



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Patients à haut risque de cancer de la prostate : Epidémiologie, facteurs
de risque et dépistage.**

Présentée et soutenue publiquement le 24 Novembre 2014 à 18h
au Pôle Formation

Par Stéphane Singier

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Bonneterre

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Glantenet

Monsieur le Professeur Leroy

Monsieur le Docteur Fantoni

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Mailliez

**Travail du Service de consultation d'Oncogénétique, Centre Oscar
Lambret, Lille**

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

CaP : Cancer de la prostate

IST : Infection Sexuellement Transmissible

HPV : Human Papilloma Virus

PSA : Prostate Specific Antigen

AFU : Association Française d'Urologie

HAS : Haute Autorité de Santé

BRCA : BReast CAncer

...

Résumé	1
Introduction	2
I. Cancer de la prostate.....	2
A. Epidémiologie.....	2
1. Incidence.....	2
2. Mortalité et survie.....	2
3. Situation en Outre-mer	4
B. Histologie	4
C. Stades de découverte	8
D. Facteurs de risque des cancers de prostate	8
1. Age avancé	8
2. Facteur ethnique	8
3. Facteur héréditaire	9
4. Facteurs environnementaux	10
E. Traitement.....	12
1. Cancer de la prostate localisé à faible risque.....	12
2. Cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire	14
3. Cancer de la prostate localisé à haut risque.....	16
4. Cancer de la prostate métastatique	17
5. Surveillance active.....	17
6. Abstention-surveillance	18
.II. Dépistage du cancer de la prostate	19
A. Modalités du dépistage du CaP	19
1. Rappels sur la notion de dépistage	19
2. Dépistage clinique	20
3. Dépistage par le PSA.....	20
4. Marqueurs dérivés du PSA.....	21
5. Diagnostic précoce par l'IRM	22
B. Précédentes recommandations de dépistage du CaP par le PSA.....	23
C. Polémique actuelle concernant le dépistage du CaP par le PSA	24
1. Origine du débat sur le dépistage du CaP par le PSA.....	24
2. Evolution épidémiologique du CaP	25
3. Distinction entre CaP latents et CaP agressifs	25
4. Surdiagnostic et effets indésirables des traitements	26
D. Recommandations actuelles de la HAS.....	27
E. Problématique des patients mutés BRCA.....	28
.III. Le CaP chez les patients mutés BRCA1 et 2.....	29
A. Les gènes BRCA1 et BRCA2.....	29

1. Historique	29
2. Fonction	29
a) BRCA1	29
b) BRCA2	30
3. Prévalence	30
B. Recherche de mutation	31
C. Spectre tumoral	32
1. Cancer de la prostate	33
a) Epidémiologie	33
b) Association entre mutations de BRCA et caractéristiques cliniques des CaP	33
c) Autres gènes impliqués dans les CaP héréditaires	33
2. Autres cancers	34
a) Cancer du sein	34
b) Cancer de l’ovaire	34
c) Cancer du pancréas	34
d) Mélanome	34
D. Place actuelle de l’oncogénétique dans le CaP	35
.IV. Objectifs de l’étude	36
Matériel et méthodes	37
.I. Recrutement de la population d’étude	37
A. Consultations d’oncogénétique au Centre Oscar Lambret	37
B. Critères d’inclusion des patients	39
.II. Données recueillies	39
.III. Etude de la littérature	40
Résultats	41
.I. Requête	41
.II. Description clinique des patients	41
.III. Description de la population étudiée	44
.IV. Résultat de l’étude de la littérature	44
Discussion	45
.I. Analyse des résultats : l’expérience du Centre Oscar Lambret sur les patients mutés BRCA1 et 2	45
.II. Analyse des résultats de l’étude de la littérature	46
A. Place du médecin généraliste	46
B. Proposition de prise en charge des patients à haut risque de CaP par le médecin traitant	47
.III. Propositions pour le recours aux autres spécialistes	48
A. Recours à l’urologue	48
B. Recours à l’oncogénéticien	48

Conclusion.....	50
Références bibliographiques.....	51
Annexes	59
Annexe 1 : Classification TNM 2010.....	59
Annexe 2 : Surveillance active : critères de sélection des patients et suivi, proposés par l'AFU en mars 2012	61
Annexe 3 : Risque relatif associé à une histoire familiale de cancer de la prostate, adapté de Zeegers et al. 2003.....	62
Annexe 4 : Critères d'inclusion pour la consultation d'oncogénétique sein/ovaire	63

RESUME

Contexte : Le dépistage de masse du cancer de la prostate (CaP) par le dosage du PSA n'est pas recommandé dans la population générale. Les patients à haut risque de CaP sont identifiés par des critères ethniques, génétiques et par les antécédents familiaux de CaP. Les CaP chez les patients porteurs de mutations des gènes BRCA1 et 2 sont plus précoces et plus agressifs. L'intérêt du dépistage opportuniste du CaP chez ces patients a été peu étudié.

Méthode : Une étude descriptive des patients atteints de CaP a été réalisée dans la population des porteurs de mutations des gènes BRCA 1 et 2, suivis en oncogénétique au Centre Oscar Lambret. Ce travail a également consisté en l'étude des recommandations françaises et internationales afin de préciser ce dépistage opportuniste pour les populations de patients à haut risque.

Résultats : Sur 199 patients porteurs de mutations de BRCA1 et 2, 9 patients ont été traités pour un CaP. L'âge médian au diagnostic de CaP était de 54 ans. Parmi nos 9 patients, 2 étaient classés à risque faible dans la classification de D'Amico (22,2%), 2 étaient classés à risque intermédiaire (22,2%) et 5 à risque élevé (55,6%). La synthèse bibliographique a été effectuée sous la forme de recommandations pour le dépistage opportuniste du CaP chez les patients à haut risque.

Conclusion : Un dépistage opportuniste du CaP chez les hommes à haut risque est nécessaire et possible. Dans les années à venir, la place du médecin généraliste sera prépondérante dans l'identification et l'orientation de ces patients, quels que soient leurs facteurs de risque.

INTRODUCTION

I. Cancer de la prostate

A. Epidémiologie

1. Incidence

Le cancer de la prostate (CaP) est le premier cancer en termes d'incidence chez l'homme en France. Avec 56 841 nouveaux cas estimés en 2012 et un taux d'incidence (standardisé monde) de 99,4 pour 100 000 hommes, il représente un enjeu majeur de santé publique. Le CaP représente 28,5 % de l'ensemble des cancers incidents masculins. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans. L'incidence du CaP est très faible avant 50 ans ($< 0,5$), tandis que 67 % des cancers de la prostate surviennent chez les hommes de 65 ans et plus [1]. Le risque cumulatif de développer un CaP au cours de la vie est dépendant de la cohorte de naissance; en 2000, il était de 17,93 % chez les 80-84 ans [2].

2. Mortalité et survie

En 2012, le nombre de décès par CaP en France métropolitaine est estimé à 8 876. Ce qui donne un taux de mortalité estimé à 10,2 pour 100 000 hommes, plaçant le CaP au 3e rang des causes de mortalité par cancer chez l'homme, après le cancer

du poumon et le cancer du côlon. Les décès par CaP représentent 10 % des décès masculins par cancer en France. En 2012, 78 % des décès par CaP concernaient des patients de 75 ans et plus. L'âge médian du décès est de 83 ans. Le taux de mortalité par CaP diminue depuis 1990, passant de 18,1 à 10,2 en 2012 [1].

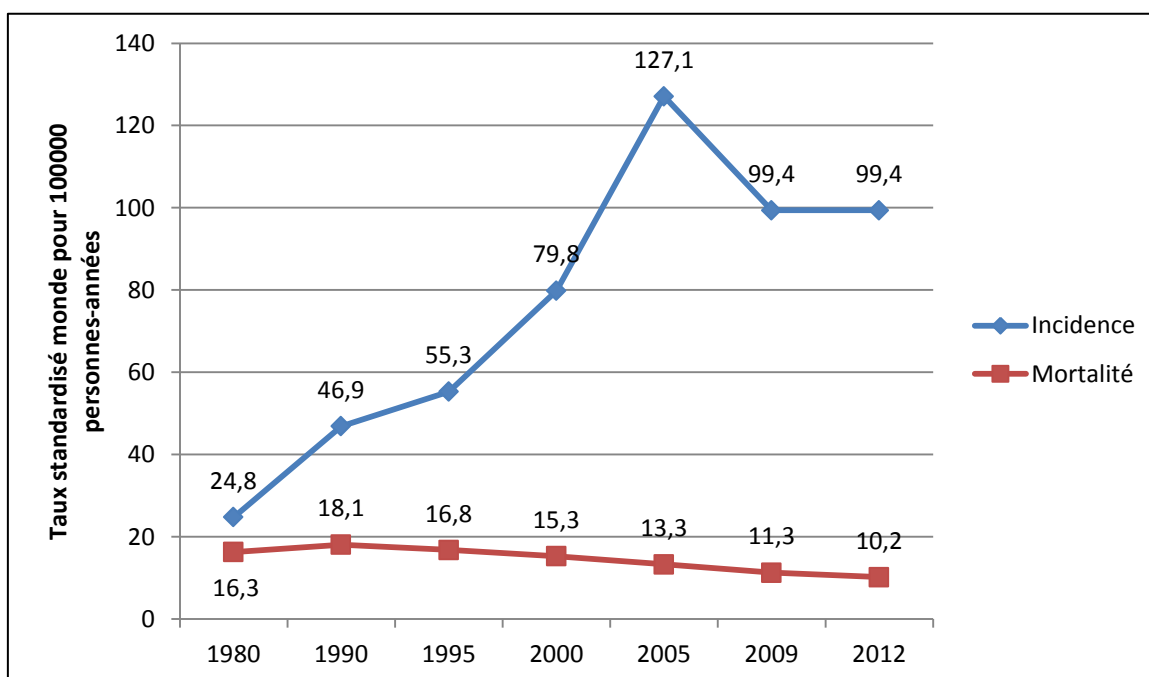


Figure 1. Évolution de l'incidence et de la mortalité (taux standardisé monde) du cancer de la prostate de 1980 à 2012

En France, selon les données de l'étude PETRI (Prévention et Epidémiologie des Tumeurs en Région Ile-de-France), le taux de survie à 5 ans est de 100 % pour les patients de stade I et de 92 % pour les stades II, 74 % pour les stades III et 60 % pour les stades IV [3]. Selon les données américaines du programme SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), les taux de survie à 5 ans pour les patients diagnostiqués en 1999-2005 sont de 100 % pour le stade local ou stade régional (envahissement ganglionnaire) contre 30,6 % pour le stade métastatique [4].

3. Situation en Outre-mer

Les statistiques régionales des taux d'incidence et de mortalité du CaP montrent une disparité importante entre la France métropolitaine et les DOM, notamment la Martinique et la Guadeloupe. En 2008, les taux d'incidence standardisés à l'échelle mondiale étaient plus élevés pour la Martinique (173,7 pour 100 000) que pour la France métropolitaine (118,3) et la Guadeloupe (108,2). Concernant le taux de mortalité par CaP en 2008, ceux-ci sont de 29,5 pour 100 000 en Martinique et de 24,2 en Guadeloupe, soit deux fois plus élevés qu'en France métropolitaine (12,7) [5]. Le cancer de la prostate représente donc la première cause de mortalité par cancer aux Antilles. Ces disparités s'expliquent par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux spécifiques aux populations antillaises [6, 7].

B. Histologie

Plusieurs types histologiques constituent la pathologie maligne prostatique. Dans l'immense majorité des cas (95 %), il s'agit d'un adénocarcinome, développé aux dépens des acini. Les carcinomes à cellules transitionnelles, les sarcomes et les carcinomes indifférenciés à petites cellules représentent les 5 % restants. L'examen anatomo-pathologique est réalisé sur biopsie prostatique écho-guidée par voie transrectale ou sur la prostate en totalité.

