



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2015

THÈSE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par
Marie POLINSKY SANOU

le 19 juin 2015

**DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE PAR DOSAGE DU PSA :
POURQUOI UNE TELLE GÉNÉRALISATION ?**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Serge BRIANÇON	Président
M. le Professeur Frédéric MARCHAL	Juge
Mme le Professeur Christine PERRET-GUILLAUME	Juge
Mme le Docteur Laurène MILLET-MALINGREY	Juge et Directrice

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

**Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre
MUTZENHARDT**

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens :

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Pr Marc DEBOUVERIE

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND – Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER – François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER -

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)
 Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
 Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)
 Professeur Christophe PARIS
3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)
 Professeur Henry COUDANE
4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
 Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)
 Professeur Pierre FEUGIER
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)
 Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
 Professeur Frédéric MARCHAL
3^{ème} sous-section : (Immunologie)
 Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT
4^{ème} sous-section : (Génétique)
 Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)
 Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
 Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER
2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)
 Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY –
 Professeur Sébastien GIBOT
3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)
 Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)
4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)
 Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION
1^{ère} sous-section : (Neurologie)
 Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
 Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT
2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)
 Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
 Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS
3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)
 Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN
4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)
 Professeur Bernard KABUTH
5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)
 Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)
 Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)
 Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX –
 Professeur Laurent GALOIS
3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)
 Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD
4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)
 Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur

Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –

Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame
Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

=====

Remerciements

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Serge BRIANÇON,

Professeur d'Epidémiologie, d'Economie de la Santé et de Prévention.

Nous vous remercions infiniment de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse et de juger notre travail.

Nous vous remercions particulièrement pour vos conseils et le temps que vous avez consacré à ce travail tout au long des derniers mois.

A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL,
Professeur de Cancérologie.

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté si spontanément de juger
notre travail.

A notre Maître et Juge,

Madame le Professeur Christine PERRET-GUILLAUME,

Professeur de Médecine Interne.

Je vous suis sincèrement reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail.

Mon stage à l'hôpital de jour de gériatrie a été une période particulièrement enrichissante au cours de ma formation d'interne de médecine générale, notamment du fait de l'exemple de votre pratique et de votre enseignement, plus particulièrement lors des discussions entourant la prise en charge des patients.

A notre Juge et Directrice,

Madame le Docteur Laurène MILLET-MALLINGREY,

Médecin généraliste.

Chère Laurène,

Je te suis infiniment reconnaissante d'avoir accepté de diriger ce travail.

Merci pour tes conseils et ton accompagnement tout au long de ce dernier.

Un immense merci à celles et ceux qui m'ont aidée dans la réalisation de ce travail :

- aux personnes contactées dans le cadre de ma recherche documentaire et qui ont pris le temps de me répondre,
- à Kénora pour tes conseils avisés et ton soutien,
- à Alice pour ta relecture attentive, tes remarques constructives et la confiance que tu m'accordes,
- à Marion, Sandra et Emilie pour votre soutien sans faille,
- à mes parents pour votre soutien logistique, à Maman pour ta relecture finale.

Votre aide m'a été extrêmement précieuse.

Aux Docteurs Marie-France Baudoin et Jean-Marie Bievez qui m'ont initiée à la médecine générale en m'accueillant dans leurs cabinets respectifs.

Aux médecins généralistes qui m'ont accordé leur confiance et m'ont confié leurs patients au cours de remplacements.

A Stéphanie avec qui j'aurais beaucoup aimé travailler.

A Brahima,

Merci pour ton amour, ton soutien, tes encouragements, ta présence quotidienne à mes côtés ... Aucun jour ne passe sans que je ne savoure notre chance, notre bonheur d'être enfin réunis ...

A Naïma et Ismaël, mes rayons de soleil ...

A mes parents,

Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir soutenue dans tous mes projets et de continuer à le faire.

Merci de vous occuper avec tant de tendresse et de patience de mes deux trésors !

A ma grand-mère,

Merci pour ton soutien, ta bienveillance et ton amour indéfectibles.

A Papi René, Mami Hélène et Papi André,

J'aurais aimé que vous soyez là en ce jour si particulier.

A mon frère Bruno,

Je te souhaite du fond du coeur le meilleur pour la suite.

A ma famille, de sang et de cœur, et à ma belle-famille,

En Lorraine, en Alsace, au Havre et à Marseille ;

Au Burkina Faso ...

A mes amies, Emilie, Marion, Alice, Ségolène, Anaïs, Adeline, Sandra, Kénora, Laurene, Aurélie, Yvonne,

Merci pour votre présence bienveillante dans ma vie, si précieuse, si essentielle.

Pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir !

SERMENT

« *Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

I.	Introduction.....	22
II.	Matériel et Méthode	23
	1. Le PSA.....	23
	2. Les études, revues systématiques et méta-analyses.....	23
	3. Les recommandations des autorités sanitaires	23
	4. Les avis des épidémiologistes et médecins de santé publique	24
	5. Les associations d'urologie	24
	6. Les sociétés de médecine générale	24
III.	Résultats	25
	1. Etat des lieux du cancer de la prostate en France	25
	1.1. Epidémiologie du cancer de la prostate en France	25
	Incidence	25
	Mortalité	25
	Evolution de l'incidence et de la mortalité entre 1980 et 2009	25
	Survie	26
	Prévalence.....	27
	1.2. Diagnostic du cancer de la prostate	27
	1.3. Les traitements	28
	1.4. Les complications des biopsies prostatiques et des traitements	28
	Les complications des biopsies prostatiques.....	28
	Les principales complications des traitements.....	28
	2. Le PSA.....	30
	2.1. Historique de la découverte du PSA	30
	Les Phosphatases Alcalines Prostatiques (PAP).....	30
	L'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA)	30
	Détermination d'une valeur seuil du PSA.....	32
	Détermination d'un standard international	34
	2.2. Naissance du PSA en tant que test de dépistage du cancer de la prostate ...	34
	Les techniques de dosage du PSA.....	36
	Capacité de repérage des malades du PSA en tant que test de dépistage.....	37
	Commercialisation	38
	2.3. Evolution des prescriptions du dosage de PSA	40
	3. Littérature scientifique concernant le dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA	43

3.1. L'étude de Québec (Canada).....	43
3.2.L'étude du Tyrol (Autriche)	45
3.3. L'étude de Seattle-Connecticut	47
3.4. L'étude de Norrköping (Suède).....	48
3.5. L'étude de Stockholm (Suède)	50
3.6. L'étude PLCO (Etats-Unis)	51
3.7. ERSPC (Europe).....	52
Cas particulier de la France	54
3.8. L'étude de Göteborg (Suède).....	55
3.9. Conclusions des principales revues systématiques et méta-analyses faites au décours des études	57
3.10. Tableau de synthèse des différentes études	59
4. Communication et recommandations des différents organismes professionnels et autorités sanitaires	62
4.1. Les autorités sanitaires	62
La Haute Autorité de Santé (HAS).....	62
L'Académie Nationale de Médecine	64
Le Plan Cancer (ou plutôt les Plans Cancer)	65
L'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS).	68
International	69
4.2.Les épidémiologistes et médecins de santé publique	70
4.3.Les associations d'urologie	70
L'AFU	70
Le Collège Français des Urologues (CFU).....	73
A l'international	74
Avis d'experts.....	76
4.4.Les sociétés scientifiques de médecine générale	77
La Société Française de Médecine Générale (SFMG)	77
Le Collège de la Médecine Générale (CMG)	77
Le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE).....	78
La Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale (SFDRMG)	78
La Société de Formation Thérapeutique du Généraliste (SFTG)	79
La Revue Prescrire.....	80
IV. Discussion	82
1. Résultats principaux.....	82
2. Les limites et biais de ce travail	82

2.1.	Sur la méthode de recherche et de sélection des documents	82
2.2.	Sur l'analyse	83
2.3.	Points forts	83
3.	Synthèse des résultats	83
3.1.	Epidémiologie	83
3.2.	Sémantique	84
	Dépistage	84
	Détection précoce	84
3.3.	Pourquoi une telle généralisation ?	85
3.4.	Chronologie de la généralisation	85
3.5.	Perspectives	94
V.	Conclusion	95

