

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2011

THESE N°

FAUT-IL DEPISTER LE CANCER DE LA PROSTATE PAR LE PSA ?  
ENQUETE AUPRES DES MEDECINS GENERALISTES DE LA HAUTE-VIENNE

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 17 janvier 2011

par

**Emilie LABOURET**

née le 13 novembre 1982, à Paris IX

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur DUMAS Jean-Philippe .....Président  
M. le Professeur BUCHON Daniel .....Juge  
M. le Professeur BUISSON Jean-Gabriel .....Juge  
M<sup>me</sup> le Docteur PREVOST Martine .....Juge  
M. le Docteur COQUILLAUD Bruno .....Directeur

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

**ASSESEURS:**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques  
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX</b> Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BEAULIEU</b> Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
<b>BONNAUD</b> François	PNEUMOLOGIE
<b>BONNETBLANC</b> Jean-Marie (C.S.)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
<b>BORDESSOULE</b> Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
<b>COGNE</b> Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
<b>COLOMBEAU</b> Pierre	UROLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry (C.S)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>DE LUMLEY WOODYEAR</b> Lionel ( <b>Sur 31/08/2011</b> )	PEDIATRIE
<b>DENIS</b> François ( <b>Sur 31/08/2011</b> )	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DESPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
<b>DUMONT</b> Daniel ( <b>Sur 31/08/2012</b> )	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FEISS</b> Pierre ( <b>Sur 31.08.2013</b> )	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
<b>FEUILLARD</b> Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAINANT</b> Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GAROUX</b> Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
<b>GASTINNE</b> Hervé (C.S) (Retraite au 04.10.10)	REANIMATION MEDICALE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LASKAR</b> Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne (CS)	PEDIATRIE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE

<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MAUBON</b> Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>MELLONI</b> Boris (C.S)	PNEUMOLOGIE
<b>MERLE</b> Louis	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>MONTEIL</b> Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
<b>MOULIES</b> Dominique (C.S) ( <b>Sur. 31.08.2013</b> )	CHIRURGIE INFANTILE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
<b>PARAF</b> François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET
PREVENTION	
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
<b>SAUVAGE</b> Jean-Pierre ( <b>Sur 31/08/2011</b> )	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES
METABOLIQUES	
<b>TREVES</b> Richard	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
<b>VALLAT</b> Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis (C.S)	ANATOMIE - CHIRURGIE GENERALE
<b>VANDROUX</b> Jean-Claude ( <b>Sur 31/08/2011</b> )	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
<b>VIDAL</b> Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION MEDICALE
<b>VIROT</b> Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
<b>YARDIN</b> Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

## **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ANTONINI</b> Marie-Thérèse (C.S)	PHYSIOLOGIE
<b>BOURTHOMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>BOUTEILLE</b> Bernard	PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
<b>CHABLE</b> Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE - CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>FUNALOT</b> Benoît	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MOUNIER</b> Marcelle	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - HYGIENE HOSPITALIERE
<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE

## **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
-----------------------	----------------

## **P.R.A.G.**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

**BUCHON** Daniel

MÉDECINE GÉNÉRALE

**BUISSON** Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

**DUMOITIER** Nathalie

MEDECINE GENERALE

**PREVOST** Martine

MEDECINE GENERALE

# REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur DUMAS Jean-Philippe  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Urologie  
Chirurgien des hôpitaux

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail sans me connaître.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur BUCHON Daniel

Professeur des Universités

Médecine générale

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et du temps que vous y avez consacré.

Monsieur le Professeur BUISSON Jean-Gabriel

Professeur des Universités

Médecine générale

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de la confiance que vous m'avez témoignée tout au long de mon SASPAS.

Merci également pour vos précieux conseils.

Madame le Docteur PREVOST Martine

Maître de Conférences

Médecine Générale

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de l'intérêt que vous y avez porté.



Monsieur le Docteur COQUILLAUD Bruno

Médecin généraliste

Directeur de thèse

Cher Bruno,

Je te remercie pour le temps que tu m'as accordé tout au long de ce travail ainsi que pour ton enseignement de la médecine depuis le stage chez le praticien jusqu'au SASPAS.

Merci pour ta confiance et ton soutien.

Je remercie M<sup>elle</sup> LABRUNIE Anaïs et M. le Docteur DALMAY François du laboratoire de Biostatistique (CEBEMER) pour leur précieuse aide dans l'analyse des données de ce travail.

Je remercie M<sup>me</sup> PAPAÏCONOMOU Marie-Christine pour son aide dans la recherche de financement de ce travail ainsi que le laboratoire AstraZeneca.

Un grand merci à mes relecteurs et à mon traducteur...

*A ma famille*

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE CANCER DE LA PROSTATE

## 1 EPIDEMIOLOGIE

1.1 Epidémiologie descriptive

1.2 Evolution pour la période 1980-2005

1.3 Epidémiologie du cancer de la prostate en Limousin

## 2 FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DE LA PROSTATE

2.1 Hérité

2.2 Origine ethno-géographique

2.3 Age

2.4 Facteurs exogènes

2.5 Facteurs de risque controversés

## 3 ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE

3.1 Rapports anatomiques de la prostate

3.2 Structure interne de la prostate

3.3 Physiologie de la prostate

## 4 HISTOPATHOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE

4.1 Classification histologique des tumeurs malignes de la prostate

4.2 Score histopronostique de Gleason

4.3 Multifocalité et siège des adénocarcinomes

4.4 Lésion précancéreuse : HGPIN

4.5 Facteurs d'agressivité tumorale

## 5 HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DE LA PROSTATE

## DEUXIEME PARTIE : DU DEPISTAGE A LA THERAPEUTIQUE

- 1 LE DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE
  - 1.1 Qualité des outils de dépistage
  - 1.2 Les outils de dépistage actuels
  - 1.3 Amélioration des performances du PSA
  - 1.4 Iatrogénie du PSA
  - 1.5 Nouveaux marqueurs biologiques du cancer de la prostate
  - 1.6 Modalités de dépistage recommandées en France
- 2 DIAGNOSTIC POSITIF DE CANCER DE LA PROSTATE
  - 2.1 Imagerie
  - 2.2 Biopsies de prostate
- 3 STRATIFICATION DU RISQUE
  - 3.1 Les tables de Partin
  - 3.2 La classification de D'Amico
  - 3.3 Les nomogrammes et calculateurs de risque
- 4 BILAN D'EXTENSION
  - 4.1 Extension locale : T-Staging
  - 4.2 Extension ganglionnaire : N-Staging
  - 4.3 Extension métastatique : M-Staging
- 5 LES TRAITEMENTS DU CANCER DE LA PROSTATE
  - 5.1 Traitements de référence
  - 5.2 Nouvelles voies thérapeutiques
  - 5.3 Complications des traitements du cancer de la prostate
  - 5.4 Stratégies thérapeutiques

## TROISIEME PARTIE : ENQUETE AUPRES DES MEDECINS GENERALISTES DE LA HAUTE-VIENNE

- 1 OBJECTIFS
- 2 MATERIEL ET METHODES
  - 2.1 Population de l'étude
  - 2.2 Description du questionnaire
  - 2.3 Déroulement de l'enquête
  - 2.4 Analyse statistique

### 3 RESULTATS

- 3.1 Taux de participation
- 3.2 Caractéristiques des répondants
- 3.3 Analyse descriptive

### 4 INTERPRETATION DES RESULTATS

- 4.1 Modalités de dépistage pratiquées en Haute-Vienne
- 4.2 Opinion des médecins généralistes de la Haute-Vienne concernant le dépistage du cancer de la prostate
- 4.3 Facteurs influençant les pratiques des médecins généralistes de la Haute-Vienne

### 5 LIMITES

- 5.1 Limite géographique
- 5.2 Limite sémantique
- 5.3 Biais de sélection
- 5.4 Autre

## QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

### 1 RESULTATS DES ETUDES INTERNATIONALES

- 1.1 ERSPC : European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
- 1.2 PLCO : Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
- 1.3 Etude randomisée de Göteborg
- 1.4 Autres études

### 2 RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

### 3 FACTEURS DETERMINANT LA PRESCRIPTION OU L'ACCEPTATION DU DEPISTAGE

- 3.1 Facteurs liés aux médecins
- 3.2 Facteurs liés aux patients

### 4 DECISION PARTAGEE ET INFORMATION DU PATIENT

- 4.1 La notion de décision partagée
- 4.2 Information du patient
- 4.3 Limites du modèle de décision partagée

### 5 COUT DU DEPISTAGE

## 6 SURDIAGNOSTIC

### CONCLUSION

### ANNEXES

ANNEXE 1 : CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES TUMEURS MALIGNES DE LA PROSTATE

ANNEXE 2 : GRADES SELON GLEASON

ANNEXE 3 : CLASSIFICATION TNM

ANNEXE 4 : TABLES DE PARTIN POUR L'EVALUATION DU RISQUE D'EVOLUTIVITE DES CANCERS DE LA PROSTATE

ANNEXE 5 : CLASSES MEDICAMENTEUSES DES TRAITEMENTS HORMONAUX DU CANCER DE LA PROSTATE

ANNEXE 6 : TABLES D'ESPERANCE DE VIE

ANNEXE 7 : STRATEGIES THERAPEUTIQUES

ANNEXE 8 : QUESTIONNAIRE

### BIBLIOGRAPHIE

### TABLE DES MATIERES

### TABLE DES ILLUSTRATIONS

### LISTE DES ABREVIATIONS

### SERMENT D'HIPPOCRATE

# INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est aujourd'hui le cancer le plus fréquent chez l'homme avec environ 60 000 nouveaux cas par an, dans une proportion assez similaire au cancer du sein chez la femme. Il est également la deuxième cause de mortalité par cancer avec environ 9000 décès par an, cependant loin derrière les décès de cause cardiovasculaire.

Dans les années 1990, son dépistage a été modifié par l'introduction d'un marqueur prostatique, le PSA, permettant de détecter les cancers de la prostate à un stade de plus en plus précoce, et expliquant de ce fait, « l'épidémie » de cancers de la prostate constatée ces dernières années.

Ce dépistage a été proposé à des hommes de plus en plus jeunes, les exposant à des traitements invasifs et, par conséquent, à des effets secondaires non négligeables.

Depuis, le sujet ne cesse d'être l'objet d'une controverse, entre scientifiques prônant un dépistage et un traitement précoces des cancers, et ceux rappelant le prix de ce dépistage, à savoir, le surdiagnostic des cancers de la prostate et donc en corollaire leur surtraitement. Cette controverse a été relancée en 2009 par la publication des résultats de deux grands essais internationaux, le PLCO et l'ERSPC.

Pour tenter de répondre à la problématique, la recherche s'est portée d'une part sur les caractéristiques biochimiques, histologiques, moléculaires et génétiques du cancer de la prostate, et d'autre part sur l'amélioration des techniques et la découverte de nouvelles options thérapeutiques, se voulant moins invasives.

La connaissance histo-biochimique du cancer de la prostate a largement évolué, avec la découverte de nouveaux marqueurs plus ou moins spécifiques. Malgré cela, aucun n'a supplanté le PSA malgré un manque de performance reconnu de celui-ci. D'autre part, l'histoire naturelle très hétérogène du cancer de la prostate reste mal comprise limitant la prédiction du risque d'évolutivité et augmentant le flou quant à l'utilité du dépistage.



Au niveau thérapeutique, malgré les avancées, les effets secondaires restent fréquents et invalidants, comme l'incontinence urinaire ou la dysfonction érectile.

Longtemps la controverse s'est portée sur les outils de dépistage, avec une remise en cause de l'utilisation massive du PSA total. Aujourd'hui, certains auteurs posent la problématique différemment et remettent en cause la justification même du dépistage du cancer de la prostate, notamment à titre systématique.

Les médecins généralistes sont les premiers prescripteurs du PSA en France, loin devant leurs confrères spécialistes. Le dosage du PSA est devenu un acte courant et banalisé en médecine générale, très souvent prescrit lors d'un bilan annuel. D'autre part, les patients eux-mêmes, sensibilisés par les campagnes d'information de l'Association Française d'Urologie, prennent part à la polémique et se réclamant du droit de « savoir », demandent de plus en plus souvent à leur médecin la prescription d'un PSA annuel.

Dans ce contexte de questionnement, il semblait important de faire le point sur l'état actuel des connaissances concernant ce cancer, et d'explorer ensuite la procédure de dépistage, de diagnostic, et ses traitements, avant d'aborder les arguments du débat.

D'autre part, les recommandations en termes de pratiques de dépistage n'étant pas univoques, il semblait indispensable de s'intéresser aux pratiques des médecins généralistes, et ainsi d'évaluer les facteurs pouvant influencer ces pratiques. Ceci a été l'objet d'une enquête auprès des médecins généralistes de la Haute-Vienne, afin de comparer leurs pratiques à celles de leurs confrères.

Enfin, les résultats des dernières études scientifiques, les dernières recommandations et les divers arguments pour ou contre le dépistage, nécessitaient d'être abordés séparément, avant de déterminer quelles pratiques nous semblaient opportunes, et tenter de répondre à la question « Faut-il dépister le cancer de la prostate ? ».

# PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE CANCER DE LA PROSTATE

## 1 EPIDEMIOLOGIE

### 1.1 Epidémiologie descriptive

Le cancer de la prostate est devenu le premier cancer diagnostiqué chez l'homme, devant les cancers broncho-pulmonaires et colo-rectaux.

Les données épidémiologiques suivantes sont celles de l'année 2005.(1)

L'incidence du cancer de la prostate en 2005 était de 62 000 nouveaux cas, soit un taux standardisé de 121 pour 100 000 personnes-année, élevant le cancer de la prostate au premier rang des cancers incidents chez l'homme (34% des cancers incidents). Une projection pour l'année 2010 estime son incidence à 71 000 nouveaux cas alors qu'elle était de 26 500 en 1995.

Pour comparaison, l'incidence des cancers broncho-pulmonaires et colo-rectaux chez l'homme était respectivement de 24 000 et 20 000 nouveaux cas en 2005.

L'âge moyen au diagnostic était de 74 ans en 2000, avec une nette tendance au rajeunissement si l'on reprend les chiffres sur une période antérieure. Ainsi le pic d'incidence se situe entre 70 et 75 ans en 2005 alors qu'il était situé entre 80 et 85 ans jusqu'en 2000.(2)

La prévalence du cancer de la prostate est difficile à évaluer. En effet, la population concernée est une population vivante, or, il faudrait réaliser une

prostatectomie radicale à tous les hommes d'une tranche d'âge concernée pour obtenir le nombre de cas de cancers dans cette population de façon certaine.

La prévalence de la maladie a donc été évaluée par plusieurs méthodes. Une première consiste à observer des séries autopsiques, ce qui revient à évaluer la prévalence histologique du cancer de la prostate. (3) Ainsi on retrouve 12% de lésions chez des hommes âgés de 40 à 49 ans, et 43% après 80 ans. Une autre étude retrouverait 35% de cancers de la prostate chez des patients âgés de 60 à 69 ans et 46% entre 70 et 81 ans.(4) Une deuxième méthode, pour la France, a pu consister à analyser les registres « Affections Longue Durée » (ALD 30), et retrouve pour l'année 2006, 250 000 hommes en ALD pour un cancer de la prostate (17% des personnes en ALD).(5) Enfin plusieurs études ont estimé la prévalence du cancer de la prostate à 43% dans un groupe d'hommes âgés de 64 ans en moyenne.(6)

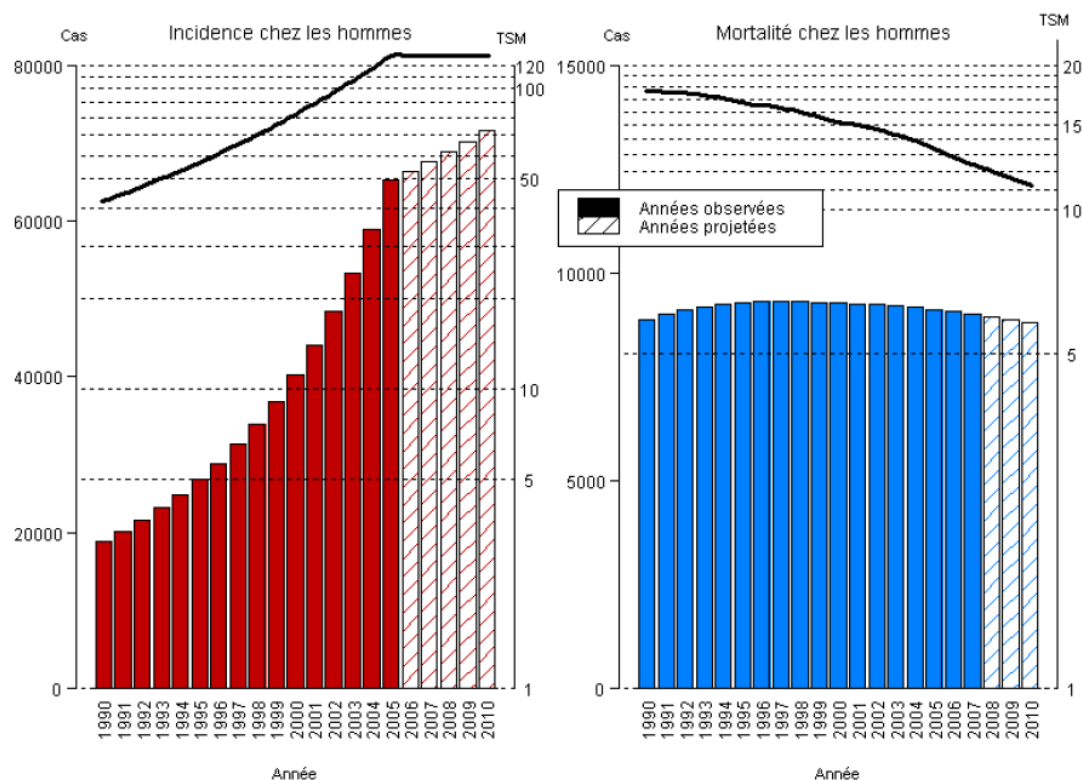
La mortalité du cancer de la prostate représentait environ 3% de la mortalité globale en 2005 avec 9200 décès, soit la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme.

Pour comparaison, la mortalité par cancer broncho-pulmonaire était de 8,5% de la mortalité globale avec 23 000 décès en 2005. De même, si l'on considère la mortalité cardiovasculaire chez l'homme, on retrouve environ 23 000 décès par an liés à une cardiopathie ischémique.

## 1.2 Evolution pour la période 1980-2005

L'observation des données d'incidence et de mortalité spécifique montre une nette tendance à la divergence. Ainsi l'incidence ne cesse-t-elle d'augmenter tandis que la mortalité par cancer de la prostate diminue.(1)

Figure 1 : Projections pour 2010 de l'incidence et la mortalité par l'InVS



Pour l'incidence, en 1995, on notait 26 500 nouveaux cas. En 2005, 62 000 nouveaux cas de cancers de la prostate étaient diagnostiqués, ce qui correspond à une augmentation de 8,5% par an entre 2000 et 2005. Une projection pour 2010 prévoit 71 000 nouveaux cas. Cette augmentation importante de l'incidence s'expliquerait par l'introduction du dépistage du cancer de la prostate dans le début des années 1990, mais aussi par l'augmentation de la population et son vieillissement.

Pour la mortalité, en 1995, le nombre de décès par cancer de la prostate était de 9279. En 2005, il n'était plus que de 9202, ce qui correspond à une diminution de 2,5% par an entre 2000 et 2005. Une projection pour 2010 l'estime à 8791.

Les épidémiologistes, en se basant sur l'évolution de ces données aux USA où le dépistage par le dosage du PSA a été introduit plus tôt qu'en France, ont élaboré un scénario pour l'évolution de l'incidence et de la mortalité spécifique.

Ainsi, après une augmentation saisissante de l'incidence, celle-ci devrait se stabiliser pour finalement diminuer. Ce phénomène s'expliquerait par le fait qu'après un certain temps de dépistage, la plupart des cancers prévalents sont diagnostiqués, mais aussi par l'apparition de surdiagnostic qui pourrait modifier les pratiques médicales.

En ce qui concerne la mortalité, celle-ci continuerait de diminuer, ce qui pourrait s'expliquer par l'amélioration de la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate, mais aussi par l'introduction du dépistage, si l'on se réfère à l'ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), dont les résultats récents montraient une baisse de la mortalité spécifique de 20% dans le groupe dépistage par rapport au groupe contrôle.(8)

### 1.3 Epidémiologie du cancer de la prostate en Limousin

Si l'on s'intéresse à l'incidence du cancer de la prostate dans la région Limousin, pour l'année 2005, 1067 nouveaux cas étaient diagnostiqués, soit un taux standardisé de 131 pour 100 000 personnes-année.

L'incidence en Limousin est également en constante augmentation ; en 1980, 251 cas étaient diagnostiqués, tandis qu'en 1995, on en dénombrait 528, soit une augmentation de 325% entre 1980 et 2005.

L'âge au diagnostic était le même qu'au niveau national, avec un pic d'incidence constaté entre 70 et 74 ans (236 cas).

## 2 FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DE LA PROSTATE

La forte incidence du cancer de la prostate, en élevant celui-ci au rang de problème majeur de santé publique, a orienté les recherches vers l'identification de facteurs de risque, afin d'en améliorer si possible, la prévention et le dépistage.

Parmi les nombreux facteurs de risque étudiés, certains semblent bien admis par la communauté scientifique, comme l'hérédité, l'origine ethnogéographique et certains facteurs alimentaires. D'autres restent controversés devant la multitude d'études contradictoires.

### 2.1 Hérité

L'hérédité est un facteur de risque de cancer de la prostate bien établi. Deux formes sont décrites. La première, la plus fréquente, est multifactorielle. La seconde, ne concernant qu'une minorité de cancers de la prostate, serait monogénique.(2)

La forme prédisposante multifactorielle concernerait plus de 95% des cancers de la prostate. Elle résulterait de la combinaison défavorable de variants génétiques, fréquents dans la population générale. Une dizaine de loci ou de gènes polymorphes a été identifiée. Ceux-ci sont associés à une augmentation du risque de développer un cancer de la prostate et à un phénotype plus sévère de la maladie, notamment concernant l'évolutivité et la réponse au traitement. L'augmentation du risque relatif par rapport à la population générale varierait de 1,5 à 3,5, mais dépendrait également du nombre de parents de premier degré atteints, augmentant avec celui-ci. Ainsi pour deux parents atteints, le risque relatif serait de 2, mais varierait de 5 à 11 pour plus de deux parents atteints.(9)

La forme prédisposante monogénique concernerait quant à elle moins de 5% des cancers de la prostate. Quatre gènes ont été identifiés dans le monde :

HPC1 (Hereditary Prostate Cancer 1), PCaP (Predisposing for Cancer Prostate), CAPB (Cancer Prostate and Brain) et HPCX. La fréquence de ces gènes prédisposants dépendrait de la population étudiée. Ainsi en France, le gène le plus fréquemment impliqué serait PCaP.(10) Il se situerait sur le chromosome 1 avec une transmission autosomique dominante. Il serait associé à un risque de développer un cancer de la prostate très important (plus de 80%). De plus, le phénotype de la maladie associé à ces gènes serait très particulier avec l'existence de plus de trois cas familiaux et un âge au diagnostic précoce, avant 65 ans voire 55 ans. (9,10)

D'autres gènes prédisposant pour des tumeurs, pourraient être impliqués, comme BRCA2, et à un moindre degré BRCA1.(2)

## 2.2 Origine ethno-géographique

L'origine ethnique tout d'abord, semble jouer un rôle important dans le cancer de la prostate. Ainsi, il a été montré aux USA que la population noire présentait un risque relatif de 1,6 par rapport à la population générale.(3,4)

En France, sont considérés à risque les hommes d'origine africaine ou antillaise.(2)

D'autre part, la prévalence de la maladie serait plus importante aux USA et en Europe du Nord, en comparaison au sud de l'Asie. Cependant, une migration d'une région de faible endémie vers une région de forte endémie rétablirait le risque de la population d'accueil, en termes de cancers cliniques.(9) De même, le risque de cancer de la prostate serait moindre chez les hommes d'origine hispanique.(4) Ceci suggère l'existence de facteurs exogènes notamment d'habitudes de vie. Ainsi l'augmentation récente de l'incidence des cancers de la prostate en Asie pourrait être le fait de changement d'habitudes alimentaires, notamment avec l'adoption du « Western Lifestyle » (mode de vie européen ou américain).(11,12)

## 2.3 Age

L'incidence du cancer de la prostate augmente avec l'âge ainsi que sa prévalence histologique (cf supra). Ainsi, certains considèrent que l'âge est un facteur de risque de cancer de la prostate.(13)

## 2.4 Facteurs exogènes

Le rôle de l'alimentation et des habitudes nutritionnelles a été largement étudié, et semblerait important dans la cancérogénèse prostatique. Comme pour tout facteur exogène, il est difficile d'établir un lien de causalité et d'affirmer de façon formelle son implication dans ces mécanismes. Cependant, il semblerait que le rôle néfaste de l'apport énergétique, notamment des graisses saturées d'origine animale, soit établi ainsi que le rôle protecteur du lycopène, de la vitamine D, des oméga 3 et du jus de grenade.

## 2.5 Facteurs de risque controversés

Plusieurs facteurs métaboliques sont actuellement discutés comme facteur de risque ou protecteur de cancer de la prostate. Ce sont l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète.

Il semblerait que les deux premiers soient des facteurs de risque tandis que le dernier serait un facteur protecteur, ce qui semble a priori contradictoire, compte tenu des relations métaboliques fortes entre les trois entités.

De nombreuses méta-analyses ont montré que l'obésité et l'augmentation de l'IMC (Index de Masse Corporelle) pourraient augmenter le risque global de cancer de la prostate de façon modeste (2%). Plus précisément, il semblerait que l'obésité diminue le risque de cancer de bas grade ; en revanche, elle augmenterait le risque de cancer de haut grade et de mortalité par cancer de la prostate. Ceci serait en partie lié à la diminution des taux de testostérone et de SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin) et à une augmentation du taux d'œstrogènes chez les obèses.(11,12)

Il semblerait que le rôle de l'obésité androïde avec augmentation du périmètre abdominal soit prépondérant.(11)

Certaines études ont montré que l'augmentation de l'IMC était corrélée à une diminution des taux de PSA sanguin, probablement par hémodilution. Ainsi pour certains auteurs, l'excès de risque de mortalité spécifique et de tumeurs de haut grade serait lié à un retard au diagnostic, par diminution de la



sensibilité des PSA et par des difficultés à l'exécution du toucher rectal chez les obèses.(12,14)

Figure 2 : Hypothèses concernant les possibles interactions entre facteurs de risque métaboliques et cancer de la prostate, d'après Hsing et al.(15)

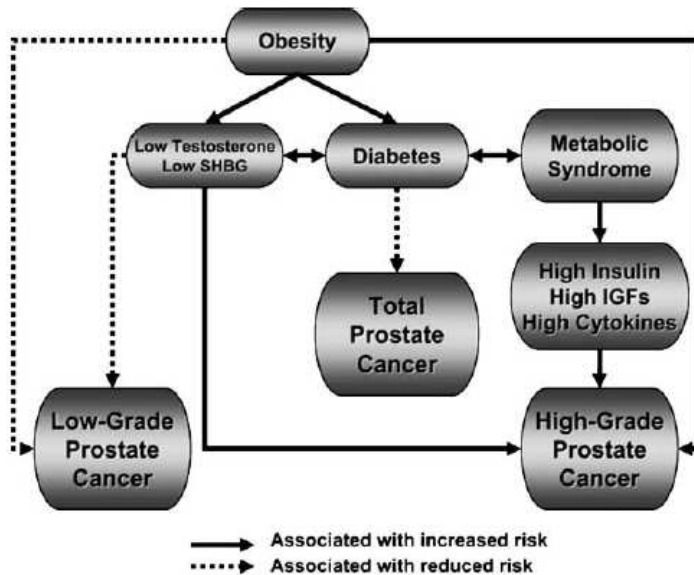


Figure 2. Putative relationships among obesity, metabolic syndrome, serum testosterone, and risk for prostate cancer. Solid arrow, associated with increased risk; dashed arrow, associated with reduced risk.