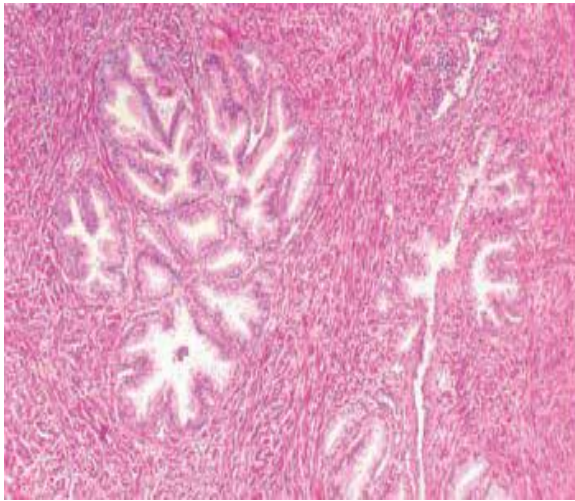
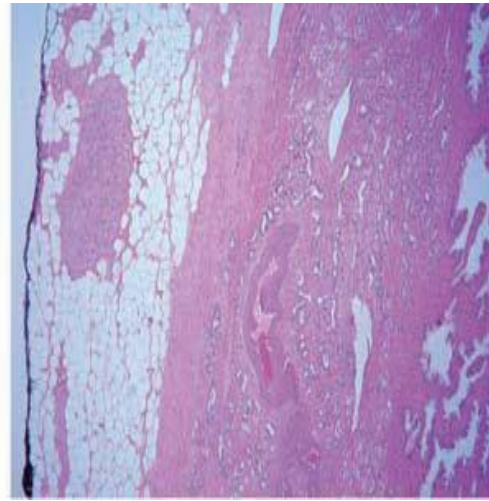
A**B**

Figure 2. (A) Prostate normale. (B) Cancer de la prostate : petites cellules, irrégulières, infiltration du stroma

L'analyse histologique de l'adénocarcinome de prostate est basée sur trois critères :

- Anaplasie ou atypie nucléaire : les noyaux sont en général plus volumineux que ceux des cellules normales ou bénignes. La présence d'un grand nucléole est un critère de malignité. Les mitoses sont rares, sauf dans les formes de très haut grade.
- Invasion du stroma (avec disparition des cellules basales des acini), et/ou invasion des filets nerveux au voisinage des acini. L'adénocarcinome de la prostate se développe plus facilement dans la zone périphérique de la prostate où le stroma est moins dense (au contraire de la zone transitionnelle ou antérieure), et où la capsule est fragilisée par la traversée des pédicules vasculo-nerveux à la base et à l'apex de la prostate.

- Architecture : la disposition radiale autour de l'urètre disparaît, des remaniements architecturaux permettent de différencier les adénocarcinomes à petits acini, les adénocarcinomes à grands acini, les adénocarcinomes cribriformes et les adénocarcinomes solides ou trabéculaires.

En cas de difficulté, une étude en immuno-histochimie peut être réalisée par :

- antigène prostatique spécifique (PSA) fixé, de façon uniforme, par les cellules épithéliales sécrétoires des acini pour l'origine primitive de l'adénocarcinome.
- cytokératine 903, marquage disparaissant au niveau de la couche basale en cas d'adénocarcinome.
- chromogranine A, NSE (Neuron-Specific-Enolase) pour rechercher une composante neuro-endocrine.

Le degré de différenciation d'un adénocarcinome prostatique est apprécié par le score de Gleason, défini par cinq grades de malignité :

- grades I et II, carcinome bien différencié ;
- grade III, carcinome moyennement différencié ;
- grade IV, carcinome peu différencié ;
- grade V, carcinome très peu différencié.

Pour représenter l'hétérogénéité des adénocarcinomes de prostate, les deux contingents tumoraux les plus représentés dans la tumeur sont chacun côtés de 1 à 5 (5 étant le degré le moins bien différencié) ; la somme des deux donnant le score de Gleason [8].

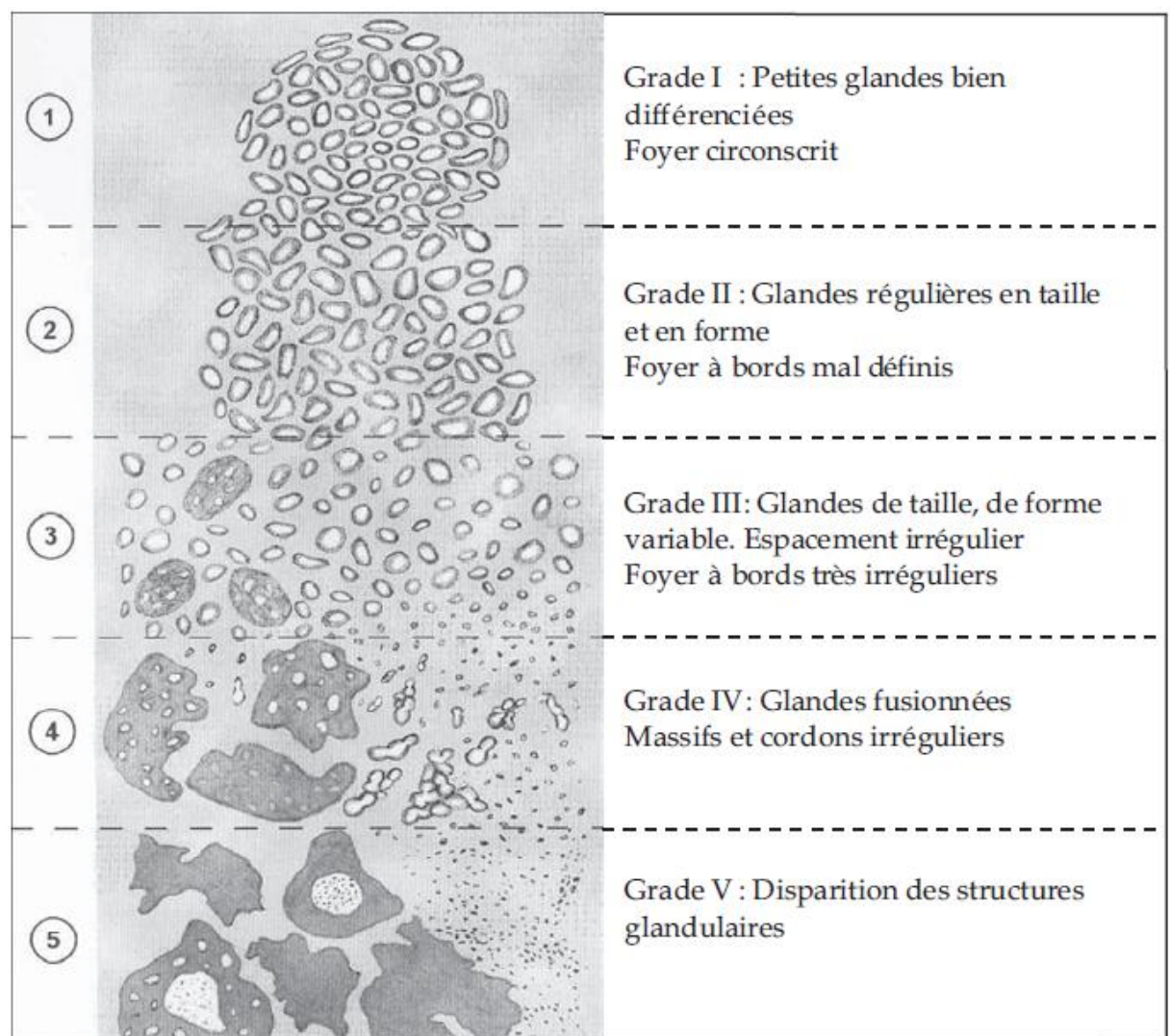


Figure 3. Grade histologique de Gleason

C. Stades de découverte

La répartition des CaP par stade clinique au moment du diagnostic varie fortement suivant les sources. L'étude américaine SEER retrouvait 80 % de formes localisées (stades I et II) [4] tandis que l'étude française PETRI retrouvait 30,6 % de stade I, 32,4 % stade II, 18,9 % stade III et 18 % stade IV [3]. Selon une étude descriptive réalisée en 2011 dans 11 départements métropolitains et portant sur les caractéristiques cliniques de 2 181 cas de CaP, les tumeurs avec un score de Gleason ≤ 6 sont les plus fréquentes (50,6 %) viennent ensuite les tumeurs Gleason 7 (32,6 %), puis les tumeurs Gleason 8-10 (16,8 %) [9].

D. Facteurs de risque des cancers de prostate

1. Age avancé

L'incidence du CaP est très faible avant 50 ans, celle-ci augmente ensuite rapidement avec l'âge. Selon les données épidémiologiques américaines, le risque de se voir diagnostiquer un CaP est de 1/298 avant 49 ans, de 1/43 chez les 50-59 ans, de 1/16 chez les 60-69 ans et de 1/9 chez les 70 ans et plus [10].

2. Facteur ethnique

Le risque de développer un CaP est plus important chez les hommes d'origine africaine que chez les caucasiens. Une étude réalisée au Royaume-Uni et mesurant l'incidence du CaP en fonction du groupe ethnique retrouve un risque relatif de 3,07.

L'origine asiatique est au contraire associée à un risque de développer un CaP plus faible que chez les patients d'origine caucasienne [11].

Sur le plan hormonal, les androgènes jouent un rôle important dans le développement, la différenciation et le fonctionnement du tissu prostatique, via le maintien d'un taux de testostérone libre circulante constant. Le CaP est un cancer hormono-dépendant, on sait également que les hommes ayant été castrés avant la puberté ainsi que ceux présentant un déficit constitutionnel en 5 alpha réductase ne développent pas de CaP. Il existe donc une forte suspicion de lien entre activité androgénique et carcinogénèse prostatique, mais aucun mécanisme précis n'a été démontré. Une étude réalisée dans la population américaine a démontré que les hommes Afro-américains avaient un taux de testostérone libre circulante augmenté de 15 % comparativement aux hommes d'origine caucasienne [12].

3. Facteur héréditaire

Les antécédents familiaux de CaP constituent un facteur de risque souvent décrit dans la littérature. Les valeurs de risque relatif (RR) varient en fonction du nombre de parents atteints et du degré de parenté. Chez un individu avec un parent au premier degré atteint de CaP, le risque de CaP est doublé par rapport à la population générale. Avec au moins 2 apparentés au premier degré atteints, le risque est augmenté de 5 à 11 fois [13].

Une faible partie de ce risque héréditaire s'explique par l'existence dans la famille d'une mutation monogénique. Par exemple, les gènes BRCA1, BRCA2, CHEK et HOXB13 sont à l'origine de syndromes familiaux de prédisposition au CaP.

Le facteur héréditaire semble également jouer un rôle dans l'agressivité tumorale. Une étude basée sur le registre suédois des cancers de prostate montre que le fait d'avoir un frère atteint de Cap agressif (score de Gleason ≥ 8) augmente le risque de présenter soi-même un CaP agressif (Rapport d'incidence standardisé (RIS) = 4) [14].

4. Facteurs environnementaux

L'ensemble des facteurs environnementaux suspectés d'augmenter le risque de CaP ont été discutés dans le rapport « Cancer et environnement », émis par l'INSERM en 2008 [15.]

- Facteurs alimentaires :

Consommation de graisses mono-saturées, saturées et animales [16]

- Exposition professionnelle

- Pesticides :

Le chlordecone, pesticide largement utilisé aux Antilles dans les plantations de bananiers pour lutter contre le charançon du bananier, est un organochloré possédant des propriétés oestrogéniques. L'étude Karuprostate, réalisée en Guadeloupe de 2004 à 2007, a démontré la corrélation entre la concentration sérique en chlordecone et la survenue de CaP [6].

- Insecticides (chlorpyrifos, coumaphos, fonofos, phorate et permethrine)
- Herbicides (butylate)

- Polychlorobiphényles (PCB)
 - Cadmium
 - Arsenic
-
- Agents infectieux : IST, gonorrhée, papillomavirus (HPV 33)

Une méta-analyse de 29 études cas-témoins [17] a retrouvé une association statistiquement significative entre l'exposition aux IST et augmentation du risque de CaP. L'explication avancée est celle d'une inflammation prostatique induite par les IST et favorisant la carcinogénèse. L'étude a démontré ce risque pour toutes IST confondues : (1,48 ; IC 95 % [1,26-1,73]), pour la gonorrhée (1,35 ; IC 95 % [1,05-1,83]) et les infections à papillomavirus (1,39 ; IC 95 % [1,12-2,06]).

Concernant les liens entre CaP et infections à HPV, aucune étude n'a prouvé d'implication d'HPV 16 et HPV 18. Une seule étude a retrouvé un risque de CaP significativement augmenté (OR 2,3) chez des patients avec des taux élevés d'anticorps anti HPV 33 [18].

E. Traitement

Le traitement des CaP repose sur trois approches principales : la chirurgie, la radiothérapie, et l'hormonothérapie. La classification de D'Amico est utilisée pour déterminer le risque de récurrence locale des cancers de prostate localisés à 5 ans après prostatectomie radicale, radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle [19]. Cette classification permet de dégager trois groupes de patients : risque faible, intermédiaire et élevé. C'est l'outil principal pour guider la décision thérapeutique.

	Stade TNM	Score de Gleason	PSA
Risque faible ($< 25\%$)	$\leq T2a$ (et)	≤ 6 (et)	≤ 10
Risque intermédiaire ($25 \leq$ risque $\leq 50\%$)	T2b (ou)	7 (ou)	10-20
Risque élevé ($> 50\%$)	$\geq T2c$ (ou)	≥ 8 (ou)	> 20

Tableau 1. Classification de D'Amico

1. Cancer de la prostate localisé à faible risque

Les options thérapeutiques tiennent compte de l'espérance de vie du patient, estimée en fonction de ses comorbidités, des contre-indications aux différents traitements et des préférences du patient.