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate de 1980 à 2012 (taux standardisé monde entier estimé) d'après Binder-Foucard F. INCa 2013	26
Figure 2. Courbe d'évolution de la prescription de dosages de PSA total (isolés et itératifs cumulés) 42	
Tableau 1. Taux d'incidence et de mortalité estimés du cancer de la prostate en Europe en 2012	26
Tableau 2. Prévalence totale estimée du cancer de la prostate, en France en 2008, chez les 15 ans et plus	27
Tableau 3. Principaux effets indésirables des traitements (d'après le guide ALD Cancer de la prostate de la HAS).	28
Tableau 4. Conversion des valeurs de PSA selon l'étalon (d'après la notice du test Hybritech PSA 2010).....	37
Tableau 5. Evolution du nombre d'actes remboursés annuellement par le Régime Général d'Assurance Maladie (source CNAMTS)	41
Tableau 6. Critères d'indications de biopsies prostatiques.....	45
Tableau 7. Variations du seuil de PSA retenu au cours de l'étude.....	56
Tableau 8. Tableau de synthèse des différents essais de dépistage du cancer de la prostate.....	60
Tableau 9. Tableau chronologique des communications concernant le dépistage du cancer de la prostate	91

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

AEU : Association Européenne d'Urologie

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AFU : Association Française d'Urologie

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

AUA : American Urological Association

CCAFU : Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie

CFU : Collège Français des Urologues

CMG : Collège de la Médecine Générale

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNGE : Collège National des Généralistes Enseignants

DCEM : Deuxième Cycle des Etudes Médicales

DPIO : Dépistage et Prévention Individuelle Organisée

DGS : Direction Générale de la Santé

ECN : Examen Classant National

ECR : essai contrôlé randomisé

ERSPC : European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer

ETR : échographie transrectale

HAS : Haute Autorité de Santé

INCa : Institut National Du Cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Standard international IRP : International Reference Preparation

JUA : Japanese Urological Association

NAMB : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

NCCN : National Comprehensive Network

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPEPS : Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé

PAP : Phosphatase Acide Prostatique

PLCO : Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial

PSA : Prostate Specific Antigen

PSA T: PSA total, PSA L: PSA libre, PSA-ACT: PSA lié à l' α 1-antichymotrypsine

RMO : Référence Médicale Opposable

RR : Risque Relatif

SFDRMG : Société Française de Documentation et Recherche en Médecine Générale

SFMG : Société Française de Médecine Générale

SFSP : Société Française de Santé Publique

SFTG : Société de Formation Thérapeutique du Généraliste

UNAFORMEC : Union Nationale des Associations de Formation Médicale et d'Evaluation Continues

USFDA : US Food and Drug Administration

USPSTF : US Preventive Services Task Force

TNB : Table Nationale de codage de Biologie

TR : toucher rectal

VPP/VPN : Valeur Prédictive Positive/Négative

I. Introduction

Depuis le début des années 90, il existe, en France, une utilisation massive du dosage du PSA dans le cadre d'un dépistage du cancer de la prostate, non organisé, mais généralisé. Par ce fait, l'incidence de ce cancer est en forte augmentation au sein de la population avec une mortalité qui tend à baisser.

En France, tandis que les urologues par le biais de l'Association Française d'Urologie (AFU), recommandent, depuis 2002, un dépistage du cancer de la prostate annuel chez les hommes âgés de 50 à 75 ans, par la réalisation conjuguée d'un toucher rectal et d'un dosage du PSA, la Haute Autorité de Santé ne recommande pas ce dépistage, que celui-ci soit systématique ou bien ciblé sur les populations à risque de développer ce cancer.

Afin de mieux comprendre la généralisation du dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA observée en France ces dernières années, nous étudierons tout d'abord cette situation d'un point de vue historique, en nous intéressant à la découverte du marqueur tumoral PSA, à sa naissance et à sa diffusion en tant qu'outil de dépistage du cancer de la prostate. Ensuite, nous nous intéresserons aux communications concernant ce dépistage au fil du temps, émanant de sources diverses (les études et les analyses des chercheurs, les conclusions des autorités sanitaires françaises et internationales, les recommandations des associations et sociétés professionnelles françaises, notamment en urologie et médecine générale).

II. Matériel et Méthode

Ce travail est réalisé sous la forme d'une synthèse narrative de la littérature concernant le dépistage du cancer de la prostate. Son objectif est d'apporter une réponse à la question de la généralisation de ce dépistage à travers la recherche et l'étude de documents de différentes sources, rédigés en français ou en anglais :

- des descriptions épidémiologiques sur le cancer de la prostate,
- des études visant à évaluer l'efficacité du dépistage sur la population masculine,
- des recommandations d'autorités sanitaires et de sociétés professionnelles,
- des avis d'experts.

La recherche documentaire a été réalisée entre septembre 2012 et mai 2015.

1. Le PSA

La recherche sur l'historique de la découverte du PSA s'est faite en entrant les mots-clés « prostatic specific antigen history » et « prostatic specific antigen discovery » dans la base de données généraliste Google et en étudiant la bibliographie des documents sélectionnés.

Les données concernant la commercialisation du PSA ont été obtenues en contactant M. Dehaineault de la Direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), puis en recherchant via Google les textes de loi associés.

Les données concernant l'évolution des prescriptions du dosage du PSA depuis 2000 ont été retrouvées sur le site internet de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie : <ameli.fr>.

Le Directeur régional du service médical de l'Assurance Maladie d'Alsace-Moselle, M. Covassin José, ainsi que le service de documentation nationale de la CNAMTS ont été contactés pour tenter de récupérer les prescriptions chiffrées de dosages de PSA antérieures à 2000. Ces données ne sont pas disponibles à l'heure actuelle.

2. Les études, revues systématiques et méta-analyses

Ces travaux ont été recherchés en entrant les mots-clés « prostatic cancer screening study », « prostatic cancer screening trial », « prostatic neoplasm study » et « prostatic neoplasm trial » sur les bases de données Pubmed, Google Scholar et dans la Cochrane Library. Nous avons également étudié la bibliographie des documents sélectionnés et les études retenues par les revues systématiques.

3. Les recommandations des autorités sanitaires

Ces recommandations ont été recherchées sur les sites internet des différents organismes : Haute Autorité de Santé (HAS), Académie de Médecine, Institut National du Cancer (INCa), U.S. Food and Drug Administration (FDA), Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'existence du rapport Debré a été connue en étudiant un rapport d'orientation de la HAS datant de 2010.

4. Les avis des épidémiologistes et médecins de santé publique

Nous avons consulté les sites internet du Haut Conseil de la Santé Publique avec ses avis et rapports depuis 2007 et le titre des dossiers de la revue Actualité et dossier en santé publique depuis 1992, et de la Société Française de Santé Publique (SFSP), avec les Rapports de la SFSP et le sommaire de tous les numéros de la Revue Santé Publique depuis 1998. Nous avons également entré dans le moteur de recherche Google « recommandations en santé publique concernant le dépistage du cancer de la prostate » et « public health guidelines for prostatic cancer screening ».

5. Les associations d'urologie

Nous avons consulté le site internet de l'Association Française d'Urologie et parcouru ses recommandations, ainsi que le sommaire des numéros de la revue Progrès en Urologie depuis 1991. Nous avons également entré les mots-clés « société française d'urologie ».

6. Les sociétés de médecine générale

La consultation des sites internet des différentes structures (Société Française de Médecine Générale, Collège de la Médecine Générale, Collège National des Généralistes Enseignants, Société Française de Documentation et Recherche en Médecine Générale / Union Nationale de Formation et Evaluation Médicale Continue, Société de Formation thérapeutique du Généraliste, Revue Prescrire) a permis de retrouver les avis et recommandations au sujet du dépistage du cancer de la prostate.

III. Résultats

1. Etat des lieux du cancer de la prostate en France

1.1. Epidémiologie du cancer de la prostate en France

Cancer masculin le plus fréquent en France (28,5%), il constitue par ailleurs la troisième cause de décès par cancer chez l'homme (10%).¹ Pourtant, si le risque d'avoir un cancer de la prostate diagnostiqué au cours de sa vie est en augmentation, celui d'en décéder recule.

Incidence

En 2009, l'incidence du cancer de la prostate est estimée à 53 465 nouveaux cas. Le taux d'incidence standardisé à la population mondiale est estimé à 99,4 pour 100 000 hommes. L'incidence est très faible avant 50 ans et augmente ensuite progressivement avec l'âge. L'âge médian de diagnostic se situe juste avant 70 ans, alors qu'autour de 70 ans est constatée l'incidence la plus élevée.

Mortalité

En 2012, la mortalité par cancer de la prostate est estimée à 8 876 décès. Le taux standardisé à la population mondiale est de 10,2 pour 100 000 hommes.

L'âge médian au décès est de 83 ans.

78% des décès par cancer de la prostate concerneraient des hommes de plus de 74 ans.

Entre 2005 et 2009, les décès prématurés liés au cancer de la prostate sont estimés à :

- 593 décès prématurés avant 65 ans par an (soit 1.5 pour 100 000 hommes) ;
- 2215 décès prématurés avant 75 ans par an (soit 4.9 pour 100 000 hommes).