Il semblerait que le syndrome métabolique sur les mêmes bases que l'obésité soit associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate. La plupart des études retrouvent une augmentation du risque variant de 50 à 90%. Cependant, d'autres montrent une diminution du risque associé à ce syndrome. Il est à noter que ces résultats divergents pourraient être en partie le fait de la multitude de critères définissant le syndrome et de leurs analyses partielles dans les études. (11)

Enfin, le diabète serait associé, dans la grande majorité des études, à une diminution du risque de cancer de la prostate, d'environ 20%. Ceci pourrait s'expliquer par la diminution des taux d'insuline à long-terme dans le diabète et donc des taux d'IGF 1 mais la physiopathologie liant les deux maladies n'est pas claire.(11,16)

# 3 ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE

## 3.1 Rapports anatomiques de la prostate

La glande prostatique est située dans le petit bassin, sous la vessie et en avant du rectum. Elle entoure l'urètre et reçoit les canaux déférents ainsi que les vésicules séminales.

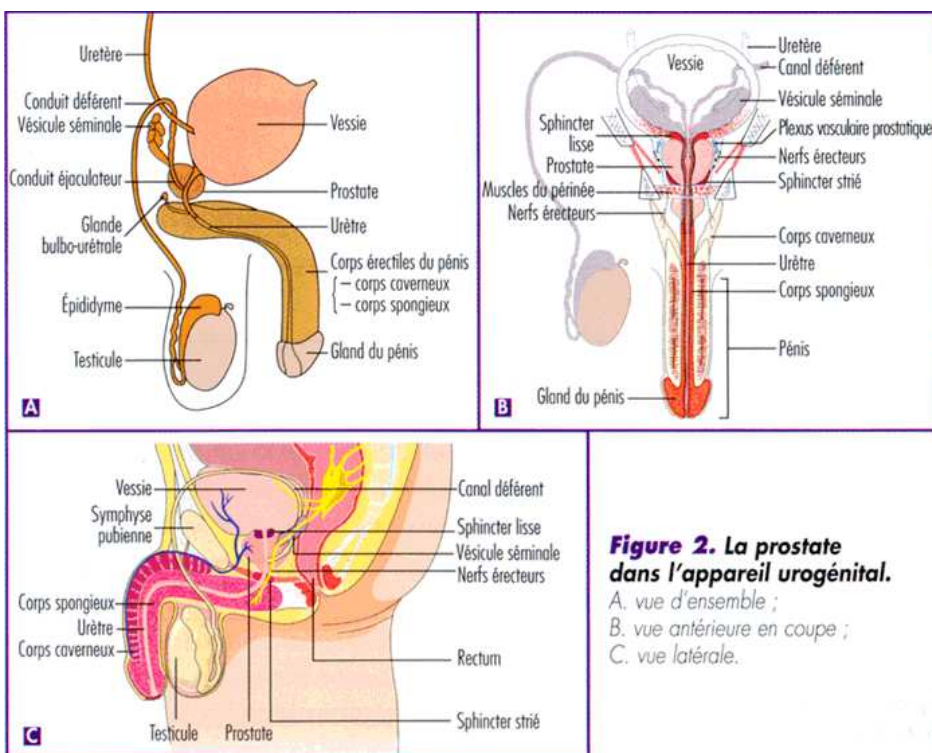
Elle est décrite en forme de châtaigne, avec une base supérieure, un sommet inférieur (apex), mesurant environ 3 cm de haut et 4 cm de large à sa base.

Sa face dorsale est séparée en deux par un sillon médian vertical.

Son poids normal est d'environ 20 à 25 g soit un volume d'environ 20 cm<sup>3</sup>.

Elle est entourée d'une capsule fibro-élastique et latéralement par les lames sacro-recto-génito-pubiennes contenant les plexus hypogatriques (nerfs érecteurs).(17)

Figure 3 : Schémas anatomiques de l'appareil génital masculin, d'après ANAMACAP (18)



**Figure 2. La prostate dans l'appareil urogénital.**

A. vue d'ensemble ;  
B. vue antérieure en coupe ;  
C. vue latérale.

## 3.2 Structure interne de la prostate

La prostate est un ensemble tissulaire que l'on peut séparer en trois zones, décrites par McNeal. (19)

La *zone périphérique* est située en arrière de la prostate, donc accessible au toucher rectal. Elle est la plus riche en tissu glandulaire et est le siège de la majorité des cancers de la prostate (environ 68%).

La *zone de transition* est formée de deux petits lobes discoïdes situés de part et d'autre de l'urètre. Elle constitue la zone élective de l'hypertrophie bénigne et est le siège de 24% des cancers de la prostate.

La *zone centrale* reçoit les canaux déférents et les vésicules séminales. Elle est rarement le siège de cancers de la prostate (environ 8%).

Figure 4 : Les trois zones de la prostate, d'après Crawford D.(4)

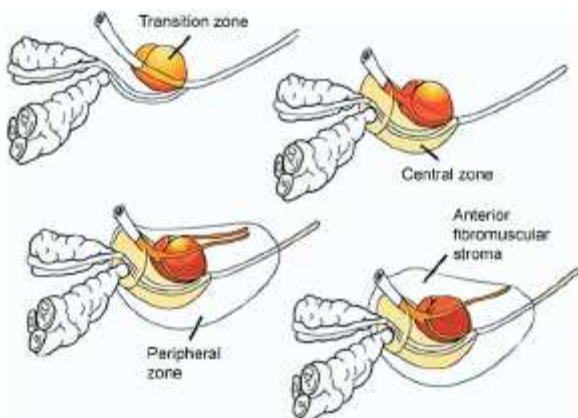


Figure 2. Different zones of prostate. Adapted with permission, from Greene et al.<sup>15a</sup> © Elsevier.

Sur le plan histologique, la prostate est normalement constituée de deux contingents cellulaires principaux, l'épithélium glandulaire et le stroma.(20)

L'*épithélium glandulaire* est constitué de deux couches de cellules, épithéliales et basales. Les premières sont des cellules sécrétoires bien différenciées et constituent des glandes sous forme d'acini, groupées en lobules. Chaque lobule est centré sur un canal excréteur se jetant dans la lumière de l'urètre. La grande majorité des cancers de la prostate prend naissance au niveau des

structures glandulaires acineuses ou des canaux. Les cellules basales constituent une réserve cellulaire et sont au contact de la membrane basale. Enfin, on retrouve des cellules endocrines disséminées au sein de cet épithélium.

Le *stroma* est constitué de cellules musculaires lisses. La vascularisation de la prostate est riche ainsi que son innervation. Le réseau lymphatique forme un réseau péri-prostatique.

La *capsule* est constituée d'une bande collagène nettement individualisable sur le plan histologique, notamment au niveau des faces latérales et postérieure.

### 3.3 Physiologie de la prostate

La fonction principale de la glande prostatique est sécrétoire, formant 10 à 20% du liquide séminal. La croissance du tissu prostatique est hautement hormonodépendante, sous contrôle des androgènes, et des œstrogènes à un moindre degré. Cette théorie de l'hormonodépendance est ancienne, initialement suggérée par le fait qu'une castration entraînant une diminution des taux de testostérone permettait la régression de cancers métastasés. Depuis, cette théorie a largement évolué avec la découverte du rôle essentiel de la DHT (5 $\alpha$ -Dihydro-testostérone) dans la cancérogénèse.(4,21)

Les androgènes sont représentés pour la grande majorité par la *testostérone*, qui est en fait une prohormone. Elle est synthétisée par les cellules de Leydig, testiculaires, et par les surrénales. Dans le sang, elle est liée pour moitié à la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) et à l'albumine. Son activation a lieu dans la prostate où elle est transformée de façon irréversible en DHT par la *5 $\alpha$ réductase de type II*.

La *DHT* et la testostérone se lient à un récepteur aux androgènes (AR). Ce récepteur est dix fois plus affin pour la DHT. Cette liaison permet une cascade de signalisation intracellulaire, avec translocation au noyau de la cellule prostatique, permettant la transcription de gènes hormonodépendants.

La transcription de ces gènes est complexe, régulée par de nombreux cofacteurs et de nombreuses voies intracellulaires. Elle aboutit globalement à la stimulation de la prolifération cellulaire.

Il semblerait que le rôle de la DHT et donc de la 5 $\alpha$ réductase soit plus important que celui des taux sanguins de testostérone. Ainsi les taux de testostérone ne reflèteraient pas l'activité de la DHT tissulaire.

## 4 HISTOPATHOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE

### 4.1 Classification histologique des tumeurs malignes de la prostate

Les types histologiques de tumeurs malignes de la prostate sont nombreux. Ils ont fait l'objet d'une mise à jour de leur classification par l'OMS en 2004 (Annexe 1). Le type histologique le plus représenté est l'adénocarcinome acineux, comptant pour environ 95% des tumeurs retrouvées. (20)

Les critères histologiques de malignité sont de trois ordres : présence d'une anaplasie nucléaire, signes d'invasion stromale et organisation architecturale de la tumeur.

Le critère le plus important est probablement celui de l'organisation des structures glandulaires de la tumeur.

Les glandes néoplasiques peuvent être :

- à acinis petits, intermédiaires ou grands
- à structure glandulo-papillaire
- à structure trabéculaire
- à cellules indépendantes

### 4.2 Score histopronostique de Gleason

Le score de Gleason, initialement décrit en 1974, est le plus utilisé. Sa valeur pronostique a été démontrée, avec une corrélation à la mortalité par cancer de la prostate.(22)

Son calcul se déroule en deux étapes : la première consiste à grader les différents contingents cellulaires de l'adénocarcinome puis à additionner les grades des deux contingents les plus représentés en volume.

Il existe cinq grades dans la classification de Gleason, correspondant au degré de différenciation des structures glandulaires tumorales (Annexe 2).

Ainsi le score varie-t-il de 2 à 10. Plus le score est élevé, moins la tumeur est différenciée. Lorsque la tumeur est homogène, le grade est multiplié par 2. Enfin, les grades 1 et 2 étant exceptionnels en zone périphérique, les tumeurs diagnostiquées par biopsies sont le plus souvent de score 6.

La valeur pronostique du score est importante. Ainsi, en plus de la corrélation à la mortalité, il a été montré une relation avec le volume tumoral, l'extension en dehors de la capsule et la fréquence des métastases.(20)

### 4.3 Multifocalité et siège des adénocarcinomes

Les adénocarcinomes sont le plus souvent multifocaux. Ils siègent pour la majorité d'entre eux dans la zone périphérique (environ 70%). La zone de transition est le siège d'environ 20% des cancers de la prostate, tandis que 10% se développent dans la zone centrale.

La multifocalité des tumeurs est maintenant bien établie. Sa fréquence varie selon les études de 60 à 90%. (23) Les mécanismes de la cancérogénèse conduisant à la multifocalité de la tumeur ne sont pas complètement compris. Cependant, il semble que l'hypothèse de l'hétérogénéité cellulaire soit admise.(19,23) Ainsi dès le début de la cancérogénèse existerait-il plusieurs clones cellulaires, résultant après plusieurs années d'évolution en plusieurs contingents tumoraux différents en termes de différenciation et de taille. Une autre hypothèse propose un modèle dans lequel l'hétérogénéité tumorale résulterait de l'accumulation d'anomalies chromosomiques et de l'acquisition d'une instabilité au cours du temps d'un seul contingent cellulaire peu différencié avec une dissémination intra-prostatique secondaire. Il est probable que les mécanismes de ces deux théories soient intriqués.(23)

D'autre part, le siège de la tumeur semblerait être un facteur pronostique. Ainsi, les tumeurs de la zone de transition présenteraient une nature indolente,

des scores de Gleason plus bas, et resteraient localisées à la prostate. Il est à noter cependant que les taux de PSA et les volumes tumoraux seraient plus importants que dans les tumeurs de la zone périphérique. On a par ailleurs établi que les marqueurs d'agressivité tumorale (p53, Bcl 2) et le gène de fusion TMPRSS2-EGR n'étaient que peu ou pas exprimés dans les tumeurs de la zone de transition.(23)

#### 4.4 Lésion précancéreuse : HGPIN

Plusieurs entités histologiques ont été proposées comme précurseurs du cancer de la prostate. Ainsi l'hypertrophie bénigne de la prostate en a été suspecte jusqu'à ce que les études biochimiques et génétiques infirment cette hypothèse.(24)

Finalement, seule la Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN) a été retenue comme lésion précancéreuse, sur des arguments épidémiologiques, morphologiques et moléculaires solides.

En 1986, Mc Neal et Bostwick décrivent les caractéristiques de cette lésion. Elle est classée en trois puis deux grades, la High Grade PIN (HGPIN) et la Low Grade PIN (LGPIN), mais seule la HGPIN aurait une signification clinique.(25) Il n'est plus recommandé de rapporter des lésions de LGPIN en anatomopathologie, devant le manque de reproductibilité de diagnostic et l'absence d'argument sur le risque ultérieur de cancer de la prostate.(24)

Sur le plan histologique, la HGPIN se définit comme une prolifération épithéliale glandulaire normale (acini et canaux excréteurs) présentant cependant des atypies cellulaires. On ne retrouve pas d'invasion stromale. En revanche, la membrane basale est le plus souvent altérée.

Bostwick décrit quatre types de HGPIN : papillaire (la plus fréquente), plane, cribiforme et micropapillaire.

La zone périphérique est la zone élective de développement de la HGPIN, qui, le plus souvent, est multifocale.



L'étude épidémiologique de la HGPIIN a montré des similitudes avec l'adénocarcinome. Ainsi les groupes à risque ethno-géographiques semblent les mêmes.(24)

La prévalence de la HGPIIN a été évaluée sur autopsies et sur biopsies de la prostate. Elle est bien plus importante sur autopsies que sur biopsies. En effet, sur autopsies, on retrouve 8% de PIN chez des patients dans la 3<sup>ème</sup> décennie. La prévalence augmente avec l'âge puisque l'on retrouve 23%, 29%, 49%, 53% et 67% de la 4<sup>ème</sup> à la 8<sup>ème</sup> décennie. Elle apparaît donc environ dix ans avant l'adénocarcinome.(24) Sur biopsies, la prévalence moyenne serait de 4%.(24,25)

De plus, sa prévalence serait plus importante sur des prostates contenant un adénocarcinome que sur celles indemnes de cancer.(24)

Enfin, elle présente les mêmes caractéristiques que l'adénocarcinome sur le plan moléculaire.

Ainsi, on retrouve, comme pour l'adénocarcinome, une aneuploïdie fréquente, des remaniements chromosomiques (perte de 8p, gains de 8q), un raccourcissement des télomères, une hyperméthylation de GSPT1, une surexpression de p53, Bcl2, c-myc et AMACR (Alpha Methyl Acyl CoA Racemase) et enfin la présence du gène de fusion TMPRSS2-ERG dans 20% des cas. Tout ceci suggère un continuum des lésions dysplasiques de HGPIIN à l'adénocarcinome.

Sur le plan clinique, la HGPIIN est totalement asymptomatique et ne modifie pas, a priori, le PSA.

Certains auteurs recommandent des biopsies itératives à un an devant la découverte de HGPIIN sur une première série. En effet, il a été montré que le risque de cancer de la prostate après la découverte de HGPIIN sur biopsies était de 22%. Pourtant, la plupart des études n'ont pas montré de différence significative sur le risque de cancer de la prostate sur une deuxième série de biopsies entre un diagnostic de HGPIIN et un diagnostic de lésion bénigne sur la première série. Pour certains, l'indication de biopsies itératives devrait être posée dès l'atteinte de trois biopsies. D'autres ont montré qu'il existait des marqueurs prédictifs d'évolution de la HGPIIN, comme la présence d'AMACR ce qui permettrait de réduire le nombre de biopsies inutiles.(24)

## 4.5 Facteurs d'agressivité tumorale

L'étude histologique et biomoléculaire des tumeurs a permis de mieux comprendre les mécanismes de la cancérogénèse, et d'identifier des facteurs d'agressivité tumorale. Ceux-ci sont fréquents dans l'adénocarcinome, mais sont également retrouvés dans les lésions de HGPIN (cf supra).

*L'aneuploïdie* serait un mécanisme impliqué dans la croissance tumorale et l'agressivité des tumeurs. Ainsi, les tumeurs de petit volume (moins de 0,02 cm<sup>3</sup>) seraient diploïdes tandis que les tumeurs de plus de 2 cm<sup>3</sup> seraient aneuploïdes et auraient une extension extra-prostatique dans la majorité des cas.(23)

Les *réarrangements chromosomiques* représentent une autre étape de la cancérogénèse, probablement précoce, comme c'est le cas pour d'autres tumeurs. Dans l'adénocarcinome de la prostate, c'est le chromosome 8 qui est le plus souvent concerné, soit par délétion soit par gain de matériel chromosomique. Les délétions du bras court du chromosome 8 et donc la perte d'hétérozygotie (LOH) de ses régions, notamment 8p12-21 et 8p22, aboutiraient à des tumeurs de plus gros volume et des scores de Gleason plus élevés.(23)

*L'amplification de l'oncogène c-myc* serait associée à un haut pouvoir métastatique des lésions.(23) D'autre part, 8 variants génétiques du locus 8q24 situé juste à côté du gène c-myc, semblent fréquents dans la population et seraient associés à un risque élevé de cancers de la prostate, suggérant l'implication de c-myc dans la cancérogénèse.(21)

La découverte du *gène de fusion TMPRSS2-ERG* est probablement l'événement le plus significatif de ces dernières années. TMPRSS2 est un gène dont la transcription est régulée par les androgènes, tandis qu'ERG est un gène codant pour un facteur de transcription appartenant à la famille ETS. De nombreux candidats à la fusion ont été identifiés dans la famille ETS ainsi que des mécanismes de fusion multiples, aboutissant à la formation de plus de 20 isoformes de TMPRSS2-ERG. (26)

Il a été montré que le gène de fusion TMPRSS2-ERG était exprimé par environ 50% des cancers de la prostate, et représente le sous-type de fusion de la famille ETS le plus fréquent (environ 85%). Il est par ailleurs retrouvé dans 20% des lésions de HGPIN.(26) Il serait prédictif de l'agressivité tumorale avec une association à des tumeurs plus avancées, une augmentation de la mortalité spécifique et des taux de métastases plus élevés.(23)

Enfin, *l'hyperméthylation de gènes suppresseurs de tumeur* a été reconnue comme un événement précoce dans la transition des lésions de HGPIN à celles d'adénocarcinome. Cette hyperméthylation serait associée à une perte d'expression de ces gènes et à une capacité invasive plus importante.(23) Elle concernerait surtout quatre gènes que sont GSTP 1, impliqué dans la détoxification cellulaire, RASSF 1, impliqué dans le signal de transduction, RAR  $\beta$ 2, impliqué dans la régulation par les androgènes et APC, impliqué dans l'adhésion cellulaire et donc l'invasion. GSTP 1 est le plus étudié et serait hyperméthylé dans plus de 90% des cancers de la prostate et 70% des HGPIN. (27)

Au-delà des connaissances apportées sur la cancérogénèse, ces marqueurs d'agressivité tumorale pourraient devenir de nouveaux outils de dépistage, dans la mesure où leurs taux en périphérie (sang et urines) permettraient de distinguer les tumeurs indolentes des tumeurs agressives. (cf infra)

## 5 HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DE LA PROSTATE

Comme nous l'avons vu précédemment, l'incidence et la prévalence du cancer de la prostate varient en fonction de l'âge et de l'origine ethno-géographique des patients.

La prévalence histologique permet d'estimer le nombre de cancers de la prostate dans une tranche d'âge à partir d'échantillons autopsiques, sur des patients décédés d'autres causes. Ceux-ci retrouvent des données variables. Une étude autopsique d'une population majoritairement blanche aux USA montre une prévalence histologique de 35% entre 60 et 69 ans et de 46% entre 70 et 81 ans.(4) D'autres équipes retrouveraient 67% de cancers de la prostate après 80 ans. Au Japon, la prévalence serait de 21% chez des hommes âgés de plus de 50 ans, tandis que dans une population noire américaine, elle serait de 37% pour le même âge.(28)

Cette prévalence histologique est différente de la prévalence clinique des adénocarcinomes, c'est-à-dire des cancers cliniquement significatifs. Cependant la proportion de cancers dits « indolents » et de cancers agressifs ou évolutifs n'est pas très bien définie. Ainsi certains estiment que seuls 8% des cancers de la prostate évolueraient.(13) Pour d'autres, le fait que l'on retrouve 67% de cancers de la prostate chez des patients décédés d'autres causes prouve bien que la plupart de ces tumeurs n'évoluent pas ou peu. Le ratio entre incidence et mortalité est de 8 environ aux USA et de 6,5 en France et exprime bien cette différence entre cancers diagnostiqués et cancers évolutifs, même si la survie est améliorée par les traitements. En effet, pour comparaison, ce ratio est de 1,3 pour les cancers bronchopulmonaires et de 2,1 pour les cancers colorectaux aux USA (respectivement 1,2 et 2,2 en France en 2005 d'après l'InVS). Par ailleurs, il est à remarquer que l'introduction du dépistage par le PSA a nettement fait diminuer la prévalence histologique du cancer de la prostate. (28)

Chodak et al. montrent en 1994 que la survie à 10 ans des cancers bien et moyennement différenciés localisés est importante, d'environ 87%. La survie sans métastases à 10 ans est quant à elle de 81% pour les cancers bien

différenciés, mais n'est plus que de 58% pour les cancers moyennement différenciés.(29)

Albertsen et al. s'intéressent également à l'évolution des tumeurs sans traitement radical en 1995. Sur une cohorte de 451 hommes âgés en moyenne de 70 ans, présentant un cancer de la prostate localisé, suivis pendant 15 ans, la mortalité spécifique était de 34%, tandis que la mortalité globale était de 91%, ce qui confirme l'hypothèse de cancers non évolutifs pour la majorité d'entre eux. La survie à 10 ans était de 91% pour les cancers de bas grade. D'autre part, l'étude a estimé qu'il n'y avait aucune perte de chance pour les tumeurs de bas grade (risque de décès non significativement différent de la population générale). La perte en années d'espérance de vie était respectivement de 4 à 5 ans et de 6 à 8 ans pour les tumeurs moyennement et peu différenciées.(22)

Ainsi, on estime que dans la plupart des cas, l'évolution est lente pendant 10 à 15 ans après le diagnostic, avant l'apparition de métastases.

La classification TNM 2002 des tumeurs est aujourd'hui la plus utilisée et rappelle l'évolution naturelle du cancer de la prostate. Elle a été modifiée selon l'American Joint Committee. (Annexe 3)

L'adénocarcinome se développe initialement au sein de la prostate (T1-T2), avant de franchir la capsule (T3) et d'envahir les organes de voisinage que sont le rectum, la vessie, les vésicules séminales (T4). Dans les formes localisées, on distingue celles qui ne sont pas détectables au toucher rectal (T1) de celles qui le sont (T2).

Les métastases peuvent être ganglionnaires, puis atteindre des organes situés à distance. Le cancer de la prostate est très ostéophile. Ainsi 85% des patients décédant d'un cancer de la prostate ont des métastases osseuses.

D'autres organes peuvent être atteints tels que le foie, les poumons, le cerveau et la peau.

# DEUXIEME PARTIE : DU DEPISTAGE A LA THERAPEUTIQUE

## 1 LE DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE

### 1.1 Qualité des outils de dépistage

#### 1.1.1 Critères justifiant une procédure de dépistage

Les critères requis pour mettre en place une procédure de dépistage sont bien définis.(30)

La maladie dépistée doit représenter un problème de santé publique. Elle doit être fréquente et constituer une menace à titre individuel ou à l'échelle de la population. Sa gravité se juge en termes de mortalité, de souffrances et de coûts. Sa physiopathologie et son histoire naturelle doivent être connues, afin d'en prévoir l'évolution. Enfin, elle doit être curable, c'est-à-dire que les traitements existants doivent avoir prouvé leur efficacité, et leurs effets secondaires doivent être acceptables pour le patient.

Le ou les tests de dépistage utilisés doivent être simples, fiables, reproductibles, acceptables pour le patient, et peu onéreux.

Comme nous le verrons ultérieurement, ces critères sont loin d'être tous réunis en ce qui concerne le cancer de la prostate et les outils de dépistage actuels.

### 1.1.2 Performances des outils de dépistage

En plus des critères cités précédemment, les tests de dépistage doivent témoigner d'une qualité statistique satisfaisante, définie par leurs performances intrinsèques (sensibilité et spécificité) et extrinsèques, dites « post-test » (valeurs prédictives positive et négative).

La sensibilité est la capacité d'un test à détecter la maladie, c'est-à-dire la probabilité d'avoir un test positif si l'on est en présence de la maladie. Plus un test est sensible, moins il comporte de faux négatifs.

La spécificité est la capacité d'un test à être négatif lorsqu'il n'y a pas la maladie. Plus un test est spécifique, moins il occasionne de faux positifs.

La sensibilité et la spécificité varient en sens inverse. Ainsi pour améliorer la qualité d'un test de dépistage, une solution consiste à augmenter sa spécificité (pour diminuer le nombre de faux positifs), mais ceci au prix d'une baisse de sensibilité.

La valeur prédictive positive (VPP) est la probabilité d'être malade lorsque le test est positif.

La valeur prédictive négative (VPN) est la probabilité d'être sain lorsque le test est négatif.

Ces probabilités post-test dépendent de la prévalence de la maladie. La VPP augmente avec la prévalence (inversement pour la VPN). Ainsi si l'on veut améliorer la performance d'un test, on peut sélectionner une population à risque par un premier test afin d'augmenter la prévalence de la maladie et donc la VPP du test, et appliquer un second test à cette population.

La bonne validité intrinsèque d'un test ne garantit pas d'en faire un bon outil de dépistage. C'est la validité extrinsèque du test qui semble prépondérante en médecine clinique.(31)

## 1.2 Les outils de dépistage actuels

### 1.2.1 Le toucher rectal

Le toucher rectal consiste à palper la face postérieure de la prostate au travers de la paroi du rectum, et donne ainsi accès à la zone périphérique de la prostate.

Malgré des performances médiocres, le toucher rectal est toujours recommandé en France et en Europe comme outil de dépistage, puisqu'il permet de détecter 10 à 18% des cancers de la prostate.(2,9)

Il ne permet de détecter que des tumeurs de volume significatif (supérieur à 0,2 ml). Une anomalie du toucher rectal est une indication formelle à la réalisation de biopsies prostatiques, même en l'absence d'élévation du PSA.

Pour des valeurs de PSA inférieures à 4 ng/ml, la VPP du toucher rectal n'est que de 9%.

### 1.2.2 Le PSA

Le gène codant pour le PSA (Prostate Specific-Antigen) est situé sur le chromosome 19. Sa transcription est régulée par un récepteur aux androgènes.

Le PSA est une glycoprotéine à activité protéase de la famille des kallikréines.

Il est produit par l'épithélium glandulaire de la prostate, sécrété dans la lumière des canaux excréteurs pour former en partie le liquide séminal.

Sa fonction est de dégrader les protéines du liquide séminal (séménogélines I et II). Dans le sang périphérique, le PSA circule sous forme complexée, donc inactive, à des protéines pour sa grande majorité (70 à 90%). Ces protéines sont l' $\alpha$ 1-antichymotrypsine principalement, et l' $\alpha$ 2-macroglobuline ou l' $\alpha$ 1-antitrypsine.



Le rôle du PSA dans la cancérogénèse a été étudié mais n'est pas totalement élucidé. L'activité enzymatique du PSA libre pourrait jouer un rôle dans la progression des tumeurs.

Ainsi le PSA clive-t-il l'IGFBP-3 qui est la protéine de transport majoritaire de l'IGF-1. Or l'IGF-1 est un facteur de croissance tumorale. En clivant son transporteur, le PSA rendrait plus importante la part d'IGF-1 libre, et favoriserait ainsi la croissance tumorale.

Par ailleurs, le PSA peut cliver des protéines de la matrice extracellulaire et pourrait jouer un rôle dans la microinvasion des tumeurs.

En activant avec la protéase hK2 (kallikréine) l'activateur du plasminogène de type urokinase, il pourrait favoriser l'invasion tumorale.

En revanche, il freinerait le développement des microvaisseaux (angiogénèse tumorale) en inactivant certains facteurs de croissance, comme VEGF et FGF-2.(32)

Le dosage sérique du PSA total a été introduit dans les années 1990 afin d'améliorer la détection des cancers de la prostate. En effet, le PSA est une protéine spécifique d'organe qui s'élève dans la majorité des cancers de la prostate. Cependant, elle n'est pas spécifique des tumeurs de la prostate et son élévation peut résulter d'autres causes comme l'hypertrophie bénigne de la prostate ou la prostatite.

D'autre part, le PSA est utilisé comme une variable dichotomique en pratique, c'est-à-dire que lorsque sa valeur est supérieure à un seuil, elle est considérée comme pathologique et conduit à la réalisation de biopsies prostatiques.