Les traitements curatifs comprennent :

- Traitement chirurgical par prostatectomie totale
- Curiothérapie
- Radiothérapie externe

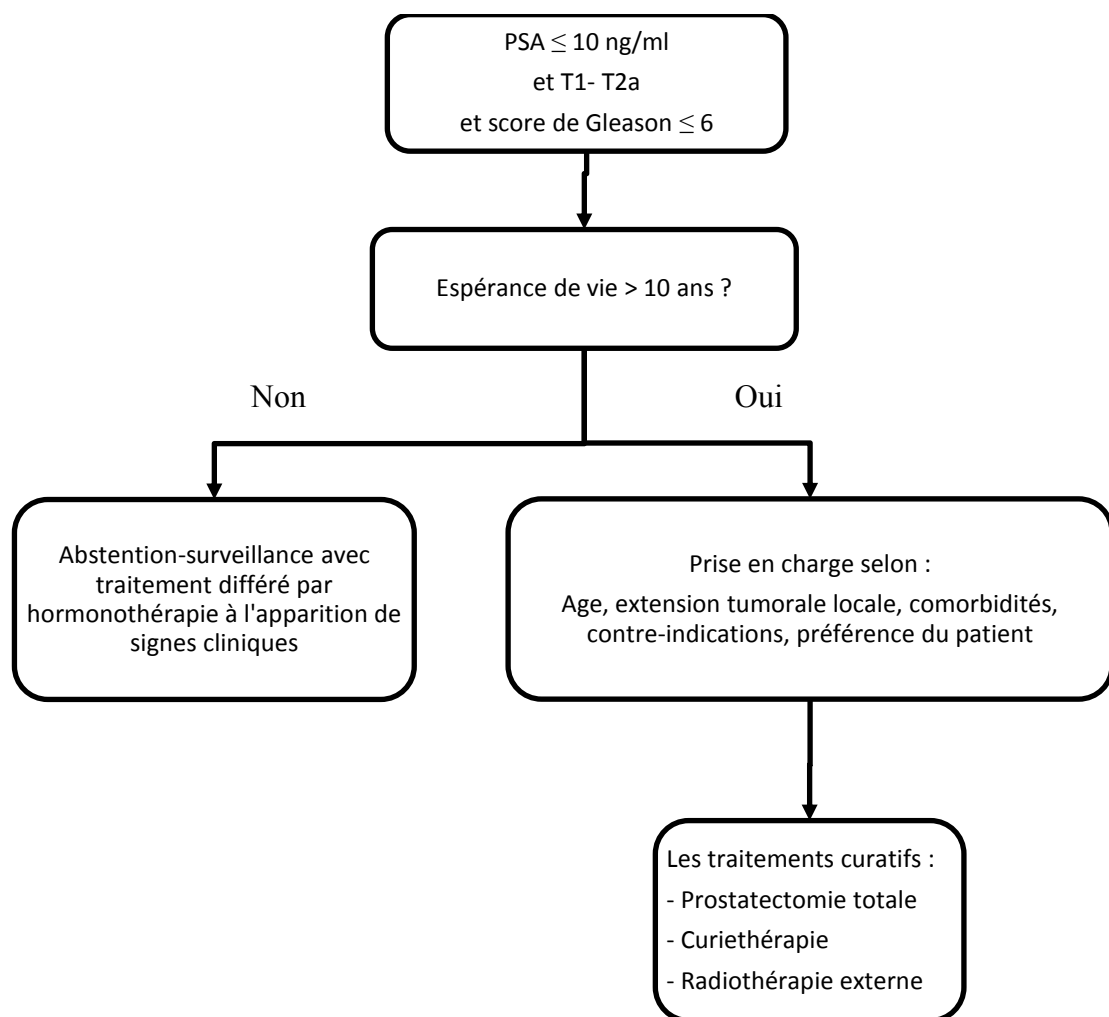


Figure 4. Arbre décisionnel du cancer de la prostate à faible risque (adapté à partir du référentiel Interregion : Prostate)
<http://www.oncologik.fr/index.php/Interregion:Prostate>

2. Cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire

Il s'agit d'un groupe hétérogène comprenant des tumeurs s'apparentant au groupe à faible risque (Gleason 3+4, pourcentage de biopsies positives ≤ 33 %) et des tumeurs s'apparentant au groupe à haut risque (Gleason 4+3, biopsies positives > 33 %). Les taux de survie sans récurrence biologique à 8 ans après prostatectomie totale dans ces groupes sont respectivement de 79 % et 36 % [20].

Chez les patients avec comorbidités importantes, l'abstention-surveillance est une option. Le risque d'envahissement ganglionnaire est plus élevé que dans le groupe à faible risque. Si celui-ci est estimé supérieur à 10 % (évaluation par les tables de Partin), un curage ganglionnaire est recommandé.

Traitements curatifs :

- Prostatectomie totale, sans préservation des bandelettes vasculo-nerveuses du côté de la lésion
- Radiothérapie externe conformationnelle avec augmentation de dose > 76 Gy
- Radiothérapie externe avec une hormonothérapie courte (6 mois)

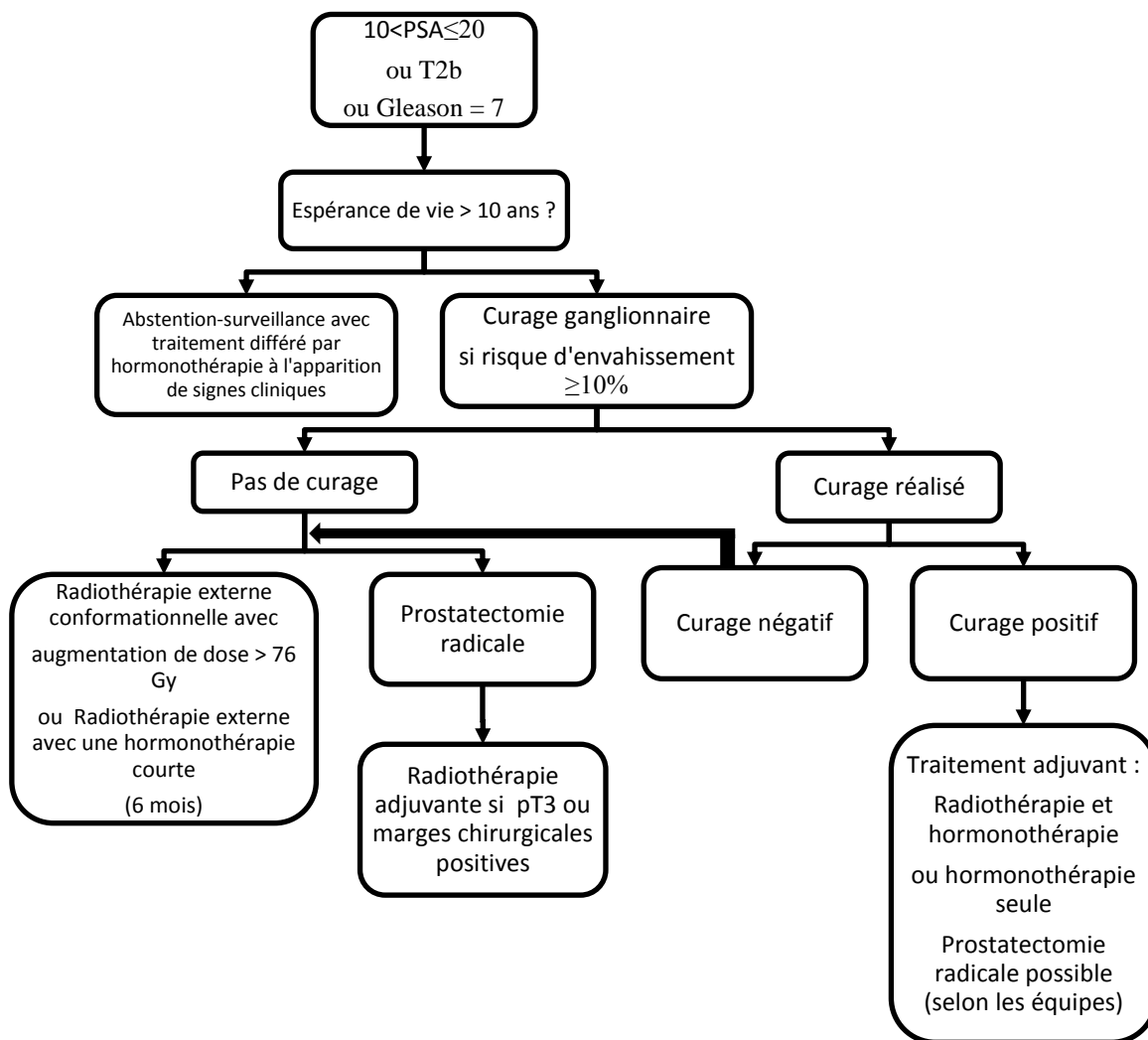


Figure 5. Arbre décisionnel du cancer de la prostate à risque intermédiaire

3. Cancer de la prostate localisé à haut risque

Un traitement à visée curative peut être proposé sans seuil minimal d'espérance de vie, les modalités thérapeutiques sont discutées en réunion de concertation pluri-disciplinaire en fonction de la balance bénéfice-risques.

Traitements à visée curative :

- Prostatectomie totale (avec exérèse large et curage ganglionnaire)
- Hormono-radiothérapie

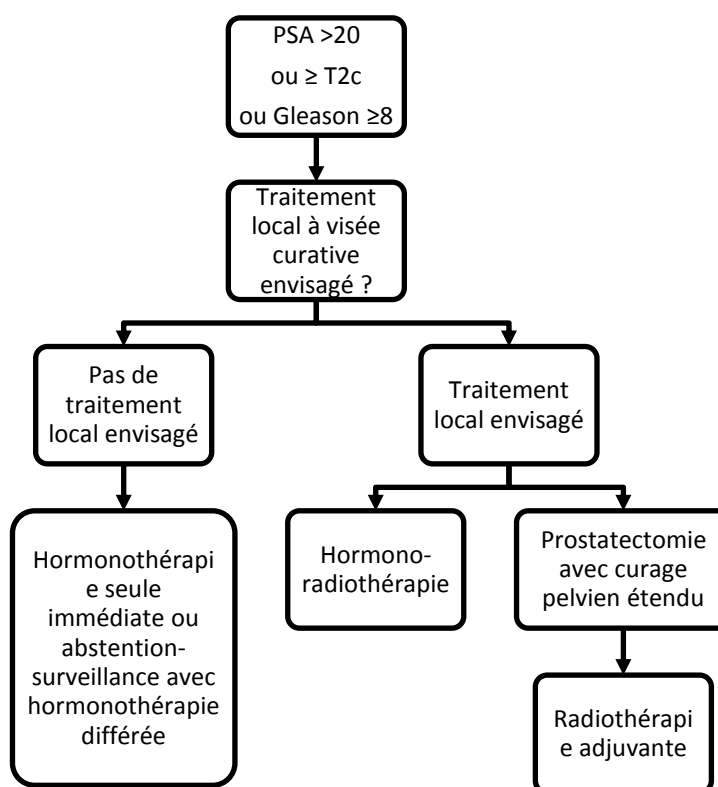


Figure 6. Arbre décisionnel du cancer de la prostate à haut risque

4. Cancer de la prostate métastatique

Dans les cancers avec métastases ganglionnaires, le traitement de première ligne est l'hormonothérapie. L'intérêt d'un traitement local (radiothérapie ou chirurgie) doit être envisagé au cas par cas, en fonction du volume tumoral, de l'extension ganglionnaire, de l'âge du patient et des comorbidités associées.

Le traitement des CaP métastatiques repose sur l'hormonothérapie et doit être discuté au cas par cas. Les modalités de l'hormonothérapie dépendent du traitement local initialement effectué et de certains facteurs pronostiques (Performans Status, score de Gleason, taux de PSA, siège des métastases), à noter que les métastases osseuses axiales sont de meilleur pronostic que les métastases viscérales ou du squelette appendiculaire [21].

5. Surveillance active

La notion de surveillance active est récente. Elle repose sur l'hypothèse de formes "latentes" du cancer localisé de la prostate, non ou très lentement évolutives, pouvant ne pas s'exprimer cliniquement du vivant du patient.

Un programme de surveillance active a 2 objectifs :

- proposer un traitement définitif pour les cancers localisés à faible risque initial mais enclins à progresser
- réduire le risque des effets secondaires et des complications des traitements pour des cancers non susceptibles de progresser.

6. Abstention-surveillance

En présence de comorbidités sévères et devant un cancer localisé T1-T2 à faible risque, l'abstention-surveillance peut se justifier avec début d'un traitement hormonal à l'apparition de signes cliniques.

.II. Dépistage du cancer de la prostate

A. Modalités du dépistage du CaP

1. Rappels sur la notion de dépistage

Le dépistage est une méthode permettant de différencier, dans une population cible asymptomatique et pour une pathologie particulière, les personnes probablement atteintes des personnes probablement indemnes.