Evolution de l'incidence et de la mortalité entre 1980 et 2009

On constate une forte augmentation de l'incidence entre 1980 et 2005, le taux d'incidence standardisé à la population mondiale passant de 24,8 à 127,1 cas pour 100 000 hommes. Depuis 2005, le taux baisse en moyenne de 6% par an pour atteindre 99,4/100 000 en 2009. Cette évolution est expliquée par le vieillissement de la population et l'introduction du dosage du PSA comme test de dépistage au cours des années 80. Le dépistage par dosage du PSA a entraîné un recul du pic d'incidence d'une dizaine d'années vers les populations plus jeunes.

Après une augmentation modérée de 1980 à 1990, le taux de mortalité par cancer de la prostate standardisé à la population mondiale passant de 16.3 à 18.1 pour 10 000 hommes, on constate une diminution régulière du taux de mortalité entre 1990 et 2012 : de 18.1 à 10.2 pour 100 000 hommes.

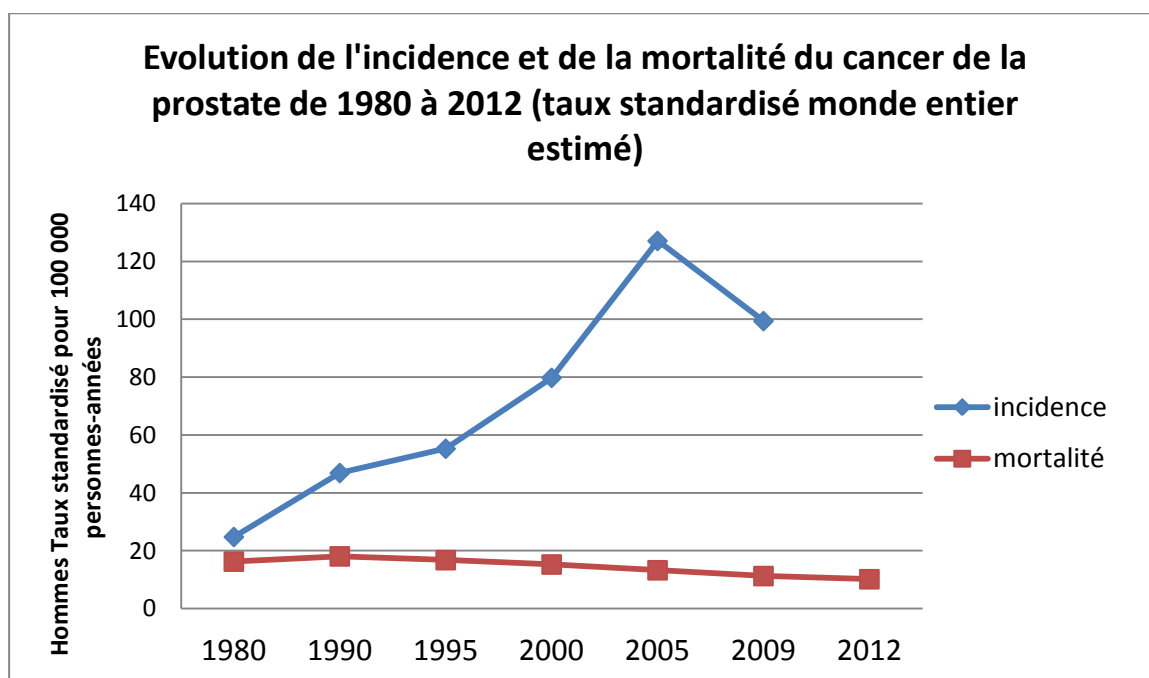


Figure 1. Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate de 1980 à 2012 (taux standardisé monde entier estimé) d'après Binder-Foucard F. INCa 2013

Tableau 1. Taux d'incidence et de mortalité estimés du cancer de la prostate en Europe en 2012

	Taux d'incidence estimés	Taux de mortalité estimés
Europe	96	19.3
Union Européenne 27 pays	110.8	18.9
Europe de l'Ouest	140.0	18.7
Europe Centrale et de l'Est	48.3	18.9
Europe du Nord	127.7	25.2
Europe du Sud	88.3	16.2

Source : Fertay J, 2013

Les chiffres de ce tableau sont très parlants : malgré des taux d'incidence estimés très variables dans les différentes régions européennes, les taux de mortalité estimés restent quant à eux dans une fourchette relativement restreinte.

Survie

Les taux de survie sont bons : ils sont estimés à 96 % à 1 an, 84% à 5 ans et 70% à 10 ans pour les hommes diagnostiqués entre 1989 et 2004.

Les taux de survie se sont améliorés au fil du temps.

Dix ans après le diagnostic, il est meilleur entre 55 et 74 ans qu'aux âges extrêmes, c'est-à-dire avant 55 ans et après 75 ans.

Prévalence

En 2008, la prévalence totale est de 508 699 hommes, soit 2 080,0/100 000 hommes (2.08%).

Tableau 2. Prévalence totale estimée du cancer de la prostate, en France en 2008, chez les 15 ans et plus

15-44 ans	167	0.03%
45-54 ans	8 586	1.68%
55-64 ans	86 683	17.04%
65-74 ans	180 306	35.44%
75-84 ans	185 032	36.37%
85 et plus	47 925	9.42%
15-85+	508 699	100%

Source : INCa 2015

1.2. Diagnostic du cancer de la prostate

Située sous la vessie, en avant du rectum et entourant le début de l'urètre, la prostate est une glande, entourée d'une capsule, mesurant approximativement 3 cm de haut et 4 cm de large. Elle produit le liquide prostatique.

La prostate se divise en trois zones :

- Une zone périphérique, accessible à la palpation grâce au toucher rectal. Elle est le siège d'environ 75% des tumeurs malignes de la prostate ;
- Une zone de transition, entourant l'urètre, siège de l'hypertrophie bénigne de prostate. Une augmentation de sa taille est palpable au toucher rectal car elle repousse la zone périphérique vers le rectum ;
- Une zone centrale, entourant les canaux éjaculateurs.²

Dans environ 90 à 95% des cas, le cancer de la prostate est un adénocarcinome, c'est-à-dire un cancer glandulaire.

Le diagnostic est habituellement suspecté lors de l'augmentation du taux de PSA sérique total, de la détection au toucher rectal d'une anomalie de la consistance de la prostate, ou sur un examen anatomopathologique du tissu réséqué au cours du traitement d'une hypertrophie bénigne de la prostate.³ Parfois, des symptômes urinaires, irritatifs ou obstructifs, ou généraux accompagnés ou non de douleurs osseuses orientent le diagnostic. Seules les biopsies échoguidées avec examen anatomopathologique permettent de confirmer le diagnostic. En général, 12 prélèvements sont réalisés.

1.3. Les traitements

Plusieurs modalités de prise en charge sont possibles :

- La chirurgie (prostatectomie totale) ;
- La radiothérapie (radiothérapie externe et curiethérapie) ;
- La surveillance active ;
- L'hormonothérapie.⁴

La chimiothérapie peut être utilisée, plus rarement. Le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité et la cryothérapie sont en cours d'évaluation.⁴

Le choix du traitement est fonction de l'étendue de la tumeur : taille de la tumeur, atteinte ou non des ganglions lymphatiques du petit bassin, présence ou non de métastases en dehors du petit bassin.

1.4. Les complications des biopsies prostatiques et des traitements

Les complications des biopsies prostatiques

- Rétention d'urines ;
- Douleurs périnéales ;
- Malaise vagale, hypotension ;
- Prostatite aiguë (2% des biopsies), septicémie, décès par choc septique ;
- Complications hémorragiques : urétrorragie, rectorragie, hémospémie, hématurie, (surtout chez les patients sous anticoagulants ou sous antiagrégant plaquettaire).

Geste invasif, les biopsies prostatiques présentent une morbidité globale de 3 à 23%. La mortalité est exceptionnelle.⁵

Les principales complications des traitements

Tableau 3. Principaux effets indésirables des traitements (d'après le guide ALD Cancer de la prostate de la HAS).

SURVENUE PRECOCE	SURVENUE TARDIVE
Après prostatectomie radicale	
Incontinence urinaire, dysfonction érectile, perte de l'éjaculation	Sténose de l'anastomose vésico-urétrale
Pendant et après radiothérapie externe	
Troubles ano-rectaux inflammatoires, dysurie, pollakiurie, impériosité mictionnelle	Rectite ou cystite radique, dysfonction érectile, incontinence urinaire, pollakiurie
Après curiethérapie	
Urétrite, dysurie, troubles rectaux	Dysfonction érectile, incontinence urinaire
Pendant et après hormonothérapie	
Diminution de la libido, dysfonction érectile, bouffées de chaleur, prise de poids	Anémie, ostéopénie, augmentation du risque cardio-vasculaire, résistance à l'insuline

Les complications de survenue précoces surviennent durant les semaines suivant le traitement ou son instauration.