En réalité, il a été montré que le PSA était une variable continue, et qu'il n'existait pas de seuil au-dessous duquel le risque de cancer de la prostate est nul.(9,33) Cela signifie également que plus sa valeur est haute, plus le risque de cancer de la prostate est important.

Figure 5 : Risque de cancer de la prostate en fonction des taux de PSA, d'après Thompson et al. (33)

Table 3: Risk of CaP in relation to low PSA values

PSA level (ng/mL)	Risk of CaP
0-0.5	6.6%
0.6-1	10.1%
1.1-2	17.0%
2.1-3	23.9%
3.1-4	26.9%

PSA = prostate-specific antigen.

Le seuil actuellement utilisé en France est de 4 ng/ml. Pour cette valeur, les performances du PSA sont les suivantes, rapportées par l'ANAES en 2004 (13):

- La sensibilité et la spécificité sont de l'ordre de 75% et 90% respectivement
- La VPP est de l'ordre de 30%
- La VPN est de l'ordre de 90%.

D'autres études ont retrouvé des chiffres relativement similaires.(2)

Les résultats constatés dans l'étude PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) sont sensiblement différents, avec une sensibilité bien plus faible. A un seuil de 4 ng/ml, la sensibilité du PSA n'est que de 25% pour une spécificité de 92%, la VPP est de 47% pour une VPN de 81%.(34)

Par ailleurs, cette valeur de 4ng/ml permettrait de diagnostiquer la grande majorité des tumeurs à un stade intra-capsulaire (70% des tumeurs).(2)

Certains auteurs recommandent actuellement d'abaisser le seuil du PSA à 3 ng/ml devant les résultats de ces études, arguant que l'on méconnaît un nombre important de cancers significatifs mais curables au seuil de 4 ng/ml. Ainsi en abaissant le seuil du PSA améliore-t-on sa sensibilité, mais ceci au prix

d'un important surdiagnostic.(2,32) Si l'on reprend les résultats de l'étude PCPT, au seuil de 3 ng/ml, la sensibilité et la spécificité du PSA sont de l'ordre de 37% et 84% respectivement, et la VPP et la VPN de l'ordre de 40% et 83%.

On voit bien que la définition d'un seuil n'est pas simple, et que le dosage du PSA total est loin d'être un outil de dépistage idéal.

Il est à noter que le dosage du PSA total est utile en d'autres circonstances que le dépistage du cancer de la prostate. Ainsi, lorsqu'il a été décrit initialement en 1970, était-il destiné à la surveillance des patients traités par chirurgie ou radiothérapie et à l'évaluation de la réponse post-traitement.(33,32)

## 1.3 Amélioration des performances du PSA

Afin de tendre vers un dépistage fiable par le dosage du PSA total, il a été développé des outils complémentaires tels que le PSA indexé à l'âge, la vélocité, la densité du PSA et le dosage du PSA libre. Ceux-ci n'ont pour le moment pas fait la preuve de leur utilité, et restent du domaine du spécialiste.

### 1.3.1 Pondération du PSA par l'âge

Comme le taux de PSA total augmente avec l'âge, il a été proposé d'indexer les concentrations sériques du PSA à l'âge afin d'en améliorer la sensibilité et la spécificité (Figure 6). Ainsi le seuil est-il abaissé chez les sujets jeunes et relevé chez les sujets âgés. L'idée séduisante d'augmenter la sensibilité chez les sujets jeunes et d'augmenter la spécificité chez les plus âgés a été contrebalancée par les résultats de certaines études, montrant que cette méthode néglige un nombre certain de cancers significatifs chez les patients plus âgés. (6,32)

Figure 6 : Taux de PSA corrigés selon l'âge, d'après les Standards, Options et Recommandations pour les praticiens (6)

Tableau 8. Table d'ajustement du taux de PSA avec l'âge, d'après Oesterling [OESTERLING1993A]

	Classes d'âge (ans)			
	40-49	50-59	60-69	70-79
PSA (µg/L)				
Intervalle de confiance (95 %)	0,0-2,5	0,0-3,5	0,0-4,5	0,0-6,5

### 1.3.2 Vitesse du PSA

La vitesse du PSA (PSAV) correspond au taux d'élévation du PSA sur plusieurs dosages successifs. Il a été montré qu'une augmentation supérieure à 0,75 ng/ml par an sur trois dosages successifs sur une période d'au moins 18 mois était suspecte.(2,35)

A cette valeur de PSAV de 0,75 ng/ml/an, pour des valeurs de PSA comprises entre 4 et 10 ng/ml, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 79% et 90%.(35)

Une autre étude a montré que pour des valeurs de PSA comprises entre 2 et 4 ng/ml, à un seuil de PSAV de 0,1 ng/ml/an, la sensibilité et la spécificité étaient de 80% et 50%. Les patients dont la vitesse était supérieure à 0,1 ng/ml/an avaient 6,5 fois plus de risque de se voir diagnostiquer un cancer de la prostate.(2)

Enfin la PSAV avant traitement semble être un facteur pronostique. Ainsi parmi les patients présentant un cancer de la prostate, ceux montrant une vitesse supérieure à 2 ng/ml/an dans l'année précédant le diagnostic auraient un risque de décès accru après prostatectomie.(2,35)

### 1.3.3 Densité du PSA

Il a été proposé de mesurer le volume de la prostate en échographie, afin d'établir un rapport entre le PSA en ng/ml et ce volume en cm<sup>3</sup>. C'est le résultat de ce rapport qui donne la densité du PSA (PSA<sub>d</sub>). Le seuil de 0,15

ng/ml/cc de prostate a été proposé comme seuil pathologique lorsque la PSA<sub>d</sub> lui est supérieure, ce qui permettrait d'éviter 50% de biopsies inutiles (PSA seul).

D'autres ont étudié le rapport entre le PSA et le volume de la zone transitionnelle (PSA<sub>dtz</sub>) qui pourrait améliorer les performances du PSA pour des valeurs entre 4 et 10 ng/ml.

En pratique, l'utilisation de la densité du PSA est limitée par la disponibilité des appareils d'échographie et la variabilité inter-opérateur voire pour un même opérateur ainsi que par un défaut de sensibilité.(2)

#### 1.3.4 Rapport PSA libre/total

Le PSA dans le serum est complexé pour sa grande majorité avec l' $\alpha$ 1-antichymotrypsine. La fraction libre est mineure.

Dans le cancer de la prostate, la destruction cellulaire permet à une plus grande part de PSA d'être excrétée dans le serum. D'autre part, les tumeurs prostatiques sécrèteraient plus d' $\alpha$ 1-antichymotrypsine, ce qui, combinant les deux mécanismes, aboutirait à une augmentation du PSA complexé dans le sang, et donc à une diminution de la fraction libre. Ainsi le rapport PSA libre/total est-il abaissé dans les cancers de la prostate.

Pour un rapport inférieur à 10%, une étude a retrouvé un risque de cancer de la prostate de 56% tandis que s'il était supérieur à 25% ce risque se réduisait à 8%. La valeur seuil de 25% offre une bonne sensibilité (environ 95%) mais en revanche une spécificité trop faible (environ 20%).(2) En pratique clinique, une valeur inférieure à 20% est admise comme suspecte.(9)

Il semble que le pourcentage de biopsies inutiles évitées serait de l'ordre de 20 à 30% pour des valeurs de PSA comprises entre 2 et 4 ng/ml.(6)

Cependant, la reproductibilité de ce rapport est faible du fait de la labilité du PSA libre.

Le rapport PSA libre/total n'est donc pas un outil de dépistage à utiliser en routine ; il peut être utile pour se déterminer lorsque le PSA est entre 4 et 10 ng/ml avec une première série de biopsies négatives.

## 1.4 Iatrogénie du PSA

La iatrogénie du dosage du PSA total peut s'entendre de deux façons, l'une ne considérant que le prélèvement sanguin en lui-même, et l'autre, s'intéressant aux conséquences en cascade que celui-ci entraîne, cumulant de ce fait, la iatrogénie du dépistage (PSA et toucher rectal) mais aussi la iatrogénie de toute la procédure diagnostique et thérapeutique.

Si l'on s'intéresse au PSA en tant que dosage biologique, il semble un test tout à fait acceptable, d'autant que l'expérience clinique montre une large observance des patients à cette prescription.

Pourtant, ce dosage est considéré comme très anxiogène par les patients, notamment lorsqu'il s'agit du premier dosage. L'attente des résultats entraîne une inquiétude certaine qui disparaît rapidement en cas de négativité. Aux USA, l'anxiété des patients a été mesurée par le biais de questionnaires le plus souvent, mais également par le dosage du cortisol dans plusieurs situations.(36,37)

Ceci est bien confirmé par l'enquête commandée par l'Institut National du Cancer à propos des dépistages. Celle-ci retrouve que 69% des patients interrogés considèrent le dépistage comme une « *démarche angoissante* », dont un tiers comme « *très angoissante* ».(38)

D'autre part, des études ont montré que l'anxiété était très importante chez les patients « Faux positifs », engendrant une modification de la représentation de la maladie et une consommation médicale accrue. Non seulement ces patients en bonne santé surestiment leur risque de développer un cancer de la prostate, mais ils sont alors plus demandeurs de soins (consultations et tests biologiques) ! (36) Ceci est à garder en mémoire, lorsque certains justifient le dépistage par le fait qu'il permet de rassurer les patients sur leur état de santé.

Le PSA a donc un impact psychologique non négligeable sur les patients, infirmant l'hypothèse d'un test biologique « anodin ».

## 1.5 Nouveaux marqueurs biologiques du cancer de la prostate

### 1.5.1 Le PCA3 urinaire

Le gène PCA3/DD3 ou Prostate Cancer Gene 3 est surexprimé par les tissus prostatiques tumoraux dans 95% des cas (66 fois plus exprimé que dans un tissu prostatique sain). Ce gène n'est pas traduit mais on le retrouve sous forme d'ARN messagers que l'on peut détecter par RT-PCR. Sa recherche s'effectue sur les urines après massage prostatique.

Les résultats s'interprètent en fonction du rapport  $\text{ARN}_m \text{ PCA3} / \text{ARN}_m \text{ PSA}$ . Ils sont rendus sous la forme d'un score allant de 4 à 125.

Il a été montré que si ce score était supérieur à 35, il existait une forte probabilité que la biopsie soit positive. Inversement, inférieur à 25, il permettrait de rassurer les patients quant à leur risque de cancer, et d'éviter des biopsies itératives inutiles.

Le PCA3 urinaire présenterait une meilleure spécificité que le PSA mais aurait une faible sensibilité.

L'utilisation du PCA3 urinaire n'est pour le moment pas remboursée par la Sécurité Sociale ; il pourrait être utile en deuxième intention lorsqu'une première série de biopsies est négative afin de poser l'indication d'une nouvelle série de biopsies. (2) Par ailleurs, il pourrait être un marqueur d'agressivité tumorale, avec des taux plus faibles en cas de tumeur de bas grade.(27)

### 1.5.2 Les isoformes du PSA

Le PSA est synthétisé sous forme d'un pré-pro-peptide inactif. Un premier clivage aboutit à son pro-peptide, le pro-PSA, lui aussi inactif. Le clivage d'une des extrémités de ce pro-peptide (partie N-terminale) conduit à l'activation enzymatique du PSA. Ce clivage a lieu en un site bien spécifique et résulte principalement de la protéase hK2 qui appartient également à la famille des kallikréines.

Environ 30% du PSA contenu dans le liquide séminal correspondent à l'enzyme activée.

Il a été montré qu'il existait des isoformes du PSA, issues du clivage en d'autres sites du pro-PSA. Ces formes sont inactives.

Ainsi le BPSA et le pPSA sont-elles deux formes inactives, la première ayant été identifiée dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (taux augmenté) et la seconde dans les tissus tumoraux. Le taux de BPSA serait abaissé alors que celui de pPSA serait augmenté dans les cancers de la prostate.

Ainsi ces isoformes pourraient-elles être utilisées sous forme d'un rapport avec le PSA afin d'en améliorer les performances.(2,32)

### 1.5.3 EPCA-2

EPCA-2 (Early Prostate Cancer Antigen) est une protéine de la structure nucléaire des cellules de la prostate. Elle serait un marqueur tumoral dont la spécificité et la sensibilité seraient bien supérieures à celles du PSA. Ainsi Leman et al. retrouvent en 2007 une sensibilité de 94% et une spécificité de 92% pour EPCA-2, avec une spécificité de 65% pour le PSA dans le même groupe. La même équipe montre des résultats similaires pour plusieurs épitopes de EPCA-2 en 2009.

Ainsi cette protéine serait un meilleur marqueur tumoral que le PSA (absent dans l'hypertrophie bénigne de la prostate) mais pourrait également être un marqueur d'agressivité tumorale, en distinguant les cancers localisés des cancers extracapsulaires. (27,39)

### 1.5.4 La sarcosine

La sarcosine est une glycoprotéine qui résulte de la méthylation d'un acide aminé, la glycine. L'ajout de sarcosine à des cultures de cellules prostatiques augmenterait leurs capacités invasives. D'autre part, les taux de sarcosine seraient augmentés sur des échantillons de tissus tumoraux prostatiques et sur des tissus métastatiques. Cette constatation sur les tissus pourrait être corrélée aux taux urinaires de sarcosine. Ainsi 79% des patients présentant un cancer métastaté et 42% des patients présentant un cancer localisé auraient



des taux de sarcosine élevés, alors qu'il n'y aurait pas d'élévation chez les sujets témoins.

La sarcosine serait donc un marqueur d'agressivité tumorale que l'on pourrait détecter dans les urines.(2,40)

### 1.5.5 La kallikréine hK2

hK2 est une enzyme appartenant à la famille des kallikréines, comme le PSA. Son expression semble augmentée dans le cancer de la prostate. Le dosage de hK2 couplé à celui du PSA total pourrait accroître leurs sensibilités et spécificités.(2)

### 1.5.6 Le PSCA

Le PSCA ou Prostate Stem Cell Antigen est une glycoprotéine ancrée à la surface des cellules prostatiques. Jusqu'à présent, les études ont porté sur sa capacité à être un marqueur d'agressivité tumorale, retrouvant une corrélation entre son élévation et le score de Gleason, l'échappement des tumeurs au traitement hormonal et son expression dans les tissus prostatiques.

Il semble possible de le détecter dans le sang et les urines.

### 1.5.7 AMACR

L'AMACR (Alpha Méthyl Acyl CoA Racemase) est une enzyme impliquée dans le métabolisme oxydatif et la synthèse des acides gras. Elle est surexprimée dans le cancer de la prostate et les lésions de HGPIIN. Outre son utilité en histologie comme aide au diagnostic dans des lésions douteuses, elle pourrait être détectée dans le sang et les urines et devenir un marqueur périphérique de cancer de la prostate.

### 1.5.8 Les gènes de fusion TMPRSS2-ERG

Comme nous l'avons vu précédemment, les gènes de fusion sont des marqueurs d'agressivité tumorale. Outre cette caractéristique, leur détection urinaire après un massage prostatique aurait de bons résultats en termes de spécificité et VPP (93% et 94%) avec cependant un défaut de sensibilité (37%).(26)

Enfin, la combinaison de divers marqueurs améliorerait les performances de chaque test pris séparément. Ainsi la détection de TMPRSS2-ERG associée à celle de PCA3 et de deux autres marqueurs aurait une VPP de 80%.(2)

### 1.5.9 L'hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeurs

L'hyperméthylation des gènes aboutit à la perte de leur expression, et lorsqu'il s'agit de gènes suppresseurs de tumeur, à la promotion de la croissance tumorale.

Comme nous l'avons vu précédemment, les gènes suppresseurs de tumeurs fréquemment hyperméthylés dans le cancer de la prostate sont GSTP 1 (plus de 90% des cas), RASSF 1, RAR  $\beta$ 2 et APC. En plus d'être des facteurs d'agressivité tumorale, ces 4 gènes hyperméthylés pourraient constituer un test performant pour la détection des cancers de la prostate. Ainsi obtiendrait-on une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 85% en combinant leur détection.(2,27)

## 1.6 Modalités de dépistage recommandées en France

La Haute Autorité de Santé (HAS) a récemment rappelé que le dépistage du cancer de la prostate ne devait pas faire l'objet d'un dépistage de masse organisé en l'absence de nouveaux arguments. Ainsi, seul un dépistage individuel, après information du patient, serait pertinent.(41)

L'Association Française d'Urologie (AFU) recommande pour sa part, un dépistage individuel systématique à partir de 50 ans, et ce, jusqu'à l'âge de 75 ans, pour des hommes dont l'espérance de vie dépasserait 10 ans.

En septembre 2009, l'AFU a proposé d'adapter les modalités de dépistage en fonction de classes d'âge : (41)

- de 45 à 54 ans, dépistage dans les groupes à risque (hommes d'origine africaine ou antillaise, antécédents familiaux de cancer de la prostate)
- de 55 à 69 ans, dépistage systématique
- de 70 à 75 ans, dépistage individuel après information.

Pour la fréquence du dépistage, elle pourrait être déterminée par la première valeur de PSA total chez les hommes âgés de 55 à 69 ans :

- lorsque le PSA est inférieur à 1 ng/ml, dépistage tous les 3 ans
- lorsque le PSA est supérieur à 1 ng/ml, dépistage annuel.

Pour les hommes âgés de 45 à 54 ans, la valeur du premier PSA permet également d'adapter le rythme de dépistage ; ainsi si le PSA est inférieur à 0,6 ng/ml, pourrait-on attendre 5 ans avant de le renouveler.

En outre, la fréquence du dépistage est modulée par les données du toucher rectal et par la cinétique du PSA total.

Dans les deux recommandations, le dépistage doit se faire par la réalisation conjointe d'un toucher rectal et d'un dosage du PSA total. Il est rappelé que le dosage du PSA libre n'est pas un examen de première intention.

## 2 DIAGNOSTIC POSITIF DE CANCER DE LA PROSTATE

### 2.1 Imagerie

#### 2.1.1 Echographie prostatique

L'échographie de la prostate est demandée soit devant un nodule palpé au toucher rectal soit devant l'apparition de signes fonctionnels urinaires.

Lorsqu'il existe un nodule palpable au toucher rectal, l'échographie montre le plus souvent une image hypoéchogène dans la zone périphérique (60%). Mais les tumeurs peuvent prendre l'aspect de nodules isoéchogènes, donc invisibles.

Lorsqu'il n'y a pas de nodule palpable, une image hypoéchogène de 1 cm et plus de diamètre, dans un contexte de prostate de petite taille (moins de 50g), est considérée comme pathologique.

L'échographie peut permettre de distinguer un cancer localisé d'un cancer extracapsulaire en visualisant l'effraction capsulaire et détecter un éventuel cancer controlatéral.

Une échographie normale ne garantit pas l'absence de cancer. C'est pourquoi l'échographie de la prostate n'est pas recommandée pour le diagnostic de cancer, son utilisation étant réservée à l'écho-guidage des biopsies.(6,9)

#### 2.1.2 IRM prostatique

L'IRM prostatique permet de détecter des nodules de plus de 5mm de diamètre, et est performante pour l'analyse de la zone périphérique.

Elle n'a pas d'indication réelle en première intention. Elle est un outil complémentaire après une première série de biopsies négatives.

Elle est à réaliser à distance des biopsies (au moins une vingtaine de jours, voire 2 à 3 mois pour certains auteurs) afin de permettre la résorption d'éventuels hématomes, l'hémorragie étant le principal artefact en IRM. (6,42)

Certains auteurs estiment que l'IRM prostatique pourrait être un outil utile au dépistage, en l'utilisant avant la réalisation des biopsies. Les principaux arguments avancés sont une excellente valeur prédictive négative (de l'ordre de 95%), qui permettrait d'éviter bon nombre de biopsies inutiles, son caractère non invasif et l'élimination du principal artefact, l'hémorragie post-biopsie.(42)

En pratique, l'IRM prostatique est réalisée en pré-opératoire afin de déterminer s'il existe une effraction capsulaire et/ou un envahissement des vésicules séminales.

## 2.2 Biopsies de prostate

### 2.2.1 Technique des biopsies de prostate

Les biopsies de prostate sont réalisées par voie endorectale, sous contrôle échographique.

Le protocole classique comporte six biopsies en sextant, trois à gauche, trois à droite, de l'apex à la base. La tendance actuelle est à la multiplication du nombre de biopsies, afin d'en optimiser le rendement (amélioration de 20% environ). Ainsi ajoute-t-on six biopsies aux précédentes, de la zone périphérique et/ou des anomalies palpées. Le nombre de biopsies réalisées actuellement est d'environ 10 à 12 par patient.

Les biopsies sont réalisées en consultation après préparation rectale et sous antibioprofylaxie, à base de fluoroquinolones.

Une anesthésie locale est réalisée par des injections périprostatiques de lidocaïne et par l'utilisation de gel lidocaïné par voie rectale.

## 2.2.2 Complications des biopsies de prostate

Les biopsies de prostate sont considérées comme un examen standard dont les complications graves sont rares. Les complications les plus fréquentes sont les complications hémorragiques bénignes, de durée limitée dans le temps, et les complications infectieuses. La douleur et l'inconfort liés à cet examen sont fréquents mais ne semblent pas représenter une barrière à sa réalisation.

Les complications des biopsies ont notamment été étudiées dans la section Rotterdam de l'étude ERSPC, soit l'analyse de 5802 biopsies.(43)

Les complications les plus fréquemment rapportées sont les complications hémorragiques telles que l'hémospémie dans 50% des cas, l'hématurie dans 23% des cas et les rectorragies dans 1,3% des cas. Ces complications cèdent spontanément dans la très grande majorité des cas en quelques jours.

Viennent ensuite les complications infectieuses. Celles-ci sont rarement graves (moins de 2% des cas) allant de la simple fièvre à la prostatite voire au choc septique. La fièvre se développe dans environ 3,5% des cas dans l'étude de Raaijmakers et al., nécessitant systématiquement une antibiothérapie. D'autres études rapportent une fréquence de 4%. (36) Lorsque les germes sont retrouvés, ils sont par ordre de fréquence : Escherichia Coli, Pseudomonas Aeruginosa et Klebsiella Oxytoca. Il n'a pas été identifié de facteurs de risque de fièvre après biopsies dans cette étude.(43)

La douleur et l'inconfort liés à la réalisation des biopsies sont fréquents variant de 7,5% à 30% selon les études. Il semblerait que la douleur soit plus intensément ressentie par les sujets jeunes. Cependant, malgré la fréquence de ces événements indésirables, il ne semble pas que cela représente une barrière à la réalisation de ce geste. En effet, le taux d'observance en termes de réalisation des biopsies de prostate est élevé dans la plupart des études, de l'ordre de 85% pour l'ERSPC.(8)

Il semblerait que les antécédents de prostatite soient un facteur de risque concernant la douleur et la fréquence d'hospitalisation après biopsies. De même une prostate de volume important serait un facteur de risque d'hématurie. Enfin, la rétention aigüe d'urines survient, logiquement, plus fréquemment sur des terrains d'hypertrophie bénigne de la prostate.(43)

### 2.2.3 Indication des biopsies itératives

La réalisation d'une nouvelle série de biopsies est une situation de plus en plus fréquente. Trois situations principales aboutissent à poser cette indication. C'est le cas lorsque l'on retrouve des lésions de HGPIIN sur une première série de biopsies ou lorsqu'il existe une forte suspicion clinique et biologique de cancer de la prostate, alors que la première série est négative. Enfin, la surveillance active ou surveillance avec traitement différé fait intervenir la réalisation de biopsies de façon itérative.

Il a été montré que la deuxième série de biopsies retrouvait un cancer de la prostate dans des proportions variables selon les situations. Ainsi lorsque la première série retrouve des lésions de HGPIIN, la deuxième est positive dans 28 à 100% des cas. Lorsqu'il s'agit d'une forte suspicion clinique ou biologique, le rendement de la deuxième série de biopsies est légèrement inférieur, avec une positivité dans 10 à 40 % des cas.(6,9)

Ceci semble donc justifier la réalisation de biopsies itératives. Lorsqu'il s'agit d'une suspicion clinico-biologique, il est toutefois recommandé de contrôler le toucher rectal et le dosage du PSA total trois mois après la première série de biopsies. D'autre part, le dosage du PSA libre et la vélocité du PSA peuvent être une aide précieuse à la décision avant de réaliser une deuxième série de biopsies de prostate.(6)

## 3 STRATIFICATION DU RISQUE

Le cancer de la prostate pose deux problèmes majeurs, à savoir, la pertinence de son dépistage et diagnostic, et l'évaluation de son évolution clinique, c'est-à-dire la distinction entre cancer indolent et cancer évolutif. Ceci pose la question du choix du traitement le plus approprié et le moins délétère possible pour le patient. Pour aider les cliniciens et les patients à prendre une décision, plusieurs approches ont été développées.

### 3.1 Les tables de Partin

Historiquement, la première approche de stratification du risque a été développée par Partin et al. dans les années 1990 avec la création de tables prédictives, les « Tables de Partin » (Annexe 4), combinant le stade clinique, le score de Gleason et le taux de PSA initial. Elles permettent d'évaluer la probabilité d'évolution de la maladie selon quatre stades (tumeur localisée à la prostate, rupture capsulaire, envahissement des vésicules séminales et invasion ganglionnaire). (44)

### 3.2 La classification de D'Amico

En 1997, D'Amico et al. développent une classification des tumeurs en fonction de leur risque de récurrence après traitement radical (chirurgie et radiothérapie). Celle-ci se base également sur le stade clinique, le score de Gleason et le dosage du PSA initial. Les cancers localisés sont donc classés en trois groupes (à faible risque, de risque intermédiaire et à risque élevé de rechute).

C'est actuellement cette classification qui est utilisée en France dans la décision de stratégie thérapeutique.



Figure 7 : Classification pronostique des cancers de la prostate selon D'Amico, d'après le guide ALD 30 (5)

**CLASSIFICATION DE D'AMICO : Évaluation du risque de rechute biologique à 10 ans après traitement local -**

	<b>Stade TNM</b>	<b>Score de Gleason</b>	<b>Taux de PSA (ng/ml)</b>
<b>Faible</b>	≤ T2a (et)	≤ 6 (et)	≤ 10
<b>Intermédiaire</b>	T2b (ou)	7 (ou)	10-20
<b>Élevé</b>	≥ T2c (ou)	≥ 8 (ou)	> 20

### 3.3 Les nomogrammes et calculateurs de risque

Afin d'évaluer de façon individuelle, et donc au mieux, le cas de chaque patient, les instituts de recherche ont développé des calculateurs de risque, à partir de nomogrammes. Les nomogrammes sont des outils statistiques permettant d'intégrer plusieurs variables et de donner un résultat en fonction de chacune de leur valeur (prédiction sous forme de probabilité).

Plusieurs calculateurs de risque sont actuellement à la disposition des praticiens, notamment sous forme de liens interactifs par internet ou de « calculatrice ».

La plupart d'entre eux se basent sur l'âge du patient, le taux de PSA initial, le stade clinique TNM de la maladie et le score de Gleason. Certains intègrent le nombre de biopsies positives et négatives, et l'étendue tumorale sur les biopsies.

Il existe différents types de nomogrammes. Ainsi, certains proposent de calculer le risque de cancer de la prostate avant biopsie, tandis que d'autres s'intéressent aux risques de rechute et d'évolution de la maladie après traitement.

Par exemple, le nomogramme du Sloan Kettering Cancer Center intègre les données du traitement choisi et permet de calculer la probabilité des différents stades d'évolution de la maladie, notamment le risque de développer des métastases à 5 et 8 ans.

## 4 BILAN D'EXTENSION

Le bilan d'extension préthérapeutique est indispensable au choix de la stratégie thérapeutique la mieux adaptée au patient. Il intègre les données du toucher rectal, du dosage du PSA total, les données histologiques (score de Gleason, nombre de biopsies atteintes, étendue tumorale sur les biopsies...) et enfin les données de l'imagerie.

Il doit donc être le plus précis possible et s'articule, selon la classification TNM, autour de trois axes : l'extension locale, l'extension ganglionnaire et l'extension métastatique.

### 4.1 Extension locale : T-Staging

Le premier niveau d'évaluation distingue les tumeurs localisées (T1-T2) et les tumeurs localement avancées, extra-capsulaires (T3-T4).

Le toucher rectal et la valeur du PSA total sous-évaluent le stade tumoral.

Cependant la combinaison du toucher rectal, du PSA total et du score de Gleason permet une meilleure prédiction que chacun des éléments pris séparément.

L'imagerie a permis d'améliorer l'évaluation du stade tumoral. Cependant, les divers outils à la disposition du clinicien ont des performances variables.