Afin de justifier la mise en place d'un dépistage, la pathologie dépistée doit présenter certains critères :

- gravité
- existence d'un traitement efficace
- incidence élevée dans l'absolu ou dans une population définie
- phase pré-clinique longue où le diagnostic est possible
- pathologie dont le diagnostic précoce augmente la curabilité

Le test de dépistage doit également réunir les caractéristiques suivantes :

- simplicité et acceptabilité pour la population
- reproductibilité
- fiabilité
- viabilité économique

Le cas particulier du CaP met en opposition les notions de dépistage de masse et de dépistage opportuniste. Le dépistage de masse se réfère à l'examen systématique des patients dans une population donnée, il est réalisé à l'initiative

d'une instance de dépistage. Au contraire, le dépistage opportuniste (aussi appelé dépistage individuel ou diagnostic précoce) est une recherche individuelle de chaque cas, à l'initiative du patient ou de son médecin.

2. Dépistage clinique

Une grande partie des CaP sont situés anatomiquement dans la zone périphérique de la prostate, ils sont donc accessibles au toucher rectal (TR) lorsque le volume tumoral est supérieur à 0,2 ml. Les CaP détectés par le TR uniquement (PSA négatif) représentent 18 % des CaP [22], ce groupe est également à risque de tumeurs plus agressives (Gleason ≥ 7). Le TR reste donc recommandé en association avec le dosage du PSA pour le diagnostic du cancer de la prostate. Un TR suspect (induration) pose l'indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA, sauf chez les patients dont l'espérance de vie est limitée.

3. Dépistage par le PSA

Le PSA est une protéine produite quasi exclusivement par les cellules épithéliales de la glande prostatique et en faible quantité par les cellules épithéliales des glandes péri-urétrales. Cette protéine est retrouvée en grande quantité dans le liquide spermatique. Son activité enzymatique permettrait de fragmenter les protéines du liquide spermatique, ce qui augmenterait la fluidité de l'éjaculât et faciliterait la migration des spermatozoïdes. Le PSA joue ainsi un rôle important dans la fertilité.

Le dosage du PSA sérique est ainsi utilisé pour faire le dépistage biologique du CaP. Le dosage du PSA sérique total mesure à la fois le PSA libre et le PSA lié à l'alpha-1 antichymotrypsine. Le PSA est normalement présent dans le sérum des hommes à une faible concentration. La concentration du PSA dans le liquide séminal est environ 10^6 fois plus importante que dans le sérum. La demi-vie biologique du PSA total est comprise entre 2 et 3 jours. Un gramme de tissu prostatique cancéreux induit en moyenne une élévation de 3,5 ng/ml du PSA sérique alors qu'un gramme de tissu adénomateux n'entraîne une élévation du PSA que de 0,3 ng/ml. La valeur

supposée normale du PSA doit tenir compte de l'âge du patient et du volume prostatique.

Le taux de PSA est sujet à une variation intra-individuelle et peut être augmenté dans les situations suivantes :

- hypertrophie bénigne de prostate, prostatite aiguë, cancer de prostate
- la réalisation d'une endoscopie urinaire, d'une biopsie de prostate ou d'une intervention chirurgicale sur la prostate

Au contraire, la réalisation d'un TR n'entraîne pas de variations cliniquement significatives du taux de PSA [23].

La valeur seuil du PSA total sérique qui fait suspecter un cancer est classiquement de 4 ng/ml. Avec cette valeur seuil, la sensibilité du PSA total pour détecter un cancer est d'environ 70 %, et sa spécificité de 90 %. La valeur prédictive positive du PSA total est de 25 à 35 % pour une valeur comprise entre 4 et 10 ng/ml et de 50 à 80 % pour un taux supérieur à 10 ng/ml. Lorsque le PSA total est compris entre 4 et 10 ng/ml, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés [20].

4. Marqueurs dérivés du PSA

Devant les faibles sensibilité et spécificité du dosage du PSA total, le dosage de différentes isoformes du PSA a été développé. Parmi ces dosages on compte le proPSA, le PSA intact, le BPSA, la kallikréine humaine de type 2 (hK2). L'efficacité de ces dosages n'a pas été formellement établie, ils sont coûteux et ne sont pas disponibles en pratique courante. Ces dosages ne sont donc pas inclus dans les recommandations actuelles de pratique clinique [21].

5. Diagnostic précoce par l'IRM

Depuis quelques années, la place de l'IRM dans la prise en charge du CaP est grandissante. l'IRM de la prostate est aujourd'hui multiparamétrique, car elle inclut des séquences d'imagerie anatomique (T2) et d'imagerie fonctionnelle (diffusion, perfusion). Auparavant utilisée dans le bilan d'extension du CaP, elle est actuellement en cours d'évaluation dans le diagnostic précoce des formes localisées, par exemple avant la réalisation d'une première série de biopsies [24].

Les différentes indications de l'IRM prostatique sont actuellement :

- La détection tumorale après une première série de biopsies négatives. En cas de suspicion clinique (TR suspect) ou biologique (PSA > 4 ng/ml) de cancer de la prostate, la réalisation d'une IRM avant des nouvelles biopsies prostatiques permet d'orienter les prélèvements sur les zones considérées comme suspectes [25]. Les biopsies prostatiques guidées par IRM ayant un meilleur rendement que les biopsies classiques à 12 prélèvements.
- La détection de tumeurs agressives dans le cadre de la surveillance active [26].
- L'évaluation de facteurs pronostiques péjoratifs comme l'agressivité tumorale [27], l'extension locale et ganglionnaire.

B. Précédentes recommandations de dépistage du CaP par le PSA

Depuis 10 ans, les recommandations émises par les sociétés savantes et les agences d'évaluation en santé ont considérablement évolué.

En 2003, l'Académie nationale de médecine recommandait :

- qu'un dosage du PSA total soit proposé et un toucher rectal effectué par le médecin traitant tous les ans dès 50 ans et jusqu'à 75 ans dans la population masculine, et dès 45 ans s'il existe un risque héréditaire apprécié par la connaissance de cancers de la prostate dans la famille.
- que, en cas d'anomalie au toucher rectal ou dans la concentration de PSA, le malade consulte un urologue [28].
- En 2007, l'AFU a recommandé un dépistage individuel du CaP entre 50 et 75 ans, si l'espérance de vie estimée est ≥ 10 ans. Le dépistage est annuel, il repose sur le toucher rectal et le PSA total sérique. Il commence à l'âge de 45 ans chez les hommes à risque (Afro-Antillais, antécédent familial) [29].

En 2009, l'AFU a proposé la mise en œuvre d'un dépistage adapté en fonction de la catégorie d'âge [30] :

- 45 à 54 ans : dépistage organisé pour les groupes à risque (antécédents familiaux, origine africaine ou antillaise)
- 55 à 69 ans : dépistage organisé annuel si le PSA est supérieur à 1 ng/ml, tous les 3 ans si le PSA est inférieur à 1 ng/ml
- 70 à 75 ans : dépistage individuel proposé au patient, qui doit être informé de la maladie, de ses traitements et de leurs effets indésirables
- après 75 ans : le dépistage n'est pas recommandé.

En 2010, l'AFU, dans ses recommandations sur le cancer de la prostate, indique qu'une détection précoce du cancer de la prostate peut être proposée à titre individuel après information objective, pour ne pas méconnaître et laisser évoluer un éventuel cancer agressif de la prostate. Le dépistage pourrait être recommandé à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de développer un cancer de la prostate : origine afro-antillaise ou antécédent familial (au moins deux cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans). Le dépistage n'est pas recommandé chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée inférieure à 10 ans en raison d'un âge avancé ou de comorbidités sévères [31].

C. Polémique actuelle concernant le dépistage du CaP par le PSA

1. Origine du débat sur le dépistage du CaP par le PSA

En 2009, les résultats de deux grandes études prospectives portant sur le dépistage du CaP par le PSA ont été publiés. Ces deux essais, ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) [32] et PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening) [33], ont comparé la survenue de CaP ainsi que la mortalité par CaP entre 2 groupes : l'un ayant bénéficié d'un dépistage annuel par le PSA, l'autre étant un groupe contrôle.

Dans l'étude ERSPC, les résultats montrent un bénéfice au dépistage par le PSA. La mortalité par CaP est réduite de 21 % chez les hommes de 55 à 69 ans, après 11 ans de suivi. Cependant, ce bénéfice doit être mis en balance avec un risque de surtraitement. Les limites méthodologiques de l'étude ne permettent pas de recommander un dépistage de masse par le PSA [34].

L'étude PLCO, ne montre pas de réduction de la mortalité par CaP suite au dépistage, après 13 ans de suivi. Il est important de noter que de nombreux patients du groupe contrôle ont eu recours à un dépistage individualisé durant l'étude. L'interprétation des résultats obtenus est donc difficile [35].

2. Evolution épidémiologique du CaP

Entre les années 1980 et 2005, a été observée en France une forte augmentation de l'incidence du CaP. Cette situation s'explique par la généralisation de l'usage du PSA comme méthode de dépistage opportuniste ainsi que par le vieillissement de la population. Depuis 2005 l'incidence a légèrement baissé puis s'est stabilisée depuis 2009. L'hypothèse avancée pour expliquer cette baisse est qu'une grande partie des cas incidents ont été diagnostiqués, du fait des politiques de dépistage individuel du CaP.

Depuis 1990, est observée une baisse régulière de la mortalité par CaP, conséquence de l'augmentation de la proportion de tumeurs localisées par rapport aux stades plus avancés, ainsi que de l'amélioration de la prise en charge thérapeutique [1,59].

3. Distinction entre CaP latents et CaP agressifs

Comme nous l'avons déjà vu, la majorité des CaP sont diagnostiqués à un stade localisé [3, 4]. On considère que sur l'ensemble de ces formes localisées, 1/3 sont des tumeurs de faible volume, peu agressives, dites « latentes » et 2/3 sont des tumeurs agressives, entraînant un haut risque de décès [34]. Cette distinction a amené le corps médical à sortir du débat opposant dépistage de masse et dépistage opportuniste, pour s'orienter vers une réflexion nouvelle : comment identifier ces formes latentes de CaP ?

Afin de répondre à cette question, les praticiens se tournent actuellement vers de nouveaux marqueurs (isoformes du PSA ou marqueurs moléculaires, comme le PCA3), ainsi que vers l'IRM prostatique. Ces méthodes sont encore en cours d'évaluation.

Une nouvelle stratégie de prise en charge des CaP localisés a été développée : la surveillance active. Son principe est de différer le traitement de certains CaP considérés comme à faible risque évolutif, selon des critères variables en fonction des recommandations (voir annexe 2). L'objectif de la surveillance active est de diminuer le nombre de formes latentes de CaP traitées de manière radicale et

donc de diminuer la morbidité liée au surtraitement de tumeurs qui ne seraient jamais devenues symptomatiques.

4. Surdiagnostic et effets indésirables des traitements

Le surdiagnostic est défini comme le diagnostic, souvent secondairement à un examen de dépistage, d'une pathologie qui n'aurait jamais été détectée au cours de la vie du patient et qui n'aurait pas modifié son espérance de vie ou sa qualité de vie [19]. La part importante de surdiagnostic dans le CaP comparé à d'autres pathologies s'explique par plusieurs facteurs. Premièrement, l'existence d'un grand réservoir de CaP asymptomatiques. Deuxièmement, des examens permettant l'identification des patients dans ce réservoir, et finalement, une pathologie indolente avec une faible mortalité spécifique [61].

Ce surdiagnostic entraîne de fait un surtraitement, ainsi que la morbidité qui lui est liée. Les effets secondaires délétères du diagnostic par biopsie prostatique et du traitement chirurgical ou par radiothérapie sont une réalité et ont été largement sous-estimés. A titre d'exemple, 20 à 70% des hommes asymptomatiques avant prostatectomie radicale ou radiothérapie externe présenteront une altération des fonctions urinaires ou sexuelles après traitement [60].

D. Recommandations actuelles de la HAS

L'analyse critique de ces études a conduit la HAS à émettre de nouvelles recommandations en 2010. La HAS indique donc que ces deux essais n'apportent pas d'éléments justifiant la mise en place d'un dépistage de masse du CaP par le dosage du PSA [36].

En février 2012, dans un rapport d'orientation intitulé « Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ? », la HAS conclut sur le fait qu'un dépistage de masse du CaP n'est pas recommandé dans une population considérée comme à haut risque de CaP [5]. La HAS présente plusieurs arguments pour justifier cette décision. Tout d'abord, il existe des difficultés pour définir et repérer les populations à plus haut risque de développer un CaP. Ensuite, la revue systématique de la littérature montre qu'aucune agence d'évaluation en santé étrangère ne préconise de démarche particulière de dépistage du cancer de la prostate chez les hommes dits à haut risque.

