de la prostate au stade localisé :**

### **5.5.1. Sur-diagnostic :**

Les résultats de notre étude démontrent que les praticiens sélectionnent de manière adéquate les patients pour lesquels ils proposent un diagnostic du cancer de la prostate. Les patients bénéficiant d'un diagnostic par la réalisation du PSA et de biopsies prostatiques le cas échéant se concentrent majoritairement dans la tranche d'âge ciblée par les recommandations (60-75 ans). Ils présentent également significativement moins de morbidités compétitives que ceux de la population témoin proche de la population générale. Il y a donc de nos jours en pratique courante, dans la région Midi-Pyrénées, une limitation objective du sur-diagnostic potentiel que pourrait

provoquer un dépistage de masse ou un dépistage individuel non réfléchi. Dans une étude récente, Delpierre et al. évaluaient le sur-diagnostic chez 583 patients de stade clinique T1 diagnostiqués en France en 2001 de 3,8% à 16,8% selon que l'espérance de vie ajustée sur le score de Charlson était de 5 ou de 10 ans [59]. Notre étude ne permettait pas de fournir une estimation chiffrée du sur-diagnostic potentiel, cependant elle objectivait clairement une nette sélection des patients ne présentant pas ou peu de morbidités compétitives lors du diagnostic de cancer de la prostate, ce qui vient conforter les résultats de l'étude précitée.

### **5.5.2. Sur-traitement :**

Il s'avère au contraire que les comorbidités ne sont pas prises en compte lorsqu'il s'agit de décider de traiter un patient de manière curative ou non, quel que soit l'âge. Les morbidités compétitives ne sont prises en compte qu'en aval du choix thérapeutique, lors de la décision du type de traitement curatif (prostatectomie totale ou irradiation), et uniquement chez les patients de plus de 75 ans. L'âge reste à ce jour le principal facteur décisionnel en matière de traitement du cancer de la prostate. Plusieurs études ont retrouvé des résultats similaires. Ainsi une série suédoise de Berglund et al. [63] à propos de 77 536 cas de CaP constataient que la prostatectomie totale était moins susceptible d'être proposée aux hommes présentant des comorbidités sévères, tandis que pour ceux atteints de cancer de la prostate à haut risque, la radiothérapie était plus fréquente que la prostatectomie radicale, indépendamment des comorbidités. Loeb et al. [64] retrouvaient également un résultat similaire dans une étude de population visant à déterminer les facteurs influençant la décision de surveillance active ou d'abstention-surveillance dans une cohorte de 57 713 hommes présentant un CaP localisé de bas risque ou de risque intermédiaire. L'âge était de loin le facteur le plus déterminant dans le choix du traitement différé, les comorbidités étant significativement mais faiblement associées au report du traitement. De

même, Daskivich et al. [65] retrouvaient récemment, sur une cohorte de plus de 96 000 patients porteurs d'un CaP localisé, peu de variation dans la probabilité d'un traitement agressif en fonction des comorbidités dans les sous-groupes d'âge, malgré les différences notables de mortalité.

Pourtant de nombreuses études à ce jour ont déjà souligné le rôle prépondérant des comorbidités, dans la décision thérapeutique pour le cancer de la prostate. Plusieurs séries observationnelles basées sur les populations ont montré que le score de Charlson était indépendamment associé à la fois à la survie globale et non-spécifique après traitement curatif dans les tumeurs localisées à la prostate. Post et al. [66] ont montré que les comorbidités étaient le facteur pronostique le plus important pour la survie à 3 ans parmi 1337 hommes de moins de 75 ans diagnostiqués avec un cancer de la prostate localisé (T1-T3M0). Lund et al. [53] ont également démontré que les comorbidités étaient un facteur pronostique péjoratif de survie dans une série danoise de cancers de la prostate. Récemment, un groupe de recherche européen indiquait que la survie spécifique à long terme après prostatectomie était modeste et représentait la principale cause de décès chez les patients jeunes et en bonne santé. Toutefois, dans une étude multi-institutionnelle impliquant une cohorte de 3832 hommes traités par prostatectomie, Briganti et al. [67] montraient que les patients âgés, malades, et présentant de multiples comorbidités étaient fortement à risque de mourir d'une cause non liée au CaP. Daskivich et al. [68] ont également évalué le risque de mortalité compétitive indépendant du CaP et la mortalité spécifique liée au CaP parmi 1482 cas de CaP non métastatiques, en fonction du score de Charlson et du risque évolutif. Après une période moyenne de suivi de 6 années, 25% des hommes sont morts d'autres causes, alors que 3% seulement sont décédés du cancer de la prostate. En analyse de régression logistique, chaque point supplémentaire du score de Charlson était associé à un doublement du risque de mortalité non liée au CaP. Ils concluaient en proposant qu'un traitement conservateur soit envisagé pour les

tumeurs de faible risque et de risque intermédiaire chez les hommes avec les scores de Charlson les plus élevés, en raison du risque extrêmement faible de mortalité spécifique. Albertsen et al. [69] ont examiné les probabilités de survie des 767 patients atteints de cancer de la prostate localisé traités de façon conservatrice. Les taux de survie globale à 15, 20, et 25 ans pour les patients avec un score de Charlson de 0-1 étaient de 26%, 15% et 8%, respectivement. Les taux de survie globale à 15, 20, et 25 ans chez les personnes avec un score de Charlson >1 étaient 11%, 6% et 3%, respectivement, montrant clairement que les comorbidités étaient corrélées à une diminution de la survie. En revanche pour certains auteurs [70, 71], la portée du score de Charlson est différente pour les patients atteints de CaP localement avancé ou à haut risque, et n'a aucun impact sur la survie spécifique. Une série belge étudiant la relation entre l'âge, le score de Charlson, et la survie chez 200 patients avec un CaP localement avancé (cT3a), concluait que les comorbidités n'influençaient pas la survie pour les patients à très haut risque et qu'une approche plus agressive pourrait être envisagée chez les patients à un stade avancé de la maladie (T3/T4), indépendamment de leur score de Charlson [61].

Il apparaît donc que ne pas tenir compte des comorbidités d'un patient atteint d'un cancer de la prostate à un stade localisé au moment de décider du type de prise en charge expose fortement au risque de sur-traitement. Nos résultats indiquent que le facteur essentiel (en dehors de l'âge et du stade pathologique) constitué par les comorbidités du patient n'intervient que trop tard dans le processus décisionnel. Son influence se limite actuellement à départager les indications de prostatectomie et d'irradiation, avec pour objectif de limiter les risques des complications induites par la chirurgie au profit d'une irradiation. Pourtant, aucune publication n'a à ce jour fait réellement état d'une moindre morbidité de la radiothérapie par rapport à la chirurgie, au plan des fonctions sexuelles et de continence notamment [72-74]. Pour certains auteurs, les complications à distance autres qu'urinaires ou sexuelles imputables à l'un ou l'autre des deux traitements

seraient relativement similaires en terme de fréquence et de gravité, et seraient aussi influencées par l'âge et les comorbidités du patient [75]. Il est donc essentiel de prendre en compte les comorbidités non pas uniquement pour décider d'une prostatectomie ou d'une irradiation, mais aussi pour séparer les patients pouvant bénéficier d'un traitement curatif de ceux devant être placé sous surveillance active ou abstention-surveillance, puisque l'enjeu majeur de santé publique est d'éviter le sur-traitement. Si l'on se réfère aux résultats des différentes séries retrouvées dans la littérature, le score de Charlson permet d'ajuster l'espérance de vie brute afin d'estimer de manière fiable l'espérance de vie dans les 10 premières années suivant le diagnostic, délai moyen nécessaire pour espérer un bénéfice du traitement en terme de survie. Dans les séries récentes de Daskivich [65], d'Albertsen [45] et de Guzzo [76], les hommes avec un score de score de Charlson  $\geq 2$  avait deux fois plus de risque de mourir de causes autres que le cancer de la prostate par rapport à ceux avec un score de CCI de 0. L'espérance de vie indépendamment de l'âge et du stade pathologique était  $< 10$  ans en moyenne pour les hommes avec des scores Charlson  $\geq 2$ , tandis que les hommes avec un score de Charlson de 0 ou 1 de moins de 80 ans survivaient en moyenne au moins 10 ans. Après ajustement sur l'âge, les hommes atteints d'une maladie peu différenciée avaient un risque plus important de mourir du cancer de la prostate et un risque équivalent de mourir de leurs comorbidités comparés à ceux atteints d'une maladie modérément différenciée (Tableaux 16 et 17).

**Tableau 16 :** Taux de survie globale et spécifique à 5 et 10 ans en fonction de l'âge et des comorbidités chez les patients atteints d'un cancer de la prostate de stade T1c (Albertsen et al, Journal of Clinical Oncology, 2011).

Characteristic	Age at Diagnosis							
	66-74 Years				75+ Years			
	5-Year Mortality		10-Year Mortality		5-Year Mortality		10-Year Mortality	
	Rate per 100*	95% CI†	Rate per 100*	95% CI†	Rate per 100*	95% CI†	Rate per 100*	95% CI†
T1c, Gleason 5-7, comorbidity = 0								
Overall mortality	11.7	10.2 to 13.1	28.8	25.3 to 32.6	26.3	24.8 to 28.0	67.1	63.3 to 72.4
Prostate cancer specific mortality	1.6	1.1 to 2.4	4.8	2.8 to 8.4	4.4	3.4 to 5.1	14.0	10.6 to 20.9
T1c, Gleason 5-7, comorbidity = 1								
Overall mortality	25.3	20.7 to 29.5	50.5	41.5 to 59.2	39.4	35.9 to 42.5	76.8	70.5 to 82.9
Prostate cancer-specific mortality	1.1	0.0 to 2.7	2.0	0.0 to 5.3	5.1	3.3 to 7.2	9.1	5.5 to 14.4
T1c, Gleason 5-7, comorbidity ≥ 2								
Overall mortality	42.5	36.1 to 48.5	83.1	67.4 to 97.2	48.1	42.7 to 52.7	74.4	63.7 to 84.7
Prostate cancer-specific mortality	4.3	1.6 to 8.3	5.3	2.5 to 10.0	4.0	1.7 to 6.5	5.0	2.5 to 8.7
T1c, Gleason 8-10, comorbidity = 0								
Overall mortality	26.4	22.2 to 30.8	55.0	43.9 to 65.9	41.4	38.3 to 44.0	77.0	71.5 to 82.5
Prostate cancer specific mortality	13.6	9.6 to 17.8	25.7	15.9 to 40.6	16.3	13.8 to 19.4	27.5	21.5 to 36.5
T1c, Gleason 8-10, comorbidity = 1								
Overall mortality	30.7	23.7 to 41.0	52.0	38.0 to 77.0	47.2	41.8 to 52.5	92.4	79.3 to 99.7
Prostate cancer-specific mortality	11.6	3.0 to 23.4	20.2	4.1 to 46.6	11.2	7.3 to 16.1	23.7	9.5 to 44.7
T1c, Gleason 8-10, comorbidity ≥ 2								
Overall mortality	52.0	42.1 to 64.5	64.3	52.0 to 84.9	65.7	55.9 to 70.1	94.3	87.4 to 100.0
Prostate cancer-specific mortality	9.6	2.4 to 19.3	13.7	2.7 to 33.4	12.8	7.3 to 18.9	18.8	9.3 to 36.8

\*The mortality rates were derived by using smoothed cumulative incidence curves as described in the text.  
†CIs were estimated using a bootstrap with 1,000 replications.