L'échographie prostatique ne détecte que 60% des tumeurs prostatiques. Les critères d'invasion sont l'irrégularité, le bombement et la discontinuité du contour prostatique, ainsi que l'invasion des vésicules séminales. Cependant, 60% des tumeurs pT3 ne seront pas détectées par l'échographie, ce qui en fait un outil peu fiable.(9)

L'IRM prostatique semble plus performante pour les tumeurs intraprostatiques et l'analyse de la capsule.(6) En revanche, ses performances pour les lésions extracapsulaires semblent modérées du fait d'un manque de sensibilité, variant de 50 à 90% selon les études. (42) En pratique clinique, il semble que son utilisation se soit répandue dans le bilan préthérapeutique des lésions

localisées à risque intermédiaire à élevé, notamment en pré-chirurgical, afin notamment d'évaluer l'envahissement local.(9,42)

Le scanner pelvien semble être un outil performant pour déterminer l'extension extracapsulaire des tumeurs. Il reste l'examen de référence avant un traitement par radiothérapie, permettant de déterminer la dose à délivrer.(9) L'IRM pourrait devenir l'examen de référence mais cela reste limité par sa disponibilité.

Enfin, une échographie rénale peut être demandée afin d'évaluer le retentissement rénal des tumeurs T3 à T4.

## 4.2 Extension ganglionnaire : N-Staging

L'évaluation de l'envahissement ganglionnaire intéresse les chaînes pelviennes et lombo-aortiques. Elle doit tenir compte des facteurs de risque de métastases. Ainsi, utilise-t-on les moyens de stratification du risque (cf supra), afin de déterminer s'il est nécessaire ou non de réaliser ce bilan d'extension.

En France, on utilise souvent la classification de D'Amico et seuls les patients à risque intermédiaire à élevé de rechute à 10 ans, bénéficient d'une imagerie à la recherche d'adénopathies. L'examen de référence est le scanner abdomino-pelvien. L'IRM abdomino-pelvienne est une alternative au scanner.(5,6)

Cependant, la méthode la plus sûre est la lymphadénectomie pelvienne ou curage ganglionnaire pelvien. Ainsi, lorsqu'un patient est à haut risque de rechute selon D'Amico ou que le scanner réalisé retrouve des adénopathies, la lymphadénectomie pelvienne est indiquée.

Si le traitement envisagé est une prostatectomie radicale, elle peut être le premier temps opératoire. Si en revanche, on envisage une radiothérapie, elle est optionnelle, réalisée seulement lorsque ses résultats sont aptes à modifier le protocole d'irradiation.(45)

## 4.3 Extension métastatique : M-Staging

On a vu que dans la plupart des cas l'extension métastatique du cancer de la prostate était osseuse.

En France, l'examen de référence pour la détection des métastases osseuses est la scintigraphie aux diphosphonates marqués au Technetium 99m.

Les performances de la scintigraphie osseuse sont relativement satisfaisantes. En effet, cet examen est capable de détecter des lésions chez des patients asymptomatiques dont les radiographies sont normales, du fait d'une très bonne sensibilité. En revanche, la spécificité est médiocre, mais largement compensée par la clinique.

La présence de métastases osseuses est un facteur pronostique majeur en dehors de tous les autres paramètres. Il est admis que les patients à faible risque dans la classification de D'Amico ont très peu de risque de développer des métastases. La réalisation de la scintigraphie osseuse n'est donc indiquée que pour les patients de risque intermédiaire à élevé.(46)

## 5 LES TRAITEMENTS DU CANCER DE LA PROSTATE

La prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate repose sur des modalités bien établies en France et dans le monde. Ainsi, quatre modalités thérapeutiques curatives sont offertes pour les cancers de la prostate dits localisés. Ce sont la prostatectomie radicale, la radiothérapie externe, la curiethérapie et la surveillance active.

Pour les cancers de la prostate avancés, on propose généralement un traitement à visée palliative, l'hormonothérapie, le plus souvent associée à la radiothérapie externe.

Enfin, de nouvelles voies thérapeutiques sont en cours d'évaluation dans de nombreux centres, telles que la HIFU ou Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (High Intensity Focused Ultrasound) et la cryothérapie.

### 5.1 Traitements de référence

#### 5.1.1 Traitements curatifs

La **prostatectomie radicale** est un des traitements curatifs principaux du cancer de la prostate. Elle consiste à retirer la glande prostatique dans son ensemble, ainsi que les vésicules séminales. Plusieurs voies d'abord ont été développées afin d'améliorer le confort de chirurgie et d'en diminuer si possible les effets secondaires. La voie historique est périnéale. A ce jour, les voies d'abord couramment utilisées sont la voie laparoscopique et la voie rétropubienne, ainsi que la chirurgie assistée par la robotique.

Les débats actuels portent sur la préservation des nerfs érecteurs avec le meilleur résultat carcinologique possible, et la fréquence des complications en fonction des différentes techniques. Il semblerait qu'il n'y ait pas de différence significative entre ces différentes voies.(46,47)

La **radiothérapie externe** est une autre solution thérapeutique du cancer de la prostate localisé. Les techniques se sont très largement améliorées grâce notamment à l'imagerie, afin de diminuer la fréquence des effets indésirables. Ainsi la radiothérapie conformationnelle permet-elle de cibler les tissus tumoraux et d'épargner au maximum les tissus sains environnants, pour un même résultat carcinologique. Les doses utilisées ont donc également pu évoluer. En 2001, la dose recommandée était d'environ 70 Gy en radiothérapie conventionnelle.(6) En 2010, l'utilisation de la radiothérapie conformationnelle a permis l'escalade de doses. Ainsi le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommande des doses variant de 75 à 79 Gy pour les patients à bas risque et de 78 à 80 Gy pour les patients à haut risque. (46)

Les techniques de radiothérapie évoluent sans cesse. La technique actuellement recommandée est celle de radiothérapie conformationnelle avec modulation de l'intensité (IMRT).

La durée de traitement est d'environ 8 à 9 semaines. Une irradiation des chaînes ganglionnaires est possible, recommandée pour les patients de risque intermédiaire à élevé.

La **curiethérapie** consiste à placer des sources radioactives au sein de la prostate. La plupart des centres utilisent des implants permanents qui perdent progressivement de leur radioactivité. Les doses seraient donc distribuées plus lentement qu'en radiothérapie externe, diminuant ainsi les effets secondaires. Les implants sont posés en une procédure de courte durée sous anesthésie générale (environ 1 à 2h), par voie périnéale, avec échoguidage. La source utilisée est de faible énergie (Iode 125 le plus souvent ou Palladium 103). Les doses recommandées sont variables selon l'isotope utilisé (145 Gy pour l'iode 125 et 125 Gy pour le palladium 103). Il existe également des implants dits temporaires d'Iridium 192.

L'implantation se fait en zone périphérique à distance de l'urètre. Une dosimétrie de contrôle est réalisée environ un mois après, afin d'évaluer la qualité de l'implant.(6,46)

Les patients doivent être informés des mesures de radioprotection, notamment vis-à-vis des enfants et des femmes enceintes. Une filtration des urines et une protection de rapports sexuels sont indispensables pendant environ deux semaines du fait de la migration des grains dans le sperme et les urines. Enfin, les professionnels de santé (chirurgiens et anatomopathologistes notamment) doivent être prévenus en cas d'intervention chirurgicale dans les trois ans.

L'incinération en cas de décès est interdite dans les trois ans suivant l'implantation.

### 5.1.2 La surveillance active

Il est à distinguer deux types de surveillance, la surveillance active et la surveillance avec traitement différé, qui elle, fait partie des traitements à visée palliative.(36)

La **surveillance active** fait partie des stratégies curatives et s'adresse à des sujets jeunes dont le cancer de la prostate est très localisé et probablement « indolent ». Elle consiste à suivre un protocole de surveillance strict et soutenu afin de dépister très précocément tout signe d'évolution histobiologique du cancer de la prostate.

Les critères usuels pour l'inclusion dans un protocole de surveillance active sont les suivants :(28)

- stade T1 ou T2a
- PSA < 10 ng/ml
- Score de Gleason  $\leq$  6
- cinétique du PSA stable,  $\text{PSA}_d < 0,15$  ng/ml/cc
- nombre de biopsies envahies < 1/3
- extension tumorale sur les biopsies < 50% longueur de la carotte.

En France, le protocole de surveillance est celui de l'étude SurACaP de 2008. Il consiste à réaliser pendant deux ans (48) :

- un toucher rectal tous les 6 mois
- un dosage du PSA total tous les 3 mois
- des biopsies de prostate tous les ans avec au moins dix prélèvements

Puis pendant huit ans :

- un toucher rectal et un PSA tous les 6 mois
- des biopsies de prostate tous les deux ans.

Toute modification des critères d'inclusion conduit à la mise en route d'un traitement curatif parmi ceux cités ci-dessus.

Cette stratégie thérapeutique s'appuie sur les données des études de Chodak et Albertsen (cf supra), selon lesquelles, la survie des patients à bas risque à 10 ans est bonne.

### 5.1.3 Traitements à visée palliative

Le cancer de la prostate étant hormono-dépendant dans la majorité des cas, il a été suggéré et montré qu'une castration pouvait être efficace sur le contrôle tumoral.(21) Celle-ci peut se faire soit par orchidectomie bilatérale soit par blocage hypothalamo-hypophysaire. C'est le traitement de choix des cancers métastasés mais son utilisation a été étendue à d'autres situations en combinaison avec les autres traitements.

**L'hormonothérapie** est le traitement le plus fréquent du fait de sa réversibilité et de sa facilité d'instauration. Elle consiste donc en un blocage hormonal.

Les modalités sont variées et peuvent être : (Annexe 5)

- un blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire simple par un agoniste de la LH-RH,
- un blocage androgénique complet associant un agoniste de la LH-RH et un anti-androgène
- un blocage androgénique triple (blocage androgénique complet associé à l'utilisation d'un inhibiteur de la 5- $\alpha$  réductase, dutastéride ou finastéride).



Aucune des deux dernières modalités n'a prouvé sa supériorité par rapport à la castration seule. L'utilisation d'anti-androgènes seuls semble moins efficace que la castration chimique.

Enfin, les oestrogènes ont montré leur efficacité dans le blocage androgénique faisant intervenir différents mécanismes comme la régulation négative de la sécrétion de LH-RH, l'inactivation des androgènes circulants et la suppression des fonctions sécrétoires des cellules de Leydig. Cependant, devant une augmentation du risque cardiovasculaire très nette, malgré la diminution des doses, leur utilisation s'est vu décroître.

L'hormonothérapie peut être permanente ou intermittente. Cette dernière permettrait de diminuer les effets secondaires et n'altérerait pas la survie mais elle est actuellement en cours d'évaluation.(9)

En début de traitement par les agonistes de la LH-RH, il existe un phénomène de « flare-up » qui correspond à une augmentation transitoire de la sécrétion de LH, avec pour conséquence une augmentation des taux sériques de testostérone. Ceci se produit généralement chez les patients dont les cancers sont avancés et peut aboutir à des complications graves. Ainsi le phénomène de flare-up est-il responsable d'une augmentation des douleurs osseuses, de rétention aiguë d'urines, d'insuffisance rénale aiguë obstructive et parfois de complications neurologiques (compression médullaire) ou cardiovasculaires fatales. Pour cette raison, la prescription des agonistes de la LH-RH est précédée ou accompagnée par celle d'un anti-androgène pendant quinze jours.(9)

La **surveillance avec traitement différé** ou « **watchful waiting** » pour les anglo-saxons, s'adresse à des sujets âgés avec comorbidités, asymptomatiques. Elle consiste à ne pas débiter de traitement avant l'apparition de signes urinaires ou de métastases. Les traitements proposés sont alors plutôt à visée palliative (hormonothérapie, résection trans-urétrale de prostate...). Elle consiste en une surveillance clinico-biologique simple (toucher rectal et dosage du PSA total) semestrielle voire annuelle.(36)

## 5.2 Nouvelles voies thérapeutiques

De nouvelles voies thérapeutiques ont été développées dans le but de traiter les tumeurs sans endommager les tissus sains péri-tumoraux, afin d'en limiter les effets secondaires. On parle de traitements focalisés. Ils s'adressent à des cancers localisés de la prostate.

### 5.2.1 HIFU : Ultrasons Focalisés de Haute Intensité

Les ultrasons utilisés dans un but thérapeutique ont une fréquence comprise entre 0,8 et 3,5 MHz.

L'énergie délivrée par ces ultrasons est bien plus importante que celle des ultrasons utilisés dans un but diagnostique. Ainsi peut-on classer les ultrasons en deux catégories, de basse et haute intensité. Les ultrasons de haute intensité peuvent détruire les tissus mous s'ils sont délivrés sous forme de faisceau focal. Un tir d'ultrasons ne provoque que de petites lésions tissulaires, de la taille d'un grain de riz. Il faut donc appliquer plusieurs tirs les uns à côté des autres pour détruire une tumeur solide.

Les mécanismes de destruction des tissus sont de deux types. La destruction par chaleur résulte de l'augmentation de température aux alentours de 80°C des tissus soumis à une séance de HIFU. Cette élévation de température aboutit à des modifications cellulaires immédiates conduisant à l'apoptose et donc à la formation d'une nécrose de coagulation. Par ailleurs, intervient un phénomène de cavitation lié à la mise en vibration par les ultrasons de microbulles de gaz dissoutes dans les tissus.

A l'issue de la procédure de HIFU survient donc un phénomène de réaction inflammatoire tissulaire intense.

Une séance de HIFU consiste à appliquer de 400 à 600 tirs d'ultrasons en une seule fois, sous anesthésie générale.

L'appareil comprend une sonde endorectale contenant deux transducteurs. L'un crée des ultrasons nécessaires à l'échoguidage (imagerie), l'autre produit les ultrasons de haute intensité nécessaires aux tirs.

En fin de procédure, une sonde urinaire est posée afin de prévenir la rétention aigüe d'urines secondaire à l'inflammation prostatique.

Il est possible de réaliser une deuxième séance d'HIFU à distance de la première.

### 5.2.2 Cryothérapie

La cryothérapie consiste en la destruction de lésions tissulaires par l'application de très basses températures sur les tissus (-40°C).

Les mécanismes cellulaires induits sont complexes incluant des phénomènes d'apoptose induits par le froid, de dénaturation des protéines par déshydratation, de rupture des membranes cellulaires par la formation de cristaux de glace et des phénomènes d'ischémie et de thrombose vasculaires.

Les techniques de cryothérapie se sont améliorées grâce à l'introduction d'une imagerie (échoguidage) et le développement de sondes à gaz pressurisés (argon pour le froid, helium pour le réchauffement).

Le refroidissement de la prostate est obtenu après l'introduction de 12 à 15 aiguilles 17G, par voie périnéale, par guidage échographique. Sont également positionnés des thermostats au niveau du col vésical et une sonde de réchauffement de l'urètre.

Les nouvelles méthodes de prise en charge du cancer de la prostate présentent des résultats carcinologiques encourageants, mais devant l'absence de recul et de comparaison sur le long terme avec les méthodes validées, elles restent à proposer avec prudence, et seulement aux patients récusés pour la chirurgie par prostatectomie radicale ou dont l'espérance de vie ne dépasse pas dix ans.(9)

## 5.3 Complications des traitements du cancer de la prostate

Les complications de chaque traitement ne sont pas négligeables ni en termes de fréquence ni en termes de qualité de vie, d'autant que ces traitements s'adressent à des patients de plus en plus jeunes.

Les chiffres retrouvés dans la littérature sont très variables, du fait d'une part, d'un manque de consensus sur les critères d'évaluation de ces complications et d'autre part, de la variabilité des techniques entre les études, qui ne cessent d'évoluer. Les auteurs s'accordent à dire que la fréquence des complications est sous-évaluée dans la majorité des cas.

### 5.3.1 Complications de la prostatectomie radicale

Après une chirurgie de la prostate, deux types de complications sont à distinguer ; d'une part, les complications postopératoires immédiates ou péri-opératoires, d'autre part, les complications postopératoires tardives, souvent réévaluées à 1 ou 2 ans.

Les **complications péri-opératoires** sont les hémorragies majeures, nécessitant une transfusion (environ 10%), les plaies rectales ou urétérales (rares), les infections, les hématomes, les fistules et les lymphocèles. La mortalité péri-opératoire est faible, de l'ordre de 1%.(9,36)

Les **complications à distance** sont majoritairement représentées par l'incontinence urinaire et la dysfonction érectile. Viennent ensuite la sténose de l'urètre (5%) et l'incontinence anale (5%).

*L'incontinence urinaire* peut être classée en trois grades de sévérité croissante : légère, survenant à l'effort et nécessitant le port d'une protection par jour ; modérée, nécessitant le port de plus d'une protection par jour ; et enfin, totale, nécessitant un appareillage. Elle est maximale dans les premières semaines suivant l'intervention et doit être réévaluée à 6 et 12 mois. Sa fréquence rapportée dans la littérature est très variable. En 2004, l'OMS l'estime à 9,6% tandis que l'ANAES publie des chiffres variant de 4 à 39%.(13,30) L'Association Européenne d'Urologie (EAU) l'estime de 4 à 50% pour l'incontinence légère et à 15% pour l'incontinence sévère en 2007.(9) L'American Cancer Society rapporte 12 à 16% d'incontinence urinaire d'effort en 2010.(36)

La *dysfonction érectile* postopératoire dépend de la préservation ou non des bandelettes contenant les nerfs érecteurs. Cette technique est actuellement le plus souvent réalisable du fait de la découverte de cancers à un stade peu

avancé.(9) En outre, l'âge au moment du diagnostic et le niveau de la fonction érectile avant traitement seraient déterminants.(46) L'OMS et l'ANAES publient des chiffres comparables en 2004 variant d'environ 20 à 80%, de même que l'EAU et l'American Cancer Society.

Il semblerait qu'il n'y ait pas de différence significative entre les techniques de chirurgie par voie rétropubienne ou laparoscopique.(47,49) Cependant, une tendance à la diminution de la durée d'hospitalisation et des saignements per-opératoires semble se dégager en faveur de la laparoscopie.(46)

### 5.3.2 Complications de la radiothérapie externe

Les effets indésirables de la radiothérapie externe peuvent être séparés en deux groupes dans le temps.

La **toxicité aiguë** regroupe les symptômes urinaires irritatifs et les symptômes gastro-intestinaux tels que la diarrhée, les hémorroïdes et la rectite. D'après l'American Cancer Society, cette toxicité est fréquente, survenant dans 50% des cas.

La **toxicité tardive** regroupe également des symptômes urinaires et des symptômes digestifs, auxquels s'ajoutent la dysfonction érectile, l'œdème des membres inférieurs et le risque de cancers radio-induits.

En ce qui concerne la *toxicité urinaire*, on peut observer une incontinence urinaire dans 3 à 36% des cas selon les études.(9,13,30) La cystite radique surviendrait dans 5% des cas environ. (9,36) Enfin, on peut observer des sténoses urétrales qui seraient rares selon l'American Cancer Society (de l'ordre de 1%) et plus fréquente pour l'EAU (de l'ordre de 7%).

D'un point de vue digestif, les complications sont celles de la *rectite radique*, à savoir les diarrhées chroniques, les rectorragies, les incontinenances anales, les impériosités fécales. Il peut également exister des symptômes plutôt obstructifs.

Là encore les chiffres sont très variables selon les sources. L'ANAES retrouve une fréquence de l'ordre de 35%. L'American Society of Cancer rapporte une fréquence bien moindre, de l'ordre de 5% tout comme l'EAU (environ 10%).

D'autre part, il semblerait que l'apparition de toxicité tardive soit liée à l'intensité des symptômes à la phase aigüe.(50)

La *dysfonction érectile* serait moins fréquente qu'après prostatectomie radicale, de l'ordre de 50%, avec une nette amélioration deux ans après traitement.(9,13,36)

L'EAU rapporte la survenue *d'œdème des membres inférieurs* dans 1,5% des cas.

Enfin, il semblerait que les patients ayant été traités par radiothérapie externe aient un risque environ deux fois plus important de développer des *cancers* de la vessie et du rectum.(9)

### 5.3.3 Complications de la curiethérapie

Le **risque immédiat** après implantation des sources radioactives est la rétention aigüe d'urines survenant dans 1,5 à 22% des cas d'après l'EAU. Les rétentions aigües d'urines nécessitant une résection trans-urétrale de prostate (RTUP) sont de l'ordre de 5 à 9% environ. (9,46) L'incontinence urinaire surviendrait dans 5 à 20% des cas et serait favorisée par les antécédents de RTUP.

Les **complications plus tardives** sont la dysfonction érectile, les troubles urinaires et rectaux.

La *dysfonction érectile* survient plusieurs années après la pose des implants, de l'ordre de 3 à 5 ans pour l'EAU. Sa fréquence varierait de 20% à 40% pour l'EAU et la NCCN. En revanche, l'ANAES rapporte des chiffres plus élevés se rapprochant de ceux de la radiothérapie externe (5 à 70%).

Les *troubles urinaires* sont représentés par la dysurie, la pollakiurie et les brûlures mictionnelles. Ceux-ci surviennent dans les deux mois suivant la pose et s'estompent avec le temps. Cependant, ils persistent la plupart du temps au-delà de un an, mais sont améliorés par les traitements symptomatiques. Ils surviendraient dans 15 à 20% des cas.

Enfin, les *troubles rectaux chroniques* surviendraient dans 5 à 20% des cas et sont les mêmes que ceux provoqués par la radiothérapie externe.

### 5.3.4 Inconvénients de la surveillance active

La surveillance active a été développée afin de préserver la qualité de vie des patients, lorsque leur cancer de la prostate le permettait, notamment en termes de fonction urinaire et érectile.

Toutefois, elle présente des inconvénients à ne pas négliger comme le risque de manquer le moment opportun de traitement curatif avec une perte de chance pour le patient, ou simplement en rendant le traitement curatif plus compliqué de par l'avancement de la maladie (préservation des nerfs érecteurs en chirurgie par exemple).

D'autre part, elle est une source d'anxiété majeure pour les patients, notamment de vivre avec la maladie et son risque d'évolutivité.(37,46) On peut le corréliser au fait que seuls 10% des patients éligibles pour la surveillance active choisissent cette option. Par ailleurs, dans la plupart des études, une forte proportion d'hommes (jusqu'à 50%) bénéficie d'un traitement curatif malgré l'absence d'une évolution selon les critères histo-biologiques, ce qui suggère que le traitement est déclenché à la demande du patient.(28)

On peut également se poser la question de la iatrogénie des biopsies à répétition, avec le cumul du risque infectieux notamment, et l'inconfort provoqué.

Enfin, la surveillance active engendre un coût non négligeable en termes de consommation médicale (consultations, dosages du PSA répétés, biopsies itératives).

### 5.3.5 Complications de l'hormonothérapie

Les complications de l'hormonothérapie sont de plusieurs ordres. Trois d'entre elles sont des complications graves pouvant engager le pronostic vital, à savoir l'augmentation du risque cardiovasculaire, les complications métaboliques et l'ostéoporose (5%).

Les autres complications de l'hormonothérapie sont l'anémie (sévère dans 13% des cas), la perte de libido, la dysfonction érectile (50 à 100%), les bouffées

de chaleur (50 à 80% des patients), la gynécomastie (50 à 80% des patients) et l'altération des fonctions cognitives. (9,37)

Les complications métaboliques de l'hormonothérapie sont représentées par l'augmentation du risque vis-à-vis de l'obésité, de l'insulino-résistance et du diabète et de la dyslipidémie.

La prise de poids sur un an est de l'ordre de 2%, avec une augmentation de la masse grasse d'environ 10% et d'une fonte musculaire de l'ordre de 3%. De plus, ces effets apparaîtraient dès les trois premiers mois de traitement.

Il semble bien établi que l'hormonothérapie par agonistes de la LH-RH augmente les taux de cholestérol total, du HDL et des triglycérides. Cette augmentation serait de l'ordre de 10% pour le cholestérol total et le HDL et d'environ 25% pour les triglycérides. En revanche, l'augmentation du LDL n'est pas retrouvée dans toutes les études.

L'hormonothérapie semble également induire une insulino-résistance et un sur-risque de diabète. En effet, les taux d'insuline semblent plus élevés chez les patients traités. D'autre part, les études montrent un sur-risque de diabète pouvant varier de 16 à 44% dans les cohortes traitées par agonistes de la LH-RH.

Si l'on s'intéresse aux événements cardio-vasculaires, certaines études montrent une différence significative en termes de décès et de fréquence de ces événements chez les patients traités. D'autres l'infirmement. Cependant, il semble indispensable de prendre en charge les différents facteurs de risque cardiovasculaires, qui, dans l'ensemble, sont augmentés par ces traitements.(51)

### 5.3.6 Complications de la HIFU

Les données concernant les complications de la HIFU sont très variables selon les études, et l'on manque encore de recul concernant cette technique pour évaluer précisément leur fréquence. Cependant les complications les plus fréquemment observées immédiatement après la procédure sont la rétention aigüe d'urines (0 à 9%), l'hématurie et les infections urinaires (de l'ordre de 3%). A distance, sur des séries pouvant aller jusqu'à 8 ans de suivi,



apparaissent des sténoses urétrales (3 à 30%), des fistules recto-urétrales (rares) survenant sur les premiers patients traités en général, une incontinence urinaire légère à modérée (0,5 à 15%) et une dysfonction érectile (15 à 30%).(52,53)

### 5.3.7 Complications de la cryothérapie

La situation est la même que pour les traitements par HIFU, avec un manque de recul concernant les données de cette technique. Cependant, on peut noter une plus forte proportion de dysfonction érectile (50 à 95%), un taux d'incontinence urinaire similaire et des fistules recto-urétrales rares.(54,52) Il semblerait que le traitement d'un seul côté de la prostate (cancer unifocal) permettrait de préserver la fonction érectile dans la grande majorité des cas.

### 5.3.8 Effets des traitements sur la qualité de vie

De nombreuses études montrent que la qualité de vie des patients traités pour un cancer de la prostate est altérée. Celles-ci s'appuient sur l'utilisation de questionnaires sur la qualité de vie, validés par des études, et étudiant plusieurs aspects, comme le bien-être en général, la fonction urinaire, la fonction digestive et la fonction sexuelle. Les études montrent en général une altération de la qualité de vie un an après les traitements avec l'apparition de nouveaux symptômes à distance. On retrouve de manière générale plus de dépression chez les patients traités pour un cancer de la prostate. (37)

Il est difficile de comparer l'impact psychologique et les divers effets secondaires entre les traitements, notamment parce que les techniques ne cessent d'évoluer, et par manque de précision concernant chaque complication.

Une étude s'est récemment intéressée à la cryothérapie et la curiethérapie en les comparant au traitement chirurgical en utilisant un questionnaire de qualité de vie (UCLA-PCI). Elle semble montrer que la curiethérapie et la cryothérapie seraient moins délétères au niveau de la fonction urinaire, avec un retour à la normale plus rapide. D'autre part, la curiethérapie montrerait de meilleurs scores au niveau de la fonction sexuelle. Enfin, la chirurgie engendrerait moins de désagrément au niveau digestif.(55)

Il paraît donc indispensable de bien informer le patient sur les possibles complications de chaque traitement, et d'évaluer avec lui l'état basal de chacune de ses fonctions (urinaire, sexuelle et digestive) avant tout traitement.

Enfin, les études se sont également intéressées à la qualité de vie des aidants familiaux et retrouvent chez eux également, notamment chez les conjointes, une altération de la qualité de vie importante, avec des troubles du sommeil, une anxiété, des dépressions et des douleurs plus fréquentes.(37)

## 5.4 Stratégies thérapeutiques

Une fois le diagnostic de cancer de la prostate établi et une fois l'évaluation du stade du cancer réalisée, il est nécessaire d'évaluer au mieux la stratégie thérapeutique adéquate. Celle-ci doit tenir compte des caractéristiques carcinologiques, de l'état général du patient, de ses comorbidités, de son espérance de vie et de ses préférences. La décision est discutée en général lors des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP).

Les traitements curatifs sont proposés aux patients dont l'espérance de vie est estimée supérieure à dix ans.

En France, il est recommandé d'utiliser les tables d'espérance de vie moyenne de la population établies par l'INSEE. L'ajustement de l'espérance de vie peut se faire en tenant compte des comorbidités du patient, notamment grâce au « Coexistent Disease Index ». Celui-ci évalue quatorze affections médicales (cardiovasculaires, pulmonaires, hépatorénales...) selon quatre niveaux de sévérité. Ainsi selon l'âge au diagnostic et le résultat de ce score, les tables estiment l'espérance de vie du patient. (Annexe 6) (6)

En pratique, l'espérance de vie est évaluée en RCP sur l'expérience clinique, en fonction de l'âge, de l'état général et des comorbidités du patient.