Pour conclure, quand bien même il serait possible de définir des niveaux de risque et que le dépistage serait considéré comme pertinent, aucun examen de dépistage performant n'est actuellement disponible, le dosage de PSA n'ayant pas toutes les qualités nécessaires à un test de dépistage. La HAS rappelle cependant qu'elle s'inscrit dans une approche populationnelle, elle évalue donc l'impact du dépistage sur l'état de santé global de la population. Au contraire, un praticien a une approche individuelle, recherchant chez ses patients tous les cas pouvant bénéficier d'une prise en charge thérapeutique.

E. Problématique des patients mutés BRCA

Cependant, le cas particulier des patients porteurs de mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 pose problème. Les données de la littérature montrent que les CaP survenant chez ces patients sont non seulement plus fréquents, mais aussi plus précoces et plus agressifs que ceux survenant dans la population générale. Bien qu'un dépistage de masse par le PSA dans cette population ne soit pas recommandé, il semble licite de proposer une prise en charge spécifique à ces patients. Il n'existe actuellement pas de recommandations spécifiques concernant le dépistage opportuniste du CaP chez les patients mutés BRCA.

.III. Le CaP chez les patients mutés BRCA1 et 2

A. Les gènes BRCA1 et BRCA2

1. Historique

Les gènes BRCA (BREast CAncer) 1 et 2 ont été découverts respectivement en 1994 [37] et 1995 [38] et sont localisés en 17q21 et 13q13. Ces gènes font partie du groupe des gènes suppresseurs de tumeur. Les mutations des gènes BRCA1 ou 2 sont responsables de syndrome héréditaire de cancer du sein et de l'ovaire. Le mode de transmission de ces syndromes de susceptibilité au cancer est autosomique dominant.

2. Fonction

a) BRCA1

Le gène BRCA1 code une protéine de 220 kDa composée de 1863 acides aminés. La protéine BRCA1 est une protéine nucléaire impliquée dans différents mécanismes cellulaires comme la progression du cycle cellulaire, la régulation transcriptionnelle, la réparation de l'ADN et l'ubiquitination [39]. Elle contient plusieurs motifs protéiques comme deux signaux de localisation nucléaire dans l'exon 11, un domaine BRCT en C-terminal et un doigt à zinc de type RING en N-terminal qui lui permette de reconnaître l'ADN. La protéine BRCA1 est exprimée dans la plupart des tissus et des types cellulaires. Sa transcription est induite en fin de la phase G1 du cycle cellulaire et reste élevée durant la phase S, ce qui indique un rôle dans la synthèse de l'ADN [40]. BRCA1 permet la réparation des cassures d'ADN double-brin en activant la recombinaison homologue médiée par RAD51.

La plupart des mutations de BRCA1 occasionnent un décalage du cadre de lecture. Ceci entraîne la production d'une protéine tronquée anormale ou l'absence totale de protéine. La perte de fonction de BRCA1 entraîne des défauts de transcription, de réparation de l'ADN et une duplication anormale du centrosome.

b) BRCA2

BRCA2 code pour une protéine de 380 kDa composée de 3418 acides aminés [41]. La protéine BRCA2 est une protéine nucléaire qui ne contient pas de motifs protéiques particuliers. Elle ne présente pas de similitudes structurales avec la protéine BRCA1 mais présente des similitudes fonctionnelles. Ainsi, la protéine BRCA2 est impliquée dans les processus de réparation de l'ADN, elle interagit avec RAD51, composant clé de la recombinaison homologue et de la réparation des cassures double-brin.

3. Prévalence

On estime de 5 à 10 % la proportion de cancers du sein dus à une susceptibilité génétique. D'après les études, les gènes BRCA1 et BRCA2 sont responsables de 40 % de cette susceptibilité [42]. La prévalence des mutations de BRCA1 et BRCA2 dans la population générale est estimée respectivement à 0.125% et 0.25% [43].

Cette prévalence des mutations BRCA1 et BRCA2 peut être encore plus élevée dans certaines populations en raison de la présence de mutations fondatrices. Ces mutations fondatrices sont des mutations d'un gène étant apparues dans une population humaine définie. La fréquence d'une telle mutation est donc élevée dans sa population d'origine.

- Dans la population juive ashkénaze : cette population présente un taux particulièrement élevé de mutation des gènes BRCA1 et 2. La prévalence combinée des 3 principales mutations fondatrices est ainsi estimée à 0.25 % [44].
- Dans la population islandaise : la mutation 999del5 de BRCA2 est présente chez 0.6% des islandais [45].

B. Recherche de mutation

De nombreuses méthodes sont utilisées pour le diagnostic moléculaire des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2. La méthode standard avec la plus haute sensibilité est le séquençage direct [42]. Cette méthode est cependant longue et coûteuse à réaliser. Le séquençage direct est actuellement réalisé soit par la méthode classique de Sanger, soit par NGS (Next Generation Sequencing).

D'autres méthodes ont été développées afin d'éviter le recours au séquençage direct, comme la SSCA (Single Strand Conformation polymorphism Analysis) ou la DHPLC (Denaturing High Performance Liquid Chromatography). Ces techniques sont souvent utilisées afin de restreindre la taille de la zone à séquencer.

Les gènes BRCA1 et 2 peuvent aussi présenter de grands réarrangements, sous la forme de délétions ou de duplications d'exons entiers. Ces réarrangements ne peuvent pas être détectés par les méthodes basées sur le séquençage direct. D'autres techniques sont alors nécessaires, comme la MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) ou la QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short Fragments).

C. Spectre tumoral

Les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 entraînent des altérations de leurs fonctions, avec pour conséquence l'apparition plus fréquente de certains cancers chez les individus mutés. La plus grande partie du spectre tumoral est représentée par les cancers du sein et de l'ovaire. Ceci permet l'identification de mutations dans les familles présentant une agrégation de ces cancers. Cependant, les études ont démontré que les mutations des gènes BRCA augmentaient également le risque de développer d'autres tumeurs, comme le CaP, le cancer du pancréas et le mélanome.

Type de Cancer	Risque sur la vie entière Population générale	Risque sur la vie entière Population mutée	
		BRCA1	BRCA2
Sein	12 %	50 %-80 %	40 %-70 %
Second primary breast	3,5 % après 5 ans Jusqu'à 11%	27 % après 5 ans	12 % après 5 ans
Ovaire	1 %-2 %	24 %-40 %	11 %-18 %
Sein (Homme)	0.1%	1 %-2 %	5 %-10 %
Prostate	15 % (Europe du Nord) 18 % (Afro Américains)	< 30 %	< 39 %
Pancréas	0,50 %	1 %-3 %	2 %-7 %

Tableau 2 : Cancers associés à BRCA1 et BRCA2 [41]

1. Cancer de la prostate

a) *Epidémiologie*

Le risque sur la vie entière de développer un CaP est de 30% chez les porteurs de mutations de BRCA1 [46]. Ce risque est de 39% pour les mutations de BRCA2 [47]

Une mutation de BRCA1 est retrouvée dans 0.44% des CaP, une mutation de BRCA2 est retrouvée dans 1.2 % des CaP. Le risque relatif de développer un CaP avant 65 ans est de 3.5 pour BRCA1 et de 8.6 pour BRCA2 [48,49].

b) *Association entre mutations de BRCA et caractéristiques cliniques des CaP*

Chez les porteurs de certaines mutations de BRCA2, l'âge de survenue d'un CaP est inférieur à une population non mutée [50]. Dans cette même étude, les tumeurs étaient de stade plus avancé chez les mutés que chez les non mutés (stades III et IV : 84 % contre 52,7 %, $p = 0,007$). Une diminution de la survie spécifique est également observée chez les patients mutés BRCA2 [51].

A ce jour, aucune démarche de dépistage du CaP n'a été évaluée chez les porteurs de mutations de BRCA1 et BRCA2. Aucune recommandation n'a donc été émise spécifiquement à destination de cette population.

c) *Autres gènes impliqués dans les CaP héréditaires*

Une mutation du gène HOXB13, un gène de la famille des gènes Homeobox, a été identifiée dans plusieurs familles de CaP héréditaires [52]. Le gène HOXB13 code un facteur de transcription impliqué dans le développement de la prostate.

Une étude polonaise a décrit une augmentation du risque de développer un CaP chez des patients porteurs d'une mutation du gène CHEK2 (OR 1.7; $P=0.002$) [53]. Le gène CHEK2 code une protéine participant à la réparation de l'ADN, ses mutations augmentent également les risques de survenue d'autres cancers (sein, colon, rein, thyroïde).

2. Autres cancers

a) **Cancer du sein**

Chez les patientes mutées, le risque de cancer du sein est estimé à 80 % sur la vie entière pour BRCA1 et à 60 % pour BRCA2. Une surveillance annuelle par IRM mammaire est recommandée. Une mastectomie bilatérale prophylactique peut être proposée.

b) **Cancer de l'ovaire**

Chez les patientes mutées, le risque de cancer de l'ovaire est estimé à 40 % sur la vie entière pour BRCA1 et à 10 % pour BRCA2. Le dépistage par échographie pelvienne n'a pas fait preuve de son efficacité. Une annexectomie bilatérale prophylactique peut être proposée.

c) **Cancer du pancréas**

Les mutations du gènes BRCA2 sont associées à une augmentation du risque de cancer du pancréas (RR = 3,5) [47]. Aucune mesure de dépistage n'est actuellement recommandée.

d) **Mélanome**

De même, le mélanome est plus fréquent chez les patients mutés BRCA2 (RR = 2,58) [47]. Un examen cutané annuel par un dermatologue peut être proposé à titre préventif dans les familles mutés présentant au moins un cas de mélanome.

D. Place actuelle de l'oncogénétique dans le CaP

L'oncogénétique en France est une discipline en constante expansion depuis le début des années 2000. En 10 ans (2003-2012), le dispositif national d'oncogénétique a permis d'identifier 37 601 personnes porteuses d'une mutation les prédisposant héréditairement à un cancer. Selon le rapport annuel de l'INCa sur l'activité d'oncogénétique, 43 720 consultations ont été réalisées en 2012, avec une augmentation de 9% par rapport à 2011, tous cancers confondus [58]. Parallèlement, la problématique de l'hérédité dans les cancers est de plus en plus connue du grand public, du fait d'une médiatisation grandissante. Le phénomène est le plus visible dans l'hérédité des cancers du sein et de l'ovaire, où le nom des gènes BRCA1 et 2 n'est plus inconnu des patientes et du public en général. Actuellement, les recommandations de recherche de mutation des gènes BRCA1 et 2 dans le cancer de la prostate sont la présence d'un cancer du sein et de la prostate chez un même homme et la présence d'un CaP chez un homme dont les antécédents familiaux répondent déjà aux critères de recherche de mutations de BRCA. Ces indications sont modulées par l'oncogénéticien en fonction de plusieurs paramètres : informativité de la famille, histologie des cancers, impossibilité de réaliser la recherche de mutation chez certains membres d'une famille.

Les critères de recherche de mutations de BRCA sont les suivants :

- 1) Trois cas de cancer du sein appartenant à la même branche parentale, chez des apparentés au 1^{er} ou 2^e degré
- 2) Deux cas de cancer du sein appartenant à la même branche parentale, chez des apparentés au 1^{er} ou 2^e degré.
 - Dont un cancer du sein avant 40 ans
 - Dont un cancer du sein bilatéral
 - Dont un cancer du sein chez l'homme
 - Soit un cancer de l'ovaire et un cancer du sein
 - Soit deux cancers de l'ovaire
- 3) Un seul cas apparenté au 1^{er} degré si :

- Cancer du sein bilatéral ou multifocal avant 40 ans
- Cancer du sein chez l'homme avant 70 ans
- Cancer de l'ovaire avant 60 ans
- Cancer du sein triple négatif avant 50 ans
- Cancer du sein avant 35 ans
- Cancer du sein et de l'ovaire chez la même patiente

.IV. Objectifs de l'étude

Ce travail a pour objectif principal est d'apporter l'expérience du Centre Oscar Lambret dans la prise en charge des patients atteints de CaP et porteurs de mutations des gènes BRCA1 et 2 afin de dégager une conduite à tenir en pratique courante de médecine générale concernant le dépistage opportuniste du CaP chez ces patients à haut risque.

Une autre partie de ce travail a également consisté en l'étude de la littérature, notamment les recommandations françaises et internationales afin de préciser ce dépistage opportuniste pour les autres populations de patients à haut risque.

MATERIEL ET METHODES

.I. Recrutement de la population d'étude

A. Consultations d'oncogénétique au Centre Oscar Lambret

Les consultations d'oncogénétiques ont été instaurées au COL en 1995 afin de répondre aux interrogations grandissantes des patients présentant de multiples antécédents personnels et familiaux de cancers. En 2013, 1658 consultations d'oncogénétique ont été réalisées au COL et 570 analyses génétiques sur prélèvements sanguins ont été réalisées.