**Tableau 17 :** Taux de survie globale et spécifique à 5 et 10 ans en fonction de l'âge et des comorbidités chez les patients atteints d'un cancer de la prostate de stade T2 (Albertsen et al, Journal of Clinical Oncology, 2011).

Characteristic	Age at Diagnosis							
	66-74 Years				75+ Years			
	5-Year Mortality		10-Year Mortality		5-Year Mortality		10-Year Mortality	
	Rate per 100*	95% CI†	Rate per 100*	95% CI†	Rate per 100*	95% CI†	Rate per 100*	95% CI†
T2, Gleason 5-7, comorbidity = 0								
Overall mortality	14.0	12.7 to 15.5	35.5	32.3 to 39.0	31.2	29.9 to 32.9	67.4	64.9 to 75.3
Prostate cancer-specific mortality	3.7	2.9 to 4.6	9.5	7.5 to 11.7	6.6	5.5 to 7.4	14.2	12.0 to 16.8
T2, Gleason 5-7, comorbidity = 1								
Overall mortality	26.4	22.0 to 31.0	65.5	56.4 to 79.2	43.3	39.7 to 46.4	77.3	72.5 to 82.8
Prostate cancer-specific mortality	5.7	3.4 to 8.5	11.9	6.9 to 23.9	5.5	4.1 to 7.2	13.3	7.9 to 21.3
T2, Gleason 5-7, comorbidity ≥ 2								
Overall mortality	40.4	33.9 to 48.2	74.6	64.2 to 85.1	57.8	53.6 to 62.1	88.9	84.0 to 94.4
Prostate cancer specific mortality	0.6	0.0 to 2.0	1.0	0.0 to 3.7	6.0	3.8 to 8.7	9.9	5.9 to 18.2
T2, Gleason 8-10, comorbidity = 0								
Overall mortality	31.5	28.0 to 34.3	61.5	55.0 to 67.1	50.0	47.7 to 52.4	83.4	80.2 to 86.7
Prostate cancer-specific mortality	18.2	14.6 to 21.5	23.9	23.9 to 35.6	18.9	16.5 to 20.9	27.9	24.3 to 31.7
T2, Gleason 8-10, comorbidity = 1								
Overall mortality	42.7	35.6 to 51.1	77.2	63.7 to 93.6	56.5	51.6 to 60.5	87.6	81.4 to 93.8
Prostate cancer-specific mortality	5.5	1.7 to 10.2	8.7	2.1 to 18.9	14.8	10.8 to 19.1	19.6	14.0 to 25.8
T2, Gleason 8-10, comorbidity ≥ 2								
Overall mortality	51.2	40.8 to 60.1	93.8	80.1 to 99.9	63.7	58.8 to 69.2	88.8	80.0 to 99.5
Prostate cancer-specific mortality	13.0	5.4 to 23.1	18.4	7.6 to 37.6	13.8	8.3 to 18.3	15.7	9.6 to 22.6

\*The mortality rates were derived by using smoothed cumulative incidence curves as described in the text.  
†CIs were estimated using a bootstrap with 1,000 replications.

En se servant de ces données afin d'estimer le sur-traitement potentiel dans notre étude, nous avons observé le taux de traitement curatif chez les patients à risque de mourir des morbidités compétitives plus que du cancer de la prostate à dix ans, c'est à dire les patients de moins de 75 ans avec un score de Charlson  $\geq 2$  quel que soit le stade de la maladie et tous les patients de plus de 75 ans avec un score de Charlson  $\geq 1$ . Le taux de patients présentant un score de Charlson  $\geq 2$  et traités de manière curative pour un cancer de prostate localisé était de 8% (15/188) pour les moins de 65 ans et de 14% (29/208) pour les 65-75 ans. Pour les patients de plus de 75 ans avec un score de Charlson  $\geq 1$ , le taux de traitement curatif était de 20% (32/155). Comme attendu, le taux de sur-traitement augmentait avec les tranches d'âge, puisque les comorbidités augmentent avec l'âge. Si l'on ajoutait les patients entre 65 et 75 ans présentant un risque évolutif faible et un score de Charlson  $\leq 1$  (chez qui le traitement curatif est discutable et à qui l'on peut proposer une surveillance active), et dont le taux de traitement curatif atteignait 19,8% (36/182), le taux de sur-traitement potentiel sur l'ensemble de la population était de 17,7% (112/633), et concernait des patients de moins de 75 ans dans 70% des cas (80/112). Si l'on compare ce résultat aux séries récentes de la littérature, Daskivich et al. [58] retrouvaient un taux de sur-traitement de 48% dans leur série rétrospective de 1991 à 2007 pour les mêmes critères de jugement. L'étude française de Delpierre et al. [59] sur des patients français diagnostiqués en 2001 observaient un taux de sur-traitement de 34,6% pour les stades localisés avec un score de Charlson  $> 2$ , lorsque l'espérance de vie ajustée sur les comorbidités était inférieure à 10 ans (Tableau 18).

**Tableau 18 :** Sur-traitement potentiel et effectif parmi les patients T1 et T2 en fonction de la survie sans bénéfice du traitement estimée par l'espérance de vie ajustée sur les comorbidités (Delpierre et al, Cancer Epidemiology, 2013)

Method used for life expectancy	Adjusted LE <sup>d</sup>			
	T1 <sup>a</sup>			T2 <sup>b</sup>
Lead time in years	5	7	10	0
Duration without treatment benefit regarding metastases occurrence: 5 years				
Potential overtreatment, N (%)				
CCI: 0 (N <sub>T1</sub> = 380; N <sub>T2</sub> = 806)	11 (2.9%)	31 (8.2%)	77 (20.3%)	4 (0.5%)
CCI: 1,2 (N <sub>T1</sub> = 150; N <sub>T2</sub> = 368)	36 (24.0%)	69 (46.0%)	94 (62.7%)	15 (4.1%)
CCI: > 2 (N <sub>T1</sub> = 53; N <sub>T2</sub> = 83)	51 (96.2%)	52 (98.1%)	53 (100.0%)	34 (41.0%)
Effective overtreatment, N (%)				
CCI: 0 (N <sub>T1</sub> = 380; N <sub>T2</sub> = 806)	0 (0.0%)	4 (1.1%)	15 (3.9%)	0 (0.0%)
CCI: 1,2 (N <sub>T1</sub> = 150; N <sub>T2</sub> = 368)	6 (4.0%)	24 (16.0%)	40 (26.7%)	0 (0.0%)
CCI: > 2 (N <sub>T1</sub> = 53; N <sub>T2</sub> = 83)	19 (35.8%)	19 (35.8%)	19 (35.8%)	7 (8.4%)
Duration without treatment benefit regarding death from any cause: 8 years				
Potential overtreatment, N (%)				
CCI: 0 (N <sub>T1</sub> = 380; N <sub>T2</sub> = 806)	42 (11.1%)	77 (20.3%)	126 (33.2%)	28 (3.5%)
CCI: 1,2 (N <sub>T1</sub> = 150; N <sub>T2</sub> = 368)	78 (52.0%)	94 (62.7%)	133 (88.7%)	72 (19.6%)
CCI: > 2 (N <sub>T1</sub> = 53; N <sub>T2</sub> = 83)	52 (98.1%)	53 (100.0%)	53 (100.0%)	67 (80.7%)
Effective overtreatment, N (%)				
CCI: 0 (N <sub>T1</sub> = 380; N <sub>T2</sub> = 806)	6 (1.6%)	15 (3.9%)	44 (11.6%)	0 (0.0%)
CCI: 1,2 (N <sub>T1</sub> = 150; N <sub>T2</sub> = 368)	29 (19.3%)	40 (26.7%)	66 (44.0%)	5 (1.4%)
CCI: > 2 (N <sub>T1</sub> = 53; N <sub>T2</sub> = 83)	19 (35.8%)	19 (35.8%)	19 (35.8%)	20 (24.1%)

<sup>a</sup> Three estimations used for lead time among patients with T1 tumors.

<sup>b</sup> No lead time for patients with T2 tumors by definition.

<sup>c</sup> CCI: Charlson comorbidity index.

<sup>d</sup> Life expectancy adjusted on comorbidity.

Le taux de sur-traitement observé dans notre étude était donc largement inférieur à ceux des études précédentes puisque le taux de 17,7% rapporté tenait compte des patients chez qui une surveillance peut raisonnablement être proposé selon les recommandations, c'est à dire les patients à risque faible et avec un score de Charlson  $\leq 1$ , contrairement aux deux études citées qui ne considéraient que le stade pathologique et les comorbidités. Si l'on excluait ces patients des critères de jugement afin de calculer le sur-traitement, le taux passait de 17,7% à 12% (79/633). Il

semble donc que le sur-traitement a tendance à diminuer au fil du temps. Ceci s'explique selon nous par l'adaptation des praticiens à l'évolution des recommandations, qui sélectionnent les patients en amont lors du diagnostic individuel et amènent au diagnostic de cancer de la prostate majoritairement des patients pouvant bénéficier d'un traitement curatif car présentant peu de comorbidités. Le taux de sur-traitement est donc en diminution dans la région Midi-Pyrénées et probablement en France, mais il reste élevé et devrait pouvoir être encore mieux contrôlé si l'évaluation des comorbidités était effectivement prise en compte dans la décision thérapeutique.