La stratification du risque en France fait intervenir comme nous l'avons vu précédemment la classification de D'Amico et permet de classer les cancers de la prostate en trois catégories (faible, intermédiaire et risque élevé). Aux USA,

la NCCN a établi selon les mêmes critères une classification pronostique des cancers de la prostate, localisés, localement avancés et métastasés. (46)

Les recommandations de prise en charge des cancers de la prostate sont complexes et dépendent de nombreux critères, dont l'expérience du centre dans lequel est pris en charge le patient.

On peut cependant proposer d'après les « Standards, Options, Recommandations » pour la France et les recommandations de la NCCN pour les USA, les grandes lignes des stratégies thérapeutiques possibles pour chaque catégorie. (Annexe 7)

# TROISIEME PARTIE : ENQUETE AUPRES DES MEDECINS GENERALISTES DE LA HAUTE-VIENNE

## 1 OBJECTIFS

Devant la controverse suscitée par le dépistage du cancer de la prostate tel qu'il est actuellement pratiqué en France, il semblait intéressant de comparer les données nationales à celles du département, et d'observer ou non une modification des pratiques médicales.

L'objectif principal de l'étude est de déterminer les modalités de dépistage du cancer de la prostate en médecine générale, en Haute-Vienne.

Il semblait pertinent de s'intéresser à l'opinion des principaux prescripteurs de PSA concernant ce dépistage, mais également de définir leurs éventuels besoins concernant l'information des patients sur le cancer de la prostate et son dépistage.

Enfin, l'étude tente de déterminer les facteurs pouvant influencer ces pratiques.

## 2 MATERIEL ET METHODES

### 2.1 Population de l'étude

L'étude a été réalisée auprès des médecins généralistes installés de la Haute-Vienne, à l'exclusion de ceux pratiquant une orientation spécifique. La liste de ces médecins nous a été fournie par le Conseil de l'Ordre Départemental en excluant les médecins pratiquant la Nutrition, l'Angiologie, l'Allergologie et l'Ostéopathie. Secondairement, ont été exclus les médecins exerçant en Homéopathie et/ou Acupuncture, d'après les données fournies par l'annuaire et les médecins exerçant à « SOS Médecins ».

L'ensemble de la population étudiée était donc représenté par 390 médecins généralistes installés en Haute-Vienne.

Les caractéristiques de cette population sont les suivantes : 129 Femmes (33%) et 261 Hommes (67%), exerçant dans Limoges pour 151 d'entre eux (38,7%).

### 2.2 Description du questionnaire

L'outil utilisé pour l'enquête est un questionnaire court de 6 questions. (Annexe 8)

Il comporte une partie nommée « **vous concernant** », destinée à déterminer les caractéristiques épidémiologiques de la population participant à l'étude.

Les cinq premières questions sont directement destinées à répondre aux objectifs de l'étude.

La question 1 permet de déterminer la proportion de médecins généralistes favorables à un dépistage du cancer de la prostate par le PSA.

Les questions 2 et 3 s'intéressent aux pratiques de dépistage. La question 2 permet aux médecins de classer leur pratique de dépistage en systématique et/ou individuel, et de déterminer les critères appelant un tel dépistage (âge

du patient, antécédents, demande du patient ou autre). La question 3 s'intéresse à la pratique du toucher rectal et à sa fréquence.

La question 4 recueille le sentiment de chaque médecin vis-à-vis du sujet, à savoir si chacun se sent à l'aise ou non pour expliquer l'objet de la controverse aux patients.

La question 5 a pour but d'évaluer les besoins des médecins généralistes en termes d'outil d'information pour les patients.

La dernière question avait pour objectif de créer une motivation supplémentaire à la participation à l'étude, proposant d'en recevoir les résultats.

Les questions sont pour la plupart à réponse « fermée », la réponse pouvant être choisie parmi plusieurs propositions. Deux questions sont ouvertes, concernant l'âge du répondant, et la tranche d'âge dans laquelle le dépistage est réalisé (question 2). Enfin, la question 2 était semi-ouverte dans sa deuxième partie avec une proposition « autre » permettant un complément d'information.

Ce questionnaire est anonyme en termes d'analyse statistique. Cependant, les médecins étaient invités à laisser leurs coordonnées dans le cas où ils souhaitaient connaître les résultats de l'enquête.

## 2.3 Déroulement de l'enquête

Les questionnaires ont été envoyés par courrier les 14 et 15 juin 2010. Chaque envoi comprenait un questionnaire, une lettre d'accompagnement et une enveloppe non affranchie pour la réponse.

Les réponses pouvaient se faire par courrier, par fax ou par mail.

L'enquête s'est terminée le 31 juillet 2010, aucune réponse n'ayant été reçue au-delà de cette date.

## 2.4 Analyse statistique

L'analyse des données a été réalisée par Mademoiselle Anaïs LABRUNIE du laboratoire de Biostatistique de la Faculté de Limoges (Centre d'épidémiologie, de biostatistique et de méthodologie de la recherche) selon la méthode décrite ci-après.

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne  $\pm$  écart-type suivis du minimum et du maximum. Ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages.

Les comparaisons de variables qualitatives entre deux groupes de sujets ont été réalisées par des tests du Chi<sup>2</sup> ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques et du nombre de classes dans les variables considérées. En présence d'un lien significatif entre les variables, les résultats sont complétés par une régression logistique et le calcul des Odds Ratio qui permet de quantifier la force de l'association entre les modalités des variables.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05. Le logiciel utilisé est SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

## 3 RESULTATS

### 3.1 Taux de participation

Sur les 390 questionnaires envoyés, 206 ont été complétés et retournés, ce qui correspond à un taux de réponse de 52,8%.

Un seul questionnaire n'a pu être inclus, puisque rempli par un médecin remplaçant.

L'analyse des données statistiques n'a donc porté que sur 205 réponses.

### 3.2 Caractéristiques des répondants

L'âge moyen des médecins généralistes ayant répondu au questionnaire était de 51,4 ans. La moyenne d'âge des médecins installés en Haute-Vienne est de 50 ans d'après les données du Conseil de l'Ordre en 2009. Il est à noter que 38% des médecins généralistes de la Haute-Vienne sont âgés de plus de 55 ans.

La proportion de femmes et d'hommes dans la population de médecins ayant répondu au questionnaire est la suivante : 68 femmes (34%) et 134 hommes (66%), ce qui correspond aux données du Conseil de l'Ordre en Haute-Vienne et au niveau national (40% de femmes).

Le *type d'exercice* des médecins répondants était réparti comme suit : 61% exercent seul(e)s et 39% en groupe.

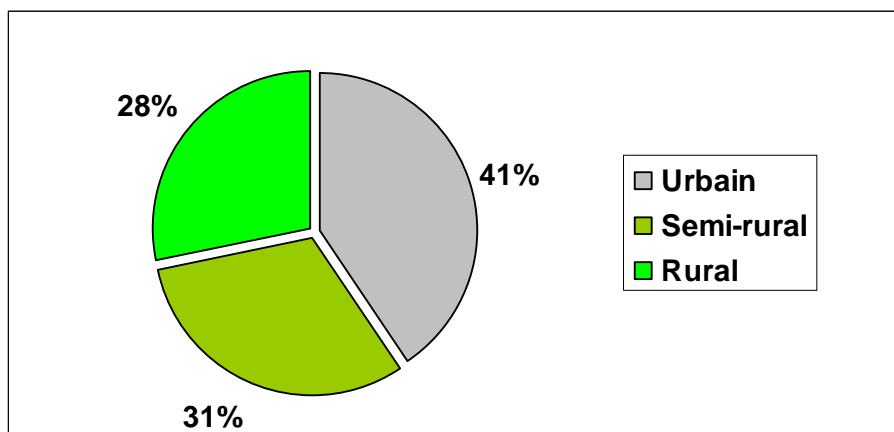
Le *lieu d'exercice* des médecins généralistes répondants était réparti comme suit : 41% en zone urbaine, 31% en zone semi-rurale et 28% en rural. (Figure 8)



L'appartenance à une catégorie était laissée au libre arbitre de chaque médecin, sans définition précise des catégories « urbain », « semi-rural » et « rural ».

Ceci semble cependant correspondre aux données de la population interrogée, puisque 38,7% des médecins installés en Haute-Vienne exercent à Limoges.

Figure 8 : Répartition des répondants selon leur lieu d'exercice



### 3.3 Analyse descriptive

#### 3.3.1 Le dosage du PSA (Question 1)

L'intitulé de la question 1 était : « Pensez-vous que le dosage du PSA total est un bon moyen de dépister les cancers de la prostate ? ».

4 médecins généralistes n'ont pas répondu à cette question.

179 ont répondu OUI soit 89% des répondants à cette question.

22 ont répondu NON soit 11%.

### 3.3.2 Dépistage systématique ou individuel (Question 2)

L'intitulé de la question 2 était : « Le PSA, le pratiquez-vous, à titre systématique et/ou individuel ? ».

73 médecins ont répondu le réaliser à titre systématique uniquement, soit 35%.

113 médecins ont répondu le réaliser à titre systématique et individuel, soit 55%.

19 ont répondu ne le réaliser qu'à titre individuel, soit 10%.

La question 2 permettait d'autre part de donner une tranche d'âges dans laquelle était réalisé le dépistage systématique et de choisir les critères de dépistage individuel parmi trois réponses (antécédents du patient, à la demande du patient, autre).

Les médecins réalisant un dépistage systématique le proposent aux patients âgés de :

- âge minimum : moyenne de 49,03 ans avec un écart type de 3,13 ans
- âge maximum : moyenne de 79,5 ans avec un écart type de 5,78 ans.

Les extrêmes cités étaient :

- âge minimum : 35 ans à 60 ans
- âge maximum : 70 ans à 100 ans.

Il est à noter que parmi les 186 médecins réalisant un dépistage systématique (systématique seul ou systématique et individuel), 73 ne donnent pas d'âge limite ou répondent « aucun » soit 40%.

Les critères du dépistage individuels sont : (choix multiple)

106 médecins ont répondu « selon les antécédents du patient » soit 80%.

71 ont répondu « à la demande du patient » soit 54%.

132 ont répondu « selon les antécédents » et « à la demande » soit 41%.

25 ont répondu «**autre** » soit 19%.

Les réponses les plus fréquemment citées dans la rubrique « **autre** » étaient : « présence de signes fonctionnels urinaires », « données du toucher rectal ». D'autres ont répondu « antécédents de prostatite », « données de l'échographie », « après information du patient ».

### 3.3.3 Le toucher rectal (Question 3)

L'intitulé de la question 3 était : « Réalisez-vous un toucher rectal dans le cadre de ce dépistage ? ».

53 médecins ont répondu « **toujours** » soit 26%.

66 ont répondu « **souvent** » soit 32%.

63 ont répondu « **parfois** » soit 31%.

23 ont répondu « **jamais** » soit 11%.

L'analyse des réponses en réponse binaire « oui » ou « non » , « oui » correspondant à « toujours, souvent ou parfois » et « non » à « jamais », donne donc 182 médecins déclarant réaliser un toucher rectal soit 89%.

### 3.3.4 Information des patients (Question 4)

L'intitulé de la question 4 était : « Vous sentez-vous à l'aise pour expliquer à vos patients les avantages et inconvénients d'un tel dépistage ? ».

195 médecins ont répondu être à l'aise soit 95%, et 10 ne pas l'être.

### 3.3.5 Outil d'information (Question 5)

L'intitulé de la question 5 était : « Seriez-vous intéressé(e) par la création d'un outil résumant l'information sur le cancer de la prostate, ses traitements et son dépistage ? ».

165 ont répondu être intéressés soit 80%.

1 médecin signale que cet outil existe déjà.

### 3.3.6 Intérêt pour le sujet (Question 6)

L'intitulé de la question 6 était : « Souhaitez-vous connaître les résultats de cette enquête ? ».

167 médecins sont intéressés par les résultats de l'enquête soit 82%.

## 4 INTERPRETATION DES RESULTATS

### 4.1 Modalités de dépistage pratiquées en Haute-Vienne

Contrairement aux recommandations émises en France par la HAS et l'AFU, seuls 9% des médecins généralistes pratiquent un dépistage du cancer de la prostate à titre individuel alors que plus de 90% déclarent le pratiquer à titre systématique.

Il est à noter cependant que les dernières recommandations de l'AFU (2009), contrairement aux précédentes, proposent de réaliser un dépistage systématique des hommes âgés de 55 à 69 ans.

Le fait que les médecins généralistes soient en contradiction avec les recommandations des sociétés savantes est retrouvé dans d'autres enquêtes réalisées en France sur le sujet. Ainsi en 2007, l'enquête ITEC-Généralistes montrent que 93% des médecins proposent un dépistage systématique à la fin d'une consultation pour un autre motif, alors qu'ils estiment à 74% les recommandations actuelles adaptées. (2)

Concernant les critères de dépistage, les médecins généralistes proposant un dépistage systématique le font aux patients âgés en moyenne de 49 ans à 79,5 ans. Mais 40% d'entre eux ne posent pas de limite d'âge à ce dépistage.

On peut considérer que les limites d'âge proposées par les médecins pour le dépistage correspondent à celles proposées par l'AFU (50-75 ans). Mais la proportion de médecins poursuivant le dépistage au-delà de 75 ans est importante.

Les mêmes chiffres sont retrouvés au niveau national, avec 79% de médecins dépistant à partir de 50 ans, mais 38% poursuivant ce dépistage au-delà de 75 ans malgré une espérance de vie réduite.(2)

Les médecins proposant un dépistage individuel le font dans 80% des cas selon les antécédents du patient et 54% à la demande du patient. Dans 19% des cas, les médecins généralistes invoquent une autre raison.

La très grande majorité des médecins généralistes de la Haute-Vienne répondent réaliser un toucher rectal. Un tiers le font fréquemment, un tiers souvent, et un tiers parfois.

Au niveau national, le toucher rectal est réalisé systématiquement dans 40% des cas, occasionnellement dans 43% et jamais dans 18% des cas. (2)

Il semble donc que les médecins généralistes de la Haute-Vienne aient une pratique du dépistage similaire à celle de la grande majorité des médecins généralistes de France.

## 4.2 Opinion des médecins généralistes de la Haute-Vienne concernant le dépistage du cancer de la prostate

Sans grande surprise, la très grande majorité des médecins généralistes de la Haute-Vienne adhèrent à l'idée d'un dépistage et considèrent le dosage du PSA total comme un bon outil de dépistage du cancer de la prostate.

L'enquête ITEC-Généralistes retrouve une proportion similaire au niveau national.(2)

95% des médecins généralistes interrogés déclarent se sentir à l'aise pour expliquer les avantages et les inconvénients d'un tel dépistage à leurs patients. En revanche, 80% d'entre eux seraient intéressés par un outil d'information. Or il existe une publication de la HAS sous forme de 30 questions-réponses, destinée à aider les médecins dans leurs explications. Cela reflète-t-il un manque d'information des médecins généralistes sur le sujet ? Ou bien peut-on en conclure que les médecins souhaitent une remise à jour de ces recommandations ou qu'ils estiment le support inadapté ?

## 4.3 Facteurs influençant les pratiques des médecins généralistes de la Haute-Vienne

Il semblait intéressant de déterminer si l'âge, le sexe, le lieu et le type d'exercice des médecins généralistes pouvaient influencer la prescription d'un dépistage par le dosage du PSA total et la réalisation d'un toucher rectal. Pour cela, les réponses aux questions 1, 3 et 4 ont été comparées aux données de la rubrique « *Vous concernant* » selon la méthodologie présentée dans le paragraphe « 2.4. Analyse statistique ».

### 4.3.1 Age des médecins prescripteurs

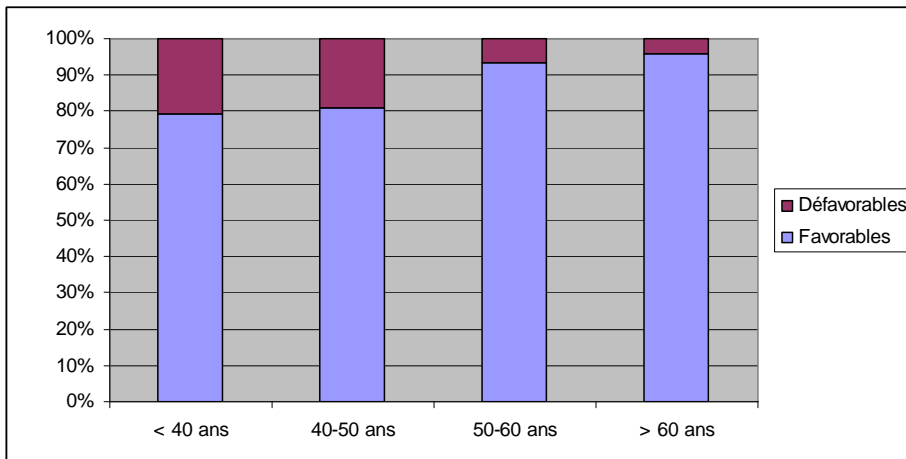
L'âge des médecins prescripteurs pourrait être un facteur déterminant de prescription. En effet, il semble, d'après les résultats de l'enquête, que l'âge influencerait l'opinion des médecins généralistes concernant le dépistage par le PSA, les modalités de dépistage (type de dépistage et toucher rectal) et la facilité avec laquelle les médecins expliquent ces données au patient.

#### 4.3.1.1 Les plus jeunes sont les moins favorables au dépistage par le PSA

Si l'on compare l'âge des médecins et leur réponse à la question 1, on obtient les résultats présentés dans la figure 9. Les médecins les plus jeunes semblent moins favorables au dépistage par le PSA que leurs aînés. En effet, parmi les moins de 40 ans, la proportion de médecins estimant le PSA comme un bon outil « n'est que de 79% » alors qu'elle dépasse les 90% chez les plus de 50 ans. Après analyse statistique, **il existe une différence significative entre les groupes**, confirmant le fait que l'âge est un facteur influençant l'opinion des médecins généralistes concernant le dépistage ( $p=0,034$ ).

Cependant, la régression logistique ne permet pas de calculer les odds ratios correspondant.

Figure 9 : Les < 50 ans sont moins favorables au PSA

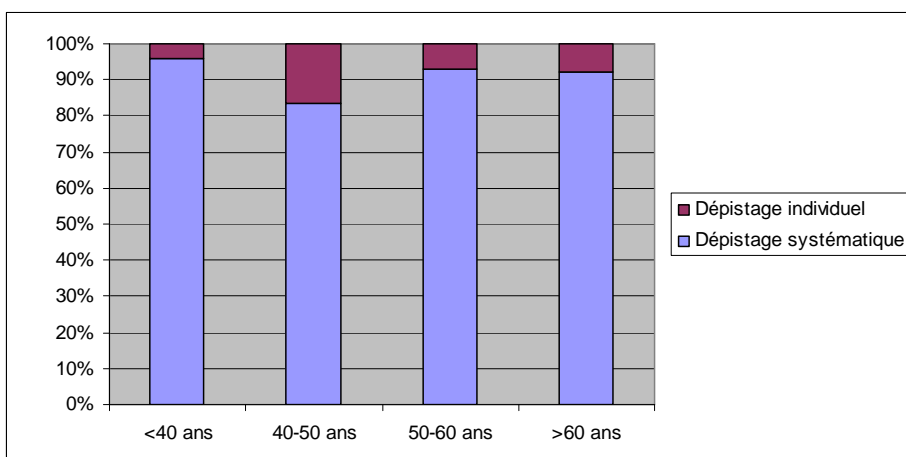


#### 4.3.1.2 L'âge semble influencer le caractère systématique du dépistage

Lorsque l'on compare l'âge des médecins prescripteurs au mode de dépistage (individuel ou systématique), il semblerait que les médecins les plus âgés réalisent plus de dépistage individuel. (Figure 10).

Cependant, il n'y a pas de différence significative entre les groupes ( $p=1$ ).

Figure 10 : Les > 40 ans prescrivent plus de dépistage individuel

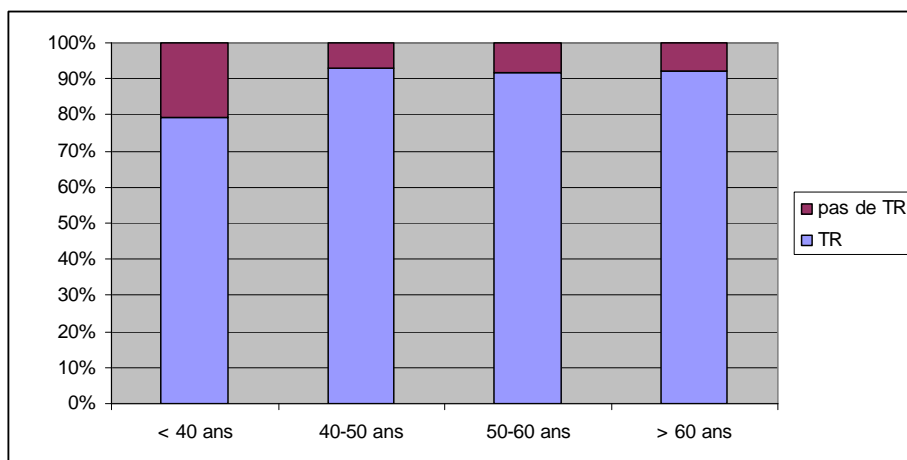




#### 4.3.1.3 Les plus jeunes font moins de touchers rectaux

Si l'on compare l'âge des médecins prescripteurs aux réponses de la question 3, on observe que la proportion de médecins réalisant un toucher rectal est moins importante chez les moins de 40 ans. (Figure 11)

Figure 11 : Les < 40 ans font moins de touchers rectaux

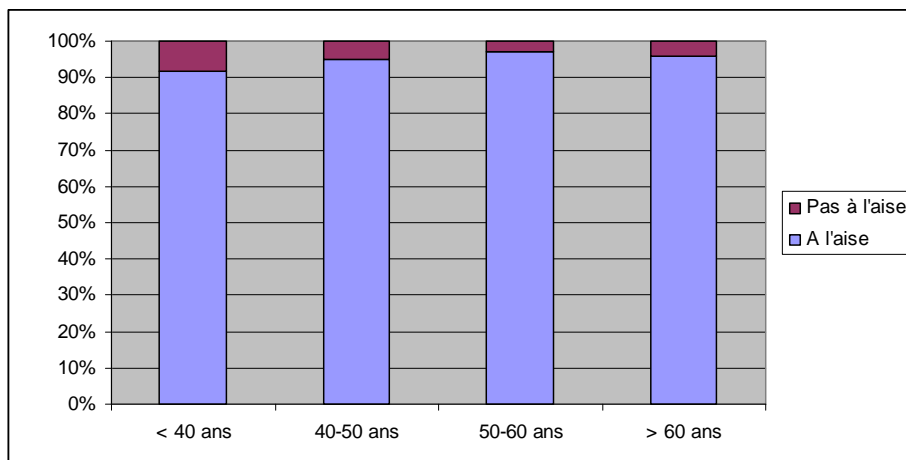


#### 4.3.1.4 Les plus jeunes sont moins à l'aise avec l'information du patient

Si l'on compare l'âge des prescripteurs et leur réponse à la question 4, il semble à nouveau que les plus jeunes soient moins à l'aise pour expliquer les avantages et les inconvénients du dépistage à leurs patients. (Figure 12)

Cependant, après analyse statistique, il n'y a pas de lien entre âge du prescripteur et le fait d'être à l'aise ou non ( $p=0,55$ ).

Figure 12 : Les plus jeunes sont moins à l'aise avec l'information des patients



#### 4.3.2 Sexe des médecins prescripteurs

Le sexe du prescripteur n'est pas déterminant pour la prescription du dépistage, si l'on s'intéresse aux réponses des questions 1 et 2.

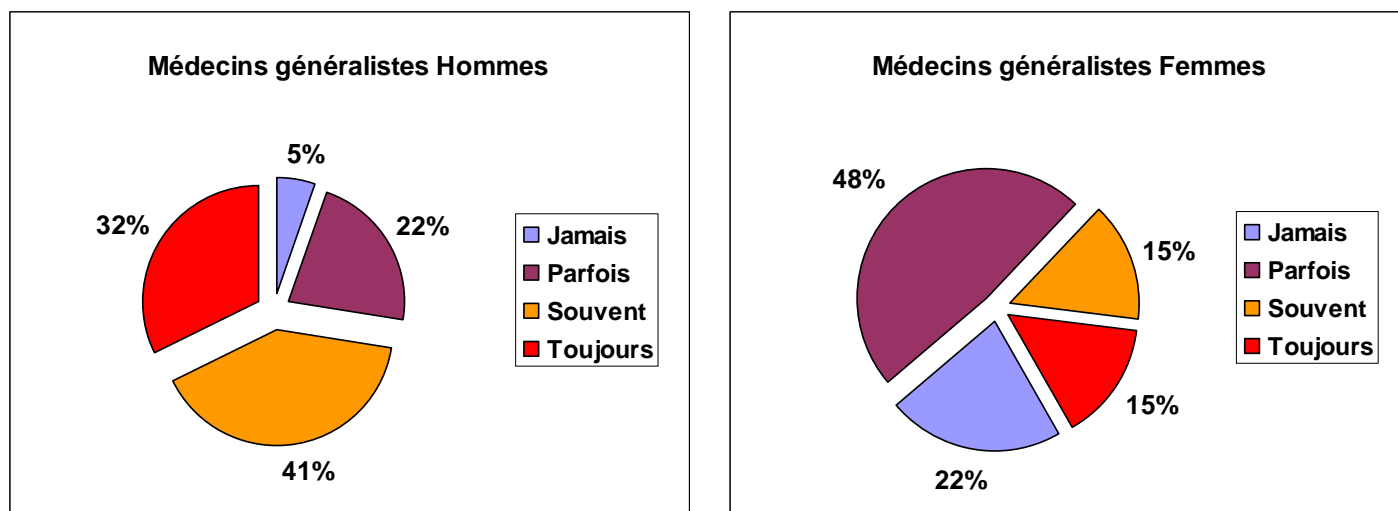
En effet, la proportion de médecins favorables au dépistage par le PSA est sensiblement la même parmi les hommes et les femmes (89,5% et 87,7%, respectivement), ce que confirme l'analyse statistique ( $p=0,8$ ). De même, le sexe du prescripteur n'influence pas le caractère systématique du dépistage. Ainsi la proportion de médecins réalisant un dépistage systématique est identique chez les hommes (90%) et chez les femmes (91%) avec une absence de différence statistique entre les deux groupes ( $p=0,84$ ).

En revanche, si l'on s'intéresse à l'influence du sexe du médecin sur la réalisation du toucher rectal (question 3), il existe en analyse statistique, un **lien entre ces deux variables** ( $p=0,0003$ ). Ainsi parmi les médecins ne réalisant pas de toucher rectal, deux tiers sont des femmes.

Pour affiner l'analyse, on peut comparer la fréquence de réalisation du toucher rectal en fonction du sexe du médecin. On obtient alors les diagrammes de la figure 13.

La régression logistique permet de calculer les odds ratios. Ainsi les femmes généralistes déclarent 9 fois moins souvent que les hommes faire « toujours » un toucher rectal et 16 fois moins souvent que les hommes faire « souvent » un toucher rectal.

Figure 13 : Les femmes font moins de touchers rectaux que leurs confrères masculins



Enfin, le sexe du médecin n’influence pas le fait de se sentir à l’aise ou non pour expliquer les avantages et les inconvénients du dépistage aux patients. La proportion dans les deux groupes n’est pas significativement différente (respectivement pour les hommes et les femmes, 95,5% et 94,1%, avec  $p=0,73$ ).