La consultation d'oncogénétique permet de préciser les antécédents carcinologiques personnels et familiaux du patient, de préciser les caractéristiques tumorales (histologie, âge de survenue), d'évaluer le risque personnel du patient de présenter un syndrome héréditaire de survenue de cancers. Toutes ces informations sont synthétisées sous la forme d'un arbre généalogique.

Concernant le syndrome héréditaire des cancers du sein et de l'ovaire lié à BRCA1 et 2, le risque est jugé élevé si celui-ci est supérieur à 10%. Dans ce cas, une recherche de mutation délétère de BRCA1 et 2 est proposée au patient le plus susceptible de présenter une mutation. Ce patient, dit cas index, est souvent celui dont le cancer est survenu à l'âge le plus jeune.

Si une mutation délétère est identifiée chez le cas index, la recherche de la mutation peut être proposée aux autres membres de la famille, on appelle ces patients des cas apparentés.

Les patients, qu'ils soient cas index ou apparentés doivent ensuite remplir et signer un formulaire de consentement reprenant l'information orale donnée par le consultant. Ce formulaire permet de protéger le patient et de l'assurer que le matériel génétique prélevé ne sera utilisé que dans le cadre d'une recherche de mutation sur un gène précis.

L'ensemble des arbres généalogiques réalisés en consultation est compilé dans la base de données du logiciel Progeny (Progeny Software, LLC).

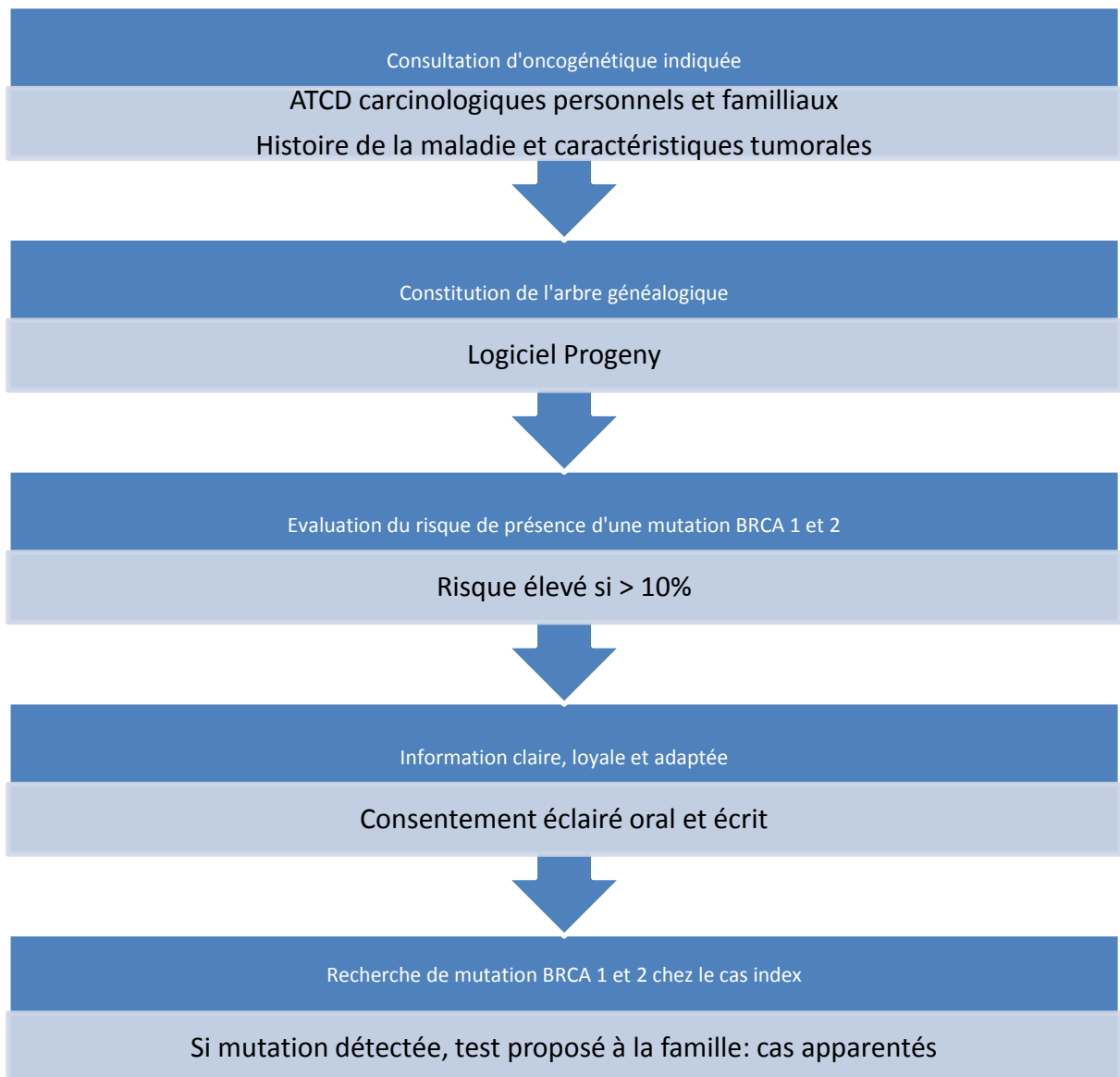


Figure 7. Parcours schématisé des patients vus en consultation d'oncogénétique.

B. Critères d'inclusion des patients

Notre étude rétrospective a été réalisée sur les patients vus en consultation d'oncogénétique au Centre Oscar Lambret (COL) entre 1995 et 2014.

Les critères d'inclusion étaient :

- la présence du patient dans la base de données du logiciel Progeny
- la présence chez le patient d'une mutation délétère du gène BRCA1 ou du gène BRCA2
- la présence chez le patient d'un CaP quel que soit l'âge de survenue

Nous n'avons pas retenu de critères d'exclusion.

Notre population d'étude a été constituée par requête dans la base de données Progeny du COL. Les filtres suivants ont été appliqués à la requête :

- Gender : M
- Localisation tumorale : prostate
- Apparenté
- Cas index
- Résultat rendu
- Résultat personnel positif

.II. Données recueillies

Nous avons recueilli les données suivantes chez les patients inclus :

- l'âge au diagnostic du CaP
- les circonstances de découverte du CaP
- les comorbidités associées

- le décès ou non du patient
- le taux de PSA initial
- le score de Gleason biopsique ou post prostatectomie si disponible
- le groupe pronostic de D'Amico
- le stade TNM (pTNM si prostatectomie réalisée)
- le type de traitement réalisé
- la présence d'une récurrence post thérapeutique (nombre, type et date)

Ces données ont été collectées via les dossiers patients du COL (informatisés et physiques), en cas d'informations incomplètes, le médecin traitant et l'urologue des patients ont été contactés par téléphone.

L'évaluation des données recueillies a été réalisée par le calcul des médianes de chaque variable. Ces médianes ont été comparées aux données épidémiologiques disponibles.

.III. Etude de la littérature

L'étude de la littérature concernant les recommandations de dépistage opportuniste des patients à haut risque de CaP a été réalisée par l'interrogation de la base de données PubMed. Les recherches ont été effectuées en associant les mots clés suivants : Prostate cancer, Screening, High risk, Guidelines. Les modificateurs suivants ont été appliqués aux requêtes : articles de type « review », articles datant de moins de 5 ans. Les recherches ont été effectuées directement sur les sites internet des différentes sociétés d'urologie et des agences d'évaluation en santé françaises et internationales.

RESULTATS

.I. Requête

La requête effectuée dans la base de données Progeny a permis de retrouver 403 hommes pour lesquels une recherche de mutation des gènes BRCA1 et 2 a été effectuée. Une mutation délétère a été identifiée chez 199 de ces patients. Chez ces patients, 9 étaient porteurs d'un CaP. Parmi ces 9 patients, tous étaient des cas apparentés, 6 étaient porteurs d'une mutation de BRCA1, 3 de BRCA2.

.II. Description clinique des patients

Patient 1 :

Patient décédé à 74 ans de cause non connue, aux antécédents sur le plan personnel de maladie de Parkinson et sur le plan familial de 3 cancers du sein chez ses sœurs et sa fille. Une mutation du gène BRCA1 a été identifiée en 2010 chez le patient en tant que cas apparenté. Le patient s'est vu découvrir à l'âge de 68 ans une élévation du PSA à 9,8 ng/ml lors d'un dosage systématique par le médecin traitant. La biopsie prostatique a retrouvé un adénocarcinome prostatique Gleason 2+3, classé T2bN0M0, pour lequel une radiothérapie externe exclusive a été réalisée.

Patient 2 :

Patient de 65 ans, aux antécédents personnels d'arthrose du rachis et de mutation du facteur V Leiden et familiaux de cancer du sein chez une fille et chez une tante. Une mutation du gène BRCA2 a été identifiée chez le patient en tant que cas apparenté. Le patient s'est vu découvrir à l'âge de 54 ans une élévation du PSA à 40 ng/ml lors d'un dosage systématique par le médecin traitant. La biopsie prostatique a retrouvé un adénocarcinome prostatique Gleason 3+4. Un traitement par prostatectomie radicale a été réalisé initialement, classant la tumeur pT2cN0M0. Le traitement a été complété 2 ans plus tard par une radiothérapie externe devant une récurrence biologique. Une 2ème récurrence biologique 3 ans plus tard a été traitée par hormonothé-

rapie. Une récurrence ganglionnaire unique décelée 3 ans plus tard a été traitée par Cyberknife.

Patient 3 :

Patient de 85 ans, aux antécédents personnels de coronaropathie, d'arythmie et d'hypothyroïdie sous cordarone. L'histoire familiale retrouve deux nièces atteintes de cancer du sein. Une mutation du gène BRCA1 a été identifiée chez le patient en tant que cas apparenté. Le patient s'est vu découvrir à l'âge de 76 ans, devant l'apparition d'une dysurie, une élévation du PSA à 18 ng/ml. La biopsie a mis en évidence un adénocarcinome prostatique Gleason 4+4, classé T3bN0M0. Un traitement par radiothérapie associé à une hormonothérapie de courte durée a été réalisé. Une première récurrence biologique a été traitée par hormonothérapie en 2009. Trois ans plus tard, une récurrence locale a été traitée par Ablatherm.

Patient 4 :

Patient de 61 ans, ne présentant aucun antécédent médical notable, sur le plan familial il existe un cancer du sein bilatéral chez une sœur et un cancer de la prostate chez le père et le grand-père maternel. Une mutation du gène BRCA1 a été identifiée chez le patient en tant que cas apparenté. Le patient s'est vu découvrir à l'âge de 53 ans une élévation du PSA à 5 ng/ml suite à un dosage du PSA systématique. La biopsie a mis en évidence un adénocarcinome prostatique Gleason 3+4. Le patient a été traité par prostatectomie radicale, l'histologie a permis de classer cette tumeur pT2cN0M0.

Patient 5 :

Patient de 70 ans, aux antécédents personnels de prostatite aiguë et familiaux de multiples cancers du sein et des trompes chez la mère, la fille, une sœur et une tante maternelle. Une mutation du gène BRCA1 a été identifiée chez le patient en tant que cas apparenté. A l'âge de 66 ans, au décours du suivi de la prostatite, une réascension du PSA à 11,72 ng/ml a été découverte. La biopsie réalisée montrait un adénocarcinome prostatique Gleason 3+3. Le patient a été traité par prostatectomie radicale, l'histologie a permis de classer cette tumeur pT2N0M0.

Patient 6 :

Patient décédé à 71 ans de cause traumatique accidentelle, aux antécédents personnels de d'AVC, de syndrome d'apnée du sommeil et d'adénome prostatique. Sur le plan familial, on note un cancer du sein bilatéral chez la mère, un cancer du sein bilatéral et un cancer ovarien chez la fille. Une mutation du gène BRCA2 a été identifiée chez le patient en tant que cas apparenté. Dans le cadre du suivi de l'adénome prostatique, un PSA à 18 ng/ml a été découvert, la biopsie montrait un adénocarcinome prostatique Gleason 4+3. Une prostatectomie radicale a été réalisée, permettant de classer la tumeur pT3cN0M0, le traitement a été complété d'une radiothérapie et d'une hormonothérapie adjuvante.

Patient 7 :

Patient âgé de 61 ans, aux antécédents personnels d'hypercholestérolémie. Sur le plan familial, on note un cancer du sein chez la sœur, deux tante et deux cousines de la branche paternelle, ainsi qu'un CaP chez le père et le grand-père paternel. Une mutation du gène BRCA1 a été identifiée chez le patient en tant que cas apparenté. A l'âge de 51 ans, dans le cadre d'un dépistage en raison de l'hérédité de CaP, un PSA à 5,03 ng/ml a été découvert, la biopsie montrait un adénocarcinome prostatique Gleason 3+3. Une prostatectomie radicale a été réalisée, permettant de classer la tumeur pT1cN0M0.

Patient 8 :

Patient âgé de 60 ans, aux antécédents personnels d'HTA et d'exérèse de polype colique. Sur le plan familial, on note un cancer du sein chez une sœur, de lymphome chez une autre sœur et de leucémie aigüe chez le père. Une mutation du gène BRCA1 a été identifiée chez le patient en tant que cas apparenté. En raison de l'apparition d'une dysurie à l'âge de 52 ans, un PSA à 35,4 ng/ml a été découvert, la biopsie montrait un adénocarcinome prostatique Gleason 3+4. Une prostatectomie radicale a été réalisée, permettant de classer la tumeur pT2aN0M0. Le traitement a été complété par une radiothérapie adjuvante. Deux ans plus tard, une récurrence biologique a été traitée par hormonothérapie.

Patient 9 :

Patient décédé à l'âge de 64 ans, des suites d'un cancer du pancréas découvert en 2009. Sur le plan familial, on note un cancer du sein chez deux sœurs, un

cancer de l'ovaire chez la mère et chez une autre sœur. Une mutation du gène BRCA2 a été identifiée en 2003 chez le patient en tant que cas apparenté. A l'âge de 54 ans, un PSA à 4,6 ng/ml a été découvert, la biopsie montrait un adénocarcinome prostatique Gleason 2+3. Une prostatectomie radicale a été réalisée, permettant de classer la tumeur pT2aN0M0.

.III. Description de la population étudiée

La prévalence du CaP dans notre population de patients mutés est de 4,52 %.

L'âge médian au diagnostic de CaP est de 54 ans dans notre série.

Parmi nos 9 patients, 2 étaient classés à risque faible dans la classification de D'Amico (22,2%), 2 étaient classés à risque intermédiaire (22,2%) et 5 à risque élevé (55,6%).

.IV. Résultat de l'étude de la littérature

Les différentes requêtes effectuées sur la base de données PubMed et la recherche directe sur les sites des agences a permis d'identifier 14 références bibliographiques. Ces références ont fait l'objet d'une synthèse dans le chapitre Discussion.

DISCUSSION

.I. Analyse des résultats : l'expérience du Centre Oscar Lambret sur les patients mutés BRCA1 et 2

Notre étude ayant porté sur l'ensemble des patients vus en consultation d'oncogénétique au Centre Oscar Lambret, notre effectif de 9 patients semble faible. Ce faible nombre s'explique par plusieurs facteurs, les hommes sont peu sensibilisés à l'origine héréditaire des CaP, ce qui se traduit par un faible nombre de consultations spontanées. Les patients sont le plus souvent adressés suite à un antécédent personnel de cancer du sein et la demande de consultation par les médecins est moins fréquente lorsque que le CaP survient chez un patient aux antécédents familiaux de cancers du sein et de l'ovaire. Autre écueil, au sein même des familles où une mutation des gènes BRCA1 et 2 a été détectée, les hommes apparentés sont moins enclins à effectuer la recherche de mutation. Une explication possible est que les cancers gynécologiques étant mis en avant, les patients masculins se sentent moins directement concernés par les risques de cancers liés aux mutations des gènes BRCA1 et 2 [54].

La prévalence du CaP sur l'ensemble de notre population de 199 patients mutés BRCA1 et BRCA2 est de 4,52 %. Cette donnée est peu exploitable du fait de l'hétérogénéité de cette population.

L'âge médian au diagnostic de CaP dans notre série est de 54 ans. Dans la population générale française celui-ci est de 70 ans [1]. Cette différence peut s'expliquer par le fait que notre étude a porté sur des patients mutés BRCA1 ou 2; l'âge de survenue du CaP serait plus bas que dans la population générale. Une étude conduite par Tryggvadottir et coll. sur une cohorte de patients porteurs d'une mutation fondatrice islandaise de BRCA2 va dans le même sens en retrouvant un âge moyen au diagnostic plus bas que dans la population générale (69 contre 74 ans) [50].

Dans notre étude, la proportion de patients à risque élevé de récurrence locale, selon la classification de D'Amico, est de 55,6%. Dans leur étude rétrospective réalisée sur une population de 79 patients porteurs de CaP et mutés pour BRCA1 ou 2, Castro et coll. retrouvaient une proportion de 33% de formes à risque élevé, celle-ci est comparable aux 30,1% retrouvés dans leur groupe de 1940 patients contrôles non mutés [55]. Cette même étude faisait état de tumeurs moins bien différenciées (Gleason ≥ 8) chez les patients mutés (35,4% contre 15,4% chez les contrôles). Dans notre série, seul 1 patient sur 9 présentait un score de Gleason ≥ 8 .

D'autres facteurs de mauvais pronostic ont été mis en évidence spécifiquement dans les CaP survenant chez les patients mutés BRCA2, comme la présence au diagnostic d'un envahissement ganglionnaire ou de métastases à distance, ainsi que la survie globale, la survie spécifique et la survie sans métastase [55,56,57].

Les tumeurs retrouvées chez nos patients sont majoritairement des formes précoces, peu agressives. Si celles-ci n'avaient pas été diagnostiquées et traitées, il est possible qu'elles aient évolué vers des formes agressives, dont le traitement curatif aurait été plus difficile.

Cette étude semble donc illustrer un bénéfice du dépistage opportuniste chez nos patients.

.II. Analyse des résultats de l'étude de la littérature

A. Place du médecin généraliste

Comme nous l'avons vu, la HAS ne recommande pas le dépistage de masse du CaP, que ce soit dans la population générale, ou dans une population de patients à haut risque de CaP. Cependant, la HAS ne se prononce pas concernant le dépistage opportuniste de ces patients à haut risque [5]. L'AFU recommande ce dépistage opportuniste chez une population à haut risque [20]. Dans ce contexte, le médecin généraliste, souvent consulté en premier recours, a besoin de critères objectifs afin

de répondre aux interrogations de patients peu ou partiellement informés sur un sujet en rapide évolution. La principale difficulté est que les praticiens ne disposent pas à ce jour d'examens valides et fiables qui permettraient de distinguer les tumeurs qui ont un potentiel évolutif alarmant de celles qui n'en ont pas. Cependant, dans l'attente de nouveaux marqueurs capables d'effectuer cette distinction, le dosage du PSA (associé au TR) et la recherche de facteurs de risque restent les seules armes du médecin généraliste.

B. Proposition de prise en charge des patients à haut risque de CaP par le médecin traitant

Au vu des données de la littérature actuelle, il est licite de proposer un dépistage opportuniste du CaP chez les sujets à haut risque, à savoir les hommes d'origine afro-antillaise, les hommes présentant des antécédents familiaux de CaP, ainsi que les patients porteurs d'une mutation des gènes BRCA1 et 2. Selon les recommandations de l'AFU, ce dépistage opportuniste peut être réalisé par le dosage du PSA à partir de l'âge de 45 ans [20]. Dans un contexte d'antécédents familiaux de CaP, il semble cependant approprié de proposer ce dosage 5 à 10 ans avant l'âge de survenue du cancer le plus précoce dans la famille. En prenant pour base l'étude de Zeegers et al. en 2003 (voir annexe 3), les antécédents familiaux peuvent être définis comme suit : un ou plus parents au 1^{er} degré atteints, diagnostiqués avant 65 ans et deux ou plus parents au 1^{er} degré atteints, quel que soit l'âge au diagnostic [62]. Le rythme de ce dépistage ne fait l'objet d'aucun consensus. L'étude IMPACT, actuellement en cours, a pour objectif d'évaluer l'intérêt et les modalités du dépistage du CaP chez les patients porteurs de mutations des gènes BRCA1 et 2. Cette étude prospective multicentrique va évaluer sur une durée de 5 ans la survenue de CaP chez les patients porteurs de mutations des gènes BRCA1 et 2 ainsi que la valeur prédictive positive de la biopsie prostatique pour un seuil de PSA à 3 ng/ml. Les résultats préliminaires sont en faveur d'un dépistage chez les mutés BRCA2, les résultats définitifs sont attendus en 2018 [63].

.III. Propositions pour le recours aux autres spécialistes

A. Recours à l'urologue

Dans la gestion et l'orientation de ces patients à haut risque, l'urologue est l'interlocuteur privilégié du médecin généraliste. Le premier dosage du PSA couplé au TR étant à l'initiative du médecin généraliste, celui-ci se doit également d'apporter au patient une information claire du patient portant sur le CaP, les enjeux et les risques éventuels liés aux modalités de sa prise en charge. Si le PSA total est ≥ 4 ng/ml, l'AFU recommande d'adresser le patient à l'urologue pour avis, celui-ci jugera ensuite de l'attitude à adopter : réalisation de biopsies ou surveillance [64]. Si le PSA est < 4 ng/ml, la surveillance peut être réalisée par le médecin généraliste. Comme dit précédemment, aucune recommandation ne statue sur le rythme de cette surveillance. Il semble cependant licite de proposer un dosage du PSA tous les 2 à 4 ans. Ce rythme de surveillance du PSA s'aligne sur les nouvelles recommandations de l'EAU concernant la surveillance des hommes avec un PSA ≥ 1 ng/ml entre 45 et 59 ans [65].

B. Recours à l'oncogénéticien

Le recours à la consultation d'oncogénétique se conçoit dans deux situations particulières. Premièrement, la suspicion d'une hérédité liée à une mutation des gènes BRCA1 et 2 : quand le patient, qu'il soit porteur ou non d'un CaP, répond aux critères d'inclusion pour la consultation d'oncogénétique (document récapitulatif donné en annexe 4) :

Deuxièmement, lorsque le patient présente des antécédents familiaux de CaP répondant aux critères de Hopkins, c'est-à-dire à l'une des situations suivantes :

- Trois cas de CaP appartenant à la même branche parentale, chez des apparentés au 1^{er} degré (père, frère, fils)

- Trois générations successives présentant au moins un cas de CaP, dans la même branche parentale
- Au moins deux cas de CaP survenant avant 55 ans chez des apparentés au 1^{er} degré dans la même branche parentale

A noter que ces derniers critères ont été proposés en 1993, une révision semblerait nécessaire en tenant compte de données plus récentes.

L'expertise de l'oncogénéticien est indispensable afin de pouvoir évoquer certaines prédispositions aux CaP plus rares, comme dans le syndrome de Lynch (mutation des gènes MMR) ou dans les mutations des gènes HOXB13 ou CHEK2 (tests non réalisés en pratique courante).

CONCLUSION

Un dépistage opportuniste du CaP chez les hommes à haut risque est nécessaire et possible. Dans les années à venir, la place du médecin généraliste sera prépondérante dans l'identification et l'orientation de ces patients, quels que soient leurs facteurs de risque. Ces patients sont en demande d'informations claires et personnalisées sur une pathologie dont la prise en charge est en constante évolution depuis plusieurs années. La problématique du dépistage est au cœur de cette évolution et les études en cours, notamment IMPACT, permettront d'affiner les modalités de ce dépistage. De nouvelles procédures diagnostiques sont en cours d'évaluation, comme l'IRM prostatique et certains marqueurs moléculaires. Ces éléments novateurs doivent nous permettre d'apporter les réponses attendues de ce type de procédure, à savoir détecter précocement les formes graves de CaP, ne pas détecter les formes indolentes afin d'éviter la morbidité associée au surdiagnostic et au surtraitement, et enfin améliorer la survie spécifique du CaP chez ces patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Institut national du cancer. Les cancers en France - Edition 2013. Paris: INCa; Janvier 2014.
2. Boniol M, Ruffion A, Boyle P, Perrin P. Estimation de la prévalence anatomique, clinique et de la mortalité du cancer de la prostate en fonction des tranches d'âge. Progrès en urologie (2010) 20, 709—711
3. Epidémiologie des cancers en Ile-de-France - Observatoire Régional de santé d'Ile-de-France - Juin 2006
4. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) National Cancer Institute; 2010. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/
5. Haute Autorité de Santé. Rapport d'orientation. Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ? HAS; Février 2012.
6. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. J Clin Oncol. 20 juill 2010;28(21):3457-62.
7. Mallick S, Blanchet P, Multigner L. Prostate cancer incidence in guadeloupe, a French Caribbean archipelago. Eur Urol. juin 2005;47(6):769-72.
8. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol. 1974 Jan;111(1):58-64.

9. Jegu J, Tretarre B, Velten M, Guizard AV, Danzon AV, Buemi A, et al. Le cancer de la prostate en France en 2001 : états des pratiques et facteurs associés à la réalisation d'une prostatectomie totale. *Prog Urol* 2010;20(1):56-64.
10. American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2014*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014.
11. Chinegwundoh F, Enver M, Lee A, Nargund V, Oliver T, Ben-Shlomo Y. Risk and presenting features of prostate cancer amongst African-Caribbean, South Asian and European men in North-east London. *BJU Int*. déc 2006;98(6):1216-20.
12. Ross RK, Pike MC, Coetzee GA, Reichardt JK, Yu MC, Feigelson H, et al. Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility. *Cancer Res*. 15 oct 1998;58(20):4497-504.
13. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. avr 2012;30(2):143-8.
14. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelson A, Adolfsson J, Stattin P, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*. oct 2012;62(4):656-61.
15. Inserm. *Expertise collective. Cancer et environnement*. Inserm; 2008.
16. Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 2001;23(1):72-81.
17. Taylor ML, Mainous AG, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med*. août 2005;37(7):506-12.
18. Adami H-O, Kuper H, Andersson S-O, Bergström R, Dillner J. Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. sept 2003;12(9):872-5.

19. D'Amico AV, Moul J, Carrol PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer specific mortality after surgery or irradiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate specific antigen era. *JCO* 2003;21:2163-72
20. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. nov 2013;23, Supplement 2:S69-101.
21. Heidenreich A, Bastian P.J, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M.D, Matveev V, Mottet N, Van der Kwast T.H, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology*; mars 2013.
22. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. déc 2007;70(6):1117-20.
23. Nord MP, Cluzel P, Vionnet A. Effet du toucher rectal sur les taux d'antigène prostatique spécifique sérique. *La Presse médicale*. 1996;25(12):577-80.
24. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber G-P, Leroy X, Jones JS, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int*. oct 2011;108(8 Pt 2):E171-8.
25. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology*. août 2013;268(2):461-9.
26. Van den Bergh RCN, Ahmed HU, Bangma CH, Cooperberg MR, Villers A, Parker CC. Novel tools to improve patient selection and monitoring on active surveillance for low-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. juin 2014;65(6):1023-31.

27. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Mazaheri Y, Zheng J, Moskowitz C, et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology*. juin 2011;259(3):775-84.
28. Bourel M, Ardaillou R. Rapport sur le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le plasma. Paris: Académie nationale de médecine; 2003.
29. Soulié M, Beuzeboc P, Eschwege P, Gaschichanrd N, Grosclaude P, Hennequin C, et al. Cancer de la prostate. *Prog Urol* 2007;17:1159-230.
30. Association française d'urologie. Journée de la prostate 15 septembre 2009 - Dossier de presse. Arcueil: AFU; 2009.
31. Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornu F, et al. Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommandations en onco-urologie : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;20:S217-51.
32. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 26 mars 2009;360(13):1320-8.
33. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 26 mars 2009;360(13):1310-9.
34. Association française d'urologie. Cancer de la prostate et dépistage : les dernières analyses de l'ERSPC. AFU ; Mars 2012. www.urofrance.org/fileadmin/medias/afu/communiqués/2012-03-15_cancer-prostate.pdf
35. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian

Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 18 janv 2012;104(2):125-32.

36. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer de la prostate - Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.

37. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 7 oct 1994;266(5182):66-71.

38. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.* 21 déc 1995;378(6559):789-92.

39. Deng C-X. BRCA1: cell cycle checkpoint, genetic instability, DNA damage response and cancer evolution. *Nucleic Acids Res.* 2006;34(5):1416-26.

40. Gudas JM, Li T, Nguyen H, Jensen D, Rauscher FJ, Cowan KH. Cell cycle regulation of BRCA1 messenger RNA in human breast epithelial cells. *Cell Growth Differ.* juin 1996;7(6):717-23.

41. Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, et al., éditeurs. *GeneReviews(®)* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 9 nov 2014]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>

42. Palma M, Ristori E, Ricevuto E, Giannini G, Gulino A. BRCA1 and BRCA2: the genetic testing and the current management options for mutation carriers. *Crit Rev Oncol Hematol.* janv 2006;57(1):1-23.

43. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer*. nov 2000;83(10):1301-8.
44. Oddoux C, Struewing JP, Clayton CM, Neuhausen S, Brody LC, Kaback M, et al. The carrier frequency of the BRCA2 6174delT mutation among Ashkenazi Jewish individuals is approximately 1%. *Nat Genet*. oct 1996;14(2):188-90.
45. Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet*. 24 oct 1998;352(9137):1337-9.
46. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 18 sept 2002;94(18):1358-65.
47. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 4 août 1999;91(15):1310-6.
48. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T, Castro E, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer*. 8 mai 2012;106(10):1697-701.
49. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Castro E, Mahmud N, et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer*. 11 oct 2011;105(8):1230-4.
50. Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Ólafsdóttir EJ, Ólafsdóttir GH, et al. Prostate Cancer Progression and Survival in BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 20 juin 2007;99(12):929-35.
51. Edwards SM, Evans DGR, Hope Q, Norman AR, Barbachano Y, Bullock S, et al. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer

prognosis. *Br J Cancer*. 7 sept 2010;103(6):918-24.

52. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med*. 12 janv 2012;366(2):141-9.

53. Cybulski C, Górski B, Huzarski T, Masojć B, Mierzejewski M, Debniak T, et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet*. déc 2004;75(6):1131-5.

54. Daly MB. The Impact of Social Roles on the Experience of Men in BRCA1/2 Families: Implications for Counseling. *J Genet Couns*. févr 2009;18(1):42-8.

55. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 10 mai 2013;31(14):1748-57.

56. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchhoff T, Balistreri L, Vora K, et al. Germline BRCA Mutations Denote a Clinicopathologic Subset of Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*. 1 avr 2010;16(7):2115-21.

57. Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, Armel S, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *British Journal of Cancer*. 22 juill 2008;99(2):371-4.

58. Institut national du cancer. Synthèse de l'activité d'oncogénétique 2012. INCa ; Decembre 2013.

59. P. Grosclaude, M. Velten, L. Daubisse-Marliac. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. INCa; Juillet 2013.

60. National Cancer Institute. Prostate Cancer Screening (PDQ®). Health professional version. Bethesda (MD): NCI; 2011. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/prostate/healthprofessional> [dernière modification 27/02/2014].
61. Sandhu GS, Andriole GL. Overdiagnosis of Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* sept 2012;2012(45):146-51.
62. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer.* 15 avr 2003;97(8):1894-903.
63. Bancroft EK, Page EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjoberg D, et al. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. *Eur Urol.* sept 2014;66(3):489-99.
64. Villers A, et al. Dépistage Du Cancer De La Prostate. Recommandations De l'Association Française d'Urologie. *Prog Urol* 2003;13(2):209-14.
65. Heidenreich A, Abrahamsson P-A, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol.* sept 2013;64(3):347-54.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM 2010

T Tumeur primitive

- TX : tumeur primitive non évaluée
- T0 : tumeur primitive non retrouvée
- T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie
 - T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué
 - avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
 - T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou
 - un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5
 - T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA
- T2 : tumeur limitée à la prostate
 - T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
 - T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes
 - T2c : tumeur atteignant les 2 lobes
- T3 : extension au- delà de la capsule
 - T3a : extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale
 - T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
- T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)

N Ganglions régionaux

- NX : ganglions régionaux non évalués
- N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : atteinte ganglionnaire régionale
- N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)

Métastases à distance

- MX : métastases à distance non évaluées
- M0 : absence de métastase à distance
- M1 : métastases à distance
- M1a : atteinte des ganglions non régionaux
- M1b : atteinte osseuse
- M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Classification pathologique (pTNM)

- pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
- pT2 : tumeur limitée à la prostate
 - pT2a : tumeur limitée à un demi- lobe ou moins
 - pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi- lobe, mais pas des 2 lobes
 - pT2c : tumeur bilatérale
- pT3 : extension extraprostatique
 - pT3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical
 - pT3b : envahissement des vésicules séminales uni- ou bilatérale
- pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou la paroi pelvienne)

R Reliquat tumoral postopératoire

- Rx : présence de résidu tumoral non évaluée
- R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu)
- R2 : reliquat tumoral macroscopique

Annexe 2 : Surveillance active : critères de sélection des patients et suivi, proposés par l'AFU en mars 2012

Les patients éligibles à la surveillance active doivent appartenir au groupe à faible risque de D'Amico (PSA < 10 ng/ml, bien différenciés (de grade 3) et stade clinique limité à un seul lobe de la prostate) ; ils ne présentent que 1 à 2 carottes biopsiques positives au maximum sur une série d'au moins 10 prélèvements, avec une longueur de cancer de 1 à 3 mm au plus sur la biopsie la plus atteinte.

La surveillance consiste en :

- un dosage du PSA tous les 6 mois
- après un délai d'un an, réalisation d'une nouvelle série de biopsie.

En cas d'augmentation du PSA, du volume ou du grade du cancer sur les biopsies, un traitement curatif est proposé.

Annexe 3 : Risque relatif associé à une histoire familiale de cancer de la prostate, adapté de Zeegers et al. 2003


Antécédents familiaux	Risque relatif
Frère avec un cancer de la prostate diagnostiqué, quel que soit l'âge au diagnostic	3,4 IC95 % (3,0-3,8)
Père avec un cancer de la prostate diagnostiqué, quel que soit l'âge au diagnostic	2,2 IC95 % (1,9-2,5)
Un parent du 1er degré atteint, quel que soit l'âge au diagnostic	2,6 IC95 % (2,3-2,8)
Un parent du 2nd degré atteint, quel que soit l'âge au diagnostic	1,7 IC95 % (1,1-2,6)
Parents du 1er degré atteints diagnostiqués avant 65 ans	3,3 IC95 % (2,6-4,2)
Parents du 1er degré atteints diagnostiqués après 65 ans	2,4 IC95 % (1,7-3,6)
Deux ou plus parents atteints, quel que soit l'âge au diagnostic	5,1 IC95 % (3,3-7,8)

Annexe 4 : Critères d'inclusion pour la consultation d'oncogénétique sein/ovaire

**CRITÈRES D'INCLUSION
POUR LA CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE
SEIN/OVAIRE**

**Test (chez une personne atteinte) si Probabilité de
mutation BRCA1/2 > 10%**
(Janvier 2014)

- 1) **Trois cas de cancer du sein appartenant à la même branche parentale** et survenant chez des personnes unies entre elles par un lien de parenté de premier ou de second degré.
- 2) **Deux cas de cancer du sein et/ou de l'ovaire** chez des apparentées au premier degré (ou au deuxième degré par un homme):
 - Dont un cancer du sein avant 40 ans
 - Dont un cas de cancer du sein bilatéral
 - Dont un cancer du sein chez l'homme
 - Dont un cancer de l'ovaire (soit deux cancers de l'ovaire quel que soit l'âge ou un cancer du sein et de l'ovaire)
- 3) **Un seul cas si**
 - Cancer du sein bilatéral ou multifocal avant 40 ans
 - Cancer du sein chez l'homme avant 70 ans
 - Cancer de l'ovaire avant 60 ans (si séro papillaire ou grade 3) ; à discuter si haut grade entre 60 et 70 ans
 - Cancer du sein triple négatif avant 50 ans
 - Cancer du sein avant 35 ans
 - Cancer du sein et de l'ovaire (primitif) chez la même patiente

 Centre Oscar Lambret
Centre Régional de Lutte
contre le Cancer

AUTEUR : Nom : Singier

Prénom : Stéphane

Date de Soutenance : 24 Novembre 2014

Titre de la Thèse : Patients à haut risque de cancer de la prostate : Epidémiologie, facteurs de risque et dépistage.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : cancer de prostate, haut risque, dépistage, oncogénétique, BRCA

Résumé :

Contexte :

Le dépistage de masse du cancer de la prostate (CaP) par le dosage du PSA n'est pas recommandé dans la population générale. Les patients à haut risque de CaP sont identifiés par des critères ethniques, génétiques et par les antécédents familiaux de CaP. Les CaP chez les patients porteurs de mutations des gènes BRCA1 et 2 sont plus précoces et plus agressifs. L'intérêt du dépistage opportuniste du CaP chez ces patients a été peu étudié.

Méthode :

Une étude descriptive des patients atteints de CaP a été réalisée dans la population des porteurs de mutations des gènes BRCA 1 et 2, suivis en oncogénétique au Centre Oscar Lambret. Ce travail a également consisté en l'étude des recommandations françaises et internationales afin de préciser ce dépistage opportuniste pour les populations de patients à haut risque.

Résultats :

Sur 199 patients porteurs de mutations de BRCA1 et 2, 9 patients ont été traités pour un CaP. L'âge médian au diagnostic de CaP était de 54 ans. Parmi nos 9 patients, 2 étaient classés à risque faible dans la classification de D'Amico (22,2%), 2 étaient classés à risque intermédiaire (22,2%) et 5 à risque élevé (55,6%). La synthèse des différentes références bibliographiques a été effectuée sous la forme de recommandations pour le dépistage opportuniste du CaP chez les patients à haut risque.

Conclusion :

Un dépistage opportuniste du CaP chez les hommes à haut risque est nécessaire et possible. Dans les années à venir, la place du médecin généraliste sera prépondérante dans l'identification et l'orientation de ces patients, quels que soient leurs facteurs de risque.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur BONNETERRE

Assesseurs : Monsieur le Professeur GLANTENET

Monsieur le Professeur LEROY

Monsieur le Docteur FANTONI

Directeur de thèse : Madame le Docteur Audrey MAILLIEZ