#### **5.6. Sous-traitement du cancer de la prostate au stade localisé:**

Ne tenir compte que de l'âge et pas des comorbidités pour décider du traitement expose aussi potentiellement au risque de sous traitement. 111 patients (20%) présentant un cancer localisé n'ont pas été traités de manière curative dans notre étude. Il nous est apparu intéressant d'observer, à l'instar des patients potentiellement sur-traités car présentant un bénéfice en terme de survie non-spécifique très hypothétique, ceux possédant une espérance de vie ajustée sur les comorbidités suffisamment longue pour pouvoir bénéficier d'un traitement curatif et qui n'en ont pas reçu compte tenu de leur âge. Parmi les patients de moins de 75 ans traités de manière conservatrice pour un cancer localisé, 4,3% (17/396) présentaient un risque évolutif intermédiaire ou élevé et un score de Charlson  $\leq 1$ . Ce faible taux confirme le fait que les patients de moins de 75 ans sont très majoritairement traités de manière agressive lorsque le risque évolutif augmente. Au contraire, 19,3% (30/155) des patients de plus de 75 ans non traités présentaient une maladie à risque intermédiaire ou élevé et aucune comorbidité. Ces patients présentant une maladie agressive ont donc été traités de manière conservatrice sur l'argument de leur âge, avec pourtant une forte probabilité d'espérance de vie supérieure à dix ans. Ces résultats montrent que ne pas tenir compte des comorbidités après 75 ans expose au risque de sous-traitement pour une

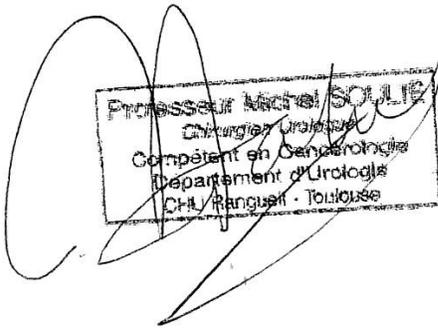
proportion non négligeable de patients proche de 20%. Les données épidémiologiques actuelles montrent clairement un vieillissement de la population et surtout un gain constant d'espérance de vie sans handicap pouvant nous faire suggérer que la plupart de ces patients de plus de 75 ans sans comorbidités ont une espérance de vie supérieure à dix ans. De plus, même en réduisant la fenêtre d'observation aux 75-85 ans, le taux de sous traitement potentiel reste élevé à 16% (25/155). Enfin, le critère de jugement que nous avons utilisé est basé sur une estimation à partir des données de la littérature du nombre de patients dont la survie globale en fonction du score de comorbidité était supérieure à la survie spécifique attendue, auquel cas le traitement curatif aurait entraîné un gain de survie.

Soulignons que la notion de sous-traitement est ici développée seulement en terme de survie spécifique mais qu'elle pourrait aussi utilement s'analyser en termes de survie sans morbidité ou pondérée par la qualité de vie.

Au total, 7,5% (47/633) des patients ont été potentiellement sous-traités si l'on tient compte de l'espérance de vie ajustée sur les comorbidités. Ce taux était logiquement très faible pour les patients de moins de 75 ans, mais atteignait presque 20% pour les patients de plus de 75 ans sans comorbidités et présentant une maladie agressive.

## 6. CONCLUSION :

Le sur-diagnostic et le sur-traitement du cancer de la prostate sont un véritable problème de santé publique. Il semble manifeste que les praticiens en région Midi-Pyrénées effectuent une sélection des patients chez qui est proposé un diagnostic du cancer de la prostate, en tenant compte de leur âge et de leurs comorbidités. Cette attitude semble répondre de manière adéquate à la volonté de limitation du sur-diagnostic dont les recommandations actuelles en matière de dépistage sont le reflet. Cette limitation du sur-diagnostic entraîne logiquement un impact sur la prise en charge, puisque le taux de sur-traitement potentiel est moindre en comparaison avec les résultats antérieurs retrouvés dans la littérature. Malgré tout, l'âge reste le seul élément impactant la décision de traitement curatif, entraînant chez les plus jeunes un sur-traitement non négligeable. La prise en compte par les praticiens des comorbidités, surtout avant 75 ans, devrait considérablement réduire ce sur-traitement. De la même façon, considérer les patients en fonction de leurs comorbidités au même titre que leur âge permettrait de réduire non seulement le sur-traitement mais aussi le sous-traitement notamment chez les patients de plus de 75 ans en très bon état général.



Professeur Michel SOLIE  
Chirurgie Urologie  
Compétent en Gécronologie  
Département d'Urologie  
CHU Rangueil - Toulouse

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil



E. SERRANO

## BIBLIOGRAPHIE

1. Globocan, *Prostate Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008*. 2008: <<http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/prostate.asp%3E>.
2. Andriole, G.L., et al., *Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up*. J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(2): p. 125-32.
3. Schroder, F.H., et al., *Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up*. N Engl J Med, 2012. **366**(11): p. 981-90.
4. Albertsen, P.C., *Words of wisdom: Re: Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement*. Eur Urol, 2013. **64**(3): p. 512.
5. Haute Autorité de Santé, *Dépistage du cancer de la prostate chez les populations d'hommes présentant des facteurs de risque. Questions/Réponses 4 avril 2012*. 2012: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1238094/depistage-du-cancer-de-la-prostate-par-dosage-du-psa-interet-non-demontre-chez-leshommes-presentant-des-facteurs-de-risque](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1238094/depistage-du-cancer-de-la-prostate-par-dosage-du-psa-interet-non-demontre-chez-leshommes-presentant-des-facteurs-de-risque).
6. Haute Autorité de Santé, *Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ?* [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/rapport\\_dorientation\\_-\\_cancer\\_de\\_la\\_prostate\\_2012-04-03\\_16-39-9\\_898.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/rapport_dorientation_-_cancer_de_la_prostate_2012-04-03_16-39-9_898.pdf), 2012.
7. Schroder, F.H., et al., *Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*. Eur Urol, 2012. **62**(5): p. 745-52.
8. Salomon, L., et al., *[Recommendations Onco-Urology 2010: Prostate cancer]*. Prog Urol, 2010. **20 Suppl 4**: p. S217-51.
9. Rebillard, X., et al., *[Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France]*. Prog Urol, 2013. **23 Suppl 2**: p. S57-65.
10. Damber, J.E. and G. Aus, *Prostate cancer*. Lancet, 2008. **371**(9625): p. 1710-21.
11. Delahunt, B., et al., *Gleason grading: past, present and future*. Histopathology, 2012. **60**(1): p. 75-86.
12. Dall'era, M.A., et al., *Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort*. Cancer, 2008. **112**(12): p. 2664-70.
13. Yatani, R., et al., *Geographic pathology of latent prostatic carcinoma*. Int J Cancer, 1982. **29**(6): p. 611-6.
14. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. JAMA, 1998. **280**(11): p. 969-74.
15. Partin, A.W., et al., *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium*. Urology, 2001. **58**(6): p. 843-8.
16. Catalona, W.J., et al., *National Cancer Institute Prostate Cancer Genetics Workshop*. Cancer Res, 2011. **71**(10): p. 3442-6.

17. Institut national de la santé et de la recherche médicale, *Cancer et environnement*. <http://www.inserm.fr/content/download/7157/55264/version/1/file/cancer+environnement.pdf>, 2008.
18. Binder-Foucard F, B.A., Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N., *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 122 p.* 2013.
19. Grosclaude P, R.L., Belot A, Danzon A, Rasamimanana C, Bossard N., *Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 - Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 412 p.* 2013.
20. Colonna M., M.N., Grosclaude P. , *Estimation de la prévalence (partielle et totale) du cancer en France métropolitaine chez les 15 ans et plus en 2008 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Boulogne-Billancourt, juillet 2014.* 2014.
21. Institut national du cancer, *La situation des cancers en France en 2010*. [http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/6035-la-situation-du-cancer-en-france-en-2010](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/6035-la-situation-du-cancer-en-france-en-2010), 2010.
22. Belot, A., et al., *Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005*. Rev Epidemiol Sante Publique, 2008. **56**(3): p. 159-75.
23. Institut national de veille sanitaire, R.f.d.r.d.c., Institut national du cancer, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Hôpitaux de Lyon, Belot, A, et al., *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005*. [http://www.invs.sante.fr/publications/2009/estimation\\_cancer\\_1980\\_2005/estimation\\_cancer\\_1980\\_2005.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2009/estimation_cancer_1980_2005/estimation_cancer_1980_2005.pdf) ; 2008.
24. Colonna, M., et al., *Cancer prevalence in France: time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012*. Eur J Cancer, 2008. **44**(1): p. 115-22.
25. Institut national du cancer, *Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux*. [http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/4890-survie-attendue-des-patients-atteints-de-cancers-en-france--etat-des-lieux](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/4890-survie-attendue-des-patients-atteints-de-cancers-en-france--etat-des-lieux), 2010.
26. Jegu, J., et al., *[Prostate cancer management and factors associated with radical prostatectomy in France in 2001]*. Prog Urol, 2010. **20**(1): p. 56-64.
27. Bossard, N., et al., *Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM)*. Eur J Cancer, 2007. **43**(1): p. 149-60.
28. Kendal, W.S., *Dying with cancer: the influence of age, comorbidity, and cancer site*. Cancer, 2008. **112**(6): p. 1354-62.
29. Read, W.L., et al., *Differential prognostic impact of comorbidity*. J Clin Oncol, 2004. **22**(15): p. 3099-103.
30. Neuzillet, Y., *[Evaluation of co-morbidities and co-morbidity evaluation scores]*. Prog Urol, 2009. **19 Suppl 3**: p. S80-6.
31. Extermann, M., *Measuring comorbidity in older cancer patients*. Eur J Cancer, 2000. **36**(4): p. 453-71.

32. Singh, R. and T.S. O'Brien, *Comorbidity assessment in localized prostate cancer: a review of currently available techniques*. Eur Urol, 2004. **46**(1): p. 28-41; discussion 41.
33. Albertsen, P.C., et al., *The impact of co-morbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer*. J Urol, 1996. **156**(1): p. 127-32.
34. Imamura, K., et al., *Reliability of a comorbidity measure: the Index of Co-Existent Disease (ICED)*. J Clin Epidemiol, 1997. **50**(9): p. 1011-6.
35. Hall, S.F., et al., *Interrater reliability of measurements of comorbid illness should be reported*. J Clin Epidemiol, 2006. **59**(9): p. 926-33.
36. Boulos, D.L., et al., *Predictive validity of five comorbidity indices in prostate carcinoma patients treated with curative intent*. Cancer, 2006. **106**(8): p. 1804-14.
37. Alibhai, S.M., et al., *Is there an optimal comorbidity index for prostate cancer?* Cancer, 2008. **112**(5): p. 1043-50.
38. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83.
39. Buntinx, F., et al., *Evaluation of Charlson's comorbidity index in elderly living in nursing homes*. J Clin Epidemiol, 2002. **55**(11): p. 1144-7.
40. Cowen, M.E., L.K. Halasyamani, and M.W. Kattan, *Predicting life expectancy in men with clinically localized prostate cancer*. J Urol, 2006. **175**(1): p. 99-103.
41. Tewari, A., et al., *Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities*. J Urol, 2004. **171**(4): p. 1513-9.
42. Walz, J., et al., *A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer*. J Clin Oncol, 2007. **25**(24): p. 3576-81.
43. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, *circulaire DHOS/CNAMTS/INCA/2007/357 du 25 septembre 2007 relative aux réseaux régionaux de cancérologie*. 2007.
44. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, *circulaire DHOC/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation de soins en cancérologie*. 2005.
45. Albertsen, P.C., et al., *Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29**(10): p. 1335-41.
46. Bill-Axelsson, A., et al., *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*. N Engl J Med, 2011. **364**(18): p. 1708-17.
47. Thompson, I., et al., *Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update*. J Urol, 2007. **177**(6): p. 2106-31.
48. Mohler, J., et al., *NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer*. J Natl Compr Canc Netw, 2010. **8**(2): p. 162-200.
49. Walz, J., et al., *Accuracy of life tables in predicting overall survival in patients after radical prostatectomy*. BJU Int, 2008. **102**(1): p. 33-8.
50. Soulie, M., et al., *[Competitive morbidity and its impact on life expectancy: evaluation and inclusion in the therapeutic decision regarding localized prostatic cancer]*. Prog Urol, 2001. **11**(6): p. 1195-204.

51. Harboun, M. and J. Ankri, *[Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population]*. Rev Epidemiol Sante Publique, 2001. **49**(3): p. 287-98.
52. Jeldres, C., et al., *Survival after radical prostatectomy and radiotherapy for prostate cancer: a population-based study*. Can Urol Assoc J, 2009. **3**(1): p. 13-21.
53. Lund, L., et al., *Impact of comorbidity on survival of Danish prostate cancer patients, 1995-2006: a population-based cohort study*. Urology, 2008. **72**(6): p. 1258-62.
54. Walz, J., et al., *The effect of surgical volume, age and comorbidities on 30-day mortality after radical prostatectomy: a population-based analysis of 9208 consecutive cases*. BJU Int, 2008. **101**(7): p. 826-32.
55. Gallina, A., et al., *Mortality at 120 days after prostatic biopsy: a population-based study of 22,175 men*. Int J Cancer, 2008. **123**(3): p. 647-52.
56. Daskivich, T.J., et al., *Improved prediction of long-term, other cause mortality in men with prostate cancer*. J Urol, 2011. **186**(5): p. 1868-73.
57. Mohan, R., et al., *Patients' survival expectations before localized prostate cancer treatment by treatment status*. J Am Board Fam Med, 2009. **22**(3): p. 247-56.
58. Daskivich, T.J., et al., *Overtreatment of men with low-risk prostate cancer and significant comorbidity*. Cancer, 2011. **117**(10): p. 2058-66.
59. Delpierre, C., et al., *Life expectancy estimates as a key factor in over-treatment: the case of prostate cancer*. Cancer Epidemiol, 2013. **37**(4): p. 462-8.
60. Vulto, A.J., et al., *The influence of age and comorbidity on receiving radiotherapy as part of primary treatment for cancer in South Netherlands, 1995 to 2002*. Cancer, 2006. **106**(12): p. 2734-42.
61. Lee, J.Y., et al., *Impact of Charlson comorbidity index varies by age in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy: a competing risk regression analysis*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(2): p. 677-83.
62. Pinkawa, M., et al., *Impact of age and comorbidities on health-related quality of life for patients with prostate cancer: evaluation before a curative treatment*. BMC Cancer, 2009. **9**: p. 296.
63. Berglund, A., et al., *Comorbidity, treatment and mortality: a population based cohort study of prostate cancer in PCBaSe Sweden*. J Urol, 2011. **185**(3): p. 833-9.
64. Loeb, S., A. Berglund, and P. Stattin, *Population based study of use and determinants of active surveillance and watchful waiting for low and intermediate risk prostate cancer*. J Urol, 2013. **190**(5): p. 1742-9.
65. Daskivich, T.J., et al., *Variation in treatment associated with life expectancy in a population-based cohort of men with early-stage prostate cancer*. Cancer, 2014.
66. Post, P.N., et al., *The independent prognostic value of comorbidity among men aged < 75 years with localized prostate cancer: a population-based study*. BJU Int, 2001. **87**(9): p. 821-6.
67. Briganti, A., et al., *Impact of age and comorbidities on long-term survival of patients with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: a multi-institutional competing-risks analysis*. Eur Urol, 2013. **63**(4): p. 693-701.
68. Daskivich, T.J., et al., *Comorbidity and competing risks for mortality in men with prostate cancer*. Cancer, 2011. **117**(20): p. 4642-50.

69. Albertsen, P.C., J.A. Hanley, and J. Fine, *20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer*. JAMA, 2005. **293**(17): p. 2095-101.
70. Hsu, C.Y., et al., *Correlations between age, Charlson score and outcome in clinical unilateral T3a prostate cancer*. Asian J Androl, 2009. **11**(1): p. 131-7.
71. Rider, J.R., et al., *Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study*. Eur Urol, 2013. **63**(1): p. 88-96.
72. Cooperberg, M.R., et al., *Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer*. Cancer, 2010. **116**(22): p. 5226-34.
73. Tewari, A., et al., *Long-term survival in men with high grade prostate cancer: a comparison between conservative treatment, radiation therapy and radical prostatectomy--a propensity scoring approach*. J Urol, 2007. **177**(3): p. 911-5.
74. Westover, K., et al., *Radical prostatectomy vs radiation therapy and androgen-suppression therapy in high-risk prostate cancer*. BJU Int, 2012. **110**(8): p. 1116-21.
75. Nam, R.K., et al., *Incidence of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: a population-based cohort study*. Lancet Oncol, 2014. **15**(2): p. 223-31.
76. Guzzo, T.J., et al., *Prediction of mortality after radical prostatectomy by Charlson comorbidity index*. Urology, 2010. **76**(3): p. 553-7.

## ANNEXES

**ANNEXE 1 : Nombre de points attribués aux morbidités compétitives prises en compte dans le calcul du score de Charlson.**

Nombre de points attribués	Conditions
1 point	50-60 ans Infarctus myocardiques Insuffisance cardiaques Insuffisance vasculaire périphériques Maladie cérébrovasculaires Démences Maladie pulmonaire chroniques Maladie du tissu conjonctifs Maladie ulcéreuses Hépatopathiess Diabète
2 points	61-70 ans Hémiplégies Maladie rénale modérée à sévères Diabète avec lésions organiquess Tumeurs de toutes origines
3 points	71-80 ans Hépatopathie modérée à sévère
4 points	81-90 ans
5 points	Plus de 90 ans
6 points	Tumeurs solides métastatiquess SIDA

## **ANNEXE 2 : Traitement de première intention du cancer de la prostate : selon les référentiels (recommandations du CCAFU)**

### **1. Classification TNM du cancer de la prostate : Classification TNM 2010 [1]**

#### ***T Tumeur primitive***

TX : tumeur primitive non évaluée

T0 : tumeur primitive non retrouvée

T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie

- T1a: tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
- T1b: tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5
- T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA

T2 : tumeur limitée à la prostate

- T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
- T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes
- T2c : tumeur atteignant les 2 lobes

T3 : extension au-delà de la capsule

- T3a : extension extra-capsulaire uni-ou bilatérale
- T3b : extension aux vésicules séminales uni-ou bilatérale

T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)

#### ***N Ganglions régionaux***

NX : ganglions régionaux non évalués

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : atteinte ganglionnaire régionale

N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)

#### ***Métastases à distance***

MX : métastases à distance non évaluées

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastases à distance

- M1a : atteinte des ganglions non régionaux

- M1b : atteinte osseuse
- M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

## 2. Classification pathologique (pTNM)

pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale

pT2 : tumeur limitée à la prostate

- pT2a : tumeur limitée à un demi-lobe ou moins
- pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe, mais pas des 2 lobes
- pT2c : tumeur bilatérale

pT3 : extension extraprostatique

- pT3a : extension extraprostatique uni-ou bilatérale incluant le col vésical
- pT3b : envahissement des vésicules séminales uni-ou bilatérale

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

### *R Reliquat tumoral postopératoire*

Rx : présence de résidu tumoral non évaluée

R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique

R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu)

R2 : reliquat tumoral macroscopique [1].

## 3. Classification de D'Amico

Faible risque : PSA  $\leq$  10 ng/ml et score de Gleason  $\leq$  6 et stade clinique T1c ou T2a.

Risque intermédiaire : PSA entre 10 et 20 ng/ml **ou** score de Gleason 7 **ou** stade clinique T2b.

Risque élevé : PSA  $>$  20 ng/ml **ou** score de Gleason  $>$  7 (8, 9 ou 10) **ou** stade clinique T2c.

Une distinction existerait au sein du groupe à risque intermédiaire entre les tumeurs de score de Gleason 3+4 et les tumeurs de score de Gleason 4+3 qui appartiendraient plutôt au groupe à haut risque [2,3].

### 3. Tumeurs à bas risque

La prise en charge tient compte des éventuelles polyopathologies associées influençant la probabilité de survie, de l'information donnée au patient et de ses préférences. Cette information comprend une présentation des bénéfices et des risques de chaque traitement. Elle tient compte de l'âge au diagnostic (les données INSEE en 2013 font apparaître une espérance de vie de 78,4 années pour les hommes ; en 2010, l'espérance de vie à l'âge de 60 ans était estimée à 22,6 années), des caractéristiques locales (comme le volume prostatique ou l'existence de troubles mictionnels), des facteurs de morbidité compétitive, des diverses contre-indications et des préférences du patient. Les cancers à faible risque évolutif relèvent habituellement d'un traitement curatif (prostatectomie totale, radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle) donnant les mêmes résultats carcinologiques à long terme. La surveillance active prend une place importante, mais en raison de l'absence de définition parfaite des cancers de la prostate à très faible risque de progression et de l'absence de données de suivi à très long terme ( $>$  10 ans), sa place exacte reste à déterminer. L'HIFU (forfait innovation) et la cryothérapie sont en cours d'évaluation dans le cadre des thérapies

focales.

### **3.1. Bilan d'extension**

L'IRM prostatique est optionnelle. Elle sera plus facilement proposée pour évaluer l'indication d'une préservation nerveuse au cours d'une prostatectomie totale, dans les indications de surveillance active ou dans les protocoles de thérapie focale. Elle est nécessaire en cas de curiethérapie ou de radiothérapie. La TDM abdomino-pelvien et la scintigraphie osseuse ne sont pas nécessaires en raison du faible risque d'atteinte ganglionnaire ou osseuse. Le curage lymphonodal est optionnel.

### **3.2. Stade T1a**

La prise en charge dépendra de l'âge du patient et de sa probabilité de survie [1]. Un contrôle par de nouvelles biopsies sur la prostate restante peut aider à la décision thérapeutique [2,3]. Le traitement curatif (prostatectomie totale, radiothérapie externe ou HIFU) devra être décalé par rapport à la résection. La prostatectomie peut être techniquement plus difficile, en particulier pour la préservation des bandelettes vasculo-nerveuses. La curiethérapie est contre-indiquée. La place de la surveillance active n'a pas été évaluée dans cette indication, mais elle semble légitime.

### **3.3. Stade T1b**

Un traitement curatif est recommandé en l'absence de polypathologie associée pouvant grever l'espérance de vie.

### **3.4. Stade T1c-T2a**

- **Abstention-surveillance**

En présence de polypathologies sévères et devant un cancer localisé T1–T2 à faible risque, l'abstention-surveillance peut se justifier avec début d'un traitement hormonal à l'apparition de signes de progression locaux ou généraux [4–6].

- **Surveillance active avec traitement différé**

Aucune étude n'a de recul supérieur à 10 ans. Les séries publiées donnent une probabilité de poursuite de la surveillance d'environ 80 % à 2 ans et 60 % à 4 ans avec un taux de traitement différé global de 30 % [7–11]. Les cohortes des patients traités secondairement soit à la demande des patients (anxiété), soit en raison d'une évolution tumorale sont faibles avec des reculs insuffisants. La probabilité de survie spécifique est élevée et le risque de laisser un patient évoluer au-delà de la zone de curabilité est faible, malgré les difficultés de stadification [9,12–16].

- **Prostatectomie totale**

La prostatectomie totale est un des traitements de référence les plus efficaces pour les tumeurs localisées de la prostate chez l'homme de moins de 70 ans, en l'absence de polypathologies associées. Il n'y a pas de règle absolue concernant l'âge limite de réalisation de la prostatectomie totale. Après 70 ans, la morbidité compétitive augmente et rend le bénéfice de la chirurgie plus discutable par rapport aux autres traitements. Les troubles mictionnels, le volume prostatique, les risques d'incontinence urinaire et les troubles de la sexualité doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique.

Le curage lymphonodal ilio-obturateur bilatéral sans analyse extemporané est optionnel pour les cancers à faible risque évolutif, car le risque d'atteinte ganglionnaire est faible (< 7 %) [17].

La préservation des bandelettes neurovasculaires est envisagée en fonction de l'information donnée au patient, de sa fonction sexuelle avant la chirurgie, de son désir de conservation des érections et des critères d'agressivité tumorale (nombre de biopsies positives par côté, pourcentage de tumeur sur chaque biopsie) [18,19]. Pour les stades cT2a, une préservation unilatérale (du côté opposé à la tumeur) est possible si les biopsies sont négatives ou faiblement

envahies. La préservation nerveuse est contre-indiquée dès qu'il existe un risque d'extension extraprostatique.

Les résultats carcinologiques de la prostatectomie totale pour les tumeurs à faible risque montrent une survie sans récurrence biologique variable suivant le stade tumoral et les séries publiées (85 à 95 %). Sur une cohorte initiale de 12 677 patients, la mortalité spécifique dans ce groupe était de 0,9 % à 10 ans et de 2 % à 15 ans [19].

- **Curiethérapie par implants permanents**

Les cancers de la prostate à faible risque représentent l'indication de choix pour la curiethérapie sous réserve de l'absence de troubles mictionnels (score IPSS), d'un volume prostatique < 50 ml et d'antécédent de résection transurétrale de la prostate. Les résultats à long terme font état d'une survie sans progression à 10 ans de 97 % et d'une survie spécifique de 99 % [20].

- **Radiothérapie externe**

Pour les cancers de la prostate à faible risque, le volume cible doit comporter la prostate et le 1/3 interne des vésicules séminales ; il n'y a pas d'indication à irradier les aires ganglionnaires pelviennes. La dose doit être supérieure à 76 Gy en radiothérapie conformationnelle ou en modulation d'intensité. La survie sans récurrence biologique à 10 ans est supérieure à 90 % [21].

- **Ultrasons de haute fréquence (HIFU)**

Le traitement par HIFU peut être proposé aux patients répondant aux critères de la charte AFU (patients âgés préférentiellement de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est au moins de 7 ans (ou à des patients plus jeunes lorsque existe une morbidité compétitive) présentant une tumeur T1-T2N0M0, un score de Gleason  $\leq 7$  (3+4), une valeur de PSA < 15 ng/ml, un volume prostatique < 50 ml, un volume tumoral limité à moins de quatre zones prostatiques atteintes sur 6) [17]. Après traitement par HIFU d'un cancer à faible risque, le nadir du PSA est inférieur à 0,5 ng/ml chez 68,4 % des patients et le contrôle biopsique négatif chez 89,7 %. La survie sans récurrence biologique dans les cancers de la prostate à bas risque est de 86 % à 5 ans et 76 % à 8 ans avec un suivi médian de 6,4 ans [22,23]. Le recul de la technique reste insuffisant pour juger du bénéfice à long terme de l'HIFU. Une étude a été mise en place par l'AFU dans le cadre du forfait innovation (ART.L-165 de la loi HPST).

- **Cryothérapie**

Le traitement par cryothérapie ne peut faire l'objet de recommandation en traitement de première intention et ne doit être utilisé que dans le cadre de protocoles cliniques.

- **Thérapie focale**

Le traitement par thérapie focale ne peut faire l'objet de recommandation en traitement de première intention et ne doit n'être utilisé que dans le cadre de protocoles cliniques. La thérapie focale (hémi-ablation) par HIFU est actuellement évaluée dans le cadre d'un protocole AFU national.

#### **4. Tumeurs à risque intermédiaire**

Les deux traitements standards validés en l'absence de polypathologies associées pour le cancer de la prostate à risque intermédiaire sont la prostatectomie totale avec curage lympho-nodal (en informant le patient des possibilités de traitement adjuvant selon les résultats anatomopathologiques) et la radiothérapie externe conformationnelle (exclusive avec augmentation de dose ou combinée à une hormonothérapie courte de 6 mois).

- **Curage lymphonodal**

Le risque métastatique ganglionnaire est estimé entre 10 et 25 %. Un curage lymphonodal est recommandé et doit concerner au minimum la fosse obturatrice, le territoire iliaque interne et externe [24]. Le curage lymphonodal en préalable à la radiothérapie est optionnel : ses résultats peuvent influencer le volume d'irradiation et l'indication

d'une hormonothérapie adjuvante. Le bénéfice de l'irradiation des ganglions pelviens n'est pas démontré [25].

- **Prostatectomie totale**

La prostatectomie totale est indiquée dans les tumeurs à risque intermédiaire chez des patients sans polyopathie associée. Elle permet d'améliorer les survies spécifiques, sans métastase et globales et le contrôle local comparativement à la surveillance chez les patients de moins de 65 ans (**Niveau de preuve 2**) [26,27]. Une préservation des bandelettes vasculo-nerveuses n'est habituellement pas indiquée du côté de la tumeur [28]. Le risque de marge positive augmente significativement en cas de préservation bilatérale, car le risque d'extension extra-capsulaire est proche de 30 % [29,30].

La survie sans récurrence biologique à 8 ans après prostatectomie totale est de 79 % pour les tumeurs à risque intermédiaire de petit volume biopsique ( $\leq 33$  % des biopsies atteintes). Chez les patients avec un volume biopsique  $> 33$  %, la survie sans récurrence biologique à 8 ans est estimée à 36 % [31,32].

- **Radiothérapie externe**

La radiothérapie externe (RTE) est soit exclusive avec augmentation de dose, soit associée à une hormonothérapie courte.

- **Radiothérapie avec augmentation de dose**

Cinq essais prospectifs randomisés ont été publiés, incluant des patients ayant un cancer de la prostate à risque intermédiaire [33–37] (Tableau 3). L'augmentation de dose était réalisée par photons, protons ou curiethérapie. Les résultats concordent en une amélioration significative (entre 10 et 20 %) du contrôle biochimique en faveur des doses élevées. Le bénéfice sur la survie sans récurrence biochimique semble se maintenir dans le temps, tout particulièrement pour le groupe intermédiaire. Aucun essai n'a démontré de bénéfice en survie globale [36,38,39]. Zelefsky a rapporté une étude rétrospective portant sur 2 253 patients avec 1 074 tumeurs à risque intermédiaire avec un suivi médian de 8 ans. En analyse multivariée, une dose d'irradiation  $> 81$  Gy était un facteur pronostique significatif de survie sans métastase, mais elle n'influait ni la survie spécifique, ni la survie globale (**Niveau de preuve 4**) [40].

**Tableau 1 : Résultats des essais de radiothérapie externe avec augmentation de dose chez des patients de risque intermédiaire.**

	<b>Dose d'irradiation</b>	<b>% groupe intermédiaire</b>	<b>Survie sans récurrence biochimique à 5 ans</b>	<b>p</b>
Peeters [33]	78 Gy vs 68 Gy	92 vs 90	80 % vs 65 %	$p < 0,05$
Pollack [34]	78 Gy vs 70 Gy	71 vs 68	62 % vs 43 %	$p = 0,01$
Sathya [35]	75 Gy vs 66 Gy	21 vs 21	81,9 % vs 46,7 %	$p = 0,027$
Zietman [36]	79,2 Gy vs 70,2 Gy	69 vs 75	83,3 % vs 67,7 % (10 ans)	$p = 0,0001$
Beckendorf [37]	80 Gy vs 70 Gy	102 vs 105	72 % vs 61 %	$p = 0,036$

- **Association radiothérapie et hormonothérapie courte**

La plupart des essais associant radiothérapie et hormonothérapie (HT) ont porté sur des patients à haut risque. Un essai randomisé publié en 2004 a comparé la radiothérapie externe associée à une hormonothérapie courte de 6 mois à la radiothérapie prostatique isolée (la majorité des tumeurs était à risque intermédiaire) [41]. Les patients étaient classés T1b à T2b, 15 % avaient un score de Gleason  $> 7$ , 13 % un PSA  $> 20$  ng/ml. La dose d'irradiation prostatique était de 70 Gy. La durée de l'hormonothérapie était de 6 mois (2 mois avant, 2 mois pendant et 2 mois après l'irradiation). La survie globale à 5 ans était significativement meilleure avec l'association radio-hormonothérapie (88 vs 78 % ;  $p = 0,04$ ) (**Niveau de preuve 2**). Une réactualisation des résultats a mis en évidence que ce bénéfice n'était conservé que chez les patients sans polyopathie associée moyenne ou sévère [42].

Le RTOG 94-08 chez les patients T1–T2 avec un taux initial de PSA  $\leq 20$  ng/ml comparait une irradiation exclusive (66,6 Gy) à un traitement combiné, comportant une déprivation androgénique de 6 mois [43]. Seuls 9 % des patients avaient un score de Gleason  $\geq 8$ . Un bénéfice en survie à 10 ans est noté pour le traitement combiné (62 vs 57 % ;  $p = 0,03$ ), avec des taux de mortalité spécifique respectivement de 8 et 4 % à 10 ans. Le bénéfice de cette hormonothérapie est essentiellement marqué chez les patients à risque intermédiaire avec une amélioration de la survie globale à 10 ans (de 54 à 61 %) et une réduction de la mortalité spécifique (de 10 à 3 %,  $p < 0,01$ ).

Le GETUG 14 est un essai prospectif avec augmentation de dose qui a randomisé 375 patients de pronostic intermédiaire en deux bras : un bras HT néoadjuvante (2 mois) + concomitante (2 mois) avec une irradiation prostatique et un bras irradiation prostatique sans hormonothérapie. La dose d'irradiation était de 80 Gy. Les résultats préliminaires avec un suivi médian de 37 mois confirment l'intérêt d'une HT courte avec un bénéfice significatif sur la survie sans récurrence biologique et clinique à 3 ans [44].

- **Abstention-surveillance et surveillance active**

L'abstention-surveillance reste une option chez les hommes présentant des polypathologies associées sévères [26,45,46]. Une analyse rétrospective des données de l'étude ERSPC a rapporté des résultats à 10 ans en faveur de la surveillance active pour des patients à risque intermédiaire [47,48]. Il y a peu de données pour proposer aujourd'hui une surveillance active à ces patients [49] d'autant que l'analyse rétrospective des données du SEARCH Database a montré qu'un délai de prise en charge supérieur à 9 mois entre le diagnostic et la prostatectomie totale était un facteur de risque significatif de survenue de marges chirurgicales et de récurrence biochimique [50].

- **Curiethérapie par implants permanents**

Pour des cancers à risque intermédiaire, il existe un risque de récurrence plus important après curiethérapie qu'après prostatectomie totale ou radiothérapie externe [51]. L'hétérogénéité des traitements qui associent une hormonothérapie ou une radiothérapie externe à la curiethérapie rend l'analyse des résultats difficiles [52–54] (**Niveau de preuve 3–4**).

Quatre études rétrospectives rapportent de très bons résultats sur la récurrence biochimique à 10 ans (de 61 à 95 %) après curiethérapie exclusive (145 Gy) réalisée avec de l'I125 [55–58] (**Niveau de preuve 3–4**). La curiethérapie exclusive doit être réservée uniquement aux patients avec un score de Gleason 3+4 ou avec un PSA  $< 15$  ng/ml [59–61]. L'association de la radiothérapie externe à la curiethérapie a fait l'objet de nombreux travaux (Tableau 4). Les recommandations de l'EAU 2013 proposent l'utilisation de la curiethérapie en association avec une radiothérapie externe pour les patients du groupe intermédiaire (**Niveau de preuve 3–4**).

**Tableau 2 : Association radiothérapie externe et « boost » de curiethérapie à l'iode 125/Palladium.**

	Dose d'irradiation	% groupe intermédiaire	Survie sans récurrence biochimique
Hurwitz [62]	RTE (45 GY) + I125 (100Gy) ou Palladium (90Gy)	63	85,9 % à 6 ans
Stock [63]	RTE (45 GY) + Palladium (90Gy)	82	92 % à 8 ans
Ho [64]	RTE (45 GY) + Palladium (90 Gy)	558	76 % à 10 ans
Sylvester [65]	RTE (GY) + I125 (120 Gy) ou Palladium (90 Gy)	72	80,3 % à 15 ans

- **Ultrasons de haute fréquence (HIFU)**

Dans le cas des tumeurs à risque intermédiaire, le traitement par HIFU peut être proposé aux patients répondant aux critères de la charte AFU [66].

Une seule étude a rapporté les résultats à long terme (suivi médian de 6,4 ans) sur 68 patients à risque intermédiaire

traités entre 1997 et 2001 avec une machine de première génération. La survie sans récurrence biologique était de 77 % à 5 ans et de 69 % à 7 ans [67] (**Niveau de preuve 4**). Une étude rétrospective multicentrique française de 372 patients de pronostic intermédiaire a rapporté une survie biologique à 7 ans de 62 % [68]. Pour mémoire, un essai a été mis en place par l'AFU dans le cadre du forfait innovation (ART.L-165 de la loi HPST).

- **Cryothérapie**

La mauvaise qualité des études disponibles et leur faible recul rendent difficile l'interprétation des résultats en l'absence d'essai randomisé [69]. Le seul essai prospectif randomisé entre radiothérapie et cryothérapie sur 244 patients atteints d'un cancer de la prostate localisé (26 % de tumeurs à risque intermédiaire) n'a pas montré de différence significative sur la survie sans récurrence biochimique avec un suivi médian de 8,3 ans (**Niveau de preuve 2**). Il n'y a pas eu d'analyse spécifique sur le groupe intermédiaire [70]. Le COLD Registry (base de données en ligne) comptait en 2011 plus de 1 200 patients traités par cryothérapie. Pour les tumeurs à risque intermédiaire, la survie sans récurrence biologique à 5 ans était estimée à 78 % (définition de Phoenix) [71]. Aucune information sur le long terme n'est disponible. La cryothérapie ne peut être l'objet de recommandation en traitement de première intention et ne peut être utilisée que dans le cadre d'essai clinique. Elle a été également proposée en traitement focal (ablation d'un seul lobe) pour les tumeurs unilatérales de pronostic intermédiaire avec des résultats encourageants d'un point de vue fonctionnel [72].

## 5. Tumeurs à haut risque

Il n'y a pas de seuil minimal d'espérance de vie pour proposer un traitement à visée curative pour un cancer localisé de la prostate à haut risque.

Le bilan d'extension doit comporter obligatoirement une TDM abdomino-pelvienne ou une IRM pelvienne (évaluation du risque d'atteinte ganglionnaire) et une scintigraphie osseuse ou une IRM osseuse. L'IRM prostatique permet de rechercher un franchissement capsulaire ou un envahissement des vésicules séminales qui peuvent conduire à un changement d'attitude thérapeutique. Elle conditionne le volume d'irradiation. La place du TEP-choline reste discutée : sa sensibilité pour la détection d'une atteinte ganglionnaire n'est que de 50 %, mais sa spécificité est de 95 % [73].

- **Hormono-radiothérapie**

L'association hormono-radiothérapie est le traitement radiothérapique combiné de référence des tumeurs localement avancées (T3–T4) (**Niveau de preuve 1**). L'hormono-radiothérapie est supérieure à la radiothérapie exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie à 10 ans – EORTC : 39,8 vs 58,1 % ( $p = 0,0004$ ) ; RTOG 85-31 : 38 vs 47 % ( $p = 0,0043$ ) [74,75].

L'hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique et la survie sans métastase [79,80]. Un bénéfice en survie globale n'est retrouvé que dans le sous-groupe des patients avec un score de Gleason 8–10.

Dans le cadre des essais randomisés, une irradiation pelvienne était systématique avec une dose délivrée à la prostate de 70 Gy. L'intérêt d'augmenter la dose en cas d'association avec une hormonothérapie longue est en cours d'évaluation (GETUG-AFU 18).

- **Prostatectomie totale**

La chirurgie est possible (**Niveau de preuve 4**). Elle implique une chirurgie d'exérèse large avec absence de préservation nerveuse et réalisation d'un curage lymphonodal. L'examen anatomopathologique final retrouve une tumeur limitée à la prostate pT2 dans 9 à 44 % des cas (en moyenne 25 %). Dans 40 à 78 % des cas, l'exérèse de la tumeur extraprostatique est complète, en limites saines (pT3R0). La survie spécifique varie entre 72 et 92 % à 10 ans [81]. L'association à un traitement adjuvant se fait dans le cadre de protocole.

- **Hormonothérapie isolée**

L'hormonothérapie seule est inférieure à la radiohormonothérapie sur le contrôle biologique, la survie sans métastase et la survie globale chez des patients sans polypathologie sévère associée (**Niveau de preuve 1**).

L'hormonothérapie en monothérapie ne doit être proposée qu'en dernier recours chez des patients non éligibles à une radiothérapie avec des polypathologies sévères (**Niveau de preuve 2**). L'instauration d'une hormonothérapie immédiate *versus* différée apporte une amélioration modérée de la survie globale sans amélioration démontrée de la survie spécifique [82].

## 6. Stades métastatiques

- **Ganglionnaires**

L'hormonothérapie, par agoniste ou antagoniste de la LHRH, est le traitement standard de première ligne. Son initiation précoce ou secondaire doit être discutée, de même que son caractère continu ou intermittent (**Recommandation de grade A**). L'intérêt d'un traitement local (radiothérapie ou chirurgie) doit être envisagé au cas par cas, en fonction du volume tumoral, de l'extension ganglionnaire, de l'âge du patient et des polypathologies associées.

- **Osseux**

L'hormonothérapie, par agoniste ou antagoniste de la LHRH, est le traitement standard de première ligne (**Recommandation de grade A**).

## 7. Suivi après traitement

Le suivi après traitement a pour objectifs de détecter une éventuelle récurrence et d'évaluer les séquelles du traitement afin de les prendre en charge. Il est adapté aux facteurs préthérapeutiques, au déroulement du traitement, aux suites thérapeutiques et, pour la chirurgie, aux résultats de l'analyse anatomopathologique de la pièce de prostatectomie. Le suivi est uniquement clinique et biologique. Sur le plan clinique, l'interrogatoire permet d'estimer le statut mictionnel (incontinence, dysurie), le statut sexuel (dysfonction érectile), le statut digestif et l'état général (fatigue, douleurs, retentissement psychologique). L'intérêt du TR varie en fonction du traitement réalisé. Le dosage du PSA total permet de suivre le statut carcinologique du patient. Le PSA libre n'a aucun intérêt et ne doit pas être prescrit. Aucun examen d'imagerie n'est recommandé en l'absence de récurrence biologique.

- **Chirurgie**

L'intérêt du TR après prostatectomie totale n'est pas démontré, car une anomalie palpable au toucher rectal s'accompagne toujours d'un PSA élevé [1]. Le TR peut être fait en cas d'élévation du PSA ou en cas de tumeur à haut risque de récurrence, mais son impact pronostique et thérapeutique est incertain.

Un premier dosage du PSA total est recommandé dans les 3 mois après l'intervention. S'il est indétectable, des contrôles ultérieurs sont recommandés tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans, puis tous les ans pendant 10 à 15 ans [2]. Après prostatectomie totale, le PSA devient normalement indétectable en 4 à 6 semaines, sa demi-vie étant de 3 jours [3]. Le dosage du PSA ultrasensible permet de détecter plus précocement une récurrence biologique, mais il n'est pas recommandé en pratique courante.

L'échec biologique est défini soit par la persistance d'un PSA détectable après l'intervention, soit par la réapparition d'un PSA détectable après une période d'indétectabilité. La persistance d'un PSA détectable traduit la présence de tissu prostatique résiduel, qui peut être bénin ou malin. Elle ne correspond pas forcément à un échec thérapeutique. La récurrence biologique est classiquement définie par une élévation du PSA > 0,2 ng/ml (confirmée par un deuxième dosage à 3 mois d'intervalle) alors que le PSA était initialement indétectable ou avait atteint une valeur nadir < 0,1 ng/ml [2].

- **Radiothérapie et curiethérapie**

Les critères de Phoenix (Nadir + 2 ng/ml) sont utilisés pour définir la récurrence biologique [4]. Après radiothérapie sans hormonothérapie, le nadir peut ne survenir que tardivement (après 2 ans). Après curiethérapie, 5 à 6 ans sont nécessaires pour que 90 % des patients atteignent le nadir et il peut exister des effets rebonds pendant 2 à 3 ans [5]. Distinguer un effet rebond d'une récurrence, même s'il semble exister des profils différents, est difficile même avec l'imagerie [6–8].

- **HIFU**

Le « PSA Nadir + 1,2 ng/ml » est actuellement la définition retenue pour définir la récurrence après HIFU [9]. Le nadir médian est d'environ 0,15ng/ml. Des biopsies prostatiques sont pratiquées si la valeur du PSA est supérieure au PSA Nadir + 1,2ng/ml et elles sont indispensables avant d'envisager un traitement de rattrapage.

- **Hormonothérapie et chimiothérapie**

- **PSA**

Trois groupes pronostiques sont définis selon la valeur du PSA après 6 à 9 mois de suppression androgénique : « favorable » pour un PSA < 0,2 ng/ml, « intermédiaire » pour un PSA entre 0,2 et 0,4 ng/ml et « défavorable » pour un PSA > 0,4 ng/ml [9] (**Niveau de preuve 2a**).

- **Testostérone**

La mesure de la testostéronémie est indispensable devant toute suspicion d'inefficacité de l'HT, mais un dosage systématique n'est pas recommandé.

- **Rythme de surveillance**

Une surveillance 3 mois après l'initiation d'une HT est souhaitable, essentiellement chez les patients ayant une forte masse tumorale. Une évaluation clinique et biologique est nécessaire 6 mois après l'initiation de l'HT. Le rythme ultérieur de surveillance, semestriel ou trimestriel, est guidé par la réponse thérapeutique, tant pour son efficacité que sa tolérance.

- **Critères de réponse thérapeutique dans le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) traités par chimiothérapie**

La réponse biologique est définie comme une diminution du PSA  $\geq 50$  % confirmée par un deuxième dosage au moins 4 semaines plus tard en l'absence de progression clinique ou radiologique

Pour les métastases non osseuses, l'évaluation doit se faire selon les critères RECIST (**Recommandation de grade A**)

Chez les patients présentant un CPRC symptomatique, la réponse thérapeutique sera évaluée par l'amélioration des symptômes (**Recommandation de grade A**)

## **8. Échec après traitement**

- **Définition de la récurrence biologique**

Un premier dosage du PSA total sérique est recommandé dans les trois mois après traitement. Si le PSA est détectable, il est recommandé de pratiquer un contrôle à 3 mois pour confirmer l'élévation et estimer le temps de doublement du PSA (PSADT).

*Tableau 3 : Définitions de la récurrence biologique en fonction du type de traitement du cancer de la prostate.*

Traitement	Définition de la récurrence biologique
Prostatectomie totale [1]	PSA > 0,2 ng/ml confirmée à deux dosages successifs
Radiothérapie [2]	PSA Nadir + 2 ng/ml
Curiéthérapie [2]	PSA Nadir + 2 ng/ml
HIFU [3]	PSA Nadir + 1,2 ng/ml
Hormono-thérapie [4]	Groupe pronostique après 6 à 9 mois de traitement - favorable : PSA < 0,2 ng/ml - intermédiaire: 0,2 < PSA < 0,4 ng/ml - défavorable: PSA > 0,4 ng/ml
CPRC [5]	Élévation du PSA de 25% par rapport au nadir sous traitement, à deux dosages successifs réalisés à au moins 15 jours d'intervalle

Le délai de la récurrence et le PSADT après traitement local par chirurgie ou radiothérapie ont une valeur prédictive du site de la récurrence (locale ou métastatique) et pronostique de la survie et de la réponse aux traitements complémentaires (par radiothérapie ou hormonothérapie). Un PSADT < 8 à 12 mois est corrélé à un risque élevé de récurrence métastatique et de mortalité dans les 10 ans [4]. Les caractéristiques anatomopathologiques et biologiques en faveur d'une récurrence locale sont : un score de Gleason < 7 (3+4), une élévation du PSA après un délai > 12 mois et un PSADT > 10 mois. Dans les autres cas, la récurrence est en faveur d'une récurrence métastatique [6].

- **Imagerie de la récurrence locale**

Il n'y a pas d'indication à l'imagerie en dehors d'un contexte de récurrence biologique ou clinique.

- **Après prostatectomie totale : IRM pelvienne**

L'intérêt de l'imagerie est d'identifier une récurrence locale pouvant indiquer un traitement de rattrapage. La localisation des récurrences permet de repérer le volume cible pour une radiothérapie efficace tout en diminuant les effets secondaires. L'IRM permet la détection de récurrences mesurant plus de 5 mm, pour une valeur de PSA inférieure à 2 ng/ml, avec une valeur prédictive négative de 95 % [7]. La sensibilité et la spécificité de l'IRM pour la détection des récurrences vont respectivement de 48 à 100 % et 52 à 100 % en fonction des études [8,9].

- **Après radiothérapie : IRM prostatique**

L'IRM permet d'identifier les candidats à un traitement de rattrapage par chirurgie ou thérapie locale (HIFU, cryothérapie). La sensibilité et la spécificité de l'association T2 diffusion lors d'une IRM multiparamétrique sont respectivement de 94 % et de 75 % pour la détection des récurrences de plus de 0,4 ml. L'association des 3 séquences (morphologique, diffusion, perfusion) augmente les valeurs prédictives positive et négative [10,11].

- **Après thérapie focale : IRM prostatique**

L'IRM multiparamétrique permet de détecter des récurrences après thérapie focale (HIFU, cryothérapie, curiéthérapie). La détection de ces récurrences permet d'adapter le traitement de rattrapage.

- **Imagerie de la récurrence métastatique**

- **Scintigraphie osseuse et TEP-TDM au fluorure de sodium-(<sup>18</sup>F) (FNa)**

La réalisation d'une scintigraphie osseuse ou d'une TEP-TDM au fluorure de sodium (FNa) est indiquée chez des patients symptomatiques ou à fort risque métastatique. La sensibilité de la scintigraphie osseuse est bonne (70 %) mais sa spécificité reste faible (57 %) [15]. Afin d'améliorer les performances de la scintigraphie osseuse planaire, une acquisition TEP-TDM sur caméra hybride permet d'augmenter respectivement de 92 % et 82 % la sensibilité et

la spécificité de l'examen [12].

- **TEP-TDM au <sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglucose (FDG)**

La TEP-TDM au FDG présente un intérêt pronostique, diagnostique pour le suivi thérapeutique de cancers prostatiques indifférenciés métastatiques [13].

- **TEP-TDM à la choline**

La TEP-TDM à la choline en cas de récurrence biologique (seuil de PSA entre 0,2 et 1 ng/ml après prostatectomie totale et PSA > 2 ng/ml après radiothérapie) a une sensibilité qui varie de 38 à 98 % [14]. Elle n'est pas validée dans la recherche de récurrence locale ou ganglionnaire, mais elle a l'AMM en France depuis 2010 pour la recherche de localisations osseuses secondaires. La positivité de cet examen dépend de l'agressivité initiale du cancer (score de Gleason, stade, statut ganglionnaire), de la concentration sérique du PSA, de sa vélocité et de son temps de doublement.

- **IRM corps entier**

L'IRM corps entier permet une évaluation globale du squelette et des chaînes ganglionnaires. Ses performances sont supérieures à la scintigraphie (sensibilité et spécificité) pour la recherche de métastases osseuses et identiques au scanner pour l'évaluation ganglionnaire [15]. L'association et la fusion du TEP-TDM à la choline avec l'IRM fonctionnelle est actuellement à l'étude et donneraient des résultats prometteurs pour le bilan des suspicions de récurrence [16,17].

- **Traitement de la récurrence**

- **Après prostatectomie totale**

### ***Radiothérapie de rattrapage***

En présence d'une rechute biologique après PT (avec profil de récurrence locale), une radiothérapie de la loge de prostatectomie peut être proposée. Les critères en faveur d'une récurrence locale sont la présence de marges positives sur la pièce opératoire, un délai entre la chirurgie et la rechute biologique > 12 mois, un PSADT > 10 mois sans envahissement ganglionnaire ou envahissement des vésicules séminales et un score de Gleason ≤ 7 [18]. Cette radiothérapie doit être réalisée quel que soit le PSADT car elle apporte un bénéfice en termes de survie globale même pour les PSADT < 6 mois [19]. La radiothérapie avec une dose ≥ 66 Gy permet une survie sans rechute biologique à 5 ans de 60 à 70 %. Elle doit être réalisée avant que le PSA n'atteigne 1 ng/ml et mieux encore 0,5 ng/ml [20]. L'adjonction d'une hormonothérapie courte n'est pas un standard dans l'attente des résultats de l'essai GETUG-AFU 16.

En cas de récurrence locale, une radiothérapie de rattrapage doit être réalisée avec une valeur de PSA < 1 ng/ml ou mieux inférieur à 0,5 ng/ml quel que soit le PSADT.

### ***Hormonothérapie***

En cas de suspicion de récurrence métastatique (envahissement ganglionnaire, envahissement des vésicules séminales, score de Gleason > 7, récurrence dans l'année suivant la chirurgie, PSADT < 10 mois), une hormonothérapie peut être proposée, dont les modalités seront discutées au cas par cas.

- **Après radiothérapie et curiethérapie**

Après radiothérapie externe ou curiethérapie, le taux de récurrence biologique varie de 5 à 50 % à 10 ans selon le stade initial, la dose délivrée et la technique d'irradiation [21]. Quand un traitement local de rattrapage est envisagé, il importe de réaliser un bilan complet permettant de confirmer la récurrence locale et son caractère isolé : les biopsies prostatiques sont nécessaires pour confirmer la récurrence locale. Elles n'ont de valeur que si elles sont réalisées au

moins 2 ans après la radiothérapie et si un traitement de rattrapage est envisagé.

### ***Traitements de rattrapage locaux***

Aucun traitement local de rattrapage après échec de la radiothérapie ou de la curiethérapie n'a été évalué de manière prospective (**Niveau de preuve 3**).

### ***Chirurgie de rattrapage***

La prostatectomie de rattrapage représente le seul traitement à visée curative avec un recul suffisant (supérieur à 10 ans). Le candidat à une prostatectomie de rattrapage doit répondre à plusieurs critères [22] :

- absence de polyopathie associée, être informé des risques d'effets secondaires, motivé et consentant ;
- récurrence locale confirmée par biopsie prostatique ;
- tumeur potentiellement curable avant la radiothérapie ou la curiethérapie : stade clinique < cT3b, PSA préopératoire < 10–15 ng/ml, score Gleason biopsique < 8, cN0 ;
- temps de doublement du PSA > 12 mois ;
- survenue de la récurrence biologique au moins 2 ans après la radiothérapie ou au moins 3 ans après la curiethérapie ;
- absence de trouble mictionnel majeur ou de trouble de la continence.

Le bilan comprendra une endoscopie uréthro-vésicale et une rectoscopie, l'absence de signe de rectite étant un critère prédictif d'un plan de clivage chirurgical plus favorable. L'exploration urodynamique est optionnelle. La chirurgie doit être large et non conservatrice. La réalisation d'un curage lymphonodal augmente la morbidité. La survie sans progression biologique est de 28–53 % à 10 ans et la survie spécifique de 70–83 % [23,24]. Le taux d'incontinence urinaire est de 21–90 %, celui de sténose anastomotique de 7–41 % et celui de plaie rectale de 0–28 %.

### ***Curiethérapie de rattrapage***

La curiethérapie à haut débit ou à bas débit est réalisable avec des survies sans récurrence biologique à 5 ans de 20 à 75 %. La toxicité potentielle (avec des cas exceptionnels de fistule) doit être tout particulièrement présentée au patient. Les modalités exactes de dosimétrie et d'activité des grains ne sont pas consensuelles [25–27].

### ***HIFU et cryothérapie***

L'HIFU est une option thérapeutique dans la prise en charge des récurrences locales après radiothérapie externe. Les facteurs pronostiques défavorables sont un score initial de Gleason supérieur à 8, un PSA pré-HIFU élevé et l'utilisation d'une hormonothérapie préalable [28]. La survie sans progression biologique à 3 ans est de 53, 42 et 25 % respectivement, pour les patients à risque pré-radiothérapie faible, intermédiaire et élevé. La toxicité potentielle concernant les troubles de la continence doit être tout particulièrement présentée au patient (**Niveau de preuve 3**).

Il est rappelé l'étude de suivi de cohorte prospectif de l'AFU dans le cadre du forfait innovation (ART.L-165 de la loi HPST) dont l'objectif principal concernant les patients traités en rattrapage après échec de radiothérapie est de comparer la survie sans récurrence (c'est-à-dire le taux de traitement de troisième ligne [hormonothérapie]) avec celles des patients traités par prostatectomie totale.

La cryothérapie est une autre option thérapeutique possible : la morbidité avec les nouvelles machines paraît acceptable avec des résultats carcinologiques intéressants et une survie sans récurrence biologique située entre 50 et 70 % à 5 ans chez des patients sélectionnés (PSA < 10, score de Gleason  $\geq$  8 et T1c-T2 avant cryothérapie) [29].

### ***Hormonothérapie***

La mise en route d'une hormonothérapie (HT) lors d'une récurrence biologique ou clinique après traitement par un agent physique implique une attitude palliative et nécessite d'avoir écarté une possibilité de traitement curatif en fonction de l'âge, de l'état général du patient et du délai de la rechute par rapport au traitement initial.

Dans les situations de récurrences biologiques isolées, aucune étude n'a montré un bénéfice à initier rapidement une HT. Un PSADT < 12 mois est en faveur d'une récurrence métastatique et incite à la mise en route précoce d'une HT alors qu'un PSADT > 12 mois permet de prolonger la surveillance [30,31]. Après radiothérapie (de première intention ou de rattrapage) pour un cancer de la prostate localisé, une hormonothérapie intermittente (HTi) peut être proposée avec le schéma suivant : phase d'induction de 8 mois par blocage androgénique complet, patients ayant une réponse satisfaisante (PSA < 4 ng/ml) et reprise de l'HT pour 8 mois lorsque le PSA dépasse 10 ng/ml [32].

L'HTi n'est pas inférieure à l'HTc pour la survie des patients lors de la récurrence biologique après traitement par agent physique (**Niveau de preuve 1b, Recommandation de grade A**). L'HTi apporte un bénéfice sur les effets secondaires (**Niveau de preuve 1b, Recommandation de grade A**)

- **Échec après HIFU**

L'HIFU permet un retraitement par HIFU ou une radiothérapie de rattrapage relativement bien toléré(e) (**Niveau de preuve 3**). Le retraitement par HIFU majore la morbidité [33]. La radiothérapie après HIFU offre une survie sans récurrence à 5 ans de 64–72 %, de 93 %, de 67 % et 55 % respectivement pour les tumeurs à risque faible, intermédiaire et élevé. La toxicité gastro-intestinale est faible, la toxicité urinaire de grade  $\leq 2$  est de 34,5 %, le taux d'impuissance est de 82,3 % [34,35] (**Niveau de preuve 4**).

- **Résistance à la castration**

Les recommandations sont fonctions des différentes situations cliniques [36–45] :

- Pour les patients non métastatiques, aucun traitement n'ayant montré une amélioration de la survie globale, une simple surveillance tout en continuant le blocage androgénique est recommandée (**Recommandation de grade C**). Il n'y a aucune indication à une immunothérapie, ou une hormonothérapie de deuxième ligne en dehors des essais thérapeutiques.
- Pour les patients métastatiques chimio-naïfs asymptomatiques ou peu symptomatiques en bon état général peuvent se discuter 2 traitements : l'acétate d'abiratéronne (**Recommandation de grade A**) ou le docétaxel (**Recommandation de grade B**) et aux États-Unis, le sipuleucel (**Recommandation de grade B**).
- Pour les patients métastatiques chimio-naïfs symptomatiques en bon état général : le traitement standard est le docétaxel (**Recommandation de grade B**). Un traitement par acétate d'abiratéronne peut être discuté (**Recommandation de grade C**).
- Pour les patients métastatiques chimio-naïfs en mauvais état général, pour lesquels la chimiothérapie par docétaxel s'avère impossible, l'acétate d'abiratéronne peut être proposé aux patients (**Recommandation de grade C**).
- Pour les patients métastatiques prétraités par docétaxel, 3 traitements sont possibles (**Recommandation de grade A**) : l'acétate d'abiratéronne, l'enzalutamide, le cabazitaxel. Pas de recommandation de séquence pour l'instant. Un retraitement par docétaxel reste une option (**Recommandation de grade C**).

Dans tous les cas, la poursuite de la castration s'impose en association avec l'ensemble de ces traitements et le choix des patients doit être pris en considération.

D'une façon générale, les patients très âgés ou en mauvais état général ne doivent pas être traités par chimiothérapie ou doivent faire l'objet d'une évaluation spécifique notamment d'onco-gériatrie.

Les critères d'inclusion des essais de nouvelles hormonothérapies ont exclu les tumeurs avec différenciation neuroendocrine qui doivent être traitées par chimiothérapie. Concernant les traitements ciblant l'os, le denosumab et l'acide zolédronique ne doivent être utilisés que chez les patients présentant des métastases osseuses. Le denosumab s'est montré supérieur à l'acide zolédronique (**Recommandation de grade A**). Il n'est pas néphrotoxique et doit être associé à une supplémentation en vitamine D et calcium. La place du radium 223 dans les schémas thérapeutiques n'est actuellement pas définie.

---

## **Impact des comorbidités sur la prise en charge des cancers de la prostate : du diagnostic au traitement**

---

RESUME : Il s'agit d'une étude rétrospective sur 633 patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué en 2011 en région Midi-Pyrénées, évaluant l'influence de l'âge et des comorbidités sur le diagnostic et le traitement des cancers de la prostate en pratique courante.

Le score de Charlson et le risque évolutif augmentaient avec l'âge ( $p < 0,001$ ). La réalisation d'un PSA et de biopsies prostatiques diminuaient significativement avec l'avancée en âge et l'augmentation des comorbidités ( $p < 0,001$ ). Le cancer de la prostate était diagnostiqué plus fréquemment dans la tranche d'âge des 60-80 ans et chez des patients présentant significativement moins de comorbidités que la population de référence ( $p < 0,001$ ). Aucune différence n'était retrouvée en faveur d'une influence du score de Charlson sur la probabilité de réalisation d'un traitement curatif (HR=0,89 ; 95% IC {0,70-1,15}), contrairement à l'âge avec une réduction de 12% par tranches d'âge (HR=0,88, 95% IC {0,85-0,91}). On ne retrouvait un impact des comorbidités que lors du choix du type de traitement curatif, avec une diminution du taux de prostatectomies de 60% pour chaque point de comorbidité supplémentaire (HR=0,384 ; 95% IC {0,15-0,95}) au profit de l'irradiation.

Cette étude de population objectivait une sélection des patients ne présentant pas ou peu de morbidités compétitives lors du diagnostic de cancer de la prostate. Même si l'âge restait le principal facteur décisionnel en matière de traitement, le taux de sur-traitement estimé était inférieur à ceux retrouvés dans la littérature (17,7% sur l'ensemble de la population), 70% des cas concernaient des patients de moins de 75 ans. Inversement, le taux de sous traitement estimé concernait 19,3% des patients de plus de 75 ans présentant une maladie à risque intermédiaire ou élevé et aucunes comorbidités.

---

## **Impact of comorbidities on the management of prostate cancer: from diagnosis to treatment**

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLES : Cancer de la prostate, Age, Comorbidités, Score de Charlson, Sur-diagnostic, Sur-traitement, Sous-traitement

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

---

Directeur de thèse : Bernard MALAVAUD