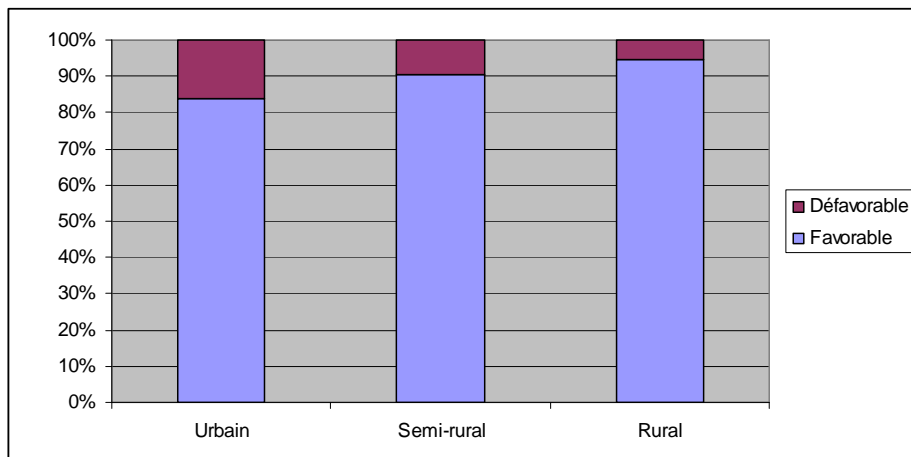
### 4.3.3 Modalités d’exercice

#### 4.3.3.1 Influence du lieu d’exercice

Le lieu d’exercice semble influencer la prescription du dépistage. Comme le montre la figure 14, plus on s’éloigne de la ville, plus les médecins généralistes semblent favorables au dépistage par le PSA.

Cependant, après analyse statistique, il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes, ne permettant pas de conclure ( $p=0,94$ ).

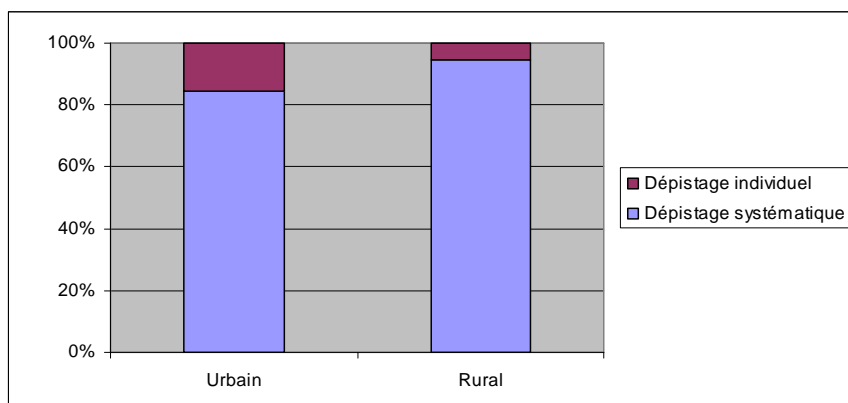
Figure 14 : Les médecins "de ville" sont moins favorables au dépistage par le PSA



De même, les modalités du dépistage sont influencées par le lieu d'exercice. Ainsi, les médecins ruraux font moins de dépistage individuel que les médecins de « ville » comme le montre la figure 15.

Après analyse statistique, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes ( $p=0,0533$ ).

Figure 15 : Les médecins "de ville" font plus de dépistage individuel

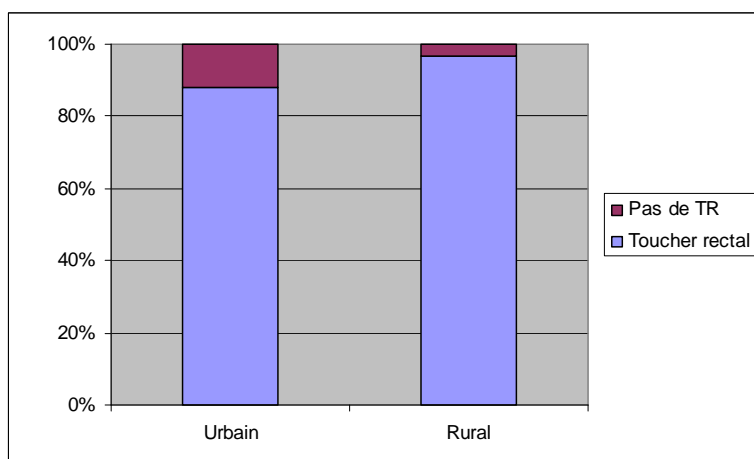


Par ailleurs, les médecins généralistes exerçant en zone rurale semblent réaliser plus de touchers rectaux que les médecins de « ville ». Ainsi la figure 16 montre les résultats de la comparaison du nombre de touchers

rectaux (réponse « jamais » opposée à toutes les autres) selon le lieu d'exercice (rural ou urbain).

Cependant après analyse statistique, il n'y a pas de différence significative ( $p=0,12$ ).

Figure 16 : Les médecins "de ville" font moins de touchers rectaux



Enfin, il n'y a pas d'influence du lieu d'exercice sur la facilité des médecins à donner des informations aux patients sur le sujet, la proportion dans les deux groupes étant similaires (94% ,  $p=1$ ).

#### 4.3.3.2 Influence du type d'exercice

Le fait d'exercer seul ou en groupe ne semble pas avoir d'influence sur les modalités du dépistage du cancer de la prostate. La proportion de médecins réalisant un dépistage systématique et un toucher rectal est identique entre les groupes « urbain » et « rural » (respectivement,  $p=0,72$  et  $p=0,94$ ).

Il n'influence pas non plus l'opinion des médecins sur le PSA ( $p=0,81$ ) ou le fait d'être à l'aise avec ce dépistage ( $p=0,71$ ).

L'enquête ITEC-Généralistes s'est également intéressée en 2007 aux caractéristiques des médecins favorables ou défavorables au dépistage. Il

n'avait pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes en termes d'âge, de sexe, d'ancienneté ou de lieu d'exercice. Seul le mode de réponse (par voie électronique) était plus important parmi les médecins défavorables au dépistage, ce qui avait été interprété comme un recours plus fréquent aux moyens modernes de communication parmi les médecins défavorables au dépistage.(2)

## 5 LIMITES

### 5.1 Limite géographique

L'enquête aurait pu être adressée aux médecins de la région Limousin et non seulement aux médecins de la Haute-Vienne, dans un souci de meilleure représentation des pratiques.

Ce biais est au moins en partie surmonté par le bon taux de réponse mais également par le fait que les pratiques semblent assez consensuelles au niveau national.

### 5.2 Limite sémantique

La définition de certains termes aurait pu être précisée, notamment celles de dépistage systématique ou individuel. En effet, il semble que la confusion soit grande entre ces deux termes, certains médecins pratiquant un dépistage individuel pour les patients dits à risque alors qu'ils dépistent à titre systématique tous leurs autres patients...

D'autre part, afin de déterminer si le lieu d'exercice était un facteur déterminant de prescription, peut-être aurait-il été préférable de définir les termes « urbain », « rural » et « semi-rural » plutôt que de le laisser au libre arbitre des médecins.

### 5.3 Biais de sélection

Comme dans la plupart des études, il existe un biais de sélection quant à la population de répondeurs. En effet, les médecins répondant aux questionnaires sont probablement ceux intéressés par le sujet, ce que confirme la dernière

question. Or il est possible que les pratiques de ces médecins diffèrent de par leur intérêt porté au sujet.

D'autre part, certains médecins n'ont pas répondu à toutes les questions, mais en proportion relativement faible. Ainsi 17 médecins n'ont pas communiqué leur âge soit 8,3%. Enfin, 4 médecins n'ont pas répondu à la première question concernant le PSA soit 2%.

## 5.4 Autre

Enfin, le choix d'un questionnaire court limite le champ d'exploration du sujet, notamment concernant les modalités plus précises du dépistage (fréquence du dosage du PSA...) ou la motivation de la prescription d'un tel dépistage. D'autre part, nous aurions pu explorer les souhaits et critiques des médecins en termes de moyen d'information.

Cependant, il a été choisi de se restreindre à l'essentiel afin d'augmenter les chances de réponse à ce questionnaire.



# QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

## 1 RESULTATS DES ETUDES INTERNATIONALES

La publication en 2009 des résultats des deux grands essais randomisés (PLCO et ERSPC) sur le sujet a relancé le débat avec des résultats contradictoires, le PLCO ne montrant pas de différence en termes de mortalité spécifique entre le groupe dépisté et le groupe non dépisté.

Cette année, les résultats d'une étude réalisée en Suède ont confirmé les résultats de l'étude européenne (ERSPC), montrant une baisse de la mortalité spécifique dans le groupe dépisté.

### 1.1 ERSPC : European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer

L'ERSPC est une étude multicentrique randomisée menée dans 7 pays européens afin d'étudier l'effet d'un dépistage du cancer de la prostate sur sa mortalité spécifique (c'est-à-dire par cancer de la prostate). Elle a été initiée dans les années 1990 et a pris fin en 2006. Le recrutement a permis d'inclure 162 243 hommes âgés de 55 à 69 ans répartis en un groupe de dépistage et un groupe contrôle.

Après 9 ans de suivi, les résultats ont montré une diminution de 20% de la mortalité spécifique dans le groupe dépistage par rapport au groupe contrôle.

Cependant les investigateurs rappellent deux points importants ; pour éviter un décès par cancer de la prostate, il faut dépister 1410 hommes et en traiter 48 ce qui équivaut à un taux de surdiagnostic dans l'étude de 50%. Ils concluent donc que l'ERSPC montre bien un bénéfice en termes de mortalité spécifique du dépistage du cancer de la prostate, mais au prix d'un important surdiagnostic. (8)

## 1.2 PLCO : Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial

Le PLCO est également une étude multicentrique randomisée, menée aux USA de 1993 à 2001 et observant l'effet d'un dépistage sur la mortalité spécifique de plusieurs cancers, dont le cancer de la prostate. Elle a permis d'inclure sur 10 centres 76 693 hommes âgés de 55 à 74 ans, répartis en deux groupes, dépistage et contrôle.

Après 10 ans de suivi en moyenne, l'essai n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes en termes de mortalité spécifique. (56)

Plusieurs explications ont été données à cette divergence de résultats. Premièrement, les protocoles de dépistage utilisés n'étaient pas les mêmes dans les deux essais variant notamment sur la fréquence du dépistage (tous les 4 ans en Europe, une fois par an aux USA) et sur la valeur-seuil du PSA (3ng/ml en Europe, 4ng/ml aux USA), rendant compte d'une différence de sensibilité entre les deux protocoles. Deuxièmement, le PLCO semble présenter un biais avec une pollution dans le groupe contrôle, liée au fait que les hommes de ce groupe auraient bénéficié de PSA en dehors du protocole, diminuant ainsi l'effet attendu d'un dépistage organisé. Troisièmement, 44% des hommes inclus dans le PLCO auraient bénéficié de plus de 2 PSA par an, ce qui pourrait avoir permis de dépister des cancers plus précocement que par le dépistage organisé (un PSA par an). Enfin, l'amélioration des techniques des traitements aurait permis une diminution de la mortalité, émoussant l'effet attendu de celle liée au dépistage. (56)

## 1.3 Etude randomisée de Göteborg

Plus récemment sont parus les résultats d'une étude randomisée suédoise, à Göteborg.(57)

Cette étude est un essai randomisé, étudiant de 1995 à 2008 les effets d'un programme de dépistage par le dosage du PSA en Suède. 19 904 hommes âgés de 50 à 64 ans ont été recrutés à partir de registres et répartis en un

groupe dépistage et un groupe contrôle. Une partie des participants a été incluse à l'ERSPC.

Le groupe dépistage s'est vu proposé un dosage du PSA total tous les 2 ans jusqu'à l'âge limite. Cet âge était en moyenne de 69 ans. L'invitation au dépistage était un courrier.

Le seuil du PSA a été variable tout au long de l'étude allant de 3,4 ng/ml à 2,5 ng/ml (à partir de 2005). Lorsque le PSA était inférieur à la valeur-seuil, les participants étaient invités à renouveler le dosage deux ans après. Lorsqu'il était supérieur ou égal, les participants se voyaient proposer un toucher rectal, une échographie de la prostate et des biopsies.

Cette étude montre l'acceptabilité du dépistage par la population avec un taux de participation de 76%. L'incidence des cancers était significativement supérieure dans le groupe des dépistés. Les cancers diagnostiqués l'étaient pour la plus grande majorité à un stade précoce (à bas risque).

Elle montre une réduction d'environ 40% de la mortalité spécifique dans le groupe dépistage, après un suivi de 14 ans en moyenne. Cependant, si l'on s'intéresse aux taux de mortalité spécifique, ils sont bien peu élevés - de l'ordre de 0,8% dans le groupe contrôle et 0,4% dans le groupe dépistage - alors que le taux de mortalité globale est identique dans les deux groupes, de l'ordre de 20%, ce qui représente respectivement 3,9% et 2,2% de la mortalité globale.

Pour éviter un décès par cancer de la prostate, il faut dépister 293 hommes et en traiter 12, ce qui ne peut être comparé directement à l'ERSPC, puisque le temps de suivi moyen n'est pas le même. Le taux de surdiagnostic n'a pas été estimé.

## 1.4 Autres études

Une méta-analyse de six essais randomisés a tenté de montrer l'effet potentiel du dépistage du cancer de la prostate.(58)

Dans cette étude sont inclus les trois essais développés ci-dessus, auxquels s'ajoutent un essai randomisé réalisé au Québec et une autre étude suédoise, à Norrköping. (59,60) Enfin, s'y ajoute la branche française de l'ERSPC, publiée séparément, et dont le suivi est beaucoup plus court.

L'étude québécoise comprend une population de 46 486 hommes âgés de 45 à 80 ans, suivis pendant 11 ans.

L'étude de Norrköping suit une cohorte de 9026 hommes âgés de 50 à 69 ans, pour une durée de 15 ans.

Si l'on considère séparément tous ces essais randomisés, trois montrent une baisse significative de la mortalité spécifique.

Lorsque l'on pool les effectifs, on obtient une population de 387 286 participants.

La méta-analyse ne met pas en évidence une baisse de la mortalité totale ni de la mortalité spécifique significative.

En revanche, elle montre que le dépistage augmente l'incidence de cancers de la prostate, notamment des stades les plus précoces. Cette détection de plus en plus précoce, si elle est un atout pour un traitement précoce, augmente le risque de surtraitement avec toutes les conséquences sur la qualité de vie.

Il y est estimé que l'on peut évaluer le surdiagnostic en comparant le nombre de cancers de la prostate diagnostiqués dans le groupe dépistage à celui du groupe contrôle.

En juin 2010, la HAS publie un rapport sur les études PLCO et ERSPC, analysées par un expert, qui les juge médiocres sur le plan méthodologique.  
(41)

## 2 RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

Aucune instance internationale ne recommande pour le moment la mise en place de programmes de dépistage organisés du cancer de la prostate.

Plusieurs de ces recommandations sont antérieures aux résultats des études PLCO et ERSPC.

L'OMS, en 2004, rappelle le manque de preuve scientifique en faveur d'un dépistage de masse et rappelle le risque d'être délétère dans une telle procédure. Par ailleurs, elle introduit la notion du coût d'un tel dépistage. Enfin, l'OMS met en balance l'avis des épidémiologistes considérant les possibles effets néfastes d'une telle procédure et l'avis des organisations professionnelles et des patients, arguant le droit de « savoir ».(30)

En 2007, l'EAU rappelle que la baisse de mortalité dans le cancer de la prostate n'est pas seulement le fait du dépistage par le PSA d'autant qu'il existe de grandes disparités entre les pays réalisant le dépistage. Le dépistage par le toucher rectal et le dosage du PSA n'est pas remis en cause à titre individuel, mais ces recommandations réfutent l'introduction d'un programme à grande échelle.(9)

L'US Preventive Services Task Force aux USA a mis à jour ses recommandations en 2008 à partir d'une revue de la littérature. Il n'y avait pas d'argument en faveur d'un dépistage de masse puisque l'ensemble des essais publiés jusqu'alors retrouvaient des résultats contradictoires et étaient de qualité médiocre. Il y est rappelé que même si les résultats des deux essais PLCO et ERSPC montraient un bénéfice en termes de mortalité spécifique, il faudrait tenir compte avant toute décision individuelle, de la balance bénéfices-risques concernant le dépistage du cancer de la prostate. (61)

Les sociétés savantes ayant publié des recommandations après la publication des résultats des deux études en 2009 restent malgré tout prudentes et recommandent un dépistage individuel après une information claire et objective sur les inconvénients et les avantages de celui-ci. C'est le cas de l'American Cancer Society et de l'American Urological Association.(36,62)

## 3 FACTEURS DETERMINANT LA PRESCRIPTION OU L'ACCEPTATION DU DEPISTAGE

### 3.1 Facteurs liés aux médecins

Les médecins généralistes sont, en France, les premiers prescripteurs du dosage du PSA total (89% des PSA), loin devant les spécialistes, urologues et radiothérapeutes (7%).(2)

Comme nous l'avons vu précédemment, l'ensemble des médecins généralistes de France proposent un dépistage du cancer de la prostate à leurs patients.

Si l'on s'intéresse aux motivations générales de ces prescriptions, il apparaît que 65% des médecins se réfèrent ainsi aux recommandations existantes et à leur expérience personnelle valorisante de l'efficacité du dépistage. Cependant, dans 40% des cas, les médecins prescrivent également ce dépistage par « crainte de se voir reprocher un retard de diagnostic » (Enquête ITEC).(2)

L'aspect médico-légal semble donc être un facteur déterminant de prescription, s'ajoutant aux recommandations proposées par l'AFU.

Les autres facteurs de décision médicaux peuvent être d'ordre socio-démographique comme le montre l'enquête réalisée auprès des généralistes de la Haute-Vienne.

Ainsi les femmes réalisent-elles moins de touchers rectaux que leurs confrères masculins. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le toucher rectal est un acte médical mal accepté par les patients, et ce d'autant, que le praticien est une femme.

D'autre part, l'âge du prescripteur semble entrer en compte dans la pratique du dépistage. Ainsi les plus jeunes seraient moins favorables au dépistage par le PSA et réaliseraient moins de touchers rectaux que leurs aînés, mais prescriraient plus de dépistage à titre systématique. On peut supposer que ces pratiques sont à l'image des pratiques hospitalo-universitaires actuelles,

largement inspirées des recommandations américaines, avec un rajeunissement au dépistage (40 ans), l'abandon du toucher rectal comme outil de dépistage et la généralisation du dépistage à titre quasi-systématique des hommes de 50 à 75 ans. En revanche, le fait que le dosage du PSA total soit considéré comme un mauvais outil de dépistage ne s'explique pas facilement, compte tenu de la large prescription de celui-ci par ces mêmes médecins.

Enfin le fait d'exercer en milieu urbain semble modifier légèrement les pratiques médicales. Ainsi, les médecins de « ville » réalisent-ils moins de touchers rectaux, peut-être du fait de la proximité de leurs confrères spécialistes. En revanche, ils réalisent plus de dépistage à titre individuel et semblent plus critiques vis-à-vis du PSA. Peut-on y voir un accès plus simple à la formation médicale continue et donc à une information plus objective et réactualisée, cela reste à déterminer.

Il est à noter que la notion de dépistage individuel ou systématique n'est pas claire et peut-être les résultats de l'enquête doivent-ils être nuancés par ce défaut de définition, qui semble propre à chacun.

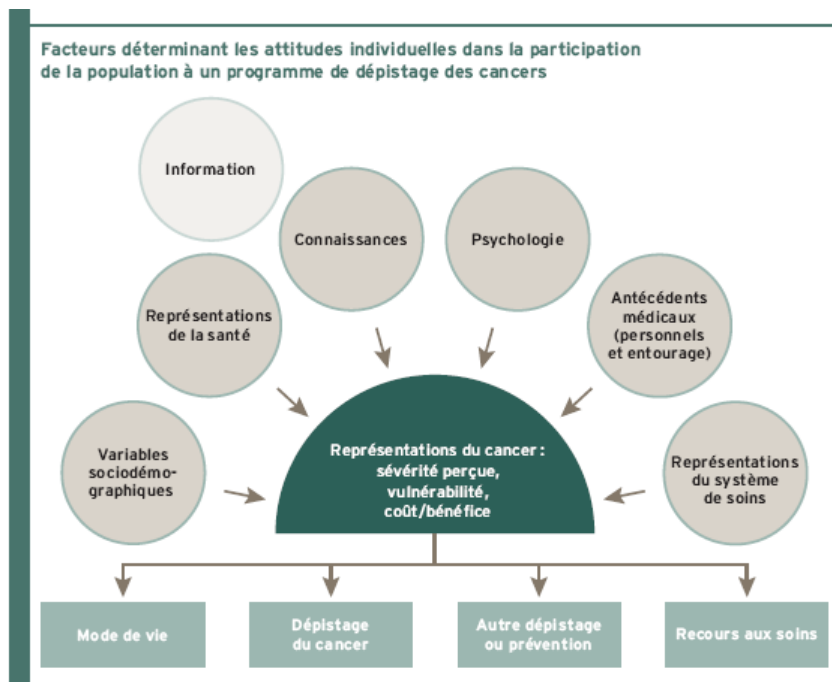
## 3.2 Facteurs liés aux patients

Pour leur part, les patients adhèrent dans l'ensemble assez facilement à l'idée du dépistage précoce (50% dans l'enquête ITEC) et cela semble bien confirmé par les études internationales, avec des taux de participation et d'observance aux alentours de 80%. De même, en 2009, une enquête auprès des français confirme que 97% d'entre eux ont une image positive du dépistage, celui-ci « augmentant les chances de guérison ».(38)

Les facteurs de décision des patients face à une procédure de dépistage sont nombreux. Ainsi Desclaux en a-t-il proposé une représentation. (Figure 17)

Nous choisirons de n'en décrire que quelques-uns ici.

Figure 17 : Représentation des freins et leviers à la participation aux dépistages, d'après le Baromètre Cancer 2005 (63)



Le facteur prépondérant, pour la plupart des patients, semble être l'avis de leur médecin généraliste. Ainsi en France, dans 55% des cas, le dépistage a été initié par un médecin en 2007 (Enquête ITEC), ce que confirme l'enquête de l'Institut National du Cancer en 2009. Une étude en Irlande a montré que l'avis du médecin prescripteur l'emportait sur les comportements planifiés des patients, comportements fortement liés à leurs croyances. Ainsi la quasi-totalité des patients se font dépister si leur médecin le leur a conseillé.(64)

La connaissance des patients sur le sujet et la quantité d'information délivrée semblent également être des facteurs importants. L'ANAES notait en 2004 que plus les patients étaient informés sur les avantages et inconvénients du dépistage, moins ils étaient enclins à se faire dépister.(13) Ceci semble confirmé par l'étude de Linder et al. qui retrouve une prescription de PSA plus importante chez les patients des médecins ne délivrant aucune information sur le sujet, que chez ceux discutant des implications du dépistage avec leurs patients.(65)

Il est à noter que les connaissances des patients français sur le dépistage du cancer de la prostate sont médiocres comme l'ont révélé les enquêtes ITEC et



Krisis. (2) D'autre part, la majorité d'entre eux surestiment très largement le bénéfice du dépistage (66) et 88% des français estiment que le dépistage a un bénéfice collectif (Baromètre BVA-INCa 2009). En France, comme dans la plupart des autres pays, les sources principales d'information sont le médecin généraliste, suivi du pharmacien et de l'entourage. Viennent ensuite les médias (télévision, presse, radio, internet). (66) Si défaut d'information il y a, les médecins généralistes pourraient donc être les premiers incriminés.

La représentation de la maladie est propre à chaque individu, puisqu'elle dépend de son histoire personnelle. Il y a donc *des* représentations du cancer. En revanche, l'ensemble des personnes interrogées a une image collective négative du cancer, proche de la métaphore (« *le mal qui ronge la société* »). Le cancer « *suscite l'effroi* », est « *un mal pernicieux, sournois et mortel* ». 92% des français interrogés estiment ainsi que c'est « *une maladie grave* » loin devant les affections cardio-vasculaires (30%). D'autre part, il est considéré comme « *une maladie à part* » par 58% d'entre eux. Il est à noter que la représentation du cancer a évolué à travers les siècles, passant de l'hérésie à la notion de responsabilité du malade vis-à-vis de sa maladie, et à la fatalité. Le cancer a un effet néfaste sur les relations sociales, générant de l'anxiété, pouvant aboutir à un isolement, une stigmatisation. (63)

Concernant l'attente des patients en termes de diagnostic précoce, il semble que la crainte des généralistes de l'aspect médico-légal soit justifiée. Ainsi, l'étude de Gattellari et al. menée en Australie, a montré que les patients reprochent plus facilement au médecin le retard au diagnostic (refus de prescription d'un PSA jugé inutile) que les effets secondaires liées à la procédure de dépistage et aux traitements.(67) Ceci semble correspondre à l'évolution de la relation médecin-malade, au désir d'« autonomisation » du patient, évolution voulue par les textes réglementaires. Le principe d'autonomie se fonde en effet sur l'idée que « seul le patient peut savoir ce qui est bien pour lui-même » et les associations de malade se réclament du « droit de savoir » de chacun.

## 4 DECISION PARTAGEE ET INFORMATION DU PATIENT

### 4.1 La notion de décision partagée

Pour répondre à la demande d'autonomie des patients, et à la crainte médico-légale du corps médical, les sociétés savantes et instances éthiques ont développé la notion de décision partagée. Ce modèle se situe comme une position d'équilibre entre le modèle paternaliste et le modèle informatif du patient « décideur ».

Comme nous l'avons vu, le principe éthique d'autonomie s'est progressivement substitué à celui de bienfaisance, conduisant la relation médecin-malade du modèle paternaliste, où seul le médecin décidait en se portant garant de l'intérêt du malade, vers une relation informative, avec le droit des malades à une information claire et objective, où le patient est responsable de la décision médicale.

Or lorsque l'on interroge les patients, une grande majorité d'entre eux souhaitent être bien informés, mais seule une minorité manifeste le désir de prendre la responsabilité de la décision médicale.(63,68,69)

Pour pallier aux difficultés posées par ce modèle « autonomiste », notamment la déresponsabilisation du médecin, et le sentiment d'abandon anxigène vécu par le patient, est apparu le modèle de décision partagée ou « shared decision-making model», ce qui littéralement signifie modèle du « processus » de décision partagée.

Pour bien comprendre les bases de ce modèle, peut-être faut-il reprendre la définition de Charles et al. datant de 1997, pour qui, quatre conditions doivent être réunies : la présence de deux acteurs au moins, la participation du médecin et du patient au processus de décision, le partage de l'information, et enfin, la prise de décision commune avec obtention d'un consensus. La décision partagée se déroule en deux temps primordiaux, le partage de l'information, notion interactive entre médecin et patient, et la prise de décision à proprement parler. Ainsi, dans un premier temps, il existe un échange bilatéral, contrairement au modèle informatif. Le médecin présente au patient une information claire, objective et contextuelle, sur le sujet de santé

abordé, afin de lui apporter les éléments-clés nécessaires à la prise de décision. Le patient doit apporter au médecin ses valeurs et préférences en termes de santé, ce qui n'est pas toujours clair pour lui. C'est alors au médecin de l'aider à déterminer celles-ci afin de le conduire à la décision qui lui correspond le mieux. La décision est donc prise de façon unilatérale, par le patient, de façon consensuelle si possible entre les deux protagonistes. Cela ne signifie pas que la décision prise corresponde aux valeurs des deux entités, mais elle résulte d'une certaine acceptation.(69,70)

Le modèle de décision partagée est plébiscité par les patients (68) et par les autorités de santé, sociétés savantes et éthiques.

De la part des médecins, il semble relativement bien accepté également, avec probablement une représentation erronée de ce qu'il est réellement. Ainsi, soit la décision partagée se résume à la notion de consentement du patient (le plus souvent), soit elle revêt une connotation péjorative à type de déresponsabilisation.(70)

## 4.2 Information du patient

Nous avons vu que l'information du patient était cruciale dans le modèle de décision partagée. D'autre part, l'information et donc la connaissance des patients sont des facteurs déterminant la décision de se faire dépister ou non. Or les différentes enquêtes en France ont montré un manque certain de connaissance des patients sur le cancer de la prostate et son dépistage. Il semble donc important de définir quelle information apporter aux patients, et la ou les formes sous lesquelles la transmettre.

Les textes officiels définissent ce que doit être l'information apportée aux patients, reposant sur des critères bien établis. Le mode de transmission de l'information y est également décrit.

L'information doit être « *loyale, claire et appropriée* » et « *[le médecin] doit [tenir] compte de la personnalité du patient dans ses explications et [veiller] à leur compréhension* » d'après le code de déontologie médicale (article 35).

La loi du 4 mars 2002, relative aux droits des malades, privilégie une information au cours d'un « *entretien individuel* » (Chapitre II, Article 11, modifiant le Code de santé publique, article L1111-2) et rappelle que des

recommandations de bonne pratique concernant l'information des patients ont été émises par l'ANAES.