Les effets de l'hormonothérapie sont variables en fonction de la molécule prescrite. Seuls les plus fréquents sont rapportés dans ce tableau.

2. Le PSA

2.1. Historique de la découverte du PSA

Les Phosphatases Alcalines Prostatiques (PAP)

Découvertes en 1938 par Alexander et Ethel Benedict Gutman, de l'Université Columbia de New York City, dans le sérum de patients atteints de cancer prostatique métastatique, les PAP constituent, avant la découverte du PSA, le seul marqueur biologique de cancer de la prostate pendant plusieurs décennies.⁶

Leur manque de sensibilité les cantonne au rôle de marqueurs diagnostiques de cancer de la prostate métastatique. En effet, elles augmentaient en général chez des hommes qui avaient déjà des métastases osseuses.

L'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA)

A la fin des années 1960 et durant les années 1970, de nombreux chercheurs tentent de trouver des antigènes spécifiques tumoraux pouvant être utilisés comme biomarqueurs ou comme cibles pour l'immunothérapie de cancer ou d'autres maladies.

Les expériences consistaient à rechercher des antigènes en injectant à des animaux, notamment des lapins, des extraits de tissus humains et des fluides corporels et à tester le sérum de ces animaux par des anticorps dirigés contre les antigènes contenus dans les extraits.

La découverte du PSA, indissociable des progrès de la biochimie et de l'amélioration des techniques d'immuno-analyse, se fait en plusieurs étapes, dans le cadre de recherches dans des domaines tels que l'oncologie, le médico-légal ou sur l'infertilité.

Suite à la découverte des PAP, d'autres marqueurs tumoraux sont progressivement connus : Phosphatases alcalines (1940), Alpha foetoprotéine (1956), Antigène carcino-embryonnaire (1965), concomitante de la recherche d'un éventuel marqueur plus sensible de cancer de la prostate.

En 1960, l'équipe de Rubin H. Flocks, chef du département d'urologie de l'université d'Iowa, est la première à identifier des antigènes spécifiques de la prostate dans la phase liquide du sperme grâce à des tests d'agglutination des spermatozoïdes par un antiserum animal. Elle constate également que des antigènes issus des tissus prostatiques sains et cancéreux sont identiques.⁷

En 1970, Richard Joel Ablin, du département d'immunologie de l'université de New York, fait la découverte du PSA. Il travaille sur les propriétés immunologiques des sécrétions prostatiques. Grâce à l'immuno-électrophorèse, il découvre que deux antigènes sont spécifiques de la prostate : les PAP et un antigène non caractérisé réalisant un arc de précipitation en région bêta-gamma. Il n'a pas caractérisé les antigènes de façon plus approfondie.⁸

La même année, l'équipe du professeur Mitsuwo Hara, professeur de médecine légale de l'université de Kurume au Japon, isole et caractérise, au cours de recherches portant sur un marqueur médico-légal d'agression sexuelle, en cas d'azoospermie chez l'agresseur, une protéine du sperme à laquelle ils ont donné le nom de gamma-séminoprotéine.⁹

En 1973, l'équipe de Tien Shun Li, Carl Beling et Behrman travaillant sur l'infertilité masculine, décrit deux protéines, isolées et caractérisées dans le liquide séminal, qu'ils appellent « E1 » et « E2 » et qui ne seraient pas d'origine prostatique.¹⁰

En 1978, l'équipe de Georges Sensabaugh, du département de médecine légale de l'université de Californie, met en évidence dans le sperme deux protéines, qu'elle appelle p30 et p41 en référence à leur poids moléculaire respectif, au cours de recherches dans le domaine des marqueurs médico-légaux. Elle identifie la prostate comme source de cet antigène qu'ils ne retrouvent pas nulle part ailleurs dans l'organisme, y compris dans le sérum.¹¹ Grâce aux anticorps de l'équipe de Li, Georges Sensabaugh prouve que la protéine E1 est identique à la protéine p30 identifiée par son équipe.

En 1979, Ming C. Wang, du groupe de recherche sur le cancer de la prostate de Tsann Ming Chu du département de recherche diagnostique en immunologie et biochimie de l'institut du cancer Roswell Park à Buffalo, purifie et caractérise un antigène spécifique du tissu prostatique : le « Prostate antigen » ou PSA. Il est le premier à imposer à la communauté scientifique internationale le PSA comme marqueur spécifique de la glande prostatique.¹²

En 1980, Papsidero et ses collègues, travaillant également à l'institut Roswell Park, ont prouvé que le PSA était retrouvé dans le sérum de patients atteints de cancer prostatique, et pas uniquement dans le tissu prostatique et le liquide séminal. Pour ce faire, ils ont utilisé une méthode d'immuno-électrophorèse encore peu sensible, qui détectait la présence de PSA dans le sérum, pour une concentration d'au moins 500 ng/ml.¹³

La même année, Kuriyama et ses associés, issus du même groupe de travail, ont fait part du premier immunodosage sensible du PSA, permettant de quantifier de façon plus précise son taux.¹⁴

Au cours des années 80, les études réalisées concluent au manque de spécificité du marqueur PSA vis-à-vis du cancer de la prostate. En effet, des taux élevés de PSA se retrouvaient souvent chez des patients ne présentant pas de cancer de la prostate, mais une hypertrophie bénigne de la glande prostatique.

En 1987, Thomas A. Stamey, urologue de l'Université de Stanford, mène le travail initial sur l'utilisation clinique du PSA comme marqueur de cancer de la prostate. Il prouve que le PSA est un meilleur marqueur de cancer de la prostate que les PAP et qu'il rend possible la détection de cancers de la prostate au stade localisé. Cette découverte va permettre d'envisager l'application clinique du diagnostic précoce du cancer de la prostate à grande échelle.¹⁵

Pourtant, dès cette époque, les limites de ce test, en tant que test de dépistage, sont déjà entrevues, à savoir un franchissement précoce par le cancer de la prostate de la capsule prostatique et l'interprétation délicate du taux de PSA en dessous de 15 ng/ml, du fait de l'influence de l'hypertrophie bénigne de prostate sur ce taux. Le PSA peut en effet être élevé chez des hommes sans cancer de la prostate, comme il peut être « normal » ou bas chez des hommes porteurs d'un cancer de la prostate.

De ce fait, les bases de l'utilisation du PSA en tant que marqueur tumoral du cancer de la prostate, publiées par le docteur Stamey, dans le New England Journal of Medicine, concernent le suivi du PSA des hommes traités pour cancer de la prostate afin d'évaluer la réponse thérapeutique et de diagnostiquer précocement une récurrence cancéreuse.¹⁵

Comme écrit précédemment, en 1980, une méthode plus sensible de détermination du taux de PSA dans le sérum a été décrite par Kuriyama et ses collègues. C'était un immunodosage enzymatique, utilisant un anticorps anti-Ig G de lapin contre le PSA. Des sérums de patients porteurs de cancer de la prostate ou d'autres types de cancers et des sérums d'hommes apparemment sains ont été comparés successivement. Des sérums de femmes ont également été testés, sans que ne soit détectée la présence de PSA pour une limite inférieure de détectabilité de 0,1 ng/ml. Les plus hautes concentrations ont été retrouvées dans le sérum d'hommes atteints de cancer de la prostate avancé, tandis que les concentrations sériques de PSA chez les hommes porteurs d'un cancer de la prostate localisé ou d'une hypertrophie bénigne de la prostate ne différaient pas.¹⁶ La présence de PSA est retrouvée également dans le sérum d'hommes apparemment sains. La limite normale supérieure du taux de PSA est établie à 1.792 ng/ml dans cet essai.

La comparaison de ces résultats a permis de réaliser la première échelle de référence du taux de PSA sérique en fonction de la pathologie présentée par l'individu testé.¹⁴

Le PSA n'est donc pas à proprement parler un marqueur de cancer car il est présent chez les hommes non atteints de pathologie prostatique. Ce manque de spécificité du PSA pour le cancer de la prostate a retardé son application clinique. Cependant, l'amélioration contemporaine des thérapies du cancer de la prostate, notamment chirurgicales, a favorisé son adoption : la prostatectomie préservant les nerfs érecteurs selon la technique du Dr Patrick C. Walsh de Baltimore, au début des années 1980, a permis de diminuer la morbidité de l'intervention chirurgicale aux stades précoces de la maladie.¹⁷

Détermination d'une valeur seuil du PSA

L'utilisation du PSA en tant que test de dépistage du cancer de la prostate nécessite l'établissement d'un seuil au-delà duquel des investigations diagnostiques peuvent être entreprises. En effet, le résultat du dosage du PSA n'est pas « positif » ou « négatif ». Il s'agit d'une variable continue. Il n'existe pas de limite en dessous de laquelle aucun cancer de la prostate ne serait retrouvé.¹⁸

Fondée sur le développement en 1980 par Kuriyama et ses collègues d'une méthode plus sensible de détermination de la concentration sérique de PSA, la première « plage de référence » du taux de PSA était de 0.1 à 1.79 ng/ml.^{14,17}

La limite normale établie de 4 ng/ml a été initialement proposée dans une étude de 1986, réalisée par Hybritech Incorporated en Californie, sur une petite population de 472 hommes sans histoire de cancer de la prostate.¹⁷ Etablie depuis 1978, Hybritech Inc. est une société de biotechnologie développant et commercialisant des anticorps monoclonaux. Dans cette étude, 99% des hommes en apparente bonne santé présentaient un taux de PSA total

inférieur à 4 ng/ml. Ainsi le premier test commercial de dosage de PSA utilisait ce taux de référence en tant que limite supérieure de la normale. Cette référence est parfois appelée le standard Hybritech ou l'étalon Hybritech.

Ultérieurement, un essai clinique prospectif a été conduit dans six centres universitaires : 6630 hommes âgés de 50 à 74 ans ont eu un dosage du PSA sérique et un toucher rectal.¹⁹ Différents taux de PSA déclenchant la décision de biopsies prostatiques ont été testés. Publiées en 1994, les conclusions de cette étude confirmaient que la valeur de 4 ng/ml devait être utilisée pour déterminer ce seuil décisionnel, quel que soit le groupe d'âge considéré.¹⁹

Ces résultats ont conduit la FDA à approuver, en 1994, l'utilisation du dosage sérique du PSA avec un seuil à 4 ng/ml, en association avec le toucher rectal, pour tester des hommes asymptomatiques pour le cancer de la prostate.²⁰

En France, nous avons vu que l'AFU recommande un dépistage du cancer de la prostate à partir de 2002, en reconnaissant le seuil de 4 ng/ml comme étant la norme la plus commune.²¹

En septembre 2004, l'ANAES publie des recommandations pour la pratique clinique concernant l'information à apporter aux hommes souhaitant réaliser un « dépistage individuel » du cancer de la prostate.²² Elle précise qu'un taux de PSA sérique supérieur à 4 ng/ml est généralement considéré comme anormal.

Cependant, le seuil de 4 ng/ml n'est pas unanimement admis par la communauté scientifique. En effet, sa détermination est le résultat d'un compromis afin d'obtenir un test présentant les meilleures caractéristiques en terme de sensibilité et de spécificité. L'existence d'un cancer de la prostate étant possible avec un taux de PSA sérique inférieur à 4 ng/ml, de nombreux cancers ne sont pas diagnostiqués.¹⁷ Les résultats du Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) nous révèlent qu'environ 15% des hommes de plus de 55 ans, sous placebo dans l'étude, et ayant un taux de PSA sérique inférieur à 4 ng/ml présentaient un cancer de la prostate. Parmi ces hommes, près de 15% avaient un cancer agressif avec un score de Gleason égal ou supérieur à 7. Cette étude est un essai contrôlé randomisé en double aveugle, réalisé entre 1993 et 2003, dans lequel la moitié de la population a reçu du finastéride quotidiennement et l'autre moitié (groupe contrôle) un placebo. Son objectif était d'évaluer un éventuel effet préventif du finastéride sur le cancer de la prostate chez les hommes de 55 ans et plus.²³

Se fondant en partie sur ces données, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), aux Etats-Unis, a recommandé d'utiliser le seuil de référence de 2.5 ng/ml de PSA.¹⁷ Le NCCN est l'alliance, à but non lucratif, de 26 centres de recherche sur le cancer, à renommée mondiale.

De nombreuses associations professionnelles ont néanmoins maintenu un seuil de référence à 4 ng/ml dans la mesure où l'abaissement de ce seuil risque de majorer le nombre de biopsies additionnelles inutiles, car négatives, donc le nombre de faux positifs, et le taux de cancers insignifiants.

Détermination d'un standard international

Il existe à cette époque deux étalons basés sur deux techniques différentes de dosage du PSA sérique : le Yang Pros-Check PSA Assay de Yang Laboratories-Travenol® dont la limite normale supérieure est fixée à 2.5 ng/ml et le RIA (Radio-Immuno Assay) Tandem-R PSA Assay d'Hybritech® avec une limite normale supérieure à 4 ng/ml, comme vu précédemment.²⁴ C'est en fonction de ces étalons que sont calibrées les trousse de dosage du PSA sérique commercialisées.²⁴ Les résultats de ces dosages sont soumis à des variabilités inter-techniques importantes en l'absence de standard international. Ces variations seraient pour partie liées aux différences de proportion entre les formes libre et complexée du PSA utilisé.²⁵

A l'initiative du Dr Thomas Stamey, et afin d'établir un étalon international de référence permettant aux fabricants de calibrer leurs trousse de dosage, les conférences de Stanford ont été organisées, réunissant les différents fabricants de réactif, ainsi que des experts médicaux.²⁵ Lors de la première conférence, en décembre 1992, tous les participants ont reconnu que les différences entre les essais pouvaient être minimisées si un étalon basé sur les formes sériques du PSA, et indépendant des immunoessais, pouvait être développé.²⁴ En septembre 1994, au terme de la deuxième conférence, un consensus a été établi sur la composition de ce futur standard international : 10% de PSA libre et 90% de PSA lié à l' α -1-antichymotrypsine, sur une base molaire. Cela correspond aux proportions moyennes contenues dans les sérums prélevés pour la détection précoce de cancer de la prostate.^{24,25} Les fabricants devront ainsi ajuster leur étalon à ce standard.

En 1999, le comité d'experts de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur la standardisation biologique établit le premier standard international pour le PSA. Il s'agit du standard international IRP 96/670, basé sur les recommandations émanant des conférences de Stanford.²⁶

2.2. Naissance du PSA en tant que test de dépistage du cancer de la prostate

En 1991, William J. Catalona, professeur d'urologie à Chicago, a publié dans le New England Journal of Medicine, une étude montrant que le test du PSA sérique était, à l'époque, la plus précise des méthodes de détection du cancer de la prostate, plus précise que le toucher rectal et l'échographie transrectale. Les résultats de l'étude suggéraient que la combinaison du dosage du PSA sérique et du toucher rectal, associée à l'échographie transrectale, en cas de résultat anormal à l'un de ces examens, permettrait une meilleure méthode de détection du cancer de la prostate que le toucher rectal seul.²⁷

Aux Etats-Unis, après avoir approuvé en 1986 le dosage sérique du PSA dans un but de surveillance de la progression du cancer de la prostate chez des hommes déjà diagnostiqués porteurs de cette pathologie, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) approuve, en 1994, l'utilisation du dosage sérique du PSA, en association avec le toucher rectal, pour tester des hommes asymptomatiques pour le cancer de la prostate.^{20,28}

En France, en décembre 1989, une conférence de consensus, sur le thème du dépistage du cancer localisé de la prostate, organisée par un comité d'urologues, réunit un jury pluridisciplinaire de douze membres. Les recommandations élaborées concluaient que l'organisation d'un dépistage, de masse ou individuel, du cancer de la prostate par le dosage sérique du PSA n'était pas recommandée. Une « détection précoce » - ou « dépistage individuel » - par toucher rectal uniquement pouvait être proposée aux hommes asymptomatiques, entre 60 et 70 ans, après information sur les inconvénients du dépistage.²⁹

En 1998, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) émet une recommandation défavorable à la réalisation d'un dépistage de masse du cancer de la prostate par le dosage du PSA.³⁰ Selon elle, l'ensemble des critères cliniques justifiant un dépistage de masse ne sont pas réunis dans ce cadre : l'histoire naturelle du cancer prostatique est mal définie, les performances des tests de dépistage (dosage sérique du PSA et toucher rectal) sont insuffisantes et il existe des incertitudes quant à l'attitude thérapeutique à adopter.

Toujours en 1998, le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) semble vouloir enterrer le dosage sérique du PSA en tant que marqueur du dépistage du cancer de la prostate. Il met en effet l'accent sur les limites de ce test, notamment son manque de spécificité, son incapacité à dépister un cancer pour les valeurs de PSA situées entre 4 et 10 ng/ml. Ces valeurs représentent pourtant entre un cinquième et un quart des cancers de la prostate, essentiellement des cancers intra-prostatiques. D'autres tests de dépistage du cancer de la prostate sont alors évoqués, comme la densité et la vélocité du PSA, ainsi que les valeurs seuils de PSA rapportées à l'âge. L'objectif est de définir un test permettant un dépistage des cancers de la prostate à un stade curable, compte tenu de la fréquence de la maladie.³¹

Mais en 2002, les recommandations de ce même CCAFU sont différentes.²¹ Le dosage du PSA y est présenté comme un test de dépistage rendant possible un diagnostic de cancer de la prostate à un stade plus précoce, accessible à un traitement efficace, à visée curative. Les premières recommandations sur le dépistage et/ou le diagnostic précoce « individuel » du cancer de la prostate par dosage du PSA de l'AFU sont alors définies.²¹

En attendant les résultats des études prospectives internationales, l'AFU recommande un dépistage du cancer de la prostate :

- Chez les hommes de 50 ans et plus, jusqu'à 75 ans, c'est-à-dire ceux dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans.

- A partir de 45 ans, chez les hommes à risque : au moins deux parents proches atteints ou des origines africaines ou antillaises.

Les modalités du dépistage préconisé sont les suivantes : la réalisation d'un toucher rectal et d'un dosage du PSA sérique total, en dehors d'une situation d'infection uro-génitale récente. En cas d'anomalie de l'un ou de l'autre des éléments constituant ce dépistage, une consultation auprès d'un urologue est recommandée. En cas de valeur normale du PSA, un contrôle annuel du résultat est recommandé.²¹

Les techniques de dosage du PSA

Le PSA est une glycoprotéine de 237 acides aminés, présente dans le cytoplasme des cellules épithéliales prostatiques normales et anormales. Elle est sécrétée par ces cellules, et à un très faible niveau par les glandes péri-vésicales et péri-urétrales, et excrétée dans le liquide prostatique, le liquide séminal et le sérum.²⁴ Une sécrétion de PSA a toutefois été mise en évidence à distance de la glande prostatique, notamment au niveau de la glande parotide.³²

Appartenant au groupe des kallicréines, cette glycoprotéine a une activité enzymatique de type protéase et exerce un rôle physiologique dans la liquéfaction du sperme après son émission.

Dans le sérum, elle est retrouvée sous deux formes : une forme libre, active, et une forme liée à une antiprotéase, inactive. Dans la grande majorité des cas, cette antiprotéase est l' α 1-antichymotrypsine : on parle de PSA-ACT. Il arrive que le PSA soit complexé avec l' α 2-macroglobuline, une autre antiprotéase. S'il est possible de doser la forme libre du PSA, ainsi que le PSA-ACT, le PSA lié à l' α 2-macroglobuline, très minoritaire, n'est pas dosable. Les trousses de dosages du PSA total mesurent à la fois le PSA libre et le PSA lié à l' α 1-antichymotrypsine.

Le dosage du PSA se fait par méthode immunologique avec marqueur.²⁴ Les deux techniques initiales faisaient appel à un dosage radio-immunologique.³²

- Le Yang Pros-Check PSA Assay utilisait des anticorps polyclonaux de lapin reconnaissant de multiples épitopes antigéniques sur le PSA, selon le principe de la compétition. Le seuil de référence du test est fixé à 2,5 ng/ml.^{24,32}
- Le Tandem-R PSA Assay, quant à lui, mettait en oeuvre deux anticorps monoclonaux de souris dirigés contre deux épitopes du PSA. La limite normale supérieure est fixée à 4 ng/ml.³²

Une méthode de dosage immuno-enzymatique a été conçue par la société Hybritech® afin d'éviter l'utilisation d'anticorps radioactifs : le Tandem-E PSA Assay. Il est basé sur les deux mêmes anticorps monoclonaux que le test radio-immunologique d'Hybritech®, le Tandem-R PSA Assay, et le marquage est réalisé à la phosphatase alcaline. Le seuil de normalité à 4 ng/ml est conservé.³²

La comparaison des méthodes de dosage du PSA a montré que le test polyclonal de Yang donnait des valeurs de 1.4 à 1.9 fois plus hautes que celles du test monoclonal d'Hybritech sur un même prélèvement sanguin.³³

La plupart des trousses de dosage de PSA étaient calibrées sur l'étalon Hybritech. Pourtant certaines études étaient réalisées avec le test de Yang, rendant difficile la comparaison des différentes études entre elles et nécessaire la détermination d'un standard international.³²

Les concentrations de PSA dépendent de l'étalon utilisé pour calibrer le test. Après l'adoption du standard international de l'OMS en 1999, l'étalonnage par rapport à cette préparation de référence a entraîné une différence significative de concentrations de PSA en comparaison à celles basées sur le test Hybritech Tandem-R. Ainsi, l'étalonnage par rapport au standard de l'OMS doit utiliser une valeur seuil de référence ajustée de 3.1 ng/ml de PSA pour que les résultats concordent avec ceux du test Hybritech, selon la notice du test Access Hybritech PSA datant de 2010.

Tableau 4. Conversion des valeurs de PSA selon l'étalon (d'après la notice du test Hybritech PSA 2010)

Etalonnage Hybritech Valeur de PSA (ng/ml)	Etalonnage de l'OMS Valeur de PSA (ng/ml)
0.35	0.30
0.75	0.64
2.0	1.6
2.5	2.0
4.0	3.1
10.0	7.8
20.0	15.6

Capacité de repérage des malades du PSA en tant que test de dépistage

Le test de dépistage idéal serait celui qui donne des résultats positifs pour tous les sujets atteints de la maladie considérée et uniquement pour ces sujets.

En pratique, quatre types de résultats seront observés : les vrais et les faux positifs, les vrais et les faux négatifs.

Valeurs intrinsèques d'un test de dépistage

Selon les définitions de l'OMS, la « sensibilité » d'un test de dépistage correspond à la mesure dans laquelle il donne des résultats positifs chez les sujets atteints, c'est-à-dire le nombre de sujets atteints pour lesquels le résultat est positif divisé par le nombre total des sujets atteints.

Quant à la « spécificité » de ce test, elle correspond à la mesure dans laquelle il donne des résultats négatifs chez les sujets sains, c'est-à-dire le nombre de sujets non atteints pour lesquels le résultat est négatif divisé par le nombre total des sujets sains.³⁴

Ces proportions sont souvent exprimées en pourcentage.

Valeurs extrinsèques d'un test de dépistage

Ce sont les valeurs prédictives du test. Contrairement à la sensibilité et à la spécificité, elles ne sont pas constantes, mais dépendent de la prévalence de la maladie dans la population.

La valeur prédictive positive (VPP) d'un test est la probabilité que la personne soit réellement malade si son test est positif. C'est le nombre de vrais positifs (tests positifs chez des personnes atteintes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes dont le test est positif.

Dans une optique de dépistage, la VPP donne une idée de la proportion d'exams utiles qui sont faits dans une population en bonne santé apparente.

La valeur prédictive négative (VPN) d'un test est la probabilité que la personne n'ait pas la maladie si son test est négatif. C'est le nombre de vrais négatifs (tests négatifs chez des personnes indemnes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes dont le test est négatif.

Quand la prévalence augmente, la VPP augmente et la VPN diminue. Ainsi, pour une maladie dont la prévalence est plus basse dans la population générale que dans la patientèle d'un médecin généraliste, et plus basse dans la patientèle de ce médecin que dans celle d'un confrère spécialiste, l'utilisation systématique du test de dépistage a une meilleure valeur diagnostique pour le spécialiste que pour le généraliste, et a fortiori que lors de son utilisation en dépistage généralisé.

Ainsi la VPP est un mauvais indicateur de la capacité de repérage d'un test car elle dépend de la prévalence, qui est inconnue dans une population particulière, et reflète en partie la sélection des sujets dépistés (autosélection et sélection par les professionnels de santé).

Les performances du test PSA pour le dépistage du cancer de la prostate sont les suivantes, au seuil de 4 ng/ml : la sensibilité est de l'ordre de 75 % (43 à 81%) pour une spécificité de l'ordre de 90% (59 à 93%). Dans un contexte de dépistage individuel, la valeur prédictive positive (VPP) est de l'ordre de 30% (28 à 49%), c'est-à-dire que parmi les hommes qui ont un PSA total supérieur au seuil de 4 ng/ml, 3 sur 10 ont un cancer de la prostate, tandis que 7 sur 10 n'en ont pas. La valeur prédictive négative (VPN) est de l'ordre de 90% (81 à 96%) : parmi les hommes qui ont un PSA total inférieur au seuil, 9 sur 10 n'ont pas de cancer de la prostate.³⁵

Commercialisation

En France, depuis 2001, la commercialisation des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro dépend de la directive 98/79/CE du parlement européen et du conseil du 27 octobre 1998.³⁶

Selon cette directive, est appelé « dispositif médical de diagnostic in vitro », « tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système, utilisé

seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information : concernant un état physiologique ou pathologique ou concernant une anomalie congénitale ou permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels ou permettant de contrôler des mesures thérapeutiques. »

Avant cette date, et depuis un décret d'avril 1996, l'enregistrement des réactifs respectait une réglementation nationale.³⁷ Cet enregistrement nécessitait la constitution, par le fabricant, d'un dossier scientifico-technique adressé à l'Agence du médicament et permettait, le cas échéant, la mise sur le marché du réactif, après communication au fabricant d'un numéro d'enregistrement. L'Agence du médicament était une agence française de sécurité sanitaire à laquelle ont succédé, en 1999, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), puis l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en 2012.

A partir de 1999, année de l'adoption du standard international IRP 96/97 de l'OMS pour le PSA, l'AFSSAPS a procédé régulièrement à des opérations de contrôle national de qualité du PSA. A partir de 2002, elle constate une augmentation des résultats discordants suite à l'arrivée de nouvelles techniques du dosage. Un groupe de travail a donc été mis en place pour évaluer les performances de ces dosages. L'objectif est de vérifier l'exactitude des trousses par rapport à l'étalon international et d'étudier l'équimolarité des réactifs de PSA total.³⁸

Avant cela, l'Agence du médicament organisait un contrôle national qualité en analyse immunologique. Lors de la onzième opération de ce type, en juin 1994, dix-sept trousses de dosage du PSA ont été contrôlées.²⁴

En 1998, vingt sociétés pharmaceutiques commercialisaient un système de dosage du PSA, en France. Les résultats de ces trousses de dosage étaient hétérogènes car les réactifs utilisés étaient calibrés sur des standards différents.³⁹

Huit ans plus tard, en décembre 2006, on dénombrait trente-sept dispositifs de dosage du PSA sur le marché dont dix-neuf pour le PSA total, quinze pour le PSA libre, deux pour le PSA complexé et un combinant le PSA total et le PSA libre.³⁸ Suite aux analyses concernant le dosage du PSA total, seules sept trousses ont été considérées comme satisfaisantes en termes d'exactitude et neuf ont présenté des résultats équimolaires.³⁸

2.3. Evolution des prescriptions du dosage de PSA

Indications de prise en charge

A ce jour, aucune indication médicale de prise en charge n'est indiquée à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) en ce qui concerne le dosage du PSA total.⁴⁰

Il n'est donc pas possible de savoir si un dosage de PSA total a été prescrit dans le cadre du dépistage individuel ou au cours du suivi d'un patient atteint de cancer de la prostate. Ainsi l'estimation du mésusage n'est pas possible, en se basant sur les données de l'Assurance Maladie.

Par contre le dosage du PSA libre est pris en charge uniquement dans le cadre du diagnostic différentiel entre une hypertrophie bénigne de la prostate et un cancer localisé. La NABM ne prévoit donc aucunement une prise en charge dans le cadre d'un suivi ou d'un dépistage de cancer.

Fin 1998, l'ANAES avait publié des recommandations concernant les indications du dosage sérique du PSA et avait conclu à l'absence d'indication de ce dosage dans le cadre du dépistage du cancer de la prostate.³⁹ Selon elle, l'ensemble des critères cliniques justifiant un dépistage de masse ne sont pas réunis dans ce cadre : l'histoire naturelle du cancer prostatique est mal définie, les performances des tests de dépistage (dosage sérique du PSA et toucher rectal) sont insuffisantes et il existe des incertitudes quant à l'attitude thérapeutique à adopter.

Codage du dosage du PSA

Le codage de la biologie s'est mis en place en mars 1997. Aucune donnée n'est disponible avant cette date. Les données concernant la période de 1997 à fin 1999 sont incomplètes et non publiées, selon le Département des Produits de Santé.

Le dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA) est entré dans la Table Nationale de codage de la Biologie de l'Assurance Maladie le 30 juillet 1997, avec une date d'effet au 12 octobre 1997. L'acte est codé par le numéro 7318 et constitue une référence médicale opposable (RMO).⁴⁰

Paraissant au Journal Officiel, les RMO sont des critères scientifiques reconnus, établis par l'ANAES ou l'AFSSAPS, et définissant les soins et les prescriptions médicalement inutiles, voire dangereux.⁴¹

Cotation du dosage du PSA

La cotation du dosage du PSA a été revue à la baisse à plusieurs reprises depuis 2006. Actuellement, l'acte est coté 41B⁴⁰, ce qui correspond à un montant de 11.07 €.

L'acte était coté 70B en 1997.

Données chiffrées des prescriptions de PSA

Sur le site internet de l'Assurance Maladie, les données chiffrées concernant les actes de biologie remboursés par le Régime Général de l'Assurance Maladie, en dehors des sections locales mutualistes, sont consultables : les premières données disponibles concernent les actes remboursés en 2000. Il s'agit des actes de biologie facturés à l'acte par les biologistes libéraux, en France métropolitaine.⁴²

Tableau 5. Evolution du nombre d'actes remboursés annuellement par le Régime Général d'Assurance Maladie (source CNAMTS)

Année	Nombre de PSA total	Nombre de PSA total + sérum précédent
2000	1 117 739	336 703
2001	1 286 708	408 815
2002	1 524 782	498 637
2003	1 715 451	586 583
2004	2 598 124	72 265
2005	2 929 752	292
2006	3 136 408	4
2007	3 340 050	
2008	3 459 068	
2009	3 515 521	
2010	3 676 231	
2011	3 737 460	
2012	3 592 860	
2013	3 635 652	

Année après année, on constate la forte augmentation du nombre de dosages de PSA réalisés. Cette évolution constante, marquant pour la première fois le pas en 2012, laisse à penser qu'un dépistage individuel du cancer de la prostate s'est développé, parallèlement au suivi des patients porteurs d'un adénocarcinome prostatique, indication initiale du dosage sérique du PSA.

Les dosages de PSA itératifs, c'est-à-dire avec reprise du sérum de l'analyse effectuée à une date antérieure, représentaient environ un tiers des dosages de PSA total effectués au cours des années 2000 à 2003. Du fait de leur coût et de leur intérêt limité, la suppression de leur remboursement par l'Assurance Maladie a été adoptée par la commission de la NABM et a été effective début 2004.⁴³

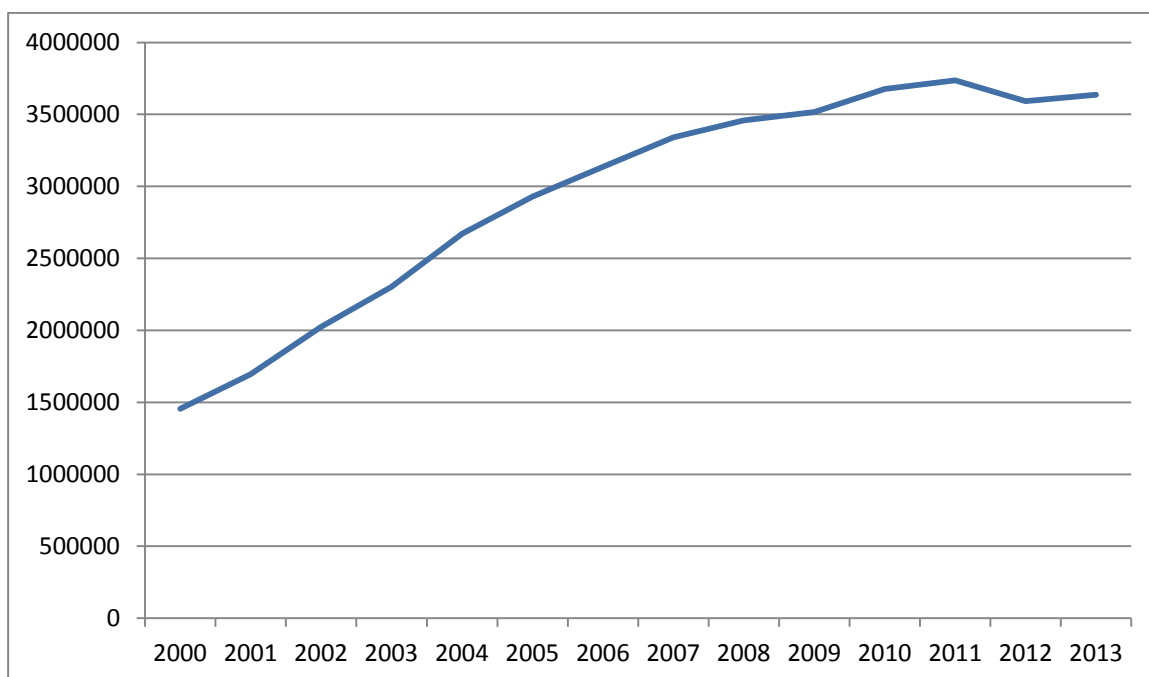


Figure 2. Courbe d'évolution de la prescription de dosages de PSA total (isolés et itératifs cumulés)

3. Littérature scientifique concernant le dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA

Les premières études évaluant l'efficacité du dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA voient le jour à la fin des années 80, plus précisément en 1987 et 1988. Leur initiation est donc contemporaine de la publication de Thomas A. Stamey qui, en 1987, a décrit le PSA comme le meilleur marqueur connu du cancer de la prostate, permettant sa détection sérieuse au stade de cancer localisé.¹⁵

Les articles liés à ces travaux n'ont été publiés que dix à vingt après, donc de la fin des années 90 à la fin des années 2000, du fait de la durée d'évolution du cancer de la prostate, rendant nécessaire des suivis de cohortes sur dix à quinze ans.

3.1. L'étude de Québec ^{44 45} (Canada)

Réalisée par le Programme de dépistage du cancer de la prostate de l'Université de Laval au Québec, la première analyse de l'essai randomisé contrôlé a été publiée en 1999 dans la revue *The Prostate*, soit 11 ans après le début de l'étude en 1988.⁴⁴

Cette étude prospective compare deux cohortes d'hommes âgés de 45 à 80 ans, enregistrés sur les listes électorales de Québec City et de sa région métropolitaine et retrouvés dans les registres provinciaux de santé. Il s'agit donc de 46 193 hommes répartis de façon aléatoire en deux groupes : un groupe de 30 956 hommes invités par courrier à être dépistés annuellement pour le cancer de la prostate et un groupe de 15 237 hommes non invités, suivis selon les pratiques médicales habituelles.

La stratégie de dépistage retenue était la suivante : à la première visite, le dosage du PSA et le toucher rectal étaient réalisés de façon indépendante. En cas d'anomalie de l'un ou de l'autre test, une échographie transrectale était exécutée. La limite supérieure de normalité du PSA retenue était de 3 ng/ml. Au-delà de ce seuil, des biopsies prostatiques étaient pratiquées. Pour les visites de suivi, seul le dosage du PSA était réalisé.

Les objectifs de l'équipe du Programme de dépistage du cancer de l'Université de Laval étaient les suivants :

- Evaluer l'efficacité des tests de dépistage disponibles ;
- Optimiser l'utilisation des tests de dépistage dans la population générale pour détecter des maladies localisées ;
- Estimer le coût du dépistage à la première visite et à celles de suivi ;
- Evaluer l'impact du dépistage sur la mortalité par cancer de la prostate ;
- Prédire les années de vie gagnées par le diagnostic précoce et le traitement.

Les résultats publiés en 1999 sont issus de l'analyse des données recueillies entre début 1989 et fin 1996.

L'analyse en intention de dépister met en évidence les résultats suivants :

- Une baisse de 6% du taux de décès par cancer de la prostate en faveur du groupe d'hommes invités initialement à être dépistés annuellement, malgré une non-compliance de 76,9% et une contamination de 6,6% du groupe dépistage par des hommes du groupe contrôle.
- Une baisse de 69% de l'incidence des décès par cancer de la prostate chez les hommes dépistés, en comparaison à la population non dépistée.

La stratégie de dépistage conseillée suite à l'analyse des résultats est la réalisation couplée d'un dosage du PSA sérique et d'un toucher rectal lors du premier dépistage (14% des cas de cancer ont été trouvés par un toucher rectal alors que le taux de PSA était normal), mais pour le suivi, seul le dosage du PSA était recommandé (3% des cas de cancer trouvés par toucher rectal alors que le taux de PSA était normal).

La publication de 1999 conclut ainsi en l'efficacité d'un dépistage du cancer de la prostate réalisé par dosage du PSA seul, de façon annuelle ou bisannuelle, à partir de 50 ans, ou de 45 ans pour les populations les plus à risque. En effet, selon les auteurs, cette approche, associée au traitement de la maladie localisée, démontre pour la première fois que le dépistage et le traitement permettent une diminution importante du nombre de décès liés au cancer de la prostate.

Une nouvelle publication paraît en 2004, dans la même revue *The Prostate*. Elle présente les résultats de l'étude relevés jusqu'en fin 1999, soit après 11 ans de suivi.⁴⁵

Sur cette nouvelle période, l'incidence de la mortalité spécifique annuelle par cancer de la prostate est respectivement de 19,8 pour 100 000 années-hommes dans le groupe d'hommes invités au dépistage et de 52,3 pour 100 000 années-hommes dans le groupe contrôle non dépisté. L'incidence de la mortalité spécifique est donc de 62% plus basse dans le groupe des hommes dépistés, ce qui correspond également à un risque relatif de 0,38 en faveur de ce groupe ($p < 0,002$ selon le test exact de Fisher). Dans le même temps, l'incidence de la mortalité a baissé de 38% dans l'ensemble de la population de Québec City et de sa région métropolitaine ($p < 0,002$). Ces résultats sont statistiquement significatifs.

Les auteurs de l'article s'intéressent à la place de cette étude parmi d'autres réalisées. Ils soulignent ainsi que leurs résultats, en termes de baisse de mortalité, sont comparables avec ceux de l'étude du Tyrol, débutée en 1993 en Autriche. Ils évoquent également les études de grande ampleur américaine et européenne, PLCO (the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) et ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), dont les débuts tardifs en 1993 également, majorent le risque de biais de contamination significative de leur groupe contrôle respectif par des pratiques de dépistage.

3.2.L'étude du Tyrol ^{46 47 48} (Autriche)

La détection précoce du cancer de la prostate a été initiée dès 1988 dans l'Etat fédéral du Tyrol, un des neuf états d'Autriche, sous l'impulsion du Département d'Urologie de l'Université d'Innsbruck.⁴⁶ A partir de 1993, le dosage du PSA a été proposé gratuitement à tous les hommes âgés de 45 à 75 ans, dans le cadre d'un programme de détection précoce organisé par l'Etat fédéral. Les premiers résultats de l'étude, utilisant les données recueillies par ce programme, ont été publiés en 2001, dans Urology, par Georg Bartsch et son équipe, de l'Université d'Innsbruck.

Il s'agit d'une étude de cohorte avec comparaison des taux de mortalité par cancer de la prostate entre les hommes du Tyrol et ceux du reste de l'Autriche. L'étude est non randomisée, mais les auteurs considèrent les deux populations comme comparables : avant 1993, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le Tyrol et le reste de l'Autriche en termes d'incidence du cancer de la prostate et de mortalité.

L'étude a donc débuté en 1993 : à cette date, les 86 067 hommes âgés de 45 à 75 ans et résidant dans l'Etat du Tyrol ont été encouragés par voies de presse (presse écrite, radio, télévision) à effectuer un dosage du PSA. Des informations ont également été données par ce même biais sur les avantages attendus et les inconvénients potentiels du test.

Le protocole du programme est le suivant : en cas de taux de PSA élevé, les hommes volontaires sont invités à réaliser gratuitement des investigations urologiques additionnelles, acceptées par 80% des volontaires. Dans le cas contraire, les hommes sont invités à renouveler le dosage du PSA 6 à 12 mois plus tard.

Au cours du temps, les critères d'indication de biopsies prostatiques varient, sans que la raison en soit explicitée dans les différentes publications rapportant les résultats de l'étude.

Tableau 6. Critères d'indications de biopsies prostatiques

	Seuil de PSA (ng/ml) ajusté à l'âge				Pourcentage de PSA libre
	40-49 ans	50-59 ans	60-69 ans	70-79 ans	
Période 1 (09/1993 à 09/1995)	2.5	3.5	4.5	6.5	< 22
Période 2 (10/1995 à 02/1996)	1.25	1.75	2.25	3.25	< 18
Période 3 (à partir de mars 1996)	Estimation de la probabilité d'avoir un cancer par réseau de neurones artificiels (PSA T et L, âge, TR, EER)				

A partir de 2005, le concept de vélocité du PSA est ajouté aux critères du système de décision.

Si les critères de biopsies sont réunis, à savoir PSA ajusté à l'âge supérieur au seuil recommandé et pourcentage de PSA libre diminué sous une limite prédéfinie, des

explorations complémentaires sont proposées : un toucher rectal et des biopsies prostatiques écho-guidées, réalisés par un urologue. Tous les cas de cancer de la prostate diagnostiqués sont