

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Paul LAINÉ-CAROFF

Né le 20 Février 1991 à Paris XIVème

IMPACT DE DIFFÉRENTES MESURES DE LA GRAISSE PRÉ- PROSTATIQUE SUR L'AGRESSIVITÉ DU CANCER DE LA PROSTATE

Présentée et soutenue publiquement le **10 décembre 2019** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Laurent BRUNEREAU, Radiologie, PU, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Gaëlle FROMONT, Anatomopathologie, PU, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Romain MATHIEU, Urologie, PU, Faculté de Médecine – Rennes

Docteur Laure MONLÉON, Urologie – Bordeaux

Professeur Franck BRUYÈRE, Urologie, PU, Faculté de Médecine – Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOUKVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOUKVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr. Dominique GOGA

Pr Alain GOUDEAU

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation

FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURLIUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique

Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnellé – CS 73223 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 02.47.36.66.00 – www.med.univ-tours.fr

MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BERHOUE Julien.....Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul.....Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie
DENIS Frédéric.....Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOR Diane.....Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine.....Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....Néphrologie
GUILLEUX Valérie.....Immunologie
GUILLON Antoine.....Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille.....Immunologie
IVANES Fabrice.....Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien.....Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....Anatomie et cytologie pathologiques

Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnellé – CS 73223 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 02.47.36.66.00 – www.med.univ-tours.fr

MOREL Baptiste.....Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....Médecine légale
ROUMY Jérôme.....Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....Thérapeutique
TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....Génétique
ZEMMOURA Ilyess.....Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences
BOREL Stéphanie.....Orthophonie
MONJAUZE Cécile.....Sciences du langage – orthophonie
NICOGLLOU Antonine.....Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe.....Médecine Générale
SAMKO Boris.....Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier
----------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

RÉSUMÉ

La graisse péri-prostatique a une activité métabolique sur la prostate par l'intermédiaire de cytokines qui agissent de manière paracrine sur plusieurs voies de signalisation et notamment celles de la tumorigénèse. Nous avons cherché à savoir s'il existait une association entre l'abondance de la graisse pré-prostatique et l'agressivité du cancer de la prostate.

Nous avons réalisé une étude rétrospective incluant des malades ayant été opérés d'une prostatectomie totale dans notre centre à partir de la base de données prospective RESCAP. Les IRM préopératoires ont été relues et différentes mesures de la graisse pré-prostatique (GPP) ont été réalisées. L'épaisseur maximale (GPPmax) et l'épaisseur minimale (GPPmin) étaient mesurées sur une coupe sagittale T2 médiane. Le volume total de la graisse pré-prostatique (GPPV) et le volume normalisé par le volume prostatique (GPPVn) étaient calculés de manière semi-automatique par segmentation sur des coupes axiales continues de 3 mm. L'association de ces paramètres avec les critères d'agressivité du cancer de la prostate (ISUP 3-5 sur les biopsies et sur la pièce opératoire, risque d'AMICO intermédiaire ou élevé, PSA > 10 ng/ml, augmentation du score ISUP entre les biopsies et la pièce opératoire) a été mesurée ainsi que l'association entre les classes d'IMC normal, surpoids et obésité et les critères d'agressivité retenus.

121 malades ont été inclus dans cette étude. En analyse univariée comme en analyse multivariée après ajustement sur l'âge aucune des mesures de la graisse pré-prostatique (GPPV, GPPVn, GPPmin, GPPmax) réalisées n'étaient associées aux critères d'agressivité du cancer de la prostate. Il n'y avait pas non plus d'association entre la classe d'IMC et l'agressivité tumorale.

Dans notre étude, il n'existe pas de corrélation entre l'abondance de la graisse pré-prostatique et l'agressivité du cancer de la prostate selon les modalités de réalisation des mesures retenues.

Mots clés : cancer de prostate, IRM, graisse péri-prostatique, graisse pré-prostatique, volume de la graisse pré-prostatique.

ABSTRACT

Periprostatic fat has a metabolic activity on the prostate via cytokines that act paracrine on several signaling pathways including tumorigenesis. We investigated whether there was an association between pre-prostatic fat abundance and prostate cancer aggressiveness.

We performed a retrospective study including patients who underwent radical prostatectomy in our center from the prospective RESCAP database. Preoperative MRIs were re-read and different measurements of pre-prostatic fat (PPF) were performed. The maximum thickness (PPFmax) and the minimum thickness (PPFmin) were measured on a median T2 sagittal section. Total volume of pre-prostatic fat (PPFV) and volume normalized by prostate volume (NPPFV) were calculated semi-automatically by segmentation on continuous axial sections of 3 mm. The association of these parameters with the aggressiveness criteria of prostate cancer (ISUP 3-5 on biopsies and on operative specimen, risk of AMICO intermediate or high, PSA > 10, increase of the ISUP score between biopsies and operative specimen) was measured as well as the association between normal, overweight and obese BMI classes and the aggressiveness criteria used.

121 men were included in this study. In univariate analysis as in multivariate analysis after controlling for age none of the pre-prostatic fat measurements (PPFmax, PPFmin, PPFV and NPPFV) were associated with prostate cancer aggressiveness criteria. There was also no association between BMI class and tumor aggressiveness.

In our study there is no correlation between the abundance of pre-prostatic fat and prostate cancer aggressiveness according to the peri-prostatic fat measurements achieved.

Key words: prostate cancer, MRI, peri-prostatic fat, pre-prostatic fat, volume of pre-prostatic fat.

REMERCIEMENTS

À Mr le Professeur Franck Bruyère,

Pour avoir dirigé ce travail. Vous m'avez permis d'être un interne dans votre service et aidé dans mon projet d'internat. Vous m'avez inculqué une rigueur de travail qui m'a servi dans chacun de mes stages.

À Mr le Professeur Laurent Brunereau,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour l'aide méthodologique précieuse concernant la segmentation des images que vous m'avez apportée au début de ce travail.

À Mme le Professeur Gaëlle Fromont,

Pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury de thèse. J'espère pouvoir apprendre davantage de votre expertise sur les tumeurs urologiques dont vous faites part à tous les membres de notre RCP locale.

À Mr le Professeur Romain Mathieu,

D'avoir pris le temps de participer à ce jury de thèse malgré la distance. Je vous remercie pour ces trois mois riches en enseignement autant au bloc opératoire qu'en consultation et particulièrement sur la gestion des hormonothérapies. J'ai également beaucoup appris de votre manière d'allier professionnalisme et sympathie envers chaque membre des équipes.

À Mme le Docteur Laure Monléon,

D'être présente aujourd'hui comme au bon vieux temps. Tu es celle qui m'a le plus appris mon métier d'Urologue grâce à ces deux stages passés à tes côtés. J'ai appris la différence entre un hématome et la nécrose et cela me sert au quotidien. Plus largement, je te remercie d'avoir été si souvent disponible pour nous les internes.

À Mr le Docteur Jean-Michel Boutin,

Pour ses premiers mois d'internes et pour m'avoir appris que la confiance n'exclut pas le contrôle.

À Mr le Docteur Benjamin Faivre-D'Arcier,

Pour m'avoir soutenu dans les premiers moments parfois à renfort de chocolat et pour ma première montée de sonde double J.

À Mr le Professeur Bensalah,

Vous m'avez donné l'envie de faire de l'Urologie, permis d'effectuer un stage d'externe chez vous en surnombre, accueilli plusieurs fois dans votre bureau pour discuter de mon futur internat et accepté en échange à Rennes où j'ai appris énormément. Je vous remercie pour tout.

À Mr le Professeur Desgrandchamps,

Pour m'avoir donné la possibilité de travailler dans votre service. J'espère pouvoir découvrir plus encore à l'avenir grâce à votre équipe formidable.

À mes anciens chefs,

Alexandre qui m'a de nouveau accueilli au PSLV et appris plus encore, Benjamin pour son amour de l'Urologie et tous les conseils dans mes travaux de recherche mais plus encore pour tous ces moments ensemble, Colas véritable exemple à mes débuts et plus tard dans le choix des chaussures, Grégoire en tant que véritable ami pour longtemps encore je l'espère, Rayan et son amour de la chirurgie robotique qui a eu tendance à déteindre sur moi malgré certains désaccords.

À mes co-internes,

Artur pour être devenu un ami formidable et pour m'avoir appris que l'on pouvait faire de la chirurgie avec peu de choses, Axelle pour toutes ces formations et ces moments incroyables passés ensemble, Tristan le jeune papa qui l'a finalement toujours été pour moi, Victor pour notre belle ressemblance dans les loisirs plus que physique, Pierre pour ces formations partagées : j'espère qu'on se rapprochera plus encore à l'avenir, Marina pour cette cohésion que nous avons réussi à garder malgré l'épreuve de notre concurrence en premier semestre, Gaël et Clémence, Marie et ma chère Pauline, Charles, Érica et Marilou ceux que je connais moins mais dont j'espère beaucoup.

À mes amis rencontrés lors des échanges à Rennes et à Saint Louis.

À toute l'équipe du Service d'Urologie de Tours.

À mes amis d'Orléans,

Clara, Pauline, Sarah et Yanis qui m'ont recueilli sur le parking d'Orléans fraîchement débarqué de Bretagne et perdu. J'espère ne jamais être trop séparé de vous malgré le travail et les routines.

À mes amis d'enfance,

Aymeric, Charles, François-Xavier, Germain, Louis et Quentin mes amis, pas besoin de vous dire ici l'évidence. Amaury, Jean-Alexis et Maxime bien-sûr.

À la collocation du soleil et à mes amis d'externat,

Artur, Ian, Jonathan et Thomas pour ces moments de bonheur, félicitations aux futurs mariés.

Alice, Amaury, Blandine, Cassandre, Claire, Juliette, Laura, Marc et Pauline pour les séances de travail, de stage, de rire et pour les voyages passés et à venir.

À ma famille,

À mes parents pour le modèle qu'ils représentent et leur indéfectible soutien tout au long de ce parcours médical et universitaire.

À Jean et Anne pour notre grande équipe !

À Grand-mère et Grand-père, Granny et Grand-père pour leur amour.

À ma Marraine et André, Philippe et Valérie.

À mes cousines Claire et Marie, Camille, Élise, Juliette et Lucie ma filleule.

À Claire,

Toujours à mes côtés.

Liste des abréviations

ASA : American Society of Anesthesiology

ADC : Apparent Diffusion Coefficient

GPP : Graisse Péri-Prostatique

GPPmax : épaisseur de Graisse Pré-Prostatique maximale

GPPmin : épaisseur de Graisse Pré-Prostatique minimale

GPPV : Volume de Graisse Pré-Prostatique

GPPVn : Volume normalisé de Graisse Pré-Prostatique

IMC : Indice de Masse Corporel

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

ISUP : International Society of Urological Pathology

PSA : Prostate Specific Antigen

TNF : Tumor Necrosis Factor

Table des matières

INTRODUCTION	15
MATÉRIEL ET MÉTHODES	18
1. Population	18
2. Mesure de la graisse	18
3. Analyse statistique	21
RÉSULTATS	22
DISCUSSION.....	27
CONCLUSION.....	30
BIBLIOGRAPHIE	31
ANNEXES.....	35

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme¹. Son incidence varie avec l'âge pour atteindre 59% à partir de 79 ans². Le cancer de la prostate est une maladie hétérogène qui regroupe des profils d'évolution tumorale variés. Différentes classifications ont été développées pour prédire l'agressivité du cancer de la prostate dont une des premières est celle anatomopathologique de Gleason³. Par la suite, la classification de D'Amico a permis d'estimer le risque de récurrence biochimique après traitement localisé du cancer de la prostate⁴. Plus récemment, l'impact sur l'agressivité tumorale de facteurs pronostiques biologiques a été étudié. Ainsi, le taux de PSA au diagnostic et sa vélocité (augmentation par année de suivi) sont des facteurs prédictifs démontrés de survie spécifique et de survie globale pour le cancer de prostate localisé traité par prostatectomie totale⁵. Dans le domaine de l'imagerie plusieurs facteurs prédictifs d'agressivités ont également été mis en évidence⁶. On sait désormais que le score ADC est inversement proportionnel au grade de Gleason dans le cancer de la prostate avec une performance élevée pour différencier les cancers de grade faible, intermédiaire et élevé de D'Amico^{7,8}.

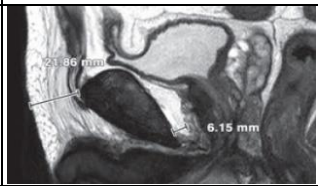
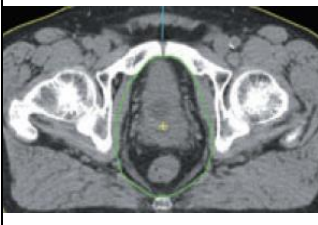
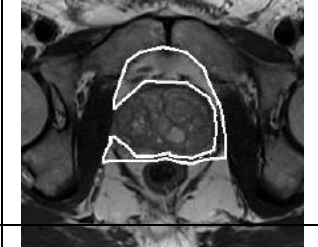
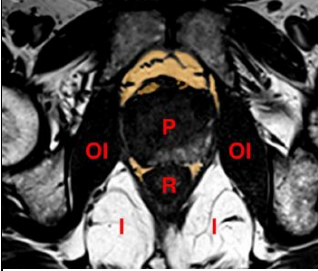
Parmi les facteurs prédictifs cliniques d'agressivité tumorale, le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC) ont été largement étudiés avec des conclusions contradictoires. Une étude de cohorte norvégienne portant sur 95 000 individus affirmait que l'augmentation de la taille et de l'IMC favorisait le risque de développer un cancer de prostate⁹. Ceci était confirmé par deux études : une étude de cohorte aux États-Unis et une étude cas-témoins canadienne qui concluaient à un risque accru de cancer de la prostate chez les obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$)^{10,11}. A l'inverse, d'autres études démontraient que l'IMC était inversement proportionnel au risque de cancer de la prostate¹² mais qu'il était associé à une mortalité spécifique plus importante une fois le cancer détecté¹³. Enfin, selon certains auteurs, il n'y aurait aucune corrélation entre les paramètres anthropométriques standards et le risque de développer un cancer de la prostate¹⁴.

Pour dépasser cette simple considération poids/taille, les recherches se sont concentrées sur l'importance de la graisse viscérale comme facteur de risque de cancer^{15,16}. En effet, en plus de la fonction de stockage énergétique, la graisse contient des médiateurs de l'inflammation qui agissent sur les tissus environnants¹⁷. Ces molécules sont des cytokines comme par exemple le TNF- α , l'interleukine-6, la leptine et l'adiponectine¹⁸ dont le rôle exact dans la tumorigénèse du cancer de la prostate n'est pas parfaitement élucidé^{19,20}. Néanmoins, on sait désormais qu'il

existe bel et bien une association entre l'inflammation de la graisse péri-prostatique (GPP) et le cancer de prostate de haut risque²¹. De plus, il y a des arguments pour penser que l'abondance de la GPP peut influencer l'agressivité du cancer de la prostate par un mode d'action paracrine^{22,23}.

Dès lors, plusieurs auteurs se sont penchés sur la manière de mesurer cette graisse selon différentes modalités d'imagerie (*Tableau 1*). Bhindi *et al.*²⁴ utilisaient dans la première étude du genre l'échographie quand Roermund *et al.*^{25,26} utilisaient les scanners de repérage avant radiothérapie externe ou curiethérapie. D'autres auteurs ont utilisé l'IRM pour réaliser des mesures d'épaisseur et de volume de la GPP.

Notre but était d'évaluer si l'abondance de la graisse pré-prostatique était associée aux paramètres d'agressivité du cancer de la prostate.

Tableau 1 : Caractéristiques des précédentes études sur la graisse péri-prostatique modifié d'après Dahran <i>et al.</i>						
Études	Matériel pour ISUP - Traitement	Mesures	Imagerie	Modalités de mesures	Schéma	Résultats
Woo <i>et al.</i>²⁷ Corée <i>n</i> = 190	Prostatectomie totale	Épaisseur de graisse pré-prostatique/ Épaisseur de graisse sous-cutanée	IRM	Séquence T2 sagittale mi-urétrale - Distance perpendiculaire la plus courte entre la symphyse pubienne et la peau/la prostate.		Corrélation positive entre l'épaisseur de la graisse pré-prostatique et le score de Gleason sur pièce
Roermund <i>et al.</i>²⁵ Pays-Bas <i>n</i> = 902	Biopsies prostatiques - Curiethérapie	Surface de graisse péri-prostatique/ Épaisseur de graisse sous-cutanée	Scanner	Coupe axiale de 3mm. Contourage du pelvis selon une ligne tracée contre l'os pubien, le muscle obturateur interne, le muscle grand fessier et le coccyx. La graisse était définie par une densité entre -190 et -30 UH. La densité graisseuse était calculée en divisant la surface graisseuse par la surface contournée totale.		Pas de corrélation entre la surface ou la densité de la graisse péri-prostatique et l'agressivité du cancer de la prostate (haut risque selon d'AMICO ou haut risque selon Ash)
Roermund <i>et al.</i>²⁶ Pays-Bas <i>n</i> = 932	Biopsies prostatiques - Radiothérapie externe et Curiethérapie	Surface de graisse péri-prostatique/ Épaisseur de graisse sous-cutanée	Scanner	Coupe axiale de 3mm. Contourage du pelvis selon une ligne tracée contre l'os pubien, le muscle obturateur interne, le muscle grand fessier et le coccyx. La graisse était définie par une densité comprise entre -190 et -30 UH. La densité graisseuse était calculée en divisant la surface graisseuse par la surface contournée totale.		Corrélation positive entre la surface de graisse péri-prostatique ou la densité de la graisse et l'agressivité du cancer de la prostate (haut risque selon Ash, PSA >10 ng/ml, T3 ou score de Gleason ≥ 8)
Bhindi <i>et al.</i>²⁴ Canada <i>n</i> = 931	Biopsies prostatiques - Inconnu	Épaisseur de graisse pré-prostatique	Échographie endorectale	Un seul radiologue réalisait la mesure sur une unique coupe sagittale medio-urétrale. L'épaisseur de graisse pré-prostatique était la plus courte distance entre l'os pubien et la prostate.		Corrélation positive entre l'épaisseur de la graisse pré-prostatique et la présence d'un cancer de prostate ou d'un cancer de prostate de haut grade (Gleason ≥ 7)
Tan <i>et al.</i>²⁸ Etats-Unis <i>n</i> = 295	Biopsies prostatiques - Inconnu	Volume de graisse péri-prostatique/ Volume prostatique	IRM 3T	Le volume de la prostate et de la graisse péri-prostatique a été calculé à l'aide d'un logiciel. Le volume de graisse est mesuré en contournant la graisse sur chaque image de l'IRM de la base au sommet de la prostate. Ce volume de graisse péri-prostatique a été normalisé par le volume prostatique.		Corrélation positive entre le volume de la graisse péri-prostatique ou le volume normalisé de graisse péri-prostatique et les scores de Gleason élevés (Gleason ≥ 7)
Zhang <i>et al.</i>²⁹ Chine <i>n</i> = 184	Prostatectomie totale ouverte	Surface de graisse péri-prostatique/ Épaisseur de graisse sous-cutanée	IRM	Une coupe axiale T2 passant par la tête fémorale et le grand trochanter. Contourage selon une ligne tracée contre l'os pubien, le muscle obturateur interne, le grand fessier et le coccyx en totalité sans ajustement sur la densité graisseuse.		Corrélation entre le volume péri-prostatique et le stade clinique, le score de Gleason et le risque selon d'AMICO
Dahran <i>et al.</i>³⁰ Royaume-Uni <i>n</i> = 162	Prostatectomie totale	Volume de graisse péri-prostatique/ Volume normalisé de graisse péri-prostatique/ Surface de graisse abdominale	IRM	Le volume de graisse péri-prostatique était déterminé en utilisant une méthode de segmentation semi-automatique par logiciel OSIRIX MD sur des coupes axiales T1. La surface de graisse abdominale était déterminée par segmentation sur une coupe axiale T1 au niveau de l'ombilic incluant la graisse rétropéritonéale.		Le volume de graisse péri-prostatique normalisé était différent selon les groupes ISUP 1, 2 et ≥ 3 et corrélé au cancer de prostate de haut risque (Gleason sur biopsies ≥ 8 ou PSA > 20, plus d'une biopsie positive ou risque intermédiaire d'AMICO avec plus de 50% des biopsies positives)

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Population

Il s'agit d'une étude de cohorte réalisée à partir de données collectées de manière prospective dans le cadre d'une étude multicentrique française³¹ (étude RESCAP). Les patients inclus étaient opérés d'une prostatectomie totale entre octobre 2013 et mars 2015 dans un centre hospitalo-universitaire. Les caractéristiques initiales des patients, les données péri-opératoires, les caractéristiques anatomopathologiques des biopsies et de la pièce étaient recueillies de manière prospective. Les données de l'imagerie ont par la suite été collectées de manière rétrospective.

2. Mesure de la graisse

Les IRM disponibles étaient analysées par un seul opérateur en aveugle des caractéristiques oncologiques de la cohorte. Elles étaient incluses si leur qualité était suffisante (épaisseur de coupe $\leq 3\text{mm}$ avec réalisation des séquences d'intérêts). Les séquences étudiées systématiquement étaient des séquences pondérées en T2 axiale, coronale et sagittale, une séquence pondérée en T1 axiale ainsi qu'une séquence de diffusion axiale. Le volume prostatique et le volume de la graisse pré-prostatique (GPPV) étaient mesurés en utilisant une technique de segmentation semi-automatique sur des coupes axiales successives de 3 mm en

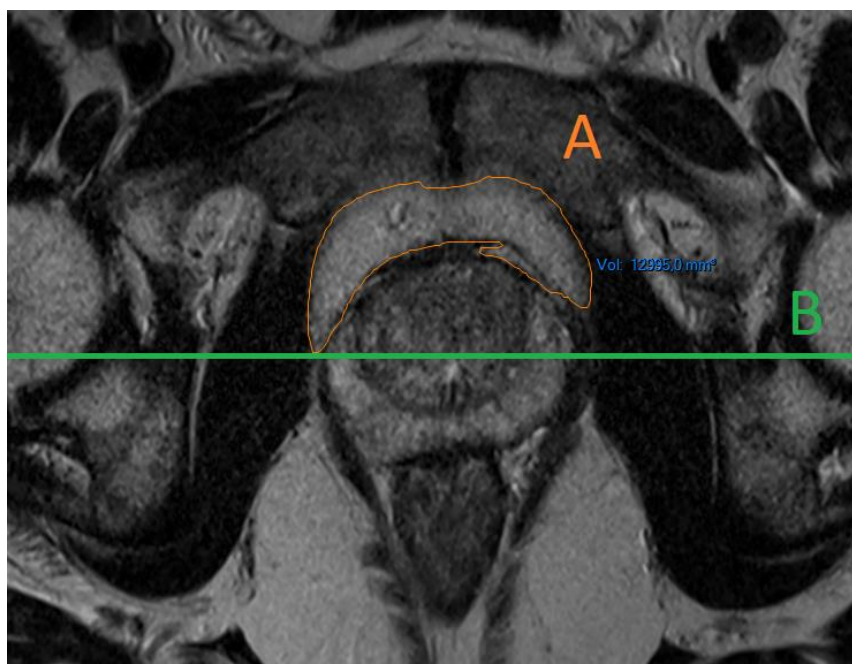


Figure 1 : Méthode de segmentation de la graisse pré-prostatique sur une séquence T2 en coupe axiale. (A) : volume de la graisse périprostatique, (B) : ligne passant par le plan coronal médian de la prostate correspondant à la limite pour le contourage de la graisse pré-prostatique

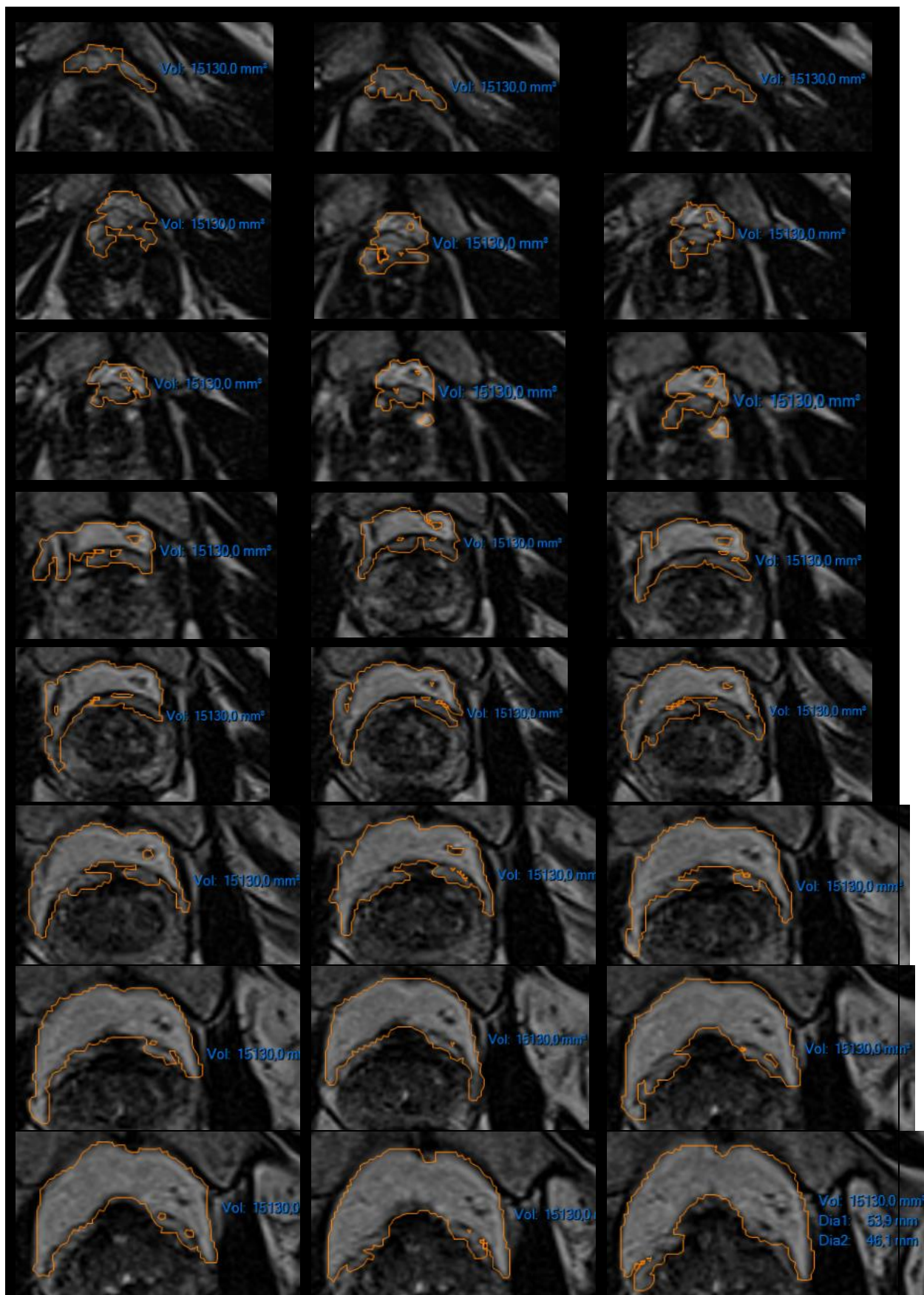


Figure 2 : Mesure du volume de la graisse pré-prostatique par segmentation semi-automatique sur 24 coupes de 1mm d'épaisseur

séquence T2 depuis l'apex jusqu'à la base de la prostate. Le logiciel utilisé était le logiciel de post-traitement PACS CARESTREAM © 2019 Carestream Health. La définition des limites de la GPP en postérieure à l'IRM étant variable dans la littérature, nous avons uniquement mesuré la graisse située en avant d'un plan coronal passant par le milieu de la prostate et en arrière de la symphyse pubienne sur toute la hauteur de la prostate afin de diminuer le risque de biais d'interprétation. Si la prostate était plus haute que la symphyse pubienne, seul le volume de la graisse rétro-pubienne était mesuré (*Figure 1 et 2*).

Les mesures de l'épaisseur de la GPP ont été effectuées sur une séquence sagittale T2 à mi-urèthre en plusieurs segments perpendiculaires à la prostate et à la symphyse pubienne. Seule la mesure la plus fine (GPPmin) et la plus épaisse (GPPmax) étaient retenues. (*Figure 3*). Enfin, le GPPV a été normalisé (GPPVn) en faisant le ratio du volume de la graisse pré-prostatique sur le volume de la prostate obtenu par segmentation.

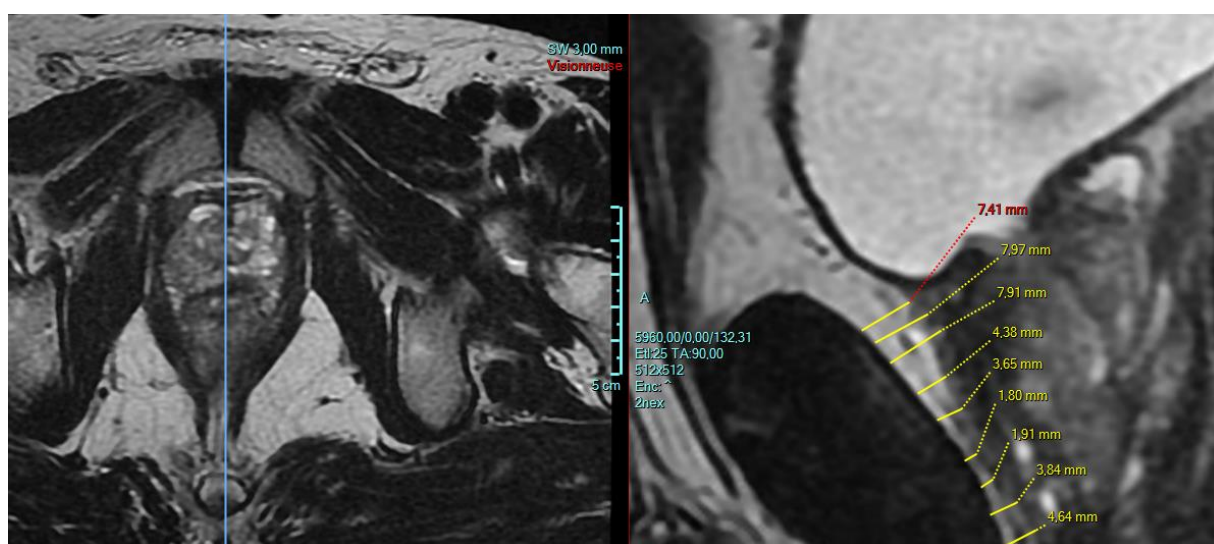


Figure 3 : Mesure de l'épaisseur de la graisse pré-prostatique sur une coupe sagittale T2

3. Analyse statistique

Plusieurs analyses en sous-groupes étaient planifiées : selon la classification d'AMICO, le score ISUP sur les biopsies, le score ISUP sur la pièce de prostatectomie, le PSA préopératoire et l'augmentation du score ISUP entre les biopsies et la pièce opératoire. En parallèle, une stratification selon la classe d'IMC était prévue pour mesurer l'association avec l'agressivité du cancer de la prostate. Les variables quantitatives ont été examinées par le test de Kruskal-Wallis s'il existait plus de deux groupes (classification d'AMICO) ou par le test de Wilcoxon s'il existait deux groupes uniquement. Les variables qualitatives ont été traitées par le test du Chi² lorsque les conditions d'applicabilité du test le permettaient ou par le test exact de Fisher dans le cas contraire.

Une analyse par régression logistique a été réalisée pour tenter de mettre en évidence une association entre les paramètres d'imageries mesurés (GPPmin, GPPmax, GPPV, GPPVn) et certains facteurs d'agressivité du cancer connus ou supposés (ISUP 3-5 sur les biopsies ou la pièce opératoire³, AMICO intermédiaire ou élevé⁴, PSA > 10⁵). Nous avons également cherché à savoir si ces mesures étaient des facteurs prédictifs d'augmentation du score ISUP entre les biopsies et la pièce de prostatectomie³². Une analyse par régression logistique simple a été menée en parallèle pour chercher une association entre la classe d'IMC (normal vs surpoids ; surpoids vs obésité) et les facteurs d'agressivités. Pour réaliser les analyses de régressions logistiques, nous avons testé toutes les variables en univarié dans le but d'introduire celles dont la p-value était inférieure à 0,20. Les variables présentant plus de 20% de données manquantes n'ont pas été introduites dans le modèle.

Un $p < 0,05$ était retenu comme significatif. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel XLSTAT 2019.1.3 (Addinsoft SARL).

RÉSULTATS

L'étude incluait initialement 136 malades. Les IRM selon les critères de qualités retenus étaient disponibles pour 122 d'entre eux. 1 malade n'avait pas de classification de Gleason fiable préopératoire disponible réalisée dans un centre extérieur. Au total l'étude incluait 121 malades (*Figure 4*).

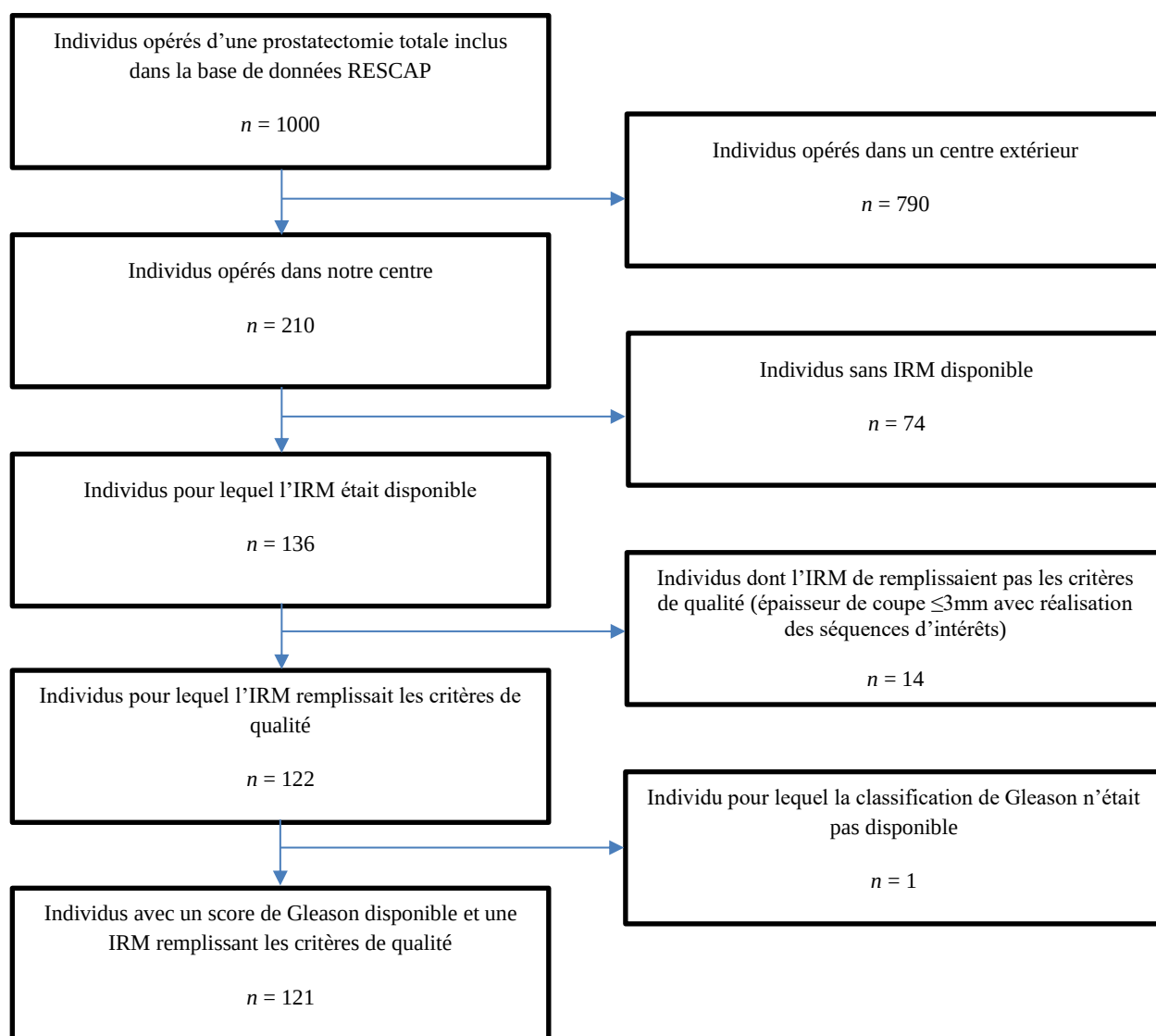


Figure 4 : Flow-Chart

Les IRM provenaient soit du service de radiologie de notre centre (77%) soit de l'extérieur (23%). Toutes les imageries ont été effectuées sur des IRM de puissance 1,5T. Les biopsies ont été prélevées entre octobre 2011 et novembre 2014. Les prostatectomies totales ont été réalisées entre octobre 2013 et mars 2015.

Les mesures du volume prostatique, du GPPV et du GPPVn se faisaient sur 9 coupes en moyenne. Les caractéristiques de la population initiale sont présentées dans le *Tableau 2*. L'âge moyen était de 64 ans pour un IMC moyen de 27. Une majorité de malades était en surpoids (55,6%) et avait un syndrome métabolique (59,5%). Concernant la technique chirurgicale, la quasi-totalité des malades (95%) a bénéficié d'une prostatectomie par voie coelioscopique robot-assistée. Les tumeurs étaient majoritairement classées ISUP 1 ou 2 (63%) et pT2c (44%). La GPPmax et de la GPPmin moyenne étaient mesurées à $9,0 \pm 3,6$ mm et $4,0 \pm 2,5$ mm respectivement pour un volume moyen de graisse prostatique de 11648 ± 4284 mm³ et un volume normalisé de $0,286 \pm 0,156$. Les résultats de l'analyse univariée entre les différents sous-groupes sont présentés dans le *Tableau 3*. Les sous-groupes étaient comparables en âge (sauf dans le sous-groupe PSA < 10 vs PSA > 10 ; $p = 0,044$), en stade clinique, en type histologique, en statut des marges et en nombre total de ganglions prélevés. La GPPmax, la GPPmin, le GPPV, GPPVn et l'existence d'un syndrome métabolique n'étaient pas différents entre les groupes ISUP 1-2 et 3-5 sur les biopsies ou sur la pièce opératoire, entre les risque faible et intermédiaire ou élevé de d'AMICO, entre les groupes PSA préopératoire >10 ou <10 ng/ml. De plus, ces mesures de la graisse pré-prostatique n'étaient pas différentes selon qu'il y ait ou non une augmentation du score ISUP entre les biopsies et l'histologie définitive sur la pièce opératoire. Concernant les paramètres métaboliques, les seuls résultats significatifs concernaient une glycémie plus élevée dans le groupe ISUP 3-5 vs ISUP 1-2 ($p = 0,018$) ainsi qu'un cholestérol total et un périmètre abdominal plus faible dans le groupe PSA > 10 ($p = 0,037$ et $p = 0,014$ respectivement).

Tableau 2. Caractéristiques de la population initiale			
<i>n</i> = 121		Moyenne / Effectif	Écart-type / %
Age (années) ○		64,2	6,9
Taille (m) ○		1,7	0,1
Poids (kg) ○		81,4	12,2
IMC ○		27,0	3,9
Nombre de biopsies positives ○		4,0	2,4
Nombre de biopsies totales ○		12,2	3,6
Proportion de biopsies positives ○		0,4	0,2
Longueur de cancer cumulée (mm) ○		22,4	21,3
PSA préopératoire (ng/mL) ○		8,6	4,6
Glycémie (mmol/l) ○		6,1	2,0
Cholestérol total (mmol/l) ○		5,3	1,3
Cholestérol HDL (mmol/l) ○		1,4	0,4
Cholestérol LDL (mmol/l) ○		3,0	1,1
Triglycérides (mmol/L) ○		2,2	1,3
Périmètre abdominal (cm) ○		96,3	12,1
Testostéronémie (nmol/l) ○		12,5	5,2
Taille de la tumeur principale (mm) ○		22,4	9,6
Nombre de ganglions positifs ○		0,1	0,4
Nombre total de ganglions ○		7,4	5,0
Volume prostatique (cc) ○		46,8	19,1
GPPmax (mm) ○		9,0	3,6
GPPmin (mm) ○		4,0	2,5
GPPV (mm ³) ○		11647,5	4284,3
GPPVn ○		0,286	0,156
Classe d'IMC (<i>n</i> = 117) ●	Normal	27	23,1
	Obésité	25	21,4
	Surpoids	65	55,6
Stade clinique (<i>n</i> = 115) ●	T1	83	72,2
	T2	29	25,2
	T3	3	2,6
Stade IRM (<i>n</i> = 111) ●	T0	6	5,4
	T2	87	78,4
	T3a	18	16,2
Classe d'ISUP biopsique (<i>n</i> = 121) ●	ISUP 1-2	84	69,4
	ISUP 3-5	37	30,6
Classe de risque d'AMICO (<i>n</i> = 118) ●	Faible	29	24,6
	Intermédiaire	74	62,7
	Elevé	15	12,7
Syndrome métabolique (<i>n</i> = 121) ●	Non	49	40,5
	Oui	72	59,5
Technique chirurgicale (<i>n</i> = 121) ●	Coelioscopie	3	2,5
	Ouvert	3	2,5
	Robot-assistée	115	95,0
Type histologique (<i>n</i> = 117) ●	Acinaire	110	94,0
	Mixte	7	6,0
Localisation (<i>n</i> = 118) ●	Bilatérale	87	73,7
	Droite	18	15,3
	Gauche	13	11,0
Tumeur multifocale (<i>n</i> = 117) ●	Non	73	62,4
	Oui	44	37,6
Classe ISUP sur pièce (<i>n</i> = 119) ●	ISUP 1-2	75	63,0
	ISUP 3-5	44	37,0
Augmentation du score ISUP (<i>n</i> = 119) ●	Non	78	65,5
	Oui	41	34,5
Stade pathologique (<i>n</i> = 118) ●	pT2a	7	5,9
	pT2b	13	11,0
	pT2c	52	44,1
	pT3a	33	28,0
	pT3b	13	11,0
Statut des marges (<i>n</i> = 119) ●	Négatif	72	60,5
	Multiples	11	9,2
	Unique	36	30,3
GPPmin : Épaisseur de la graisse pré-prostatique minimale, GPPmax: Épaisseur de la graisse prostatique maximale, GPPV: Volume de la graisse pré-prostatique, GPPVn : Volume normalisé de la graisse pré-prostatique, Mixte : acinaire et standard. ● effectif ○ moyenne			

Tableau 3 : Analyse univariée															
Variables	Classe d'ISUP sur les biopsies			Classe d'ISUP sur la pièce opératoire			Classe de risque d'AMICO			Classe selon le PSA pré-opératoire			Augmentation du score ISUP		
	Isup 1-2 (n = 84)	Isup 3-5 (n = 37)	p	Isup 1-2 (n = 75)	Isup 3-5 (n = 44)	p	faible (n = 29)	Int. et élevé (n = 89)	p	PSA <10 (n = 89)	PSA >10 (n = 32)	p	non (n = 78)	oui (n = 41)	p
Age (années) ○	63,8 (±6,8)	65,2 (±7,0)	0,3	63,3 (±6,6)	65,7 (±7,0)	0,066	62,0 (±7,4)	64,8 (±6,7)	0,092	63,5 (±7,0)	66,2 (±6,3)	0,044	63,7 (±6,7)	65,1 (±7,0)	0,28
Longueur de cancer (mm) ○	19,1 (±18,5)	30,1 (±25,5)	0,027	17,5 (±17,3)	31,6 (±25,1)	<0,01	15,0 (±15,5)	24,5 (±22,3)	0,031	19,8 (±17,7)	29,6 (±28,3)	0,19	22,6 (±22,4)	22,7 (±19,7)	0,97
Nombre de biopsies positives ○	3,6 (±2,1)	5,1 (±2,9)	<0,01	3,6 (±2,2)	4,8 (±2,8)	0,018	3,3 (±2,3)	4,2 (±2,5)	0,056	3,8 (±2,3)	4,6 (±2,8)	0,16	4,1 (±2,4)	3,9 (±2,5)	0,7
Nombre de biopsies totales ○	12,6 (±4,3)	11,3 (±1,3)	0,027	12,5 (±3,8)	11,9 (±3,4)	0,45	12,1 (±4,67)	12,3 (±3,3)	0,27	11,9 (±3,3)	13,1 (±4,4)	0,11	11,9 (±2,4)	12,9 (±5,3)	0,27
Proportion de biopsies positives ○	30,8 (±18,1)	46,5 (±25,4)	<0,01	30,8 (±18,8)	43,1 (±24,3)	0,01	30,1 (±20,7)	37,0 (±22,0)	0,16	34,2 (±20,8)	39,4 (±24,1)	0,38	36,6 (±22,6)	33,3 (±20,4)	0,46
Stade clinique ●															
t1	58 (73%)	25 (69%)	0,45	55 (79%)	27 (63%)	0,14	24 (86%)	59 (70%)	0,19	62 (73%)	21 (70%)	0,92	53 (72%)	29 (74%)	0,92
t2	20 (25%)	9 (25%)	-	14 (20%)	14 (33%)	-	4 (14%)	25 (30%)	-	21 (25%)	8 (27%)	-	19 (26%)	9 (23%)	-
t3	1 (1%)	2 (6%)	-	1 (1%)	2 (5%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-	2 (2%)	1 (3%)	-	2 (3%)	1 (3%)	-
Stade IRM ●			0,043			<0,01			0,68			0,56			0,42
t0	5 (7%)	1 (3%)	-	6 (9%)	0 (0%)	-	1 (4%)	5 (6%)	-	4 (5%)	2 (6%)	-	51 (74%)	34 (85%)	-
t2a	64 (83%)	23 (68%)	-	56 (82%)	29 (71%)	-	20 (77%)	67 (81%)	-	64 (81%)	23 (72%)	-	13 (19%)	5 (12%)	-
t3a	8 (10%)	10 (29%)	-	6 (9%)	12 (29%)	-	5 (19%)	11 (13%)	-	11 (14%)	7 (22%)	-	5 (7%)	1 (3%)	-
Stade pathologique ●			0,012			<0,001			0,15			<0,01			0,1
pT2a	5 (6%)	2 (5,6%)	-	6 (8%)	1 (2,3%)	-	1 (3,4%)	6 (7%)	-	7 (8%)	0 (0%)	-	7 (9%)	0 (0%)	-
pT2b	11 (13%)	2 (5,6%)	-	10 (13,3%)	3 (7%)	-	4 (13,8%)	9 (11%)	-	12 (14%)	1 (3%)	-	8 (10%)	5 (12%)	-
pT2c	41 (50%)	11 (30,5%)	-	43 (57,3%)	9 (21%)	-	18 (62,1%)	33 (38%)	-	42 (48%)	10 (32%)	-	36 (46%)	16 (40%)	-
pT3a	21 (26%)	12 (33,3%)	-	15 (20%)	18 (42%)	-	5 (17,2%)	26 (30%)	-	21 (24%)	12 (39%)	-	17 (22%)	16 (40%)	-
pT3b	4 (5%)	9 (25%)	-	1 (1,3%)	12 (28%)	-	1 (3,4%)	12 (14%)	-	5 (6%)	8 (26%)	-	10 (13%)	3 (8%)	-
Type histologique ●			0,43			0,098			0,37			0,68			0,69
Achaire	78 (95%)	32 (91%)	-	72 (97%)	38 (88%)	-	26 (90%)	81 (95%)	-	81 (93%)	29 (97%)	-	72 (95%)	38 (93%)	-
Mixte	4 (5%)	3 (9%)	-	2 (3%)	5 (12%)	-	3 (10%)	4 (5%)	-	6 (7%)	1 (3%)	-	4 (5%)	3 (7%)	-
Taille de la tumeur (mm) ○	21,6 (±9,5)	24,2 (±9,9)	0,2	20,7 (±9,4)	25,4 (±9,3)	0,013	22,9 (±10,1)	22,0 (±9,27)	0,93	20,9 (±9,2)	26,9 (±9,6)	<0,01	21,4 (±10,3)	24,4 (±7,9)	0,086
Statut des marges ●			0,37			0,13			0,37			0,32			0,11
Négatif	53 (64%)	19 (53%)	-	49 (65%)	23 (52%)	-	17 (59%)	53 (61%)	-	54 (61%)	18 (58%)	-	52 (67%)	20 (49%)	-
Unique	24 (29%)	12 (33%)	-	22 (29%)	14 (32%)	-	11 (38%)	24 (28%)	-	28 (32%)	8 (26%)	-	21 (27%)	15 (36%)	-
Multiples	6 (7%)	5 (14%)	-	4 (5%)	7 (16%)	-	1 (3%)	10 (11%)	-	6 (7%)	5 (16%)	-	5 (6%)	6 (15%)	-
Nombre de ganglions positifs ○	0 (±0)	0,16 (±0,57)	0,097	0,11 (±0,57)	0,06 (±0,24)	0,7	0 (±0)	0,1 (±0,5)	0,5	0 (±0)	0,26 (±0,73)	<0,01	0,11 (±0,49)	0 (±0)	0,28
Nombre total de ganglions ○	6,7 (±4,4)	8,0 (±5,5)	0,33	6,5 (±4,6)	8,1 (±5,3)	0,21	5,0 (±4,1)	8,0 (±5,0)	0,07	7,3 (±5,4)	7,5 (±4,3)	0,63	7,8 (±5,3)	6,4 (±4,2)	0,46
Volume prostatique (cc)	45,3 (±18,1)	50,3 (±21,0)	0,22	47,3 (±20,0)	46,0 (±17,8)	0,7	45,6 (±22,7)	46,4 (±16,9)	0,28	46,3 (±19,8)	48,3 (±17,2)	0,59	49,5 (±21,4)	41,7 (±12,6)	0,015
GPPmax (mm) ○	9,4 (±3,4)	8,2 (±3,9)	0,12	8,7 (±3,5)	9,8 (±3,6)	0,11	9,9 (±3,3)	8,9 (±3,7)	0,22	8,9 (±3,5)	9,5 (±3,7)	0,45	8,7 (±3,8)	9,8 (±3,1)	0,085
GPPmin (mm) ○	4,3 (±2,6)	3,5 (±2,3)	0,078	4,0 (±2,6)	4,2 (±2,4)	0,61	4,7 (±2,6)	3,9 (±2,5)	0,096	4,0 (±2,5)	4,1 (±2,6)	0,86	3,9 (±2,7)	4,4 (±2,2)	0,25
GPPV (mm3) ○	11852 (±4685)	11183 (±3203)	0,36	11680 (±4567)	11470 (±3846)	0,79	11738 (±4029)	11671 (±4441)	0,97	11747 (±4020)	11370 (±5007)	0,7	11508 (±4385)	11781 (±4176)	0,74
GPPVn ○	0,293 (±0,156)	0,272 (±0,159)	0,51	0,279 (±0,153)	0,296 (±0,162)	0,57	0,285 (±0,096)	0,291 (±0,172)	0,56	0,289 (±0,150)	0,280 (±0,174)	0,8	0,277 (±0,173)	0,302 (±0,118)	0,36
Testostérone (nmol/l) ○	12,8 (±5,40)	11,7 (±4,82)	0,46	12,5 (±5,51)	12,5 (±4,72)	0,95	12,0 (±7,35)	12,7 (±4,40)	0,21	11,9 (±5,17)	14,2 (±5,15)	0,024	12,5 (±4,60)	12,4 (±6,27)	0,51
Cholestérol HDL (nmol/l) ○	1,39 (±0,38)	1,33 (±0,36)	0,5	1,36 (±0,36)	1,41 (±0,39)	0,66	1,49 (±0,49)	1,33 (±0,32)	0,2	1,40 (±0,38)	1,29 (±0,33)	0,24	1,35 (±0,32)	1,42 (±0,45)	0,73
Cholestérol LDL (nmol/l) ○	3,12 (±1,08)	2,67 (±0,93)	0,13	3,10 (±1,05)	2,77 (±1,05)	0,17	3,31 (±0,93)	2,88 (±1,09)	0,3	3,13 (±0,99)	2,60 (±1,14)	0,065	2,88 (±0,93)	3,17 (±1,25)	0,48
Cholestérol total (nmol/l) ○	5,43 (±1,38)	4,99 (±1,16)	0,19	5,42 (±1,28)	5,05 (±1,40)	0,17	5,67 (±1,24)	5,16 (±1,36)	0,16	5,47 (±1,25)	4,78 (±1,44)	0,037	5,18 (±1,16)	5,51 (±1,58)	0,48
Glycémie (mmol/l) ○	5,77 (±1,50)	6,92 (±2,65)	0,018	6,13 (±2,22)	5,99 (±1,36)	0,66	5,95 (±1,48)	6,24 (±2,08)	0,8	5,91 (±1,89)	6,70 (±2,17)	0,079	6,19 (±2,13)	5,87 (±1,54)	0,34
Triglycérides (mmol/l) ○	2,22 (±1,37)	2,29 (±1,24)	0,77	2,39 (±1,45)	1,93 (±0,98)	0,28	2,41 (±1,72)	2,19 (±1,19)	0,86	2,32 (±1,37)	1,97 (±1,15)	0,31	2,24 (±1,26)	2,22 (±1,44)	0,85
Classe d'IMC ●			0,5			0,7			0,92			0,44			0,93
Normal	20 (25%)	7 (19%)	-	16 (22%)	11 (26%)	-	7 (24%)	20 (23%)	-	20 (23%)	7 (23%)	-	41 (54%)	23 (58%)	-
Surpoids	46 (57%)	19 (53%)	-	43 (58%)	21 (50%)	-	15 (52%)	48 (56%)	-	46 (53%)	19 (63%)	-	18 (24%)	9 (23%)	-
Obésité	15 (19%)	10 (28%)	-	15 (20%)	10 (24%)	-	7 (24%)	18 (21%)	-	21 (24%)	4 (13%)	-	17 (22%)	8 (20%)	-
Périmètre abdominal (cm) ○	96 (±12)	98 (±12)	0,55	97 (±10)	96 (±16)	0,78	98 (±11)	96 (±13)	0,69	99 (±10)	87 (±14)	0,014	96 (±14)	96 (±14)	0,45
Syndrome métabolique ●			0,85			0,53			0,68			1			0,59
Oui	49 (58%)	23 (62%)	-	42 (56%)	28 (64%)	-	16 (55%)	55 (62%)	-	53 (60%)	19 (59%)	-	44 (56%)	26 (63%)	-
Non	35 (42%)	14 (38%)	-	33 (44%)	16 (36%)	-	13 (45%)	34 (38%)	-	36 (40%)	13 (41%)	-	34 (44%)	15 (37%)	-
GPPmin: Épaisseur de la graisse pré-prostatique minimale, GP Pmax: Épaisseur de la graisse prostatique maximale, GPPV: Volume de la graisse pré-prostatique, GPPVn: Volume normalisé de la graisse pré-prostatique, Int. Intermédiaire															
moyenne (±écart-type)															
● effectif (%)															

Tableau 4 : Analyse multivariée avec ajustement sur l'âge										
Variable	ISUP 3-5 (biopsies)		ISUP 3-5 (pièce)		AMICO i-e		PSA>10		Augmentation ISUP	
	Odds-Ratio	p	Odds-Ratio	p	Odds-Ratio	p	Odds-Ratio	p	Odds-Ratio	p
GPPmax (mm)	0,901 [0,793; 1,01]	0,094	1,11 [0,988; 1,24]	0,084	1,09 [0,965; 1,23]	0,17	1,03 [0,920; 1,16]	0,58	1,10 [0,989; 1,24]	0,083
GPPmin (mm)	0,829 [0,672; 0,995]	0,059	1,06 [0,899; 1,24]	0,51	1,12 [0,955; 1,32]	0,16	1,03 [0,870; 1,20]	0,74	1,08 [0,929; 1,26]	0,31
GPPV (mm ³)	0,975 [0,880; 1,07]	0,61	0,982 [0,888; 1,08]	0,72	1,01 [0,909; 1,12]	0,82	0,964 [0,868; 1,06]	0,47	1,02 [0,930; 1,12]	0,67
GPPVn	0,924 [0,667; 1,23]	0,61	1,11 [0,860; 1,42]	0,41	0,957 [0,707; 1,24]	0,75	0,985 [0,733; 1,27]	0,91	1,10 [0,854; 1,42]	0,45
pg : p global ; i-e : intermédiaire et élevé										

Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés dans le *Tableau 4*. Les résultats de la régression logistique simple selon la classe d'IMC sont présentés dans le *Tableau 5*. La GPPmax, la GPPMin, le GPPV, le GPPVn et la classe d'IMC n'étaient pas des facteurs prédictifs d'un score ISUP (3-5) plus élevé sur les biopsies ou sur la pièce opératoire ni d'un risque intermédiaire ou élevé selon d'AMICO ni au fait d'avoir un PSA > 10ng/ml en préopératoire. De la même manière, ces mesures de la graisse pré-prostatique n'étaient pas des facteurs prédictifs de l'augmentation du score ISUP entre les biopsies et la pièce opératoire en analyse multivariée après ajustement sur l'âge.

Tableau 5 : Régression logistique simple sur la Classe d'IMC															
	ISUP 3-5 (biopsies)			ISUP 3-5 (pièce)			AMICO i-e			PSA>10			Augmentation du SG		
	Odds-Ratio	p	pg	Odds-Ratio	p	pg	Odds-Ratio	p	pg	Odds-Ratio	p	pg	Odds-Ratio	p	pg
Normal vs surpoids	0,847 [0,292; 2,27]	0,75	0,51	1,10 [0,404; 2,89]	0,85	0,97	1,17 [0,396; 3,22]	0,77	0,88	0,847 [0,292; 2,27]	0,75	0,41	0,847 [0,292; 2,27]	0,75	0,41
Obésité vs surpoids	1,61 [0,606; 4,22]	0,33	-	1,11 [0,403; 2,96]	0,83	-	1,30 [0,436; 3,62]	0,63	-	0,461 [0,122; 1,41]	0,2	-	0,461 [0,122; 1,41]	0,2	-
pg: p global; i-e : intermédiaire et élevé; SG: Score de Gleason															

DISCUSSION

Notre étude est la première qui montre l'absence d'association entre l'abondance de la graisse péri-prostatique et les paramètres d'agressivité du cancer de la prostate. Une des forces de cette étude est d'avoir utilisé des données recueillies de manière prospective. Une autre force de l'étude est que l'abondance de la GPP a été mesurée sur des IRM pour avoir la meilleure résolution spatiale possible, de manière standardisée et reproductible. De plus, l'agressivité du cancer de la prostate a été évaluée au mieux car le support histologique était des pièces de prostatectomie et non des biopsies.

La méthode d'imagerie est déterminante pour la précision de la mesure du fait de la variabilité de la résolution spatiale entre l'échographie, le scanner et l'IRM³³. Bhindi *et al.*²⁴ utilisaient l'échographie quand Roermund *et al.*^{25,26} utilisaient les scanners de repérage avant radiothérapie externe ou curiethérapie. Nous pensons que ces méthodes de mesure à l'ère de l'IRM pré-biopsies^{34,35} sont obsolètes avec une précision plus faible. L'échographie pâtie du problème supplémentaire d'être opérateur-dépendant et moins reproductible, raison pour laquelle elle sert désormais uniquement à guider les biopsies³⁶.

Chaque étude réalise une approximation différente de la quantité de graisse par les choix des mesures retenues. En effet, l'épaisseur minimale comme dans l'étude de Woo *et al.*²⁷ est peu reproductible car selon la coupe IRM sagittale retenue à 3 mm près elle peut varier substantiellement. C'est pour cela que nous avons réalisé de multiples mesures de graisse sur une coupe sagittale T2 à mi-urètre en faisant le choix de ne retenir que l'épaisseur maximale et minimale. Concernant le volume de la graisse, dans l'étude de Zhang *et al.*²⁹ les auteurs n'ont réalisé qu'une approximation de l'abondance de celle-ci par la surface totale pelvienne. La méthode de Tan *et al.*²⁸ semble être plus précise en calculant non pas la surface mais le volume de la graisse par segmentation semi-automatique. La méthode de Dahran *et al.*³⁰ avec mesure du volume de la graisse péri-prostatique normalisé sur le volume prostatique semblait être la plus reproductible. Ces choix permettent de s'affranchir du biais de mesure inhérent au volume prostatique³⁰, raison pour laquelle nous avons procédé à l'identique dans notre étude.

Le principal problème est qu'il n'existe pas de définition standardisée de la graisse péri-prostatique dans la littérature. Roermund *et al.* ainsi que Zhang *et al.* mesuraient la surface de la graisse péri-prostatique sur une coupe axiale tandis que Tan *et al.* comme Dahran *et al.* mesuraient le volume de la graisse péri-prostatique globale. Ces deux dernières méthodes de

mesure incluait la graisse rétro-prostatique qui est pourtant difficile à délimiter sur l'IRM. En effet, celle-ci est anatomiquement délimitée par le muscle élévateur de l'anus qui la sépare de la fosse ischio-rectale. Or, ce muscle est parfois difficilement visible sur les coupes IRM. De plus, cette graisse est souvent peu abondante à l'apex de la prostate et à par la suite tendance à augmenter vers la base. Cela amène à segmenter la graisse rétro-prostatique de manière arbitraire en incluant la graisse de la fosse ischio-rectale comme certains auteurs l'ont fait³². Elle correspond alors plutôt à une graisse péri-rectale dont la limite postérieure correspond au coccyx. Sa difficulté d'évaluation rend son utilisation complexe en pratique clinique avec une applicabilité externe faible et une source d'erreur inter et intra-opérateur trop importante. Au total, nous avons choisi d'évaluer l'abondance de la graisse par le volume normalisé de la graisse pré-prostatique car cette méthode nous semble reproductible. De plus, l'évaluation des paramètres d'agressivités se faisaient sur la pièce opératoire et non sur les biopsies ce qui permet une meilleure évaluation histologique de la maladie.

Nous n'avons pas multiplié les mesures anthropométriques comme par exemple la mesure de la graisse sous cutanée. En effet, celle-ci a déjà été mesurée par de nombreux auteurs^{27,30,37} qui ont démontré qu'il n'y avait pas de corrélation entre ce paramètre et l'agressivité du cancer de la prostate.

Concernant l'augmentation du score ISUP entre les biopsies et la pièce opératoire, une étude chinoise³² concluait que l'association du score PI-RADS v2 et de la mesure de la graisse péri-prostatique permettait de prédire l'augmentation du score pour les ISUP 1 sur les biopsies. Notre étude trouve des résultats différents ce qui peut s'expliquer par plusieurs éléments. Premièrement, leur étude de faible effectif ($n = 56$) réalisait une approximation de la quantité de la graisse péri-prostatique par des mesures différentes de toutes celles disponibles dans la littérature. Deuxièmement, leur méthode de mesure de la GPP totale incluait la graisse de la fosse ischio rectale contrairement à toutes les études sur IRM réalisés auparavant. De plus, nous nous sommes intéressés à l'augmentation du score ISUP quel que soit le score de la biopsie et non uniquement au score ISUP 1.

L'association entre l'IMC et les facteurs de risque d'agressivité du cancer de la prostate est toujours débattue. En effet, plusieurs études de cohortes sont contradictoires à ce sujet⁹⁻¹¹. Dans notre étude, le surpoids et l'obésité ne sont pas des facteurs de risque d'agressivité (ISUP 3-5 sur les biopsies ou la pièce opératoire, d'AMICO intermédiaire ou élevé, PSA > 10, augmentation du score ISUP entre les biopsies et la pièce de prostatectomie). Ceci est

concordant avec les dernières études ^{26,27,37-39} et en accord avec les données obtenues en recherche fondamentale⁴⁰.

Une des limitations techniques de l'étude correspond à la réalisation pratique des mesures par contourage des volumes étudiés. Cette méthode ne nous semble pas réalisable en routine. Une solution serait d'utiliser un logiciel qui calculerait automatiquement le volume sur des coupes continues en reconnaissant l'intensité du voxel d'intérêt (ici la graisse). Cette mesure serait alors plus précise et plus rapide et s'affranchirait en partie du biais de mesure inhérent au contourage manuel. Plus encore, l'apport de la radiomique sur l'analyse de cette graisse pourrait être conséquent⁴¹. En effet, cette technique permettrait d'ores et déjà de prédire l'agressivité du cancer de la prostate selon certains auteurs⁴².

Notre étude présente un biais de sélection. En effet, nous avons d'emblée exclu les malades avec des critères d'agressivité faible non éligibles à une prostatectomie. Cette étude exclut une grande partie des cancers éligibles à la surveillance active selon les critères PRIAS⁴³. De la même manière, la subdivision en cliniquement significatif et non-significatif n'a finalement pas été retenue du fait d'un manque prévisible de puissance dans le groupe non-significatif. Il serait néanmoins intéressant de réaliser une étude sur la corrélation entre l'abondance de la graisse péri-prostatique et la présence ou non de cancer de prostate sur les biopsies.

Enfin, l'utilisation dans notre étude de l'IRM 1.5 T ajoute une limite à la précision de la mesure. En effet, la résolution spatiale augmente avec la puissance de 0.34 cm³ soit 7 mm sur une coupe pour les IRM 1,5 T à 0,16 cm³ soit 5 mm sur une coupe pour les IRM 3 T⁴⁴.

CONCLUSION

L'abondance de la graisse péri-prostatique mesurée par l'épaisseur et le volume normalisé de la graisse pré-prostatique sur une IRM ne semble pas associée à l'agressivité du cancer de la prostate chez des hommes traités par prostatectomie totale dans notre étude. La standardisation de la définition de la graisse péri-prostatique et de sa méthode de mesure sont les étapes clés dans la réalisation des futures études.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-386. doi:10.1002/ijc.29210
2. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749-1757. doi:10.1002/ijc.29538
3. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(3):125-128.
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-974. doi:10.1001/jama.280.11.969
5. D'Amico AV, Chen M-H, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2004;351(2):125-135. doi:10.1056/NEJMoa032975
6. Renard Penna R, Brenot-Rossi I, Salomon L, Soulié M. [Prostate cancer imaging: MRI and nuclear imaging]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2015;25(15):933-946. doi:10.1016/j.purol.2015.07.016
7. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology*. 2011;259(2):453-461. doi:10.1148/radiol.11091409
8. Vargas HA, Akin O, Afaq A, et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol*. 2012;188(5):1732-1738. doi:10.1016/j.juro.2012.07.024
9. Engeland A, Tretli S, Bjørge T. Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegian men. *Br J Cancer*. 2003;89(7):1237-1242. doi:10.1038/sj.bjc.6601206
10. Samanic C, Gridley G, Chow W-H, Lubin J, Hoover RN, Fraumeni JF. Obesity and cancer risk among white and black United States veterans. *Cancer Causes Control CCC*. 2004;15(1):35-43. doi:10.1023/B:CACO.0000016573.79453.ba
11. Pan SY, Johnson KC, Ugnat A-M, Wen SW, Mao Y, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol*. 2004;159(3):259-268. doi:10.1093/aje/kwh041
12. Porter MP, Stanford JL. Obesity and the risk of prostate cancer. *The Prostate*. 2005;62(4):316-321. doi:10.1002/pros.20121
13. Wright ME, Chang S-C, Schatzkin A, et al. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer*. 2007;109(4):675-684. doi:10.1002/cncr.22443

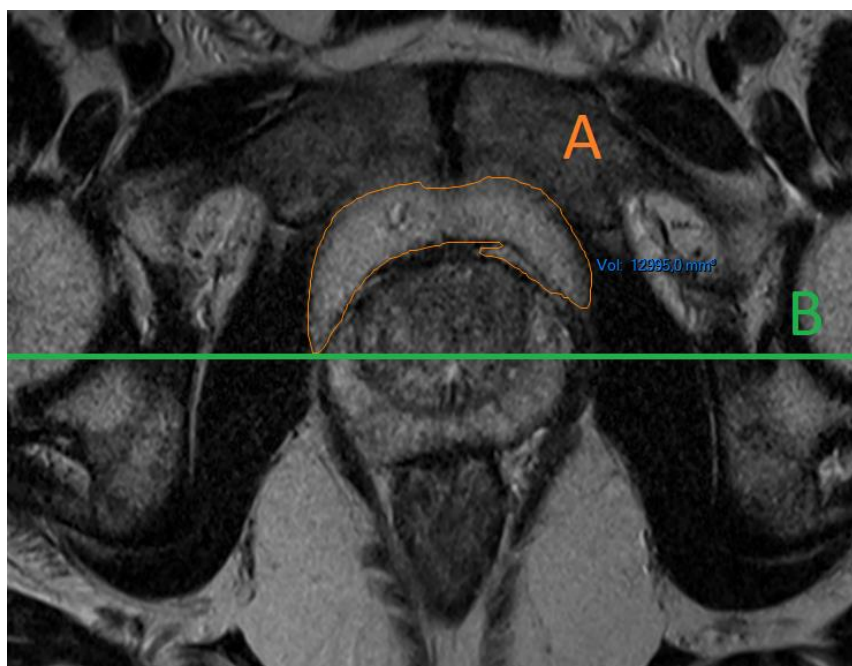
14. Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, van den Brandt PA. Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2000;151(6):541-549. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a010241
15. Chakraborty D, Benham V, Bullard B, et al. Fibroblast growth factor receptor is a mechanistic link between visceral adiposity and cancer. *Oncogene.* 2017;36(48):6668-6679. doi:10.1038/onc.2017.278
16. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(8):579-591. doi:10.1038/nrc1408
17. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14(6):561-566. doi:10.1097/01.mol.0000103609.38789.96
18. van Roermund JGH, Witjes JA. The impact of obesity on prostate cancer. *World J Urol.* 2007;25(5):491-497. doi:10.1007/s00345-007-0178-3
19. Mistry T, Digby JE, Desai KM, Randeva HS. Leptin and adiponectin interact in the regulation of prostate cancer cell growth via modulation of p53 and bcl-2 expression. *BJU Int.* 2008;101(10):1317-1322. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07512.x
20. Laurent V, Guérard A, Mazerolles C, et al. Periprostatic adipocytes act as a driving force for prostate cancer progression in obesity. *Nat Commun.* 2016;7:10230. doi:10.1038/ncomms10230
21. Gucalp A, Iyengar NM, Zhou XK, et al. Periprostatic adipose inflammation is associated with high-grade prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(4):418-423. doi:10.1038/pcan.2017.31
22. Taylor RA, Lo J, Ascuí N, Watt MJ. Linking obesogenic dysregulation to prostate cancer progression. *Endocr Connect.* 2015;4(4):R68-80. doi:10.1530/EC-15-0080
23. Park J, Euhus DM, Scherer PE. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. *Endocr Rev.* 2011;32(4):550-570. doi:10.1210/er.2010-0030
24. Bhindi B, Trottier G, Elharram M, et al. Measurement of peri-prostatic fat thickness using transrectal ultrasonography (TRUS): a new risk factor for prostate cancer. *BJU Int.* 2012;110(7):980-986. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.10957.x
25. van Roermund JGH, Bol GH, Witjes JA, Ruud Bosch JLH, Kiemeny LA, van Vulpen M. Periprostatic fat measured on computed tomography as a marker for prostate cancer aggressiveness. *World J Urol.* 2010;28(6):699-704. doi:10.1007/s00345-009-0497-7
26. van Roermund JGH, Hinnen KA, Tolman CJ, et al. Periprostatic fat correlates with tumour aggressiveness in prostate cancer patients. *BJU Int.* 2011;107(11):1775-1779. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09811.x
27. Woo S, Cho JY, Kim SY, Kim SH. Periprostatic fat thickness on MRI: correlation with Gleason score in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(1):W43-47. doi:10.2214/AJR.14.12689
28. Tan WP, Lin C, Chen M, Deane LA. Periprostatic Fat: A Risk Factor for Prostate Cancer? *Urology.* 2016;98:107-112. doi:10.1016/j.urology.2016.07.042

29. Zhang Q, Sun L, Qi J, Yang Z, Huang T, Huo R. Periprostatic adiposity measured on magnetic resonance imaging correlates with prostate cancer aggressiveness. *Urol J*. 2014;11(4):1793-1799.
30. Dahran N, Szewczyk-Bieda M, Wei C, Vinnicombe S, Nabi G. Normalized periprostatic fat MRI measurements can predict prostate cancer aggressiveness in men undergoing radical prostatectomy for clinically localised disease. *Sci Rep*. 2017;7(1):4630. doi:10.1038/s41598-017-04951-8
31. Lebdaï S, Mathieu R, Leger J, et al. Metabolic syndrome and low high-density lipoprotein cholesterol are associated with adverse pathological features in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2018;36(2):80.e17-80.e24. doi:10.1016/j.urolonc.2017.09.026
32. Zhai L, Fan Y, Sun S, et al. PI-RADS v2 and periprostatic fat measured on multiparametric magnetic resonance imaging can predict upgrading in radical prostatectomy pathology amongst patients with biopsy Gleason score 3 + 3 prostate cancer. *Scand J Urol*. 2018;52(5-6):333-339. doi:10.1080/21681805.2018.1545799
33. Puech P, Huglo D, Petyt G, Lemaitre L, Villers A. Imaging of organ-confined prostate cancer: functional ultrasound, MRI and PET/computed tomography. *Curr Opin Urol*. 2009;19(2):168-176. doi:10.1097/MOU.0b013e328323f5ed
34. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):100-109. doi:10.1016/S1470-2045(18)30569-2
35. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1767-1777. doi:10.1056/NEJMoa1801993
36. Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology*. 2001;220(3):757-764. doi:10.1148/radiol.2203001179
37. Cao Y, Cao M, Chen Y, et al. The combination of prostate imaging reporting and data system version 2 (PI-RADS v2) and periprostatic fat thickness on multi-parametric MRI to predict the presence of prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8(27):44040-44049. doi:10.18632/oncotarget.17182
38. van Roermund JGH, Bol GH, Witjes JA, Ruud Bosch JLH, Kiemeny LA, van Vulpen M. Periprostatic fat measured on computed tomography as a marker for prostate cancer aggressiveness. *World J Urol*. 2010;28(6):699-704. doi:10.1007/s00345-009-0497-7
39. van Roermund JGH, Hinnen KA, Tolman CJ, et al. Periprostatic fat correlates with tumour aggressiveness in prostate cancer patients. *BJU Int*. 2011;107(11):1775-1779. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09811.x
40. Lo JCY, Clark AK, Ascuï N, et al. Obesity does not promote tumorigenesis of localized patient-derived prostate cancer xenografts. *Oncotarget*. 2016;7(30):47650-47662. doi:10.18632/oncotarget.10258
41. Sun Y, Reynolds HM, Parameswaran B, et al. Multiparametric MRI and radiomics in prostate cancer: a review. *Australas Phys Eng Sci Med*. 2019;42(1):3-25. doi:10.1007/s13246-019-00730-z

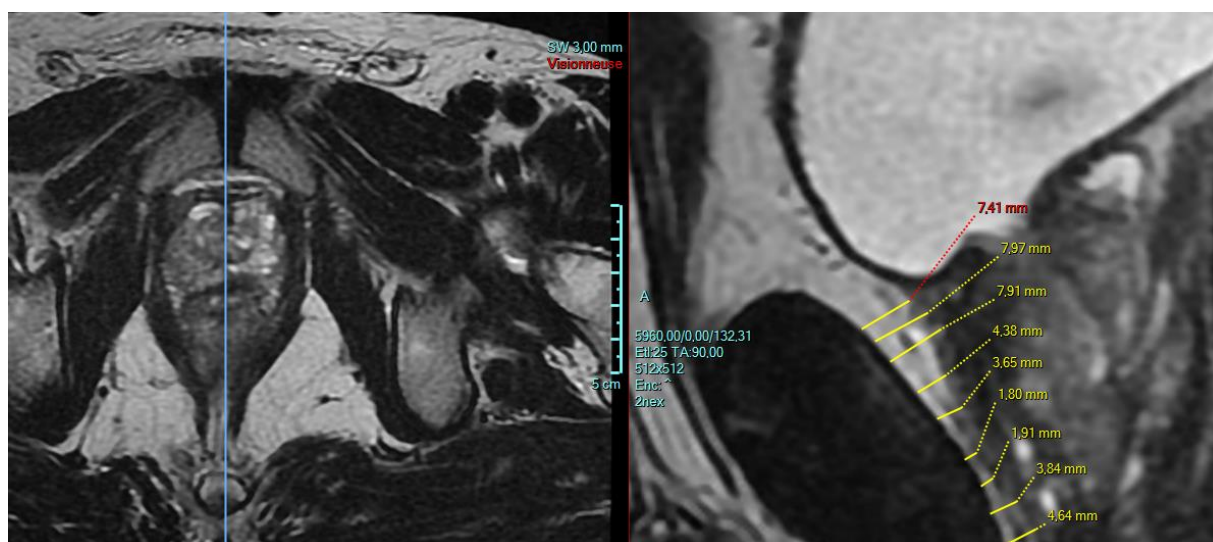
42. Stoyanova R, Takhar M, Tschudi Y, et al. Prostate cancer radiomics and the promise of radiogenomics. *Transl Cancer Res.* 2016;5(4):432-447. doi:10.21037/tcr.2016.06.20
43. van den Bergh RCN, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schröder FH, Bangma CH. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol.* 2007;52(6):1560-1563. doi:10.1016/j.eururo.2007.05.011
44. Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. *Curr Opin Urol.* 2008;18(1):71-77. doi:10.1097/MOU.0b013e3282f19d01

ANNEXES

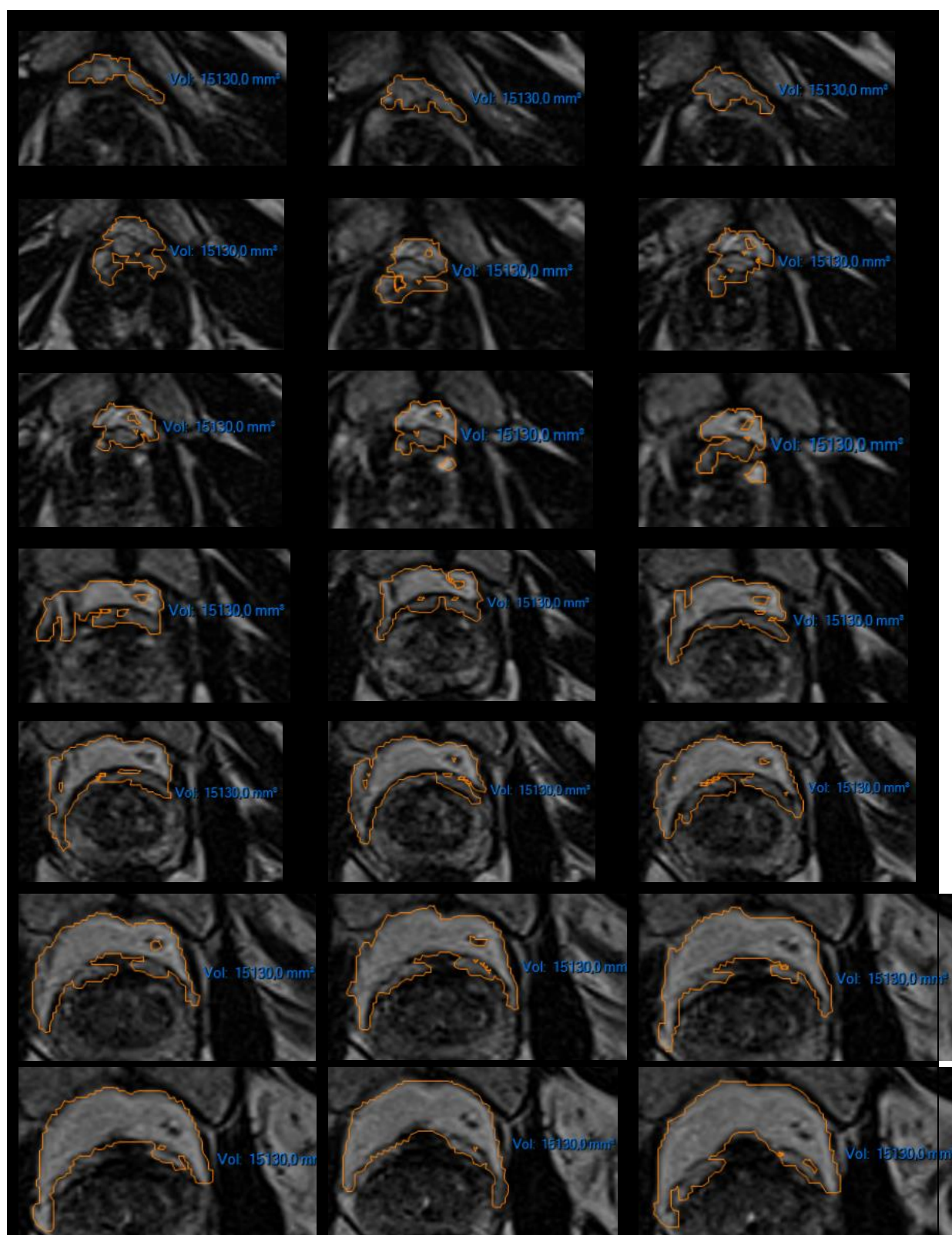
Annexe 1 : Méthode de segmentation de la graisse pré-prostatique sur une séquence T2 en coupe axiale. (A) : volume de la graisse périprostatique, (B) : ligne passant par le plan coronal médian de la prostate correspondant à la limite pour le contourage de la graisse pré-prostatique



Annexe 2 : Mesure de l'épaisseur de la graisse pré-prostatique sur une coupe sagittale T2



Annexe 3 : Mesure du volume de la graisse pré-prostatique par segmentation semi-automatique sur 24 coupes de 3mm d'épaisseur



Annexe 4 : Flow-chart

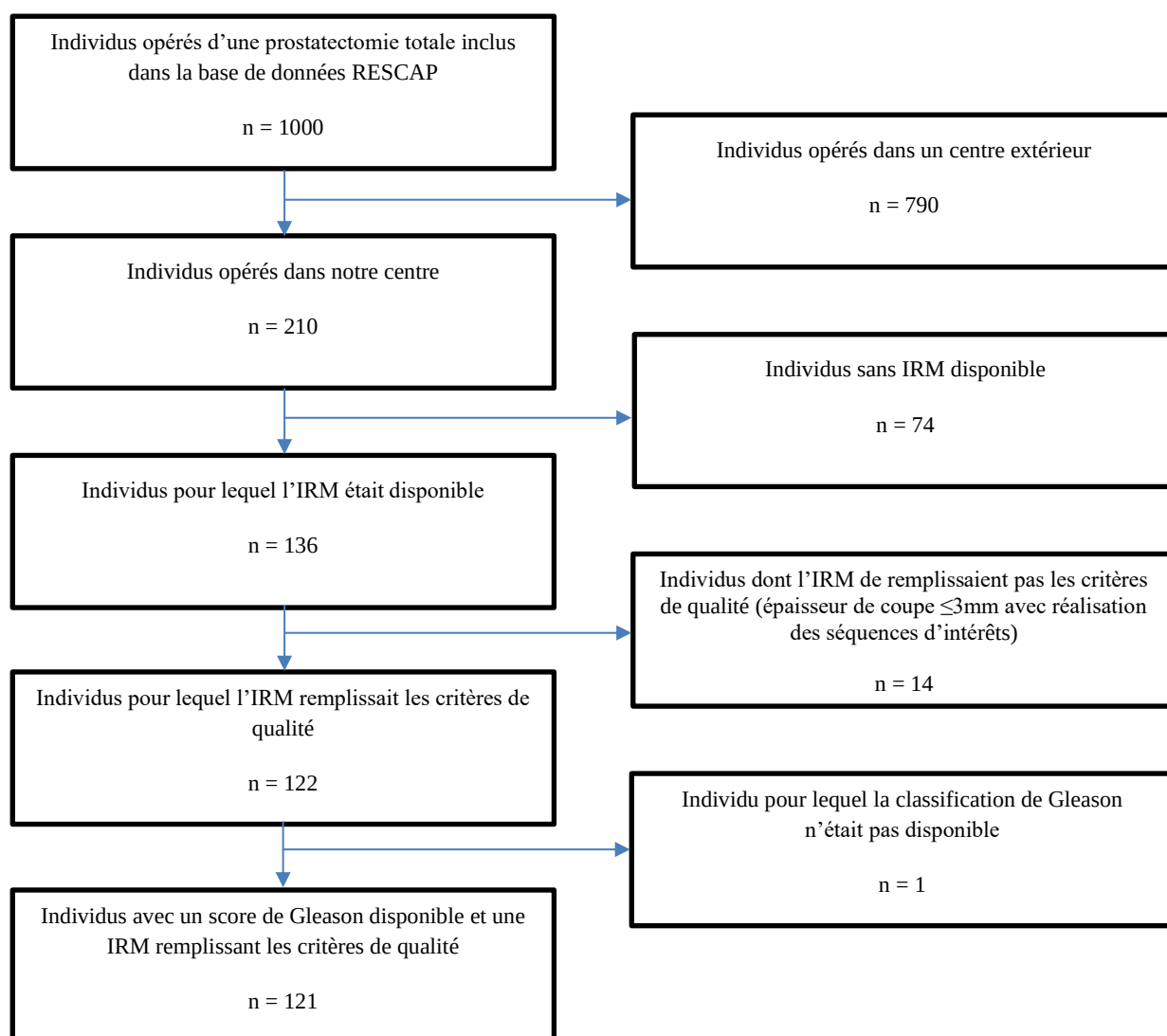


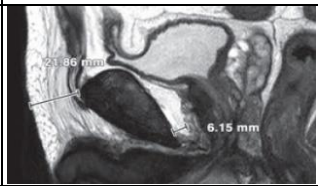
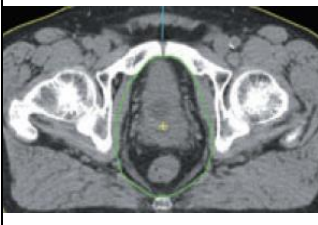
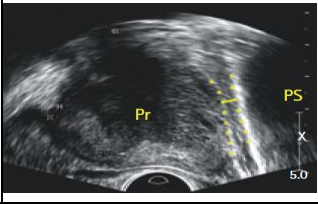
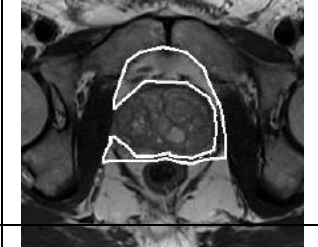
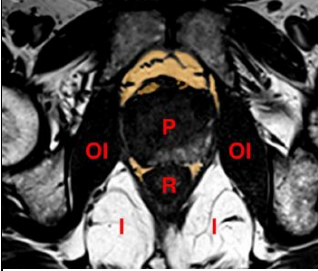
Tableau 2 : Caractéristiques des précédentes études sur la graisse péri-prostatique modifié d'après Dahran <i>et al.</i>						
Études	Matériel pour ISUP - Traitement	Mesures	Imagerie	Modalités de mesures	Schéma	Résultats
Woo <i>et al.</i>²⁷ Corée n = 190	Prostatectomie totale	Épaisseur de graisse pré-prostatique/ Épaisseur de graisse sous-cutanée	IRM	Séquence T2 sagittale mi-urétrale - Distance perpendiculaire la plus courte entre la symphyse pubienne et la peau/la prostate.		Corrélation positive entre l'épaisseur de la graisse pré-prostatique et le score de Gleason sur pièce
Roermund <i>et al.</i>²⁵ Pays-Bas n = 902	Biopsies prostatiques - Curiethérapie	Surface de graisse péri-prostatique/ Épaisseur de graisse sous-cutanée	Scanner	Coupe axiale de 3mm. Contourage du pelvis selon une ligne tracée contre l'os pubien, le muscle obturateur interne, le muscle grand fessier et le coccyx. La graisse était définie par une densité entre -190 et -30 UH. La densité graisseuse était calculée en divisant la surface graisseuse par la surface contournée totale.		Pas de corrélation entre la surface ou la densité de la graisse péri-prostatique et l'agressivité du cancer de la prostate (haut risque selon d'AMICO ou haut risque selon Ash)
Roermund <i>et al.</i>²⁶ Pays-Bas n = 932	Biopsies prostatiques - Radiothérapie externe et Curiethérapie	Surface de graisse péri-prostatique/ Épaisseur de graisse sous-cutanée	Scanner	Coupe axiale de 3mm. Contourage du pelvis selon une ligne tracée contre l'os pubien, le muscle obturateur interne, le muscle grand fessier et le coccyx. La graisse était définie par une densité comprise entre -190 et -30 UH. La densité graisseuse était calculée en divisant la surface graisseuse par la surface contournée totale.		Corrélation positive entre la surface de graisse péri-prostatique ou la densité de la graisse et l'agressivité du cancer de la prostate (haut risque selon Ash, PSA > 10ng/ml, T3 ou score de Gleason ≥ 8)
Bhindi <i>et al.</i>²⁴ Canada n = 931	Biopsies prostatiques - Inconnu	Épaisseur de graisse pré-prostatique	Échographie endorectale	Un seul radiologue réalisait la mesure sur une unique coupe sagittale medio-urétrale. L'épaisseur de graisse pré-prostatique était la plus courte distance entre l'os pubien et la prostate.		Corrélation positive entre l'épaisseur de la graisse pré-prostatique et la présence d'un cancer de prostate ou d'un cancer de prostate de haut grade (Gleason ≥ 7)
Tan <i>et al.</i>²⁸ Etats-Unis n = 295	Biopsies prostatiques - Inconnu	Volume de graisse péri-prostatique/ Volume prostatique	IRM 3T	Le volume de la prostate et de la graisse péri-prostatique a été calculé à l'aide d'un logiciel. Le volume de graisse est mesuré en contournant la graisse sur chaque image de l'IRM de la base au sommet de la prostate. Ce volume de graisse péri-prostatique a été normalisé par le volume prostatique.		Corrélation positive entre le volume de la graisse péri-prostatique ou le volume normalisé de graisse péri-prostatique et les scores de Gleason élevés (Gleason ≥ 7)
Zhang <i>et al.</i>²⁹ Chine n = 184	Prostatectomie totale ouverte	Surface de graisse péri-prostatique/ Épaisseur de graisse sous-cutanée	IRM	Une coupe axiale T2 passant par la tête fémorale et le grand trochanter. Contourage selon une ligne tracée contre l'os pubien, le muscle obturateur interne, le grand fessier et le coccyx en totalité sans ajustement sur la densité graisseuse.		Corrélation entre le volume péri-prostatique et le stade clinique, le score de Gleason et le risque selon d'AMICO
Dahran <i>et al.</i>³⁰ Royaume-Uni n = 162	Prostatectomie totale	Volume de graisse péri-prostatique/ Volume normalisé de graisse péri-prostatique/ Surface de graisse abdominale	IRM	Le volume de graisse péri-prostatique était déterminé en utilisant une méthode de segmentation semi-automatique par logiciel OSIRIX MD sur des coupes axiales T1. La surface de graisse abdominale était déterminée par segmentation sur une coupe axiale T1 au niveau de l'ombilic incluant la graisse rétroperitonéale.		Le volume de graisse péri-prostatique normalisé était différent selon les groupes ISUP 1, 2 et ≥ 3 et corrélé au cancer de prostate de haut risque (Gleason sur biopsies ≥ 8 ou PSA > 20, plus d'une biopsie positive ou risque intermédiaire d'AMICO avec plus de 50% des biopsies positives)

Tableau 2. Caractéristiques de la population initiale			
<i>n</i> = 121		Moyenne / Effectif	Écart-type / %
Age (années) ○		64,2	6,9
Taille (m) ○		1,7	0,1
Poids (kg) ○		81,4	12,2
IMC ○		27,0	3,9
Nombre de biopsies positives ○		4,0	2,4
Nombre de biopsies totales ○		12,2	3,6
Proportion de biopsies positives ○		0,4	0,2
Longueur de cancer cumulée (mm) ○		22,4	21,3
PSA préopératoire (ng/mL) ○		8,6	4,6
Glycémie (mmol/l) ○		6,1	2,0
Cholestérol total (mmol/l) ○		5,3	1,3
Cholestérol HDL (mmol/l) ○		1,4	0,4
Cholestérol LDL (mmol/l) ○		3,0	1,1
Triglycérides (mmol/L) ○		2,2	1,3
Périmètre abdominal (cm) ○		96,3	12,1
Testostéronémie (nmol/l) ○		12,5	5,2
Taille de la tumeur principale (mm) ○		22,4	9,6
Nombre de ganglions positifs ○		0,1	0,4
Nombre total de ganglions ○		7,4	5,0
Volume prostatique (cc) ○		46,8	19,1
GPPmax (mm) ○		9,0	3,6
GPPmin (mm) ○		4,0	2,5
GPPV (mm ³) ○		11647,5	4284,3
GPPVn ○		0,286	0,156
Classe d'IMC (<i>n</i> = 117) ●	Normal	27	23,1
	Obésité	25	21,4
	Surpoids	65	55,6
Stade clinique (<i>n</i> = 115) ●	T1	83	72,2
	T2	29	25,2
	T3	3	2,6
Stade IRM (<i>n</i> = 111) ●	T0	6	5,4
	T2	87	78,4
	T3a	18	16,2
Classe d'ISUP biopsique (<i>n</i> = 121) ●	ISUP 1-2	84	69,4
	ISUP 3-5	37	30,6
Classe de risque d'AMICO (<i>n</i> = 118) ●	Faible	29	24,6
	Intermédiaire	74	62,7
	Elevé	15	12,7
Syndrome métabolique (<i>n</i> = 121) ●	Non	49	40,5
	Oui	72	59,5
Technique chirurgicale (<i>n</i> = 121) ●	Coelioscopie	3	2,5
	Ouvert	3	2,5
	Robot-assistée	115	95,0
Type histologique (<i>n</i> = 117) ●	Acinaire	110	94,0
	Mixte	7	6,0
Localisation (<i>n</i> = 118) ●	Bilatérale	87	73,7
	Droite	18	15,3
	Gauche	13	11,0
Tumeur multifocale (<i>n</i> = 117) ●	Non	73	62,4
	Oui	44	37,6
Classe ISUP sur pièce (<i>n</i> = 119) ●	ISUP 1-2	75	63,0
	ISUP 3-5	44	37,0
Augmentation du score ISUP (<i>n</i> = 119) ●	Non	78	65,5
	Oui	41	34,5
Stade pathologique (<i>n</i> = 118) ●	pT2a	7	5,9
	pT2b	13	11,0
	pT2c	52	44,1
	pT3a	33	28,0
	pT3b	13	11,0
Statut des marges (<i>n</i> = 119) ●	Négatif	72	60,5
	Multiples	11	9,2
	Unique	36	30,3
GPPmin : Épaisseur de la graisse pré-prostatique minimale, GPPmax: Épaisseur de la graisse prostatique maximale, GPPV: Volume de la graisse pré-prostatique, GPPVn : Volume normalisé de la graisse pré-prostatique, Mixte : acinaire et standard. ● effectif ○ moyenne			

Tableau 4 : Analyse multivariée avec ajustement sur l'âge										
Variable	ISUP 3-5 (biopsies)		ISUP 3-5 (pièce)		AMICO i-e		PSA>10		Augmentation ISUP	
	Odds-Ratio	p	Odds-Ratio	p	Odds-Ratio	p	Odds-Ratio	p	Odds-Ratio	p
GPPmax (mm)	0.901 [0.793; 1.01]	0.094	1.11 [0.988; 1.24]	0.084	1.09 [0.965; 1.23]	0.17	1.03 [0.920; 1.16]	0.58	1.10 [0.989; 1.24]	0.083
GPPmin (mm)	0.829 [0.672; 0.995]	0.059	1.06 [0.899; 1.24]	0.51	1.12 [0.955; 1.32]	0.16	1.03 [0.870; 1.20]	0.74	1.08 [0.929; 1.26]	0.31
GPPV (mm ³)	0.975 [0.880; 1.07]	0.61	0.982 [0.888; 1.08]	0.72	1.01 [0.909; 1.12]	0.82	0.964 [0.868; 1.06]	0.47	1.02 [0.930; 1.12]	0.67
GPPVn	0.924 [0.667; 1.23]	0.61	1.11 [0.860; 1.42]	0.41	0.957 [0.707; 1.24]	0.75	0.985 [0.733; 1.27]	0.91	1.10 [0.854; 1.42]	0.45
pg : p global ; i-e : intermédiaire et élevé;										

Tableau 5 : Régression logistique simple sur la Classe d'IMC															
	ISUP 3-5 (biopsies)			ISUP 3-5 (pièce)			AMICO i-e			PSA>10			Augmentation du SG		
	Odds-Ratio	p	pg	Odds-Ratio	p	pg	Odds-Ratio	p	pg	Odds-Ratio	p	pg	Odds-Ratio	p	pg
Normal vs surpoids	0.847 [0.292; 2.27]	0.75	0.51	1.10 [0.404; 2.89]	0.85	0.97	1.17 [0.396; 3.22]	0.77	0.88	0.847 [0.292; 2.27]	0.75	0.41	0.847 [0.292; 2.27]	0.75	0.41
Obésité vs surpoids	1.61 [0.606; 4.22]	0.33	-	1.11 [0.403; 2.96]	0.83	-	1.30 [0.436; 3.62]	0.63	-	0.461 [0.122; 1.41]	0.2	-	0.461 [0.122; 1.41]	0.2	-
pg: p golbal; i-e : intermédiaire et élevé; SG: Score de Gleason															

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

LAINÉ-CAROFF Paul

44 pages – 5 tableaux – 4 figures – 9 annexes

Résumé

OBJECTIF : La graisse péri-prostatique a une activité métabolique sur la prostate par l'intermédiaire de cytokines qui agissent de manière paracrine sur plusieurs voies de signalisation et notamment celles de la tumorigénèse. Nous avons cherché à savoir s'il existait une association entre l'abondance de la graisse pré-prostatique et l'agressivité du cancer de la prostate.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Nous avons réalisé une étude rétrospective incluant des malades ayant été opérés d'une prostatectomie totale dans notre centre à partir de la base de données prospective RESCAP. Les IRM préopératoires ont été relues et différentes mesures de la graisse pré-prostatique (GPP) ont été réalisées. L'épaisseur maximale (GPPmax) et l'épaisseur minimale (GPPmin) étaient mesurées sur une coupe sagittale T2 médiane. Le volume total de la graisse pré-prostatique (GPPV) et le volume normalisé par le volume prostatique (GPPVn) étaient calculés de manière semi-automatique par segmentation sur des coupes axiales continues de 3 mm. L'association de ces paramètres avec les critères d'agressivité du cancer de la prostate (ISUP 3-5 sur les biopsies et sur la pièce opératoire, risque d'AMICO intermédiaire ou élevé, PSA > 10 ng/ml, augmentation du score ISUP entre les biopsies et la pièce opératoire) a été mesurée ainsi que l'association entre les classes d'IMC normal, surpoids et obésité et les critères d'agressivité retenus.

RÉSULTATS : 121 malades ont été inclus dans cette étude. En analyse univariée comme en analyse multivariée après ajustement sur l'âge aucune des mesures de la graisse pré-prostatique (GPPV, GPPVn, GPPmin, GPPmax) réalisées n'étaient associées aux critères d'agressivité du cancer de la prostate. Il n'y avait pas non plus d'association entre la classe d'IMC et l'agressivité tumorale.

CONCLUSION : Dans notre étude, il n'existe pas de corrélation entre l'abondance de la graisse pré-prostatique et l'agressivité du cancer de la prostate selon les modalités de réalisation des mesures retenues.

Mots clés : cancer de prostate, IRM, graisse péri-prostatique, graisse pré-prostatique, volume de la graisse pré-prostatique.

Jury :

Président du Jury : Professeur Laurent BRUNEREAU

Membres du Jury : Professeur Gaëlle FROMONT

Professeur Romain MATHIEU

Docteur Laure MONLÉON

Professeur Franck BRUYÈRE

Date de soutenance : 10 décembre 2019