En effet, dans des recommandations datant de 2000, l'ANAES définit les critères de qualité de l'information. Ainsi elle doit être « *hiérarchisée* », « *présenter les bénéfices attendus des soins envisagés avant leurs inconvénients* » et doit être « *compréhensible* ». Le médecin peut « *indiquer la solution qu'il envisage en expliquant les raisons de sa proposition* ». (71) Ceci reprend le modèle de décision partagée où l'avis du médecin est une étape du processus d'élaboration de la décision. En pratique le risque est grand de présenter les faits de façon biaisée afin d'amener le patient à la décision que l'on pense la plus juste.(70)

Pour ce qui concerne les modalités de l'information, l'ANAES privilégie également l'information orale, afin de privilégier le dialogue, ce qu'elle réaffirme en 2004 dans ses recommandations spécifiques au cancer de la prostate. Les documents écrits sont considérés comme un outil supplémentaire, ne devant pas bien évidemment remplacer l'information orale. Les critères de qualité de ces outils sont également rapportés dans le document de l'ANAES de 2000.(13,71)

Les données doivent donc être des preuves scientifiques validées, répondant aux critères de l'« Evidence Based Medicine » mais être secondairement traduites et adaptées à chaque patient. En pratique, les médecins généralistes manquent de temps. En effet, la masse de publications sur un sujet tel que le cancer de la prostate est colossale. D'autre part, il est important de souligner qu'une formation à la lecture critique de la littérature scientifique semble souhaitable dans un tel contexte. Afin de faciliter leur tâche, l'ANAES a publié un document récapitulant les données scientifiques concernant le cancer de la prostate. Ce même document est disponible sous forme de 30 questions-réponses à destination des patients afin de faciliter sa compréhension. (13,72) D'autre part, un guide SOR (Standards Options Recommandations) pour les patients, a été publié conjointement par l'AFU et la FNCLCC. (73) Or ces sources d'information ne semblent pas utilisées par les médecins généralistes si l'on en croit l'enquête réalisée en Haute-Vienne, soit parce qu'ils ne les connaissent pas, soit parce qu'ils les jugent inadaptées.

Parallèlement à cela, des documents d'aide à la décision ou « Decision Aids » ont été développés dans les pays anglo-saxons, afin d'impliquer le patient encore un peu plus dans le processus de décision. Ces outils répondent aux critères bien particuliers de l'IPDAS Collaboration (74) et sont bien plus que des documents d'information car ils apportent une information objective mise à jour, mais surtout des clés pour clarifier les valeurs des patients.

L'American Cancer Society propose une liste de certains de ces documents dans ses recommandations sur le dépistage du cancer de la prostate.(36)

En France, l'ANAES recommande de contrôler le contenu de ces ressources interactives avant d'en préconiser l'utilisation, sans toutefois proposer de ressources fiables.

La diffusion de ces documents d'aide à la décision est discutée aux USA, tout du moins sur la forme. En effet, il représente une base à la discussion entre le praticien et son patient et il a été montré que ces documents augmentaient l'implication du patient dans la prise de décision et amélioreraient ses connaissances sur le sujet. (36) Une étude a montré que le fait de diffuser ces outils avant la consultation permettait un gain de temps non négligeable et augmentait la satisfaction des médecins et des patients en facilitant le processus de décision partagée. (75)

### 4.3 Limites du modèle de décision partagée

Il semble que ce modèle soit bénéfique, tout du moins, pour la relation médecin-malade, et pourrait être pour le dépistage du cancer de la prostate, une solution à la problématique.

Cependant, il est à noter plusieurs limites.

La première est le facteur « temps ». En effet, prendre la décision de se faire dépister ou non nécessite d'avoir reçu une information complète sur les arguments en faveur ou non du dépistage. Elle nécessite ensuite une réflexion approfondie sur les valeurs de chacun en termes de représentation du cancer et de la iatrogénie du dépistage. Il est illusoire de pouvoir aboutir à un processus de décision partagée sur un tel sujet en une seule consultation. Or la plupart des médecins (ou des patients) abordent le sujet du PSA dans le cadre d'une consultation banale, le plus souvent à la fin de celle-ci, lors de la prescription du bilan « annuel » ! (2) On voit pourtant que le sujet du dépistage du cancer de la prostate mériterait d'être abordé au moins lors d'une consultation dédiée, si ce n'est de plusieurs...

La deuxième limite est directement liée aux médecins, soit par manque de motivation soit par manque d'information sur le sujet. (70) En effet, la motivation pour un tel processus de décision n'est pas évidente et nécessite probablement une formation à part entière afin de comprendre en détail les mécanismes complexes du concept. D'autre part, la décision partagée

nécessite une motivation concernant la recherche d'information scientifique sur le sujet abordé, afin d'apporter des arguments objectifs et complets au débat. Il est à noter que la plupart des médecins généralistes de la Haute-Vienne se sentent à l'aise pour expliquer à leurs patients les tenants et aboutissants de ce débat, mais réalisent (à peu près dans les mêmes proportions) un dépistage systématique de leurs patients. Or tout le modèle de décision partagée vise à dépister de façon raisonnée les patients en fonction de leurs préférences, et non, de manière systématique...

Enfin, il peut être difficile d'impliquer un patient dans une prise de décision soit parce qu'il n'en est pas capable soit parce qu'il n'en a pas la volonté. Jaulin M. rapporte dans sa thèse que si la plupart des patients souhaitent participer à la prise de décision sur les options thérapeutiques, ils s'en remettent dans leur grande majorité aux médecins pour le diagnostic et l'identification de ces options thérapeutiques. (70) Or en ce qui concerne le dépistage du cancer de la prostate, nous sommes en situation de dépistage et non de diagnostic. Les patients sont donc peut-être plus enclins à se faire dépister, afin d'être en situation de diagnostic. Une fois cette étape passée, leur reste le choix entre plusieurs options thérapeutiques et non, le choix d'être diagnostiqué ou non. On peut donc comprendre que dans cette situation de dépistage où le choix se résume entre « avoir un cancer et ne pas le savoir » et « avoir un cancer et pouvoir le traiter précocement », la deuxième option soit la moins anxiogène, même si elle engendre un nombre non négligeable de « désagréments ».

## 5 COUT DU DEPISTAGE

Le rapport de l'OPEPS de 2009 sur le dépistage du cancer de la prostate souligne deux points importants. Premièrement, il existe une augmentation très importante de la prescription du dosage du PSA total et du PSA libre. Deuxièmement, cette augmentation est très importante dans les classes d'âge où le PSA devrait être peu prescrit (après 75 ans). L'augmentation de la prescription de PSA a augmenté dix fois plus vite en France que la population masculine de plus de 50 ans entre 2004 et 2007.

Par ailleurs, l'OPEPS a réalisé une évaluation du coût de la prise en charge du cancer de la prostate, en termes de dépistage mais aussi après diagnostic et traitement.

Ainsi ont été faites les constatations suivantes :

- En 2007, un dosage du PSA total coûtait 18,72 euros tandis que le dosage du PSA libre pour calcul du rapport PSA libre/total coûtait 34,92 euros. L'ensemble des prescriptions de PSA (PSA total) a donc coûté 94 millions d'euros et si l'on y ajoute les prescriptions de PSA libre, 134 millions d'euros.
- L'OPEPS a tenté d'évaluer le coût d'un dépistage individuel opportuniste et l'a estimé à 105,20 euros par patient. Dans la réalité, il semblerait que le fait que le patient ne soit pas adressé directement au spécialiste après les résultats d'un PSA anormal constituerait un doublement de ce coût (210,50 euros par patient). Ceci s'expliquerait par la multiplication des examens complémentaires, jugés inutiles, et donc d'un transfert de dépenses de l'urologue vers le généraliste.
- Le diagnostic positif d'un cancer de la prostate aurait un coût moyen de 699 euros.
- Le coût moyen estimé de la prise en charge thérapeutique sur 5 ans d'un cancer de la prostate est de 12 731 euros. Il a été retrouvé que la stratégie « Abstention-Surveillance » était la moins coûteuse.
- L'OPEPS a calculé que le coût global de la prise en charge du cancer de la prostate en 2005 représentait 615,6 millions d'euros soit 0,32% de la Dépense

Courante de Santé. Une autre étude aurait été réalisée en 2004 et placerait le cancer de la prostate au 5<sup>ème</sup> rang du coût des soins en cancérologie.(2)

On voit bien que le dépistage du cancer de la prostate engendre des coûts non négligeables.



## 6 SURDIAGNOSTIC

Le problème majeur du dépistage du cancer de la prostate et de son traitement réside probablement dans le fait que, la plupart des cancers de la prostate évoluant lentement, une partie de ceux découverts et traités le sont alors qu'ils n'auraient pas causé de symptômes au patient avant son décès, décès résultant d'une autre cause. Ce concept est celui de surdiagnostic et pose automatiquement la question du surtraitement.

Plusieurs équipes ont tenté de chiffrer ce surdiagnostic. Ainsi Etzioni et al. retrouvent un surdiagnostic de 29% tandis que Telesca et al. l'évaluent à environ 23%. Draisma et al. ont retrouvé quant à eux des chiffres variant de 23% à 42% selon trois modèles différents. Enfin, Shröder et al. estiment que le surdiagnostic est de 50% dans la branche Rotterdam de l'étude ERSPC. (8,36)

D'autre part, ces auteurs estiment que l'on avance le diagnostic de plusieurs années, d'environ 5 ans à 10 ans.

Donc environ 25 à 50% des hommes traités le sont sans raison. Pour tenter de remédier à ce problème a été développée la surveillance active. Or « vivre avec un cancer » n'est pas simple et comme nous l'avons vu, la plupart des hommes préfèrent s'orienter vers une prise en charge plus agressive. Cette prise en charge semble trop anxiogène pour répondre au problème.

L'ERSPC montre que pour éviter un décès par cancer, il faudrait dépister environ 1400 hommes. Parmi ces 1400 hommes, environ 50 se verront porter le diagnostic de cancer de la prostate et seront traités. Si l'on considère qu'un homme sur deux risque la dysfonction érectile ou l'incontinence urinaire ou les deux, 25 hommes auront des effets secondaires. Or parmi les 50 patients traités, 12 à 25 d'entre eux l'auront été sans raison...

Est-il éthique d'exposer tant d'hommes à des effets secondaires certains afin d'éviter un décès, sans pour autant leur assurer avec certitude un bénéfice individuel ?

Adami a ainsi classé les hommes se faisant dépister en plusieurs groupes et estimé que les deux groupes les plus atteints par ce surdiagnostic sont ceux dont le cancer n'aurait pas évolué et ayant des effets secondaires liés au traitement puisqu'ils ne bénéficient d'aucun bénéfice en termes de survie, et les faux positifs (PSA) pour lesquels de nombreuses biopsies vont être réalisées jusqu'à écarter le diagnostic de cancer.(76)

La question du surdiagnostic et du surtraitement est loin d'être résolue, pourtant favorisée par l'utilisation large et systématique du dosage du PSA total. En effet, le PSA pris isolément pourrait être un bon outil de dépistage si l'on se fie à sa sensibilité et spécificité, quoique souvent controversées. En revanche, il aboutit au dépistage de tous les cancers de la prostate, ou tout du moins de la grande majorité, sans distinction entre cancers « indolents » et cancers évolutifs. Or la question du surdiagnostic découle directement de cette caractéristique du cancer de la prostate – l'hétérogénéité de son histoire naturelle – et du manque de performance du PSA total dans ce domaine.

Faut-il de ce fait continuer à utiliser le dosage du PSA total comme test de dépistage et ce, à titre systématique ?

# CONCLUSION

Dépister précocement un cancer, afin de le traiter à un stade où il est encore curable, est une démarche séduisante pour les médecins comme pour les patients. Ceci a par ailleurs montré un bénéfice indiscutable pour le cancer du col de l'utérus.

L'enquête réalisée auprès des médecins généralistes de la Haute-Vienne montre à quel point ceux-ci adhèrent à cette réflexion. Ainsi non seulement, la grande majorité d'entre eux considèrent le dépistage comme un acte courant dans leurs pratiques, mais suivent également les modalités de dépistage telles qu'elles sont actuellement proposées, en réalisant un dosage du PSA total et un toucher rectal à la majorité de leurs patients. Il est à noter que les médecins plus récemment installés adoptent une pratique quasi systématique du dépistage en réalisant cependant moins de touchers rectaux, le PSA le supplantant largement, suivant les modalités anglo-saxonnes. Aucune étude ne semble retrouver de facteurs de prescription décisifs, plaidant pour un vaste consensus autour des pratiques, inspirées de celles de leurs confrères spécialistes.

Dans cette démarche, les médecins sont soutenus et suivis par leurs patients. On peut noter que la représentation actuelle du « cancer » comme maladie « incurable » ou comme « fléau » a une répercussion indéniable sur ces pratiques.

La revue de la littérature nous permet de dégager les points suivants :

- (1) Le cancer de la prostate est une pathologie fréquente de l'homme de plus de 50 ans. Sa mortalité globale est faible comparée à la mortalité cardiovasculaire.
- (2) Des facteurs de risque de cancer de la prostate sont clairement identifiés, devant conduire au dépistage de ces populations à risque.
- (3) L'histoire naturelle de ce cancer est mal comprise ne permettant pas de prédire l'évolution du cancer de chaque patient. Une grande majorité des cancers de la prostate n'évolueront pas.

(4) L'état actuel des connaissances ne propose qu'un seul outil de dépistage validé, le PSA total, pouvant utilement être complété par ses applications. Malgré cela, le PSA reste un outil de dépistage médiocre.

(5) La sensibilité du PSA est privilégiée, afin de dépister le plus de cancers possibles. Ceci se fait au prix d'un important surdiagnostic.

(6) Le dépistage du cancer de la prostate semble avoir montré un bénéfice en termes de survie spécifique mais également en diminuant le nombre de cancers découverts à un stade métastasé.

(7) Les caractéristiques du cancer de la prostate, notamment son histoire naturelle, introduisent une inconnue dans l'équation. Un patient s'engageant dans une procédure de dépistage ne peut être assuré du bénéfice individuel de celle-ci.

(8) Les effets secondaires des traitements du cancer de la prostate sont fréquents et invalidants.

Compte tenu du contexte actuel et des pratiques généralisées en matière de dépistage, il semble délicat de « refuser » de dépister le cancer de la prostate. En revanche, cette pathologie nous semble devoir faire l'objet d'un dépistage raisonné, tenant compte des incertitudes concernant son bénéfice. Chaque patient est en droit de se faire dépister, mais il doit pouvoir le faire en connaissance de cause.

Afin d'y parvenir, le modèle de décision partagée semble un outil séduisant malgré ses limites. En revanche, ceci ne résout pas un certain nombre de situations où l'avis du médecin pourrait être prépondérant. Pour cela, la formation et l'accès des médecins à une information objective et complète est indispensable. Les arguments en défaveur du dépistage doivent peser dans la décision de chacun.

Il est à noter que devant la richesse de la littérature sur le sujet, l'accès à cette information est difficile. Il est regrettable que les recommandations sur le sujet ne soient pas claires et fassent l'objet d'une polémique entre les Sociétés Savantes. Une solution consiste peut-être à rendre celle-ci accessible lors des séances de Formation Médicale Continue, en exposant tous les arguments du débat, pour et contre...

Enfin, l'avenir est certainement au développement d'un outil de dépistage permettant de ne détecter que les cancers agressifs, afin de proposer aux patients et à leurs médecins une décision plus argumentée.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Classification histologique des tumeurs malignes de la prostate, d'après Vandenbos et al. (20)

Tableau 1. Classification OMS 2004 des tumeurs prostatiques
<b>Tumeurs épithéliales</b>
– néoplasies glandulaires
• adénocarcinome acineux
- atrophique
- pseudohyperplasique
- spumeux
- à cellules indépendantes
- oncocytaire
- lymphoepithelioma like
• carcinome avec différenciation à cellules fusiformes
• néoplasies intra épithéliales prostatiques
• adénocarcinome ductal
- cribriforme
- papillaire
- solide
– tumeurs urothéliales
– tumeurs squameuses
• carcinome adénoquameux
• carcinome malpighien
– tumeurs à cellules basales
• adénome à cellules basales
• carcinome à cellules basales
<b>Tumeurs neuroendocrines</b>
– adénocarcinome avec différenciation neuroendocrine
– tumeur carcinoïde
– carcinome à petites cellules
– paragangliome
– neuroblastome
<b>Tumeurs stromales prostatiques</b>
– tumeur stromale prostatique à potentiel agressif indéterminé
– sarcome stromal
<b>Tumeurs mésenchymateuses</b>
– léiomyosarcome
– rhabdomyosarcome
– chondrosarcome
– angiosarcome
– histiocytome fibreux malin
– tumeur maligne des gaines nerveuses
– hémangiome
– chondrome
– léiomyome
– tumeur à cellules granuleuses
– hémangiopéricytome
– tumeur fibreuse solitaire
<b>Tumeurs hématolymphatiques</b>
– lymphome
– leucémie
<b>Tumeurs diverses</b>
– cystadénome
– néphroblastome
– tumeur rhabdoïde
– tumeurs à cellules germinales
– adénocarcinome à cellules claires
– mélanome

## **Annexe 2 : Grades selon Gleason, d'après le guide ALD 30 (5)**

**1** Prolifération monotone de glandes simples, arrondies, étroitement regroupées. Nodules arrondis aux bords bien dessinés

**2** Glandes simples, arrondies, plus dispersées. Masses vaguement arrondies, aux bords mal définis.

**3A** Glandes simples, de taille moyenne, de forme, de taille et d'espacement irréguliers. Masses irrégulières aux bords déchiquetés.

**3B** Glandes simples, de très petite taille, de forme, de taille et d'espacement irréguliers. Masses irrégulières aux bords déchiquetés

**3C** Massifs épithéliaux cribriformes ou papillaires, à bords réguliers. Zones irrégulières constituées de cylindres et massifs arrondis

**4A** Massifs épithéliaux de glande fusionnées Massifs et cordons irréguliers de glandes fusionnées.

**4B** Même aspect que 4A, avec présence de cellules claires Massifs et cordons irréguliers. Aspects d'« hypernéphrome ».

**5A** Massifs arrondis, papillaires ou cribriformes avec nécrose centrale. Cylindres et massifs arrondis disposés de façon variable, avec nécrose («comédocarcinome »).

**5B** Adénocarcinome anaplasique. Massifs très irréguliers.



## Annexe 3 : Classification TNM (5)

---

### CLASSIFICATION TNM 2002 DU CANCER DE LA PROSTATE

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

**T0** : Absence de tumeur

**T1** : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie

- T1a < 5 % du tissu réséqué

- T1b > 5 % du tissu réséqué

- T1c : découverte par élévation du PSA et réalisation de BP

**T2** : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

- T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins

- T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe

- T2c : Atteinte des deux lobes

**T3** : Extension au-delà de la capsule

- T3a : Extension extra-capsulaire

- T3b : Extension aux vésicules séminales

**T4** : Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne

#### **N : Ganglions régionaux**

**N0** : Absence de métastase ganglionnaire

**N1** : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)

#### **M : Métastases à distance**

**M0** : Absence de métastases à distance

**M1** : Métastases à distance

- M1a : Ganglions non régionaux

- M1b : Os

- M1c : Autres sites

#### **R : Reliquat tumoral post-opératoire**

L'absence ou la présence d'un reliquat tumoral après prostatectomie totale (marges chirurgicales) est décrite dans la classification UICC (Union Internationale Contre le Cancer) à l'aide du symbole R. Son emploi, facultatif, précise le statut tumoral après le traitement avec une meilleure prédiction du pronostic.

Les marges après prostatectomie sont codées comme suit :

- **Rx** : non évalué

- **R0** : Absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique

- **R1** : Reliquat microscopique (focal ou étendu à préciser)

- **R2** : reliquat macroscopique

# Annexe 4 : Tables de Partin pour l'évaluation du risque d'évolutivité des cancers de la prostate (44)

Table 5.—Prediction of Organ-Confined Disease, Established Capsular Penetration, Seminal Vesicle Involvement, and Lymph Nodal Involvement\*

Gleason Score	PSA, 0.0-4.0 ng/mL							PSA, 4.1-10.0 ng/mL						
	Clinical Stage							Clinical Stage						
	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
<b>Organ-Confined Disease</b>														
2-4	90 (84-95)	80 (72-86)	89 (86-92)	81 (75-86)	72 (65-79)	77 (69-83)	...	84 (75-92)	70 (60-79)	83 (78-88)	71 (64-78)	61 (52-69)	66 (57-74)	43 (27-58)
5	82 (73-90)	66 (57-73)	81 (76-84)	68 (63-72)	57 (50-62)	62 (55-69)	40 (26-53)	72 (60-85)	53 (44-63)	71 (67-75)	55 (51-60)	43 (38-49)	49 (42-55)	27 (17-39)
6	78 (68-88)	61 (52-69)	78 (74-81)	64 (59-68)	52 (46-57)	57 (51-64)	35 (22-48)	67 (55-82)	47 (38-57)	67 (64-70)	51 (47-54)	38 (34-43)	43 (38-49)	23 (14-34)
7	...	43 (34-53)	63 (58-68)	47 (41-52)	34 (29-39)	38 (32-45)	19 (11-29)	49 (34-68)	29 (21-38)	49 (45-54)	33 (29-38)	22 (18-26)	25 (20-30)	11 (6-17)
8-10	...	31 (20-43)	52 (41-62)	36 (27-45)	24 (17-32)	27 (18-36)	...	35 (18-62)	18 (11-28)	37 (28-46)	23 (16-31)	14 (9-19)	15 (10-22)	6 (3-10)
<b>Established Capsular Penetration</b>														
2-4	9 (4-15)	19 (13-26)	10 (7-14)	18 (13-23)	25 (19-32)	21 (14-28)	...	14 (7-23)	27 (18-37)	15 (11-20)	26 (19-33)	35 (26-43)	29 (21-37)	44 (30-59)
5	17 (9-26)	32 (24-40)	18 (15-22)	30 (26-35)	40 (34-46)	34 (27-40)	51 (38-65)	25 (14-36)	42 (32-51)	27 (23-30)	41 (36-46)	50 (45-55)	43 (37-50)	57 (46-68)
6	19 (11-29)	35 (27-43)	21 (18-25)	34 (30-38)	43 (38-48)	37 (31-43)	53 (41-65)	27 (15-39)	44 (35-53)	30 (27-33)	44 (41-48)	52 (48-56)	46 (40-51)	57 (47-67)
7	...	44 (35-54)	31 (26-36)	45 (40-50)	51 (46-57)	45 (38-52)	52 (40-63)	36 (20-51)	48 (38-60)	40 (35-44)	52 (48-57)	54 (49-59)	48 (42-54)	48 (37-58)
8-10	...	43 (32-56)	34 (27-44)	47 (38-56)	48 (40-57)	42 (33-52)	...	34 (17-58)	42 (28-57)	40 (33-49)	49 (42-57)	46 (39-53)	40 (31-48)	34 (24-46)
<b>Seminal Vesicle Involvement</b>														
2-4	0 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-1)	1 (0-2)	2 (1-5)	2 (1-5)	...	1 (0-4)	2 (0-6)	1 (0-3)	2 (1-5)	4 (1-9)	5 (1-10)	10 (3-23)
5	1 (0-3)	2 (0-4)	1 (1-2)	2 (1-3)	3 (2-4)	3 (2-6)	7 (3-14)	2 (0-5)	3 (1-7)	2 (1-3)	3 (2-5)	5 (3-8)	6 (4-10)	12 (6-20)
6	1 (0-3)	2 (0-4)	1 (1-2)	2 (1-3)	3 (2-4)	4 (2-5)	7 (4-13)	2 (0-6)	3 (1-6)	2 (2-3)	3 (2-4)	5 (4-7)	6 (4-9)	11 (6-18)
7	...	6 (1-13)	4 (2-7)	6 (4-9)	10 (6-14)	12 (7-17)	19 (10-31)	6 (0-19)	9 (2-18)	8 (5-11)	10 (8-13)	15 (11-19)	18 (13-24)	26 (17-36)
8-10	...	11 (2-23)	9 (5-16)	12 (7-19)	17 (11-25)	21 (12-31)	...	10 (0-34)	15 (4-29)	15 (10-22)	19 (13-26)	24 (17-31)	28 (20-37)	35 (23-48)
<b>Lymph Node Involvement</b>														
2-4	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	...	0 (0-2)	1 (0-3)	0 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-5)
5	0 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-0)	0 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (0-4)	1 (0-5)	2 (1-5)	0 (0-1)	1 (0-1)	2 (1-3)	2 (1-3)	3 (1-7)
6	1 (0-7)	2 (1-5)	0 (0-1)	1 (0-1)	2 (1-3)	2 (1-4)	5 (2-9)	3 (0-15)	5 (2-11)	1 (1-2)	2 (1-3)	4 (3-6)	4 (3-6)	9 (5-15)
7	...	6 (2-13)	1 (1-3)	2 (1-4)	5 (2-8)	5 (2-9)	9 (4-17)	8 (0-32)	12 (5-23)	3 (2-5)	4 (3-6)	9 (6-12)	9 (6-13)	15 (8-23)
8-10	...	14 (5-27)	4 (2-7)	5 (2-9)	10 (5-17)	10 (4-18)	...	18 (0-55)	23 (10-43)	8 (4-12)	9 (5-13)	16 (11-24)	17 (10-26)	24 (13-38)

\*Numbers represent percent predictive probability (95% confidence interval). Ellipses indicate lack of sufficient data to calculate probability. PSA indicates prostate-specific antigen.

Gleason Score	PSA, 10.1-20.0 ng/mL							PSA, >20.0 ng/mL						
	Clinical Stage							Clinical Stage						
	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
76 (65-88)	58 (46-69)	75 (68-82)	60 (52-70)	48 (39-58)	53 (42-64)	...	...	38 (26-52)	58 (46-68)	41 (31-52)	29 (20-40)	...	...	...
61 (47-78)	40 (31-50)	60 (54-65)	43 (38-49)	32 (26-37)	36 (29-43)	18 (10-27)	...	23 (15-32)	40 (32-49)	26 (19-33)	17 (12-22)	19 (14-26)	8 (4-14)	...
...	33 (25-42)	55 (51-59)	38 (34-43)	26 (23-31)	31 (25-37)	14 (8-22)	...	17 (11-25)	35 (27-42)	22 (16-27)	13 (10-17)	15 (11-20)	6 (3-10)	...
33 (19-57)	17 (11-24)	35 (31-40)	22 (18-26)	13 (11-16)	15 (11-19)	6 (3-10)	...	...	18 (13-23)	10 (7-14)	5 (4-8)	6 (4-9)	2 (1-4)	...
...	9 (5-16)	23 (16-32)	14 (9-19)	7 (5-11)	8 (5-12)	3 (1-5)	...	3 (2-7)	10 (6-16)	5 (3-9)	3 (2-4)	3 (2-5)	1 (0-2)	...
20 (10-32)	36 (26-46)	22 (16-29)	35 (26-43)	43 (34-53)	37 (27-47)	...	...	47 (33-61)	34 (24-44)	48 (36-58)	52 (39-65)	...	...	...
33 (18-47)	50 (39-59)	35 (30-40)	50 (45-56)	57 (51-63)	51 (43-57)	59 (47-69)	...	57 (44-68)	48 (40-56)	60 (52-68)	61 (53-69)	55 (46-64)	54 (40-67)	...
...	49 (38-59)	38 (34-42)	52 (48-57)	57 (51-62)	50 (44-57)	54 (44-64)	...	51 (37-64)	49 (43-56)	60 (53-66)	57 (50-64)	51 (43-59)	46 (34-58)	...
38 (18-61)	46 (34-60)	45 (40-50)	55 (50-60)	51 (45-57)	45 (39-52)	40 (30-50)	...	...	46 (39-54)	51 (44-58)	43 (35-50)	37 (29-45)	29 (19-40)	...
...	33 (21-51)	40 (33-49)	46 (38-55)	38 (30-47)	33 (24-42)	26 (17-37)	...	24 (13-42)	34 (27-45)	37 (28-48)	28 (20-37)	23 (16-31)	17 (11-26)	...
2 (0-7)	4 (1-10)	2 (1-5)	4 (1-8)	7 (2-14)	8 (2-16)	...	...	9 (1-22)	7 (2-15)	10 (3-20)	14 (4-29)	...	...	...
3 (0-9)	5 (1-10)	3 (2-5)	5 (3-8)	8 (5-11)	9 (6-15)	15 (8-25)	...	10 (2-21)	9 (5-14)	11 (6-17)	15 (9-23)	19 (11-28)	26 (14-41)	...
...	4 (1-9)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (5-10)	9 (6-13)	14 (8-21)	...	8 (2-17)	8 (6-12)	10 (7-15)	13 (9-19)	17 (11-24)	21 (13-33)	...
8 (0-28)	11 (3-22)	12 (8-16)	14 (10-19)	18 (13-24)	22 (16-29)	28 (18-39)	...	...	22 (15-28)	24 (17-32)	27 (20-34)	32 (24-42)	36 (25-49)	...
...	15 (4-32)	20 (13-28)	22 (15-31)	25 (18-34)	30 (21-40)	34 (21-47)	...	20 (6-43)	31 (21-42)	33 (22-45)	33 (24-45)	38 (26-51)	40 (25-55)	...
0 (0-7)	2 (0-8)	0 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-5)	1 (0-6)	...	...	4 (0-17)	1 (0-4)	1 (0-5)	3 (0-11)	...	...	...
3 (0-14)	5 (2-11)	1 (0-2)	2 (1-3)	4 (1-7)	4 (1-7)	7 (3-15)	...	10 (3-21)	3 (1-6)	3 (1-7)	7 (3-13)	7 (3-13)	11 (4-22)	...
...	13 (6-24)	3 (2-5)	4 (3-6)	10 (7-13)	10 (6-14)	18 (10-27)	...	23 (10-40)	7 (4-11)	8 (5-13)	16 (11-23)	17 (11-25)	26 (16-38)	...
18 (0-57)	24 (10-41)	8 (5-11)	9 (6-13)	17 (12-23)	18 (12-25)	26 (16-38)	...	...	14 (9-21)	14 (9-22)	25 (18-33)	25 (16-34)	32 (20-45)	...
...	40 (19-60)	16 (10-24)	17 (11-25)	29 (21-38)	29 (19-40)	37 (24-52)	...	51 (25-72)	24 (15-36)	24 (15-35)	36 (25-48)	35 (23-48)	42 (27-58)	...

## Annexe 5 : Classes médicamenteuses des traitements hormonaux du cancer de la prostate (6)

Tableau 44. Les traitements hormonaux

Type	DCI	Posologie	Principaux effets secondaires	Type de traitement
<b>Analogues LHRH</b>	Buséreléline	1 inj s/c / 2 mois	- Bouffées de chaleur - Disparition libido et impuissance - Allergie rare	Première intention
	Triptoréline	1 inj s/c ou i.m/3 mois	- Idem	Première intention
	Triptoréline	1 inj s/c/ 4 sem	- Idem	Première intention
	Leuproréline	1 inj s/c/3 mois	- Idem	Première intention
	Leuproréline	1 inj s/c/4 sem	- Idem	Première intention
	Goséreléline	1 inj s/c/12 sem	- Idem	Première intention
	Goséreléline	1 inj s/c/28 jours	- Idem	Première intention
<b>Antiandrogènes non stéroïdiens</b>	Nilutamide	1 cp/j	- Troubles de l'accommodation et vision des couleurs perturbée - Effet antabuse - Pneunopathie rare	Première intention associé aux analogues LH-RH ou seul
	Bicalutamide	1 à 3 cp/j	- Quelques effets digestifs - Gynécomastie si utilisé seul	Première intention, associé aux analogues LH-RH ou seul
	Flutamide	3 cp/j	- Troubles digestifs, nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles hépatiques	Première intention, associé aux analogues LH-RH ou seul
<b>Anti-androgènes stéroïdiens</b>	Cyprotérone Acétate	4 à 6 cp/j	- Impuissance - Insuffisance veineuse - Troubles hépatiques	Première intention, seul ou associé aux analogues LH-RH
<b>Oestrogènes</b>	Fosfestrol	1 à 7 cp/j	- Phlébites - Troubles digestifs - Insuffisance veineuse	Deuxième intention
	Fosfestrol	3 à 6 amp/j	- Idem	Deuxième intention
	Estramustine	4 à 6 gélules/j	- Idem	Deuxième intention
	Diéthylstilbestrol		- Idem	Deuxième intention

DCI : Dénomination commune internationale

## Annexe 6 : Tables d'espérance de vie (6)

Tableau 25. Espérance de vie estimée en fonction de l'âge au moment du diagnostic et en fonction du score de l'index de *Coexistent Disease* [ALBERTSEN1996]

Espérance de vie estimée en fonction de l'âge au moment du diagnostic			
Age au moment du diagnostic (ans)	65 ans	70 ans	75 ans
<i>Index de Coexistent Disease</i>			
0	17,9 ans	14,8 ans	11,9 ans
1	15,9 ans	12,9 ans	10,1 ans
2	10,8 ans	8,4 ans	6,3 ans
3	4,0 ans	2,8 ans	1,9 ans
Tous	15,7 ans	12,7 ans	10,0 ans

## Annexe 7 : Stratégies thérapeutiques

En Limousin, le réseau ONCOLIM a proposé un référentiel datant de 2007. Nous le compléterons d'après les données plus récentes de la NCCN.

### **CANCERS LOCALISES**

Bas risque : T1-T2a et PSA  $\leq$  10 ng/ml et Gleason  $<$  7

*Standards* : Prostatectomie radicale ou Radiothérapie Externe ou Curiethérapie, Surveillance Active si critères de très bon pronostic (moins de 3 biopsies atteintes, sur moins de la moitié de leur longueur)

*Options* : Ablatherm ou Cryothérapie (si critères de très bon pronostic)

Risque intermédiaire : T1-T2 avec  $10 <$  PSA  $\leq$  20 ng/ml ou Gleason = 7

*Standards* : Prostatectomie radicale avec curage ilio-obturateur ou Radiothérapie Externe et hormonothérapie courte (6 mois) ou Hormonothérapie seule ou Curiethérapie (si PSA  $<$  10 ng/ml)

*Options* : Radiothérapie externe associée à une Curiethérapie, Surveillance active si espérance de vie inférieure à 10 ans

Haut risque

T3a et PSA  $<$  10 ng/ml et Gleason  $<$  7

*Standards* et *Options* identiques « pronostique intermédiaire »

T3a avec  $10 <$  PSA  $\leq$  20 ng/ml ou Gleason = 7

*Standards* : Radiothérapie externe associée à Hormonothérapie longue (3 ans)

*Options* : Prostatectomie radicale avec curage  $\pm$  Radiothérapie  $\pm$  Hormonothérapie

**CANCERS LOCALEMENT AVANCES** : T3b-T4 ou Gleason  $>$  7 ou PSA  $>$  20 ng/ml

*Standards* : Radiothérapie externe et hormonothérapie longue ou Hormonothérapie seule ou Prostatectomie radicale avec curage  $\pm$  Radiothérapie  $\pm$  Hormonothérapie

**CANCERS METASTASES N1 OU M1**

*Standards* : Hormonothérapie seule

## Annexe 8 : Questionnaire

### Enquête d'opinion et état des lieux concernant le dépistage du cancer de la prostate en Haute Vienne

---

#### **Vous concernant :**

Lieu d'exercice :     Urbain                               Semi-rural                               Rural  
Type d'exercice :     Seul(e)                                       En groupe  
Sexe :                       M     F  
Age : .....

- 
1. Pensez-vous que **le dosage du PSA total** est un bon moyen de dépister les cancers de la prostate ?
- Oui     Non

- 
2. **Le PSA**, le pratiquez-vous, à titre :

*Systematique* :    Age mini : ....  
                                    Age maxi : ....

**ET / OU** \_\_\_\_\_

*Individuel* :                       Selon les ATCD du patient  
     A la demande du patient  
     Autre : .....

- 
3. Réalisez-vous **un toucher rectal** dans le cadre de ce dépistage ?

Toujours                       Souvent                       Parfois                       Jamais

- 
4. Vous sentez-vous à l'aise pour expliquer à vos patients **les avantages et les inconvénients** d'un tel dépistage ?

Oui     Non

- 
5. Seriez-vous intéressé(e) par la **création d'un outil résumant l'information** sur le cancer de la prostate, ses traitements et son dépistage ?

Oui     Non

- 
6. Souhaitez – vous connaître les **résultats** de cette enquête ?

Oui     Non

# BIBLIOGRAPHIE

1. Belot A, Grosclaude P, Brossard N, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008 Juin 10;56(3):159-75.
2. Debré B, Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate n° 318 Sénat, n° 1582 Assemblée Nationale. 2009 Avr 2;
3. ANAES. Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate. 1999 Jan;
4. Crawford ED. Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology*. 2009 Mai;73(5 Suppl):S4-10.
5. Haute Autorité de Santé. Guide ALD n° 30 - Cancer de la prostate. 2008 Sep;
6. FNCLCC, AFU. Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique. 2001 Jan;
7. Institut de Veille Sanitaire. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. 2010 Avr;
8. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N. Engl. J. Med*. 2009 Mar 26;360(13):1320-1328.
9. Heidenreich et al. European Association of Urology, Guidelines on Prostate Cancer. 2007;
10. Cancel-Tassin G, Latil A, Valéri A, et al. PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. *Eur. J. Hum. Genet*. 2001 Fév;9(2):135-142.
11. Hsing AW, Sakoda LC, Chua SC. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr*. 2007 Sep 1;86(3):843S-857.
12. Chang IH, Ahn SH, Han JH, et al. The clinical significance in healthy men of the association between obesity related plasma hemodilution and tumor marker concentration. *J. Urol*. 2009 Fév;181(2):567-572; discussion 572-573.
13. ANAES. Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate, Document à l'usage des professionnels de santé, Recommandations. 2004 Sep;
14. Rundle A, Neugut AI. Obesity and screening PSA levels among men undergoing an annual physical exam. *Prostate*. 2008 3;68(4):373-380.

15. Hsing AW, Chu LW, Stanczyk FZ. Androgen and Prostate Cancer: Is the Hypothesis Dead? *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2008 Oct;17(10):2525-2530.
16. Waters KM, Henderson BE, Stram DO, et al. Association of diabetes with prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *Am. J. Epidemiol.* 2009 Avr 15;169(8):937-945.
17. Chevalier J. Anatomie - Le tronc. 1998 éd. Médecine-Sciences Flammarion;
18. Anatomie prostatique descriptive - Cancer de la prostate [Internet]. Available from: <http://www.anamacap.fr/cancer-prostate-anatomie-prostatique-01.php>
19. Mottet N, Costa P, Le Pellec L, et al. Cancer de prostate. Physiologie et développement cellulaire. *Progrès en Urologie*. 1995;5:39-47.
20. Vandebos F, Chevallier D, Michiels J. Cancers de la prostate : classification histopathologique. *Oncologie*. 2004 Oct 1;6(6):385-393.
21. Hsing AW, Chu LW, Stanczyk FZ. Androgen and prostate cancer: is the hypothesis dead? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008 Oct;17(10):2525-2530.
22. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA*. 1995 Aoû 23;274(8):626-631.
23. Andreoiu M, Cheng L. Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications. *Hum. Pathol.* 2010 Juin;41(6):781-793.
24. Epstein JI. Precursor lesions to prostatic adenocarcinoma. *Virchows Arch.* 2009 Jan;454(1):1-16.
25. Brosman SA. Precancerous Lesions of the Prostate: *eMedicine Urology*. 2009 Avr 24;
26. Tomlins SA, Bjartell A, Arul M. Chinnaiyan, et al. ETS Gene Fusions in Prostate Cancer: From Discovery to Daily Clinical Practice. *European Urology*. 2009 Aoû;56(2):275-286.
27. Lin DW. Beyond PSA: Utility of novel tumor markers in the setting of elevated PSA. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2009 5;27(3):315-321.
28. Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer*. 2008 Avr 15;112(8):1650-1659.
29. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 1994 Jan 27;330(4):242-248.
30. World Health Organization, Europe. Should mass screening for prostate cancer be introduced at the national level? 2004 Mai;



31. Bernard P, Lapointe C. Mesures statistiques en épidémiologie. Presses de l'Université du Québec; 1987.
32. Balk SP, Ko Y, Bubley GJ. Biology of Prostate-Specific Antigen. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 15;21(2):383-391.
33. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $<$  or  $=$ 4.0 ng per milliliter. *N. Engl. J. Med*. 2004 Mai 27;350(22):2239-2246.
34. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J. Natl. Cancer Inst*. 2006 Avr 19;98(8):529-534.
35. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer Early Detection. 2010;
36. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010 Avr;60(2):70-98.
37. Gomella LG, Johannes J, Trabulsi EJ. Current prostate cancer treatments: effect on quality of life. *Urology*. 2009 Mai;73(5 Suppl):S28-35.
38. Institut National du Cancer. Les Français face au dépistage des cancers - Baromètre INCa-BVA. 2009;
39. Leman ES, Magheli A, Cannon GW, et al. Analysis of a serum test for prostate cancer that detects a second epitope of EPCA-2. *Prostate*. 2009 8;69(11):1188-1194.
40. Pavlou M, Diamandis EP. The search for new prostate cancer biomarkers continues. *Clin. Chem*. 2009 Juil;55(7):1277-1279.
41. HAS. Dépistage du cancer de la prostate, Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009. 2010 Mai;
42. Ahmed HU, Kirkham A, Arya M, et al. Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy? *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Avr;6(4):197-206.
43. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology*. 2002 Nov;60(5):826-830.
44. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*. 1997 Mai 14;277(18):1445-1451.
45. Peneau M, Villers A, Molinié V, et al. [Indications for pelvic lymphadenectomy in clinically localized prostate cancer]. *Prog. Urol*. 2004 Juin;14(3):287-294.

46. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Treatment of Prostate Cancer. 2010;
47. Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, et al. Robotic-assisted radical prostatectomy: a review of current outcomes. *BJU Int.* 2009 Nov;104(10):1428-1435.
48. Mottet N, Irani J. Place de la surveillance active dans le cancer de la prostate : présentation du protocole français. *Progrès en Urologie - FMC.* 2008 Déc;18(4):F12-F16.
49. Lowrance WT, Elkin EB, Jacks LM, et al. Comparative effectiveness of prostate cancer surgical treatments: a population based analysis of postoperative outcomes. *J. Urol.* 2010 Avr;183(4):1366-1372.
50. Jerezek-Fossa BA, Zerini D, Fodor C, et al. Correlation between acute and late toxicity in 973 prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal external beam radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010 Sep 1;78(1):26-34.
51. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J. Urol.* 2009 Mai;181(5):1998-2006; discussion 2007-2008.
52. Ahmed HU, Moore C, Emberton M. Minimally-invasive technologies in uro-oncology: the role of cryotherapy, HIFU and photodynamic therapy in whole gland and focal therapy of localised prostate cancer. *Surg Oncol.* 2009 Sep;18(3):219-232.
53. Traitement du cancer localisé de la prostate par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité - information patient par HIFU-planet.
54. Rebillard, Ruffion. Chirurgie du cancer de la prostate : Cryothérapie dans le traitement du cancer localisé de la prostate. *Prog. Urol.* 2005;15(5):1135-1136.
55. Malcolm JB, Fabrizio MD, Barone BB, et al. Quality of life after open or robotic prostatectomy, cryoablation or brachytherapy for localized prostate cancer. *J. Urol.* 2010 Mai;183(5):1822-1828.
56. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N. Engl. J. Med.* 2009 Mar 26;360(13):1310-1319.
57. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *The Lancet Oncology.* 2010 Aoû;11(8):725-732.
58. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010;341:c4543.
59. Labrie F, Candas B, Cusan L, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate.* 2004 Mai 15;59(3):311-318.

60. Sandblom G, Varenhorst E, Löfman O, et al. Clinical Consequences of Screening for Prostate Cancer: 15 Years Follow-up of a Randomised Controlled Trial in Sweden. *European Urology*. 2004 Déc;46(6):717-724.
61. Lin K, Lipsitz R, Miller T et al. Benefits and Harms of Prostate-Specific Cancer Screening: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Evidence Synthesis No. 63*. 2008 Aoû;
62. Peter Carroll, MD, Chair Peter C. Albertsen, MD, Vice Chair Kirsten Greene, MD, et al. Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update - American Urological Association. 2009;
63. Guilbert P. *Baromètre Cancer 2005*. 2005;
64. Hevey D, Pertl M, Thomas K, et al. The relationship between prostate cancer knowledge and beliefs and intentions to attend PSA screening among at-risk men. *Patient Educ Couns*. 2009 Fév;74(2):244-249.
65. Linder SK, Hawley ST, Cooper CP, et al. Primary care physicians' reported use of pre-screening discussions for prostate cancer screening: a cross-sectional survey. *BMC Fam Pract*. 2009;10:19.
66. Gigerenzer G, Mata J, Frank R. Public knowledge of benefits of breast and prostate cancer screening in Europe. *J. Natl. Cancer Inst*. 2009 Sep 2;101(17):1216-1220.
67. Gattellari M, Ward JE. Will men attribute fault to their GP for adverse effects arising from controversial screening tests? An Australian study using scenarios about PSA screening. *J Med Screen*. 2004;11(4):165-169.
68. Broclain. *Droits des Malades, Information et Responsabilité*. 2001 Sep;
69. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: What does it mean? (or it takes at least two to tango). *Social Science & Medicine*. 1997 Mar;44(5):681-692.
70. Jaulin M. *Thèse de Médecine Générale : La décision partagée en médecine générale : quelle représentation en ont les praticiens ? : enquête auprès de 40 médecins généralistes*. 2004;
71. ANAES. *Information des patients, Recommandations destinées aux médecins*. 2000 Mar;
72. ANAES. *Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate, Document à l'usage des professionnels de santé, 30 Questions-réponses*. 2004 Sep;
73. AFU, FNCLCC. *Guide SOR - Comprendre le cancer de la prostate - Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches*. 2004 Nov;

74. O'Connor A, Elwyn G. IPDAS 2005 : Criteria for Judging the quality of Patient Decision Aids. 2005;
75. Brackett C, Kearing S, Cochran N. Strategies for distributing cancer screening decision aids in primary care. Patient Educ Couns. 2010 Fév;78(2):166-168.
76. Hans-Olov Adami. The prostate cancer pseudo-epidemic. 2010 Avr 16

# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	5
SOMMAIRE .....	12
INTRODUCTION .....	16
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE CANCER DE LA PROSTATE .....	18
1 EPIDEMIOLOGIE .....	18
1.1 Epidémiologie descriptive.....	18
1.2 Evolution pour la période 1980-2005.....	19
1.3 Epidémiologie du cancer de la prostate en Limousin .....	21
2 FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DE LA PROSTATE.....	22
2.1 Héritéité .....	22
2.2 Origine ethno-géographique.....	23
2.3 Age.....	23
2.4 Facteurs exogènes .....	24
2.5 Facteurs de risque controversés.....	24
3 ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE .....	26
3.1 Rapports anatomiques de la prostate .....	26
3.2 Structure interne de la prostate .....	27
3.3 Physiologie de la prostate .....	28
4 HISTOPATHOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE .....	30
4.1 Classification histologique des tumeurs malignes de la prostate .....	30
4.2 Score histopronostique de Gleason.....	30
4.3 Multifocalité et siège des adénocarcinomes .....	31
4.4 Lésion précancéreuse : HGPIN.....	32
4.5 Facteurs d'agressivité tumorale .....	34
5 HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DE LA PROSTATE.....	36

DEUXIEME PARTIE : DU DEPISTAGE A LA THERAPEUTIQUE .....	38
1 LE DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE .....	38
1.1 Qualité des outils de dépistage .....	38
1.1.1 Critères justifiant une procédure de dépistage .....	38
1.1.2 Performances des outils de dépistage .....	39
1.2 Les outils de dépistage actuels .....	40
1.2.1 Le toucher rectal .....	40
1.2.2 Le PSA.....	40
1.3 Amélioration des performances du PSA.....	43
1.3.1 Pondération du PSA par l'âge.....	43
1.3.2 Vitesse du PSA.....	44
1.3.3 Densité du PSA .....	44
1.3.4 Rapport PSA libre/total .....	45
1.4 Iatrogénie du PSA.....	46
1.5 Nouveaux marqueurs biologiques du cancer de la prostate.....	47
1.5.1 Le PCA3 urinaire .....	47
1.5.2 Les isoformes du PSA .....	47
1.5.3 EPCA-2 .....	48
1.5.4 La sarcosine .....	48
1.5.5 La kallikréine hK2.....	49
1.5.6 Le PSCA .....	49
1.5.7 AMACR.....	49
1.5.8 Les gènes de fusion TMPRSS2-ERG.....	50
1.5.9 L'hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeurs .....	50
1.6 Modalités de dépistage recommandées en France .....	50
2 DIAGNOSTIC POSITIF DE CANCER DE LA PROSTATE .....	52
2.1 Imagerie.....	52
2.1.1 Echographie prostatique.....	52
2.1.2 IRM prostatique .....	52
2.2 Biopsies de prostate.....	53
2.2.1 Technique des biopsies de prostate .....	53
2.2.2 Complications des biopsies de prostate .....	54
2.2.3 Indication des biopsies itératives.....	55
3 STRATIFICATION DU RISQUE .....	56
3.1 Les tables de Partin.....	56
3.2 La classification de D'Amico.....	56
3.3 Les nomogrammes et calculateurs de risque .....	57

4	BILAN D'EXTENSION .....	58
4.1	Extension locale : T-Staging.....	58
4.2	Extension ganglionnaire : N-Staging .....	59
4.3	Extension métastatique : M-Staging.....	59
5	LES TRAITEMENTS DU CANCER DE LA PROSTATE.....	61
5.1	Traitements de référence.....	61
5.1.1	Traitements curatifs .....	61
5.1.2	La surveillance active.....	63
5.1.3	Traitements à visée palliative.....	64
5.2	Nouvelles voies thérapeutiques.....	66
5.2.1	HIFU : Ultrasons Focalisés de Haute Intensité .....	66
5.2.2	Cryothérapie.....	67
5.3	Complications des traitements du cancer de la prostate.....	67
5.3.1	Complications de la prostatectomie radicale.....	68
5.3.2	Complications de la radiothérapie externe .....	69
5.3.3	Complications de la curiethérapie .....	70
5.3.4	Inconvénients de la surveillance active .....	71
5.3.5	Complications de l'hormonothérapie .....	71
5.3.6	Complications de la HIFU .....	72
5.3.7	Complications de la cryothérapie .....	73
5.3.8	Effets des traitements sur la qualité de vie .....	73
5.4	Stratégies thérapeutiques .....	74

TROISIEME PARTIE : ENQUETE AUPRES DES MEDECINS GENERALISTES DE LA HAUTE-VIENNE .....

76	76	
1	OBJECTIFS.....	76
2	MATERIEL ET METHODES .....	77
2.1	Population de l'étude.....	77
2.2	Description du questionnaire .....	77
2.3	Déroulement de l'enquête .....	78
2.4	Analyse statistique.....	79
3	RESULTATS .....	80
3.1	Taux de participation.....	80
3.2	Caractéristiques des répondants .....	80
3.3	Analyse descriptive .....	81
3.3.1	Le dosage du PSA (Question 1).....	81
3.3.2	Dépistage systématique ou individuel (Question 2).....	82

3.3.3	Le toucher rectal (Question 3) .....	83
3.3.4	Information des patients (Question 4).....	84
3.3.5	Outil d'information (Question 5).....	84
3.3.6	Intérêt pour le sujet (Question 6).....	84
4	INTERPRETATION DES RESULTATS .....	85
4.1	Modalités de dépistage pratiquées en Haute-Vienne .....	85
4.2	Opinion des médecins généralistes de la Haute-Vienne concernant le dépistage du cancer de la prostate.....	86
4.3	Facteurs influençant les pratiques des médecins généralistes de la Haute-Vienne	87
4.3.1	Age des médecins prescripteurs .....	87
4.3.1.1	Les plus jeunes sont les moins favorables au dépistage par le PSA.....	87
4.3.1.2	L'âge semble influencer le caractère systématique du dépistage .....	88
4.3.1.3	Les plus jeunes font moins de touchers rectaux .....	89
4.3.1.4	Les plus jeunes sont moins à l'aise avec l'information du patient.....	89
4.3.2	Sexe des médecins prescripteurs .....	90
4.3.3	Modalités d'exercice .....	91
4.3.3.1	Influence du lieu d'exercice .....	91
4.3.3.2	Influence du type d'exercice.....	93
5	LIMITES .....	95
5.1	Limite géographique.....	95
5.2	Limite sémantique .....	95
5.3	Biais de sélection .....	95
5.4	Autre.....	96
	<b>QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION .....</b>	<b>97</b>
1	RÉSULTATS DES ÉTUDES INTERNATIONALES .....	97
1.1	ERSPC : European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer .....	97
1.2	PLCO : Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial.....	98
1.3	Etude randomisée de Göteborg.....	98
1.4	Autres études.....	99
2	RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES.....	101
3	FACTEURS DETERMINANT LA PRESCRIPTION OU L'ACCEPTATION DU DEPISTAGE .....	102
3.1	Facteurs liés aux médecins .....	102
3.2	Facteurs liés aux patients .....	103
4	DECISION PARTAGEE ET INFORMATION DU PATIENT .....	106
4.1	La notion de décision partagée .....	106
4.2	Information du patient .....	107



4.3	Limites du modèle de décision partagée.....	109
5	COUT DU DEPISTAGE .....	111
6	SURDIAGNOSTIC.....	113
	CONCLUSION .....	115
	ANNEXES .....	118
	ANNEXE 1 : CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES TUMEURS MALIGNES DE LA PROSTATE .....	119
	ANNEXE 2 : GRADES SELON GLEASON.....	120
	ANNEXE 3 : CLASSIFICATION TNM .....	121
	ANNEXE 4 : TABLES DE PARTIN POUR L'EVALUATION DU RISQUE D'EVOLUTIVITE DES CANCERS DE LA PROSTATE .....	122
	ANNEXE 5 : CLASSES MEDICAMENTEUSES DES TRAITEMENTS HORMONAUX DU CANCER DE LA PROSTATE .....	123
	ANNEXE 6 : TABLES D'ESPERANCE DE VIE .....	124
	ANNEXE 7 : STRATEGIES THERAPEUTIQUES.....	125
	ANNEXE 8 : QUESTIONNAIRE .....	126
	BIBLIOGRAPHIE.....	127
	TABLE DES MATIERES .....	133
	TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	138
	Liste des abréviations .....	139
	SERMENT D'HIPPOCRATE .....	141

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Projections pour 2010 de l'incidence et la mortalité, InVS.....	20
Figure 2 : Hypothèses concernant les possibles interactions entre facteurs de risque métaboliques et cancer de la prostate .....	25
Figure 3 : Schémas anatomiques de l'appareil génital masculin .....	26
Figure 4 : Les trois zones de la prostate .....	27
Figure 5 : Risque de cancer de la prostate en fonction des taux de PSA .....	42
Figure 6 : Taux de PSA corrigés selon l'âge, d'après les Standards, Options et Recommandations pour les praticiens.....	44
Figure 7 : Classification pronostique des cancers de la prostate selon D'Amico .....	57
Figure 8 : Répartition des répondants selon leur lieu d'exercice .....	81
Figure 9 : Les < 50 ans sont moins favorables au PSA.....	88
Figure 10 : Les > 40 ans prescrivent plus de dépistage individuel .....	88
Figure 11 : Les < 40 ans font moins de touchers rectaux.....	89
Figure 12 : Les plus jeunes sont moins à l'aise avec l'information des patients .....	90
Figure 13 : Les femmes font moins de touchers rectaux que leurs confrères masculins .....	91
Figure 14 : Les médecins "de ville" sont moins favorables au dépistage par le PSA .....	92
Figure 15 : Les médecins "de ville" font plus de dépistage individuel .....	92
Figure 16 : Les médecins "de ville" font moins de touchers rectaux.....	93
Figure 17 : Représentation des freins et leviers à la participation aux dépistages .....	104

# LISTE DES ABREVIATIONS

ACS	American Cancer Society
AFU	Association Française d'Urologie
ALD	Affection Longue Durée
AMACR	Alpha Methyl Acyl CoA Racemase
ANAES	Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé
AUA	American Urological Association
DHT	5 $\alpha$ Dihydro Testostérone
EAU	European Association of Urology
EPCA-2	Early Prostate Cancer Antigen
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
HGPIN	High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound (Ultrasons Focalisés de Haute Intensité)
IGF	Insulin Growth Factor
IMC	Index de Masse Corporelle
InCa	Institut National du Cancer
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
InVS	Institut de Veille Sanitaire
LOH	Loss of Heterozygosity
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organization = WHO)
OPEPS	Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé
PCA3	Prostate Cancer Gene

PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PLCO	Prostate Lung Colorectal and Ovarian Screening Trial
PSA	Prostate Specific-Antigen
PSAv	Vélocité du PSA (PSA velocity)
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RTUP	Résection trans-urétrale de la prostate
SHBG	Sex Hormone-Binding Globulin
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à 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 les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.