

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Camille RICOLLEAU

Né(e) le 22/02/1995 à La Roche sur Yon (85)

Évaluation des facteurs de risque de « down-grading » dans le cancer de la prostate

Présentée et soutenue publiquement le **25 octobre 2024** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Gonzague DU BOUEXIC DE PINIEUX, Anatomie et cytologie pathologiques, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Gaëlle FROMONT-HANKARD, Anatomie et cytologie pathologiques, Département Formation Médicale – Université d'Orléans

Docteur Benjamin FAIVRE D'ARCIER, Urologie, PH, CHU – Tours

Docteur Pierre BARON, Clinique du Pôle Santé Léonard de Vinci – Tours

Directeur de thèse : Professeur Franck BRUYERE, Urologie, Faculté de Médecine – Tours

Évaluation des facteurs de risque de « down-grading » dans le cancer de la prostate

Résumé en français :

Introduction :

Le cancer de la prostate (CP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme (28%). La confirmation diagnostique est apportée par les biopsies prostatiques (BP). Les modifications du score de Gleason puis la création du score ISUP ont permis d'améliorer la concordance entre les BP et l'histologie finale. Il reste malgré tout un taux de « down-grading » (DG) important, estimé entre 7 et 24% selon les études. Ce DG pourrait entraîner un sur-traitement.

Matériel et méthodes :

Tous les patients ayant eu une prostatectomie totale dans un centre expert entre mai 2007 et décembre 2021 ont été inclus. L'objectif de notre étude était l'évaluation des facteurs de risque de DG du CP sur l'histologie finale de la prostatectomie comparée aux biopsies prostatiques initiales (systématisées et/ou ciblées (BC)).

Résultats :

Les 157 patients du groupe DG ont été comparés aux 646 patients avec un ISUP stable (groupe IS). L'analyse multivariée retrouve un OR de 8,78 [2,07-37,22], $p = 0,003$ pour les localisations unilatérales des lésions suspectes sur les BP. On retrouve également des résultats significatifs pour les risques intermédiaires OR de 4,93 [1,15-21,13], $p = 0,031$ et les risques élevés OR de 18,34 [3,98-84,58], $p < 0,001$ de la classification de d'Amico.

Conclusion :

Le DG peut impliquer un sur-traitement des patients puisque 41 patients auraient pu bénéficier d'une surveillance active. Nous n'avons pu retrouver tous les facteurs de risque évoqués dans la littérature. Une étude avec une plus grande puissance serait nécessaire avec la recherche des facteurs prédictifs de DG.

MOTS CLES EN FRANÇAIS : Néoplasie Prostatique, Grade Gleason, Facteurs de Risque, Prostatectomie

Assessment of Risk Factors for "Down-Grading" in Prostate Cancer

Résumé en anglais :

Introduction :

The diagnosis of prostate cancer is confirmed by prostate biopsies (PB). The creation of the ISUP score in 2014 has improved concordance between PBs and final histology. The proportion of “down-grading” (DG) is estimated within 7% and 24%. Known risk factors for DG are clinical stage T1 found on RT, number of total PBs ≥ 8 , maximum percentage length of positive biopsies and prostate ≥ 75 g.

Material and methods :

All patients undergoing total prostatectomy at an expert center between May 2007 and December 2021 were included. The aim of our study was to assess risk factors for prostate cancer DG by comparing final histology with initial prostate biopsies (systematized and/or targeted).

Results :

The 157 patients in the DG group were compared with the 646 patients with stable ISUP (IS group). The multivariate analysis found that unilateral localization of lesions with the worst ISUP on PB were associated with an increase risk of DG (OR of 8,78 [2,07-37,22], $p = 0,003$). Significant results were also found for intermediate risks (OR of 4,93 [1,15-21,13], $p = 0,031$) and high risks (OR of 18.34 [3.98-84.58], $p < 0.001$) of the d’Amico classification.

Conclusion :

DG is implicated in the overtreatment of certain patients. Our study shows that unilateral location of the most suspicious lesions is associated with an increased risk of DG. However, other known risk factors were not found.

KEYWORDS : Prostatic Neoplasms, Gleason Grading, Risk Factors, Prostatectomy

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, Pédagogie

Pr Caroline DIGUISTO, Relations internationales

Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, Formation Médicale Continue

Pr Hélène BLASCO, Recherche

Pr Pauline SAINT-MARTIN, Vie étudiante

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

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

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P.

LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
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
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
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
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
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
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
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
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor Anatomie
MALLET Donatien Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas Pédiopsychiatrie
GUILLEUX Valérie Immunologie
HOARAU Cyrille Immunologie
KERVARREC Thibault Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie Dermatologie
LEJEUNE Julien Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas Médecine d'urgence
PIVER Éric Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl Bactériologie
TERNANT David Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure..... Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia Neurosciences
BLANC Romuald Orthophonie
EL AKIKI Carole Orthophonie
NICOGLLOU Antonine Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine
Générale	

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm
1253 BOUTIN Hervé	Directeur de Recherche Inserm – UMR
Inserm 1253 BRIARD Benoît	Chargé de Recherche Inserm – UMR
Inserm 1100	
CHALON Sylvie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm
1253	
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 Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm
1253	
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm
1100	
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm
1100	
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm
1253	
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm
1253	
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm
1253	
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm
1259	
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm
1100	
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm
1100	
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm
1253	

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice Praticien
Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc Praticien
Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid Orthophoniste
IMBERT Mélanie Orthophoniste
SIZARET Eva
Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine
Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes 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 aux indigents, et
n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) 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(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et
méprisé(e) de mes confrères et consœurs si
j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury :

A Monsieur le Professeur Gonzague DU BOUEXIC de PINIEUX, merci d'avoir accepté de présider ce jury. Je suis très honorée et je vous adresse toute ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Gaëlle FROMONT-HANKARD, merci de me faire l'honneur de participer à ce jury. Je suis très reconnaissante de vous avoir en tant qu'experte sur ce sujet.

A Monsieur le Professeur Franck BRUYERE, merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Merci pour votre accompagnement depuis le début de mon internat. Apprendre à vos côtés a été une réelle source d'inspiration. Je suis reconnaissante de faire partie de cette belle équipe tourangelle.

A Monsieur le Docteur Benjamin FAIVRE D'ARCIER, merci pour tout. C'est une chance incroyable d'évoluer à tes côtés. Merci d'être une oreille attentive régulièrement et un soutien quotidien depuis le début de cet internat. J'ai hâte de revenir en novembre, surtout pour les solos sur Céline hehe !

A Monsieur le Docteur Pierre BARON, quelle joie de t'avoir dans ce jury ! J'ai toujours dit que quand je serais grande je voudrais être comme toi alors j'espère que j'en prends le chemin. Tu es pour moi un exemple sur tous les plans. Merci pour tout ce que tu m'as appris techniquement et humainement, c'est une chance ! J'espère pouvoir continuer à apprendre à tes côtés et à partager de belles balades avec Scotty !

A tous ceux qui ont participé à ma formation :

Au Docteur Jean-Michel BOUTIN, merci pour les boutineries que tu nous apprends, pour toujours savoir-faire, pour ta bienveillance, pour ta patience. Merci pour les apéros saucissons et cacahuète pour nous remonter le moral quand c'est parfois difficile. J'ai hâte de continuer à apprendre à tes côtés !

A mes chefs de cliniques et assistants de mon premier semestre : Victor, Tristan et Marina
C'était tellement chouette d'être à vos côtés pour débiter cet internat. Vous avez su me soutenir quand c'était difficile et me faire rire (beaucoup, souvent) tout en me transmettant votre savoir. Je suis vraiment reconnaissante d'avoir été initiée dans cette belle famille de l'urologie par vous 3.

Merci à Florence, Ali et Omar pour votre soutien sur ce 5^{ème} semestre qui n'a pas été des plus simples. Merci d'avoir su me remonter le moral et de m'avoir appris tant de choses.

A toute l'équipe du service d'urologie du CHU de Tours, merci pour votre soutien à chaque semestre, votre joie de vivre et vos précieux conseils !

Aux infirmières du bloc opératoire, pour les fou-rires, les chansons, les rires, les gâteaux, les potins, j'ai hâte de vous retrouver pour continuer cette folle aventure !

Aux infirmières de la consultation, Anne et Florence, sans qui l'internat d'urologie n'aurait pas la même saveur. Vous savez toujours trouver les mots alors merci merci merci !

A toute l'équipe d'urologie du CHR d'Orléans, c'était un chouette semestre à vos côtés. Merci au Dr Nicolas BRICHART d'avoir participé à ma formation.

A toute l'équipe de chirurgie pédiatrique du CHU de Tours, quel semestre à vos côtés, riche en émotions et en apprentissage. Merci aux Pr LARDY, Dr LETOUZE, Dr BRAIK et Dr MEIGNAN d'avoir participé à ma formation, évoluer à vos côtés a été un réel plaisir ! Je ne garde que de merveilleux souvenirs de ce semestre.

A toute l'équipe du service de chirurgie digestive du CHU de Tours, aux Dr BOURBAO, Dr ARTUS et Dr JOUPPE, merci de m'avoir appris l'essentiel de la chirurgie digestive en un semestre qui ne fut pas le plus simple avec mon éternel karma de chat noir.

A toute l'équipe de gynécologie du CHU de Tours (dans le service et au bloc opératoire), merci pour ce semestre à vos côtés qui fut un des semestres les plus riches sur tous les plans !
Mention spéciale à Marie, pour ton écoute, pour ta transmission chirurgicale, et puis surtout à nos discussions et nos petites soirées ! PS : cette soirée de fin de stage restera mémorable !!!

A toute l'équipe du PSLV, Dr Christophe CALLIER, Dr Alexandre MAY, Dr Caroline FONTAINE, Dr Tristan GREVEZ et Dr Pierre BARON.

J'ai adoré ce semestre à vos côtés. Merci pour tous vos tips and tricks de l'urologie au bloc opératoire. Merci d'avoir su me montrer que j'étais capable et que je pouvais me faire confiance. Votre bienveillance a été si importante pour moi. Mention spéciale pour les jeudis karaoké avec Caroline !

Merci aux aides op, Angélique, Coralie et Manon, des vraies pépites, ne changez rien !

Merci aux co-internes avec qui j'ai partagé mes semestres durant toutes ces années : Marie-Lou, Iyad, Marie Chaumel, Hugo C, Hugo B, Ana, Marie Charpentier, Cécile, William, Erica, Mélanie, Alexandre, Charles, Arielle, Camille, Antoine V, Abdelkadder, Tung, Aurélie, Pauline, Jean-Emmanuel, Antoine J, Antoine D, Clémence, Domitille.

A mes amis :

A Flavie, à toi qui sais déjà tout mais à qui je pourrais dire encore tellement de choses...

Merci pour les rires, pour les larmes, pour être là chaque jour depuis plus de 10 ans. Notre amitié est un diamant brut. Merci de savoir trouver les mots pour me rassurer, pour me faire rire même quand je t'appelle en larmes. On a partagé tellement de choses depuis toutes ces années. J'ai eu beaucoup de chance de faire cette première P1 à tes côtés qui a créé ce lien si fort. Le meilleur reste à venir ! Je t'aime le F.

A Lola, à cette rencontre un jour de grève de BU, à notre amitié qui dure et ne fait que se renforcer. Ce lien si précieux que je souhaite conserver encore et toujours, merci pour tout ma Lolalita !

A Eva, tout se passe de mots entre nous. J'ai beaucoup de chance de pouvoir te compter parmi les plus proches. Merci pour ces années partagées et tous ces souvenirs communs et à tous les autres à venir !

A Elise, entre nous ce n'était pas gagné et pourtant aujourd'hui on ne se passerait pas l'une de l'autre. Quelle chance d'être ensemble à Tours, merci pour tout !! Et aussi merci pour la relecture de cette thèse.

Que nos aventures au bout du monde continuent ! Je vous aime très fort les copines !

A Marie-Lou, ma plus belle rencontre de cet internat. Tu es pour moi une source d'inspiration quotidienne. Tu as su me faire progresser quotidiennement dans cette spécialité, en me poussant toujours plus haut. Apprendre à tes côtés est magique. Mais le mieux c'est tout le reste, nos confidences, nos pétages de plomb, nos soutiens permanents. Avoir un binôme au travail, c'est une chance. Mais que ce binôme se transforme en binôme de vie, ça c'est exceptionnel. Je me sens tellement chanceuse de t'avoir à mes côtés. Même si, c'est une évidence entre nous aujourd'hui ! Love you TheTouch !

A la Team Roquette : cette bande de copains de folie

Flavie, Clément, PA, Claire L, Hugo, Maxence, Matthieu, Alix, Astrid, Eugénie, Claire T, François, Céline, Edouard, Paul, Fabiana et Nolwenn

Sans vous, la vie n'a aucune saveur. J'ai tellement de chance d'avoir un jour croisé votre route.

« En ce jour, nous, membres de la Team Roquette célébrons notre amitié. Rappelons à chacun d'entre nous que, quoi qu'il arrive nous serons toujours là les uns pour les autres. Et que notre amitié continuera à grandir, fidèle et forte. »

Aux L5, Alicia, Clara, Noémie et Flavie

Les soleils de ma vie. La vie est douce à vos côtés. C'est simple mais tellement évident. Que les années à vos côtés durent encore et encore. Mention spéciale pour ce semestre parisien avec toi ma Clacla et pour la petite Alma qui a rejoint récemment notre petite team de zoulettes !

A Manue, pour ces années partagées ensemble. Merci d'avoir été là, depuis le quasi-début de ces années médecine ! J'espère que nous trouverons et maintiendrons cet équilibre pour réussir à maintenir notre amitié dans le temps.

A Iyad, mon tic ou mon tac de l'urologie (on n'a jamais vraiment défini qui était qui haha)

Qui aurait cru durant ce premier semestre que nous en serions là aujourd'hui ? Avec toi ce semestre à Orléans a eu une autre saveur. C'est à partir de ce moment que tout a changé et que nous sommes réellement devenus amis ! A toutes nos aventures vécues depuis ! J'ai hâte qu'on puisse se retrouver à partir de novembre pour un nouveau semestre ensemble !

A Iyad et William, promo 2020, best promo ever évidemment. Merci pour ces 4 années à vos côtés, même si pour toi William nous n'avons jamais partagé de semestre ensemble et pourtant nous avons pu lier un lien solide !

Et surtout merci à vous deux pour cette base de données sur laquelle on s'est arraché quelques cheveux ! Sans vous ce travail n'aurait pas pu être possible alors merci pour tout !

A Marie, grand-mère feuillage comme tu te présentes haha

Quelle chance d'avoir partagé ce premier semestre avec toi ! Merci pour tout ce que tu m'as transmis. J'ai hâte d'évoluer à nouveau à tes côtés dans quelques semaines et pouvoir remettre en place nos rituels muffin-papotage !

A Leila et Floriane : le gang de la gynéco, qu'aurait-été ce semestre sans vous ? Je me le demande bien... Des pépites comme vous il n'y en a pas d'autres ! J'ai adoré ces 6 mois à vos côtés ! J'ai moins adoré la découverte des urgences gynéco..... Mais on retiendra que le positif ! Je finirai par « Can I get some burger » je vous laisse vous remémorer la suite...

A Solène et Fabrice, rencontre des premiers jours tourangeaux. La vie est douce à vos côtés. J'espère vous retrouver tout pareil en novembre ! Merci pour votre soutien depuis les premiers jours de cet internat. Merci pour avoir accepté mes endormissements fréquents et mon moral pas toujours au top. A très vite pour une raclette !!

A ceux qui sont là depuis plus de 15 ans : Clémentine, Aël, Marine, Marie, Maryon et Medleen. Je vous aime, j'ai de la chance de pouvoir compter sur vous peu importe l'évènement et la distance ! Quel chemin parcouru, je propose qu'on poursuive encore au moins 40 ans comme ça, ça vous va ?

A ma famille :

A mes parents, je suis tellement reconnaissante. Merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi. Votre amour, votre soutien et vos conseils ont été des piliers dans ma vie. Vous avez toujours été là pour m'écouter dans les bons comme dans les moins bons moments, et je me rends compte chaque jour à quel point je suis chanceuse de vous avoir.

Merci pour vos sacrifices, pour votre patience, pour tout ce que vous avez fait pour que je puisse être la personne que je suis et surtout pour m'avoir permis d'être arrivé au bout de ce long parcours. Je vous en suis profondément reconnaissante et je ne vous le dirai jamais assez : je vous aime très fort.

A mes frères et sœurs, Cécile, Laure, Sébastien et Maxime.

Merci de m'avoir aidé à grandir dans cette famille. Chacun d'entre vous a su m'apporter énormément tout au long de ma vie. Je garde en mémoire chaque souvenir partagé. C'est une chance d'avoir grandi dans cette famille. Je vous aime.

A notre étoile, ma sœur Audrey, même si tu n'es plus avec nous aujourd'hui, tu es toujours présente dans mon cœur et dans mes pensées. Sans toi je n'aurais probablement pas eu la force nécessaire pour me battre jusqu'au bout. Notre histoire m'a permis d'être aujourd'hui je crois un médecin tellement plus humain. Tu me manques chaque jour. J'aurais aimé que tu sois là aujourd'hui pour fêter ce grand évènement. Je t'aime pour toujours.

A Hugo, à toi qui rends la vie si légère et facile, qui m'aide à relativiser, à prendre du recul même si tu peux parfois me rendre folle. Merci pour les rires, les moments complices et pour tout ce que nous avons traversé ensemble malgré la distance.

Merci de m'avoir soutenu et d'être ce pilier dans ma vie depuis 5 ans.

J'ai hâte de débiter ce nouveau chapitre de nos vies et de créer notre vie à 2, ENFIN !

Je t'aime jusqu'aux étoiles.

ABBREVIATIONS

CP : cancer de prostate

BP : biopsies prostatiques

BPS : biopsies prostatiques systématisées

BC : biopsies ciblées

PT : prostatectomie totale

DG : down-grading

TR : toucher rectal

TABLE DES MATIERES :

1. INTRODUCTION.....	20
2. MATERIEL ET METHODES.....	21
2.1 – <i>Recueil de données</i>	21
2.2 – <i>Critères d'exclusion</i>	21
2.3 – <i>Analyse statistique</i>	21
3. RESULTATS.....	23
3.1 – <i>Caractéristiques de la population</i>	23
3.2 – <i>Évaluation des critères de DG – analyse univariée</i>	25
3.3 – <i>Évaluation des critères de DG – analyse multivariée</i>	25
3.4 – <i>Évaluation du nombre de patients par groupe du score ISUP dans le groupe DG</i>	26
4. DISCUSSION.....	27
5. CONCLUSION.....	30
6. BIBLIOGRAPHIE.....	31

1. INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme (28% des cancers masculins) (1)

Il représente la 3^{ème} cause de décès par cancer en France et en Europe. (1,2)

Le diagnostic repose sur un triptyque (PSA total, toucher rectal, IRM prostatique) conduisant à la réalisation de biopsies prostatiques systématisées (BPS) et ciblées (BC) selon les lésions cibles sur l'IRM. Les résultats orientent la prise en charge thérapeutique. (3)

Récemment, des modifications importantes concernant l'histologie des biopsies prostatiques ont été réalisées. Tout d'abord en 2005, il y a eu un changement de classification pour la forme cribriforme qui est alors reclassée en grade 4 et non plus en grade 3. Puis en 2014, le score d'ISUP a été créé, allant de 1 à 5 (remplaçant le score de Gleason). (4,5) Ce score permet un meilleur pronostic du risque et une meilleure concordance entre les biopsies et l'histologie finale. (6,7) Le score ISUP est compris dans la classification de d'Amico permettant de classer les cancers de risque faible à risque élevé définissant la prise en charge thérapeutique.

Améliorer la concordance entre les biopsies prostatiques (BP) et l'histologie finale de la prostatectomie totale (PT) est très important. En effet, cette concordance reflète la fiabilité de l'évaluation du risque et la pertinence de la prise en charge initiale. Cela permet d'éviter de sur ou sous-traiter certains patients. La réalisation première d'une IRM suivie de BC sur les lésions suspectes visualisées ont permis d'augmenter le taux de concordance entre les analyses anatomopathologiques. (8)

Le « down-grading » (DG) correspond à un ISUP des BP supérieur à celui de l'histologie finale. Il est estimé entre 7 et 24% selon les études. (9–11) Il a un réel impact sur la prise en charge du patient puisqu'il entraîne un sur-traitement des patients.

Les facteurs de risque principaux de DG connus sont le stade clinique T1, le poids prostatique > 75g sur l'histologie finale, le pourcentage de longueur totale de BP positives et le nombre de BP totales ≥ 8 . (12,13)

Certains patients avec DG pourraient bénéficier d'un autre traitement (surveillance active). Ce traitement permet d'éviter les effets secondaires de la PT et d'améliorer la qualité de vie des patients.

L'objectif était d'évaluer les facteurs de risque associés de DG dans le cancer de la prostate chez les patients opérés d'une PT dans un centre expert.

2. MATERIEL ET METHODES

Nous avons mené une étude observationnelle, analytique et rétrospective réalisée entre mai 2007 et décembre 2021 dans un centre expert.

Nous avons inclus tous les patients opérés d'une PT par voie coelioscopique robot-assistée. Cependant, les BP ont été réalisées dans plusieurs centres (centre expert et plusieurs centres non experts).

L'objectif de notre étude était l'évaluation des facteurs de risque de DG du cancer de la prostate sur l'histologie finale de la prostatectomie comparée aux BP (systématisées et/ou ciblées).

Les 157 patients du groupe DG ont donc été comparés aux 646 patients avec un ISUP stable.

2.1 - Recueil de données :

Pour notre étude, nous avons recueilli plusieurs données dans une base de données.

Tout d'abord, nous avons répertorié les données pré-opératoires (âge, IMC, antécédent familial de cancer de prostate, stade clinique T du toucher rectal (TR) et le dosage du PSA). Ensuite, les données radiologiques d'IRM prostatique ont été recherchées (lieu de réalisation, présence de lésions cibles, taille lésion cible, score de PIRADS, extension extra-prostatique). Pour finir, nous avons inclus les données histologiques des BP (lieu de réalisation, grade ISUP des BC et BPS, nombre de biopsies positives, pourcentage de biopsies positives, longueur maximale de biopsies positives, pourcentage de longueur maximale de biopsies positives, présence d'extension extra-prostatique, pourcentage grade 4, classification de d'Amico) et de la PT (grade ISUP, nombre de lésions, poids de la prostate, extension extra-prostatique, pourcentage grade 4).

2.2 - Critères d'exclusion :

- Diagnostic de cancer de prostate sur RTUP (sans réalisation de biopsies)
- Chirurgie après un premier traitement (curiethérapie ou hormonothérapie)
- Autre histologie qu'adénocarcinome de prostate

2.3 - Analyse statistique :

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 28.0 pour Windows.

Une analyse descriptive des patients inclus a été effectuée.

Les facteurs associés au DG ont été recherchés via une analyse univariée, avec un seuil de significativité fixé à 5%. Nous avons comparé les patients présentant un DG (groupe DG) aux

patients sans DG avec un score de l'ISUP stable (groupe IS) entre les BP et l'analyse histologique finale.

Une régression logistique a été utilisée pour la réalisation de l'analyse multivariée. Toutes les variables associées au DG à un degré de significativité < 0.2 ont été introduites dans le modèle. Les résultats sont présentés en odds ratio (OR) ajustés avec leur intervalle de confiance à 95% et le degré de significativité correspondant. Les interactions entre ces variables ont également été testées.

Nous avons aussi inclus dans l'analyse multivariée : la densité du PSA, le pourcentage de grade 4 sur les BPS et la localisation de l'extension extra-prostatique sur l'IRM. Mais ces données n'ont pas pu être analysées dû à une proportion de données manquantes trop importante ($> 20\%$).

3. RESULTATS

Sur les 1253 patients opérés, nous avons exclu 16 patients.

Parmi les 1237 patients étudiés, 157 ont présenté un DG entre les BP et l'analyse histologique finale de la pièce de PT.

Il y avait 434 patients upgradés (score ISUP des BP inférieur à celui de l'histologie finale).

(figure 1)

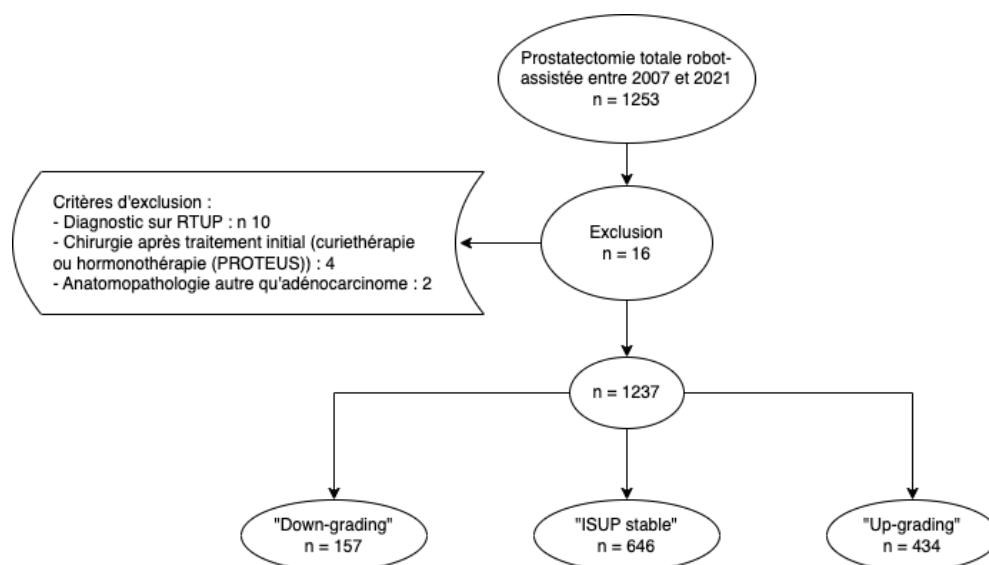


Figure 1 – diagramme en flux

3.1 - Caractéristiques de la population :

Les résultats sont comparables entre les deux groupes pour l'ensemble des variables sauf pour l'ISUP des BPS, la localisation unilatérale des lésions avec l'ISUP le plus sévère sur les BPS, la classification de d'Amico et l'ISUP sur l'histologie finale, pour lesquelles les différences sont significatives. ($p < 0,001$).

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le **tableau 1**.

Tableaux 1 et 2 – caractéristiques de la population d'étude et analyse univariée, n = 803

	Total n = 803	DOWNGRADING n = 157	ISUP STABLE n = 646	p		Total n = 803	DOWNGRADING n = 157	ISUP STABLE n = 646	p
Age, médiane (IQR)	65,5 (60,3-69,8)	65,8 (60,5-70,4)	65,4 (60,1-69,7)	0,42	Longueur totale de biopsies positives en mm, médiane (IQR)	15,0 (7,0-30,0)	18 (9,0-32,0)	14 (7,0-30,0)	0,45
Antécédents familiaux (CaP), N (%)	80 (11)	14 (9,5)	66 (11,0)	0,6	% longueur totale des biopsies positives, médiane (IQR) BC, N (%)	12,0 (5,0-28,0)	14,5 (7,0-26,0)	11,0 (5,0-29,0)	0,79
IMC, médiane (IQR)	26,2 (24,0-29,0)	26,5 (24-29)	26,1 (24,0-28,8)	0,53	ISUP - BC, N (%)	49 (6,1)	11 (10,3)	38 (5,9)	0,27
PSA diagnostique, médiane (IQR)	7,6 (6,0-10,0)	7,6 (6,0-10,0)	7,6 (6,0-9,7)	0,38	0	5 (0,6)	1 (0,6)	4 (0,6)	
PSA diagnostique, N (%)				0,47	1-2	27 (3,4)	4 (2,5)	23 (3,6)	
< 10ng/ml	594 (74,0)	120 (76,0)	474 (74,0)		3-4-5	17 (2,1)	6 (3,8)	11 (1,7)	
≥ 10ng/ml	209 (26,0)	37 (24,0)	172 (26,0)		Données manquantes	754 (93,9)	146 (93,1)	608 (94,1)	
Stade clinique T au TR, N (%)				0,71	ISUP - BPS, N (%)				< 0,001
1	373 (47,0)	79 (50,3)	294 (45,5)		0	4 (0,5)	0	4 (0,6)	
2	233 (29,0)	43 (27,4)	190 (29,4)		1-2	509 (63,4)	40 (25,5)	469 (72,6)	
3	26 (3,0)	5 (3,2)	21 (3,2)		3	166 (20,7)	51 (32,5)	115 (17,8)	
Données manquantes	171 (21,0)	30 (19,1)	141 (21,9)		4-5	112 (13,9)	63 (40,1)	49 (7,6)	
Réalisation de l'IRM, N (%)				0,89	Données manquantes	12 (1,5)	3 (1,9)	9 (1,4)	
Centre expert	406 (50,5)	82 (52,2)	324 (50,1)		% grade 4 BP, N (%)				0,1
Extérieur	325 (40,5)	61 (38,8)	264 (40,8)		< 10%	33 (4,1)	0	33 (5,1)	
Données manquantes	72 (9,0)	14 (9,0)	58 (9,1)		≥ 10%	77 (9,6)	8 (5,1)	69 (10,7)	
Volume prostate en g, médiane (IQR)	41,0 (30,2-57,8)	44,0 (30,0-60,0)	40,0 (31,0-57,0)	0,29	Données manquantes	693 (86,3)	149 (94,9)	544 (84,2)	
Densité de PSA, médiane (IQR)	0,18 (0,13-0,27)	0,17 (0,12-0,25)	0,18 (0,13-0,27)	0,11	Localisation des lésions BP, N (%)				0,35
Score PIRADS, N (%)				0,75	Unilatérale	400 (49,8)	83 (52,9)	317 (49,1)	
1	0	0	0		Bilatérale	387 (48,2)	70 (44,6)	317 (49,1)	
2	2 (0,2)	0	2 (0,3)		Données manquantes	16 (2,0)	4 (2,5)	12 (1,8)	
3	23 (2,8)	3 (1,9)	20 (3,1)		Localisation unilatérale des lésions avec l'ISUP le plus sévère BP, N (%)				< 0,001
4	128 (16,0)	29 (18,5)	99 (15,3)		Oui	660 (82,2)	142 (90,4)	518 (80,2)	
5	121 (15,1)	24 (15,3)	97 (15,0)		Non	101 (12,6)	7 (4,5)	94 (14,5)	
Données manquantes	529 (65,9)	101 (64,3)	428 (66,3)		Données manquantes	42 (5,2)	8 (5,1)	34 (5,3)	
Nb lésions cibles IRM, médiane (IQR)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (0-2,0)	1,0 (0-2,0)	0,68	EEP - BP, N (%)				0,51
Taille max des lésions cibles en mm, médiane (IQR)	13,0 (7,1-19,0)	13,0 (7,0-20,0)	13,0 (8-19)	0,74	Extra-capsulaire	19 (2,4)	3 (2,0)	16 (2,5)	
Localisation lésions IRM, N (%)				0,88	Atteinte des vésicules séminales	2 (0,2)	1 (0,6)	1 (0,1)	
Unilatérale	434 (54,0)	86 (54,8)	348 (53,9)		Données manquantes	782 (97,4)	153 (97,4)	629 (97,4)	
Bilatérale	167 (20,8)	34 (21,7)	133 (20,6)		Classification de d'Amico, N (%)				< 0,001
Données manquantes	202 (25,2)	37 (23,5)	165 (25,5)		Faible	130 (16,2)	5 (3,2)	125 (19,3)	
EEP à l'IRM, N (%)				0,14	Intermédiaire	461 (57,4)	79 (50,3)	382 (59,1)	
Extra-capsulaire	81 (10,1)	15 (9,5)	66 (10,2)		Elevé	208 (25,9)	73 (46,5)	135 (20,9)	
Atteinte des vésicules séminales	29 (3,6)	10 (6,4)	19 (3,0)		Données manquantes	4 (0,5)	0	4 (0,6)	
Données manquantes	693 (86,3)	132 (84,1)	561 (86,8)		Nombre lésions HF, médiane (min-max)	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	0,78
Réalisation BP				0,88	Poids prostate en g, médiane (min-max)	50,0 (40,0-65,0)	50,0 (40,0-68,5)	50,0 (40,0-64,0)	0,17
Centre expert	541 (67,0)	105 (67,0)	436 (67,0)		ISUP - HF, N (%)				< 0,001
Extérieur	262 (33,0)	52 (33,0)	210 (33,0)		0	5 (0,6)	5 (3,2)	0	
Nb biopsies totales, médiane (IQR)	12,5 (11,9-16,7)	12,2 (10,9-18,2)	12,5 (12,0-16,7)	0,9	1-2	588 (73,0)	111 (71,0)	477 (74,0)	
Nb biopsies totales, N%				0,46	3	157 (20,0)	39 (25,0)	118 (18,0)	
< 8	28 (3,5)	4 (2,6)	24 (3,7)		4-5	53 (6,6)	2 (1,3)	51 (7,9)	
≥ 8	617 (76,8)	123 (78,3)	494 (76,5)		% grade 4 HF, N (%)				0,69
Données manquantes	158 (19,7)	30 (19,1)	128 (19,8)		< 10 %	47 (5,8)	10 (6,4)	37 (5,7)	
Nb biopsies positives, médiane (IQR)	4,0 (2,0-6,0)	4 (2,0-6,0)	4 (2,0-6,0)	0,22	Entre 10 et 50%	199 (24,8)	34 (21,6)	165 (25,5)	
% nb biopsies positives, médiane (IQR)	28,0 (15,0-50,0)	28 (16,0-50,0)	28 (15,0-50,0)	0,29	> 50%	97 (12,0)	15 (9,6)	82 (12,7)	
					Données manquantes	460 (57,4)	98 (62,4)	362 (56,1)	
					EEP - HF, N (%)				0,58
					Extra-capsulaire	166 (20,7)	34 (21,6)	132 (20,4)	
					Atteinte des vésicules séminales	79 (9,8)	12 (7,7)	67 (10,4)	
					Données manquantes	558 (69,5)	111 (70,7)	447 (69,2)	

Légende : n/N/Nb : nombre, IQR : écart inter-quartile, % : pourcentage, CaP : cancer de prostate, IMC : Indice de masse corporelle, TR : toucher rectal, g : gramme, BC : biopsies ciblées, BP(S) : biopsies prostatiques (systématisées), HF : histologie finale, EEP : extension extra-prostatique

3.2 - Évaluation des critères de DG – analyse univariée :

Notre analyse a mis en évidence des différences significatives entre les 2 groupes.

Le groupe DG présentait une proportion plus importante d'ISUP 3 et d'ISUP 4-5 sur les BPS par rapport au groupe IS. On retrouvait respectivement 33,0% vs 18,0% et 41,0% vs 7,7% ($p < 0,001$).

Nous avons une majorité de localisations unilatérales des lésions avec l'ISUP le plus sévère sur les BP avec 95,0% dans le groupe DG contre 85,0% dans le groupe IS ($p < 0,001$).

Sur la classification de d'Amico, il y avait une proportion plus importante de risque élevé avec 46,0% dans le groupe DG contre 21,0% dans le groupe IS ($p < 0,001$).

Sur l'analyse histologique finale, nous avons retrouvé une quantité plus importante d'ISUP 3 dans le groupe DG avec 25,0% contre 18,0% dans le groupe IS ($p < 0,001$). En revanche, nous avons une proportion d'ISUP 4-5 plus faible dans le groupe DG avec 1,3% contre 7,9% dans le groupe IS ($p < 0,005$).

Pour les variables concernant le PSA au diagnostic, le stade T clinique au TR et le nombre total de BPS réalisé, nous n'avons pas retrouvé de différence significative.

Les résultats sont présentés dans le **tableau 2**.

3.3 - Évaluation des critères de DG – analyse multivariée :

Sur l'analyse multivariée, les localisations unilatérales des lésions avec l'ISUP le plus sévère sur les BP étaient associées à un sur-risque de DG (OR de 8,78 [2,07-37,22], $p = 0,003$).

Les risques intermédiaires et élevés de la classification de d'Amico étaient également associés à une augmentation du risque de DG (OR respectivement de 4,93 [1,15-21,13], $p = 0,031$ et 18,34 [3,98-84,58], $p < 0,001$).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les groupes sur les autres variables testées (ISUP BPS, ISUP HF, poids de la prostate).

Les résultats sont présentés dans le **tableau 3**.

Tableau 3 – Analyse multivariée

	<i>OR ajusté [IC à 95%]</i>	<i>p</i>
ISUP - BPS		
ISUP 1-2 (référence)		
ISUP 3-4-5	-	0,996
Localisation unilatérale des lésions avec l'ISUP le plus sévère - BP		
NON (référence)		
OUI	8,78 [2,07-37,22]	0,003
Classification de d'Amico		
Faible (référence)		
Intermédiaire	4,93 [1,15-21,13]	0,031
Elevé	18,34 [3,98-84,58]	< 0,001
Poids prostate - HF	1,00 [0,99-1,01]	0,73
ISUP - HF		
ISUP 1-2 (référence)		
ISUP 3-4-5	-	0,996

Légende : OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance, BPS : biopsies prostatiques systématisées, HF : histologie finale

3.4 - Évaluation du nombre de patients par groupe du score ISUP dans le groupe DG :

Tableau 4 – Nombre de patients selon le score ISUP

ISUP HF ISUP BPS + BC	0	1	2	3	4	5	Total
1	3	0	0	0	0	0	3
2	1	37	0	0	0	0	38
3	0	2	49	0	0	0	51
4	1	2	16	34	0	0	53
5	0	0	5	5	2	0	12
Total	5	41	70	39	4	0	157

Légende : BPS : biopsies de prostate systématisées, BC : biopsies ciblées, HF : histologie finale

On retrouvait une proportion importante de patients présentant un DG avec un ISUP 1 ou 2 sur l'histologie finale. Les 41 patients avec un score ISUP à 1 sur l'histologie finale auraient pu éviter le traitement par PT et bénéficier d'une surveillance active (*tableau 4*). Sur l'histologie finale, 5 patients ne présentaient finalement pas de cancer.

4. DISCUSSION

Notre étude met en évidence que le risque intermédiaire ou élevé sur la classification de d'Amico et la présence de lésions unilatérales avec l'ISUP le plus sévère sur les BP sont associés à une augmentation significative du risque de DG. Ce facteur de risque n'a encore jamais été décrit.

En revanche, d'autres facteurs de risque de DG ont été décrits comme le stade clinique T1 retrouvé au TR, le nombre de BP totales ≥ 8 , le pourcentage maximal de longueur de biopsies positives ou encore le poids de la prostate $\geq 75g$. (12,13)

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,71$) pour le stade clinique T.

Dans leur étude sur 190 patients avec DG, Epstein et al., retrouvaient presque 15% de stade T1 ($p = 0,02$) par rapport aux patients sans DG. (12) Nous ne retrouvons pas cela dans notre étude malgré une proportion de T1 à 62% dans le groupe DG et 58% dans le groupe IS. On peut expliquer cette différence par une évaluation de tous les patients par les urologues de leur centre avant la chirurgie. Ce n'était pas notre cas puisqu'un tiers de nos patients ont été pris en charge dans un autre centre initialement. Dans leur étude, on peut également noter que toutes les biopsies ont été relues par les histologistes du centre expert avant la chirurgie afin de confirmer ou corriger les résultats donnés.

Freedman et al. ont évalué les facteurs prédictifs de DG sur 1113 patients dont 11% de DG et retrouvent comme principal facteur de risque un nombre de BP totales ≥ 8 (OR de 3,16 [1,63-6,14], $p = 0,001$). (13)

Dans notre étude, nous avons une proportion comparable de nombre de BP totales ≥ 8 entre les 2 groupes (97% dans le groupe DG vs 95% dans le groupe IS, $p = 0,46$). Il n'y a donc pas de différence significative sur ces résultats.

Le volume de la prostate est comparable entre nos 2 groupes avec un poids médian à 50g, $p = 0,17$. Cependant, nous n'avons pas de différence significative sur l'analyse multivariée (OR de 1,00 [0,99-1,01], $p = 0,73$).

Le dosage de PSA total faible au diagnostic est décrit comme un facteur protecteur dans l'étude d'Epstein et al. (OR de 0,930 [0,870–0,993], $p = 0,031$). (12) Dans notre étude, nous ne retrouvons pas ce résultat, probablement dû au manque de puissance.

Les BC associées aux BPS permettent une meilleure concordance du score de l'ISUP entre les biopsies et l'histologie finale. Surtout, elles permettent la diminution du DG.

En effet, dans leur étude, Payrard-Starck et al. montraient une réduction de la proportion de DG avec la combinaison BPS et BC (35,6%) comparé aux BPS seules (50%), $p = 0,0001$ et comparé aux BC seules (42,3%), $p = 0,016$. (8)

Dans notre étude, peu de BC ont été réalisées, seulement 10% dans le groupe DG et 7% dans le groupe IS. L'apparition tardive, en 2016, dans les recommandations par rapport à notre période d'étude peut expliquer ces résultats. (14)

Une autre étude, celle de Whitson et al., comptant 68 patients avec DG, retrouve des résultats sur l'analyse multivariée correspondant aux nôtres avec une absence de significativité sur les facteurs comme le stade clinique T (OR 0,93 [0,73-1,20], $p = 0,59$), le PSA total au diagnostic (OR 0,95 [0,89-1,01], $p = 0,12$) ou encore le poids prostatique (OR 1 [0,97-1,03], $p = 0,9$). (15)

On retrouve plusieurs limites à notre étude.

Premièrement, elle est rétrospective avec des biais d'information et de mémorisation.

En effet, nous avons eu un taux important de données manquantes (26,6%) ce qui peut expliquer le manque de significativité dans nos résultats.

Deuxièmement, nous avons une longue période d'étude (2007 à 2021) comprenant une évolution majeure des pratiques au cours de cette période, principalement sur le plan histologique. Les améliorations apportées sont plus précises pour l'analyse histologique.

Tout d'abord les changements en 2005 ont permis de reclasser le cribriforme en grade 4 et au lieu de 3. C'est un tournant majeur dans l'analyse histologique des cancers de prostate. Aussi, l'amélioration apportée en 2014 au score ISUP a permis de reclasser les Gleason 7 en 2 groupes dont le groupe ISUP 2. Certains patients de ce groupe peuvent désormais bénéficier de la surveillance active puisque nous savons qu'ils n'ont pas le même pronostic. En effet, les patients du groupe ISUP 2 ont un pronostic proche de celui des ISUP 1 (risque faible). (16)

Dans notre étude, dans les patients du groupe DG avec ISUP 2, aucun ne présentait les critères nécessaires pour ce traitement.

Troisièmement, il existe une importante hétérogénéité dans notre étude dans la réalisation des biopsies (≥ 86 urologues) et dans l'analyse histologique des BP (≥ 15 centres). Ces facteurs pourraient être en cause dans l'absence de résultats significatifs de nos données. En effet, il aurait pu être intéressant d'apporter une relecture des biopsies faites dans les centres extérieurs afin de vérifier les résultats. Les centres non experts ayant une quantité moins importante de BP réalisées, il pourrait y avoir des erreurs de lecture anatomopathologique avec des erreurs de grading par exemple sur la classification du cribriforme en grade 4 ou non. Nous n'avons cependant pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes concernant les lieux de réalisation des BP.

Le problème du DG est le sur-traitement des patients limitant leur accès à la surveillance active qui ne comporte pas les effets secondaires de la chirurgie. Dans notre étude, 46 patients auraient pu bénéficier de la surveillance active.

Mais, elle n'est pas non plus sans impact. Une méta-analyse menée par Sophie Biddle montre un impact psychologique majeur de la surveillance active avec une dégradation la qualité de vie des patients. (17)

L'étude de McIntosh and al., sur 103 patients, montrait que 51% ont arrêté la surveillance active. Dans les raisons les plus représentées, on retrouve le désir d'agir pour traiter le cancer (72%), la peur de la progression du cancer (36%), la pression de l'entourage (36%), l'incertitude de l'avenir (32,5%), l'anxiété (24%) et la lassitude d'attendre (21%). (18)

5. CONCLUSION

Le DG est un élément important à prendre en compte dans le traitement de nos patients.

En effet, il peut induire un sur-traitement.

Certains patients présentant ce DG auraient pu bénéficier d'un autre traitement moins invasif comme la surveillance active (si critères nécessaires présents).

Notre étude retrouve que la localisation unilatérale des lésions les plus suspectes sur les BP est associée à une majoration du risque de DG, facteur de risque non connu jusqu'à présent. Il pourrait être intéressant d'étudier la surveillance active des patients présentant des lésions unilatérales ISUP 2.

Une étude avec une plus grande puissance serait nécessaire pour confirmer ce résultat et approfondir la recherche des facteurs prédictifs de DG. La création d'un nomogramme pour prédire le risque de DG avant la décision thérapeutique permettrait d'adapter la prise en charge et d'éviter le sur-traitement.

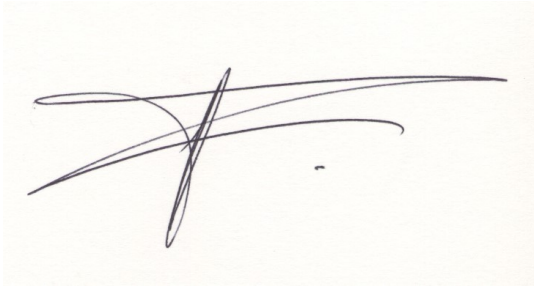
6. BIBLIOGRAPHIE

1. Urofrance | Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : cancer de la prostate - diagnostic et prise en charge de la maladie localisée - Urofrance [Internet]. [cité 20 juin 2024].
2. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_
3. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC, Leidich R, et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology*. 1 août 1995;46(2):205-12.
4. Egevad L, Mazzucchelli R, Montironi R. Implications of the International Society of Urological Pathology modified Gleason grading system. *Arch Pathol Lab Med*. avr 2012;136(4):426-34.
5. Samaratunga H, Delahunt B, Yaxley J, Srigley JR, Egevad L. From Gleason to International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer. *Scandinavian Journal of Urology* [Internet]. 2 sept 2016 [cité 20 juin 2024]; Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21681805.2016.1201858>
6. Zelic R, Giunchi F, Fridfeldt J, Carlsson J, Davidsson S, Lianas L, et al. Prognostic Utility of the Gleason Grading System Revisions and Histopathological Factors Beyond Gleason Grade. *Clin Epidemiol*. 2022;14:59-70.
7. Akan S, Ediz C, Temel MC, Ates F, Yilmaz O. Correlation of the Grade Group of Prostate Cancer according to the International Society of Urological Pathology (Isup) 2014 Classification between Prostate Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens. *Cancer Invest*. 2021;39(6-7):521-8.
8. Payrard-Starck C, Fourcade A, An Nguyen T, Tissot V, Doucet L, Marolleau J, et al. Direct comparison between Grade Group assessed on systematic and MRI/ultrasound fusion targeted biopsies correlated to the radical prostatectomy specimens in patients with prostate cancer. *Prog Urol*. avr 2023;33(5):265-71.
9. Ruijter E, Van Leenders G, Miller G, Debruyne F, Van De Kaa C. Errors in histological grading by prostatic needle biopsy specimens: frequency and predisposing factors. *J Pathol*. oct 2000;192(2):229-33.
10. Moussa AS, Li J, Soriano M, Klein EA, Dong F, Jones JS. Prostate biopsy clinical and pathological variables that predict significant grading changes in patients with intermediate and high grade prostate cancer. *BJU Int*. janv 2009;103(1):43-8.
11. Imamoto T, Suzuki H, Utsumi T, Takano M, Suyama T, Kawamura K, et al. External Validation of a Nomogram Predicting the Probability of Prostate Cancer Gleason Sum Upgrading Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology Among Japanese Patients. *Urology*. août 2010;76(2):404-10.

12. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and Downgrading of Prostate Cancer from Biopsy to Radical Prostatectomy: Incidence and Predictive Factors Using the Modified Gleason Grading System and Factoring in Tertiary Grades. *European Urology*. 1 mai 2012;61(5):1019-24.
13. Freedland SJ, Kane CJ, Amling CL, Aronson WJ, Terris MK, Presti JC. Upgrading and Downgrading of Prostate Needle Biopsy Specimens: Risk Factors and Clinical Implications. *Urology*. 1 mars 2007;69(3):495-9.
14. Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. nov 2016;27:S95-143.
15. Whitson JM, Porten SP, Cowan JE, Simko JP, Cooperberg MR, Carroll PR. Factors associated with downgrading in patients with high grade prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. mai 2013;31(4):442-7.
16. Keane FK, Chen M, Zhang D, Loffredo MJ, Kantoff PW, Renshaw AA, et al. The likelihood of death from prostate cancer in men with favorable or unfavorable intermediate-risk disease. *Cancer*. 15 juin 2014;120(12):1787-93.
17. Biddle S. The psychological impact of active surveillance in men with prostate cancer: implications for nursing care. *Br J Nurs*. 27 mai 2021;30(10):S30-7.
18. McIntosh M, Opozda MJ, O'Callaghan M, Vincent AD, Galvão DA, Short CE. Why do men with prostate cancer discontinue active surveillance for definitive treatment? A mixed methods investigation. [cité 28 août 2024]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pon.5947>

Vu, le Directeur de Thèse

Pr Fr Bruyère

A handwritten signature in dark ink on a light-colored background. The signature consists of several overlapping, fluid strokes, including a prominent horizontal line and a vertical stroke that intersects it.

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

Résumé :

Introduction :

Le diagnostic du cancer de prostate est confirmé par les biopsies prostatiques (BP). La création du score ISUP en 2014 a permis d'améliorer la concordance entre les BP et l'histologie finale. La proportion de « down-grading » (DG) est estimée entre 7 et 24%. Les facteurs de risque de DG connus sont le stade clinique T1 retrouvé au TR, le nombre de BP totales ≥ 8 , le pourcentage maximal de longueur de biopsies positives et le poids prostatique ≥ 75 g.

Matériel et méthodes :

Tous les patients opérés d'une prostatectomie totale dans un centre expert entre mai 2007 et décembre 2021 ont été inclus. L'objectif de notre étude était l'évaluation des facteurs de risque de DG du cancer de la prostate en comparant l'histologie finale aux biopsies prostatiques initiales (systématisées et/ou ciblées).

Résultats :

Les 157 patients du groupe DG ont été comparés aux 646 patients du groupe ISUP stable. Sur l'analyse multivariée, on retrouvait un OR de 8,78 [2,07-37,22], $p = 0,003$ pour les localisations unilatérales des lésions suspectes sur les BP. On retrouvait également des différences significatives pour les risques intermédiaires (OR de 4,93 [1,15-21,13], $p = 0,031$) et les risques élevés (OR de 18,34 [3,98-84,58], $p < 0,001$) de la classification de d'Amico.

Conclusion :

Le DG est impliqué dans le sur-traitement de certains patients. Notre étude montre que la localisation unilatérale des lésions les plus suspectes est associée à une augmentation du risque de DG. Mais les autres facteurs de risque connus n'ont pas été retrouvés.

RICOLLEAU Camille

36 pages – 4 tableaux – 1 figure

Résumé :

Introduction :

Le diagnostic du cancer de prostate est confirmé par les biopsies prostatiques (BP). La création du score ISUP en 2014 a permis d'améliorer la concordance entre les BP et l'histologie finale. La proportion de « down-grading » (DG) est estimée entre 7 et 24%. Les facteurs de risque de DG connus sont le stade clinique T1 retrouvé au TR, le nombre de BP totales ≥ 8 , le pourcentage maximal de longueur de biopsies positives et le poids prostatique ≥ 75 g.

Matériel et méthodes :

Tous les patients opérés d'une prostatectomie totale dans un centre expert entre mai 2007 et décembre 2021 ont été inclus. L'objectif de notre étude était l'évaluation des facteurs de risque de DG du cancer de la prostate en comparant l'histologie finale aux biopsies prostatiques initiales (systématisées et/ou ciblées).

Résultats :

Les 157 patients du groupe DG ont été comparés aux 646 patients du groupe ISUP stable. Sur l'analyse multivariée, on retrouvait un OR de 8,78 [2,07-37,22], $p = 0,003$ pour les localisations unilatérales des lésions suspectes sur les BP. On retrouvait également des différences significatives pour les risques intermédiaires (OR de 4,93 [1,15-21,13], $p = 0,031$) et les risques élevés (OR de 18,34 [3,98-84,58], $p < 0,001$) de la classification de d'Amico.

Conclusion :

Le DG est impliqué dans le sur-traitement de certains patients. Notre étude montre que la localisation unilatérale des lésions les plus suspectes est associée à une augmentation du risque de DG. Mais les autres facteurs de risque connus n'ont pas été retrouvés.

MOTS CLES EN FRANÇAIS : prostate, cancer, downgrading, concordance, facteurs de risque

Jury :

Président du Jury : Professeur Gonzague DU BOUEXIC DE PINIEUX

Directeur de thèse : Professeur Franck BRUYERE

Membres du Jury : Professeur Gaëlle FROMOND-HANKARD

Docteur Benjamin FAIVRE D'ARCIER

Docteur Pierre BARON

Date de soutenance : 25 octobre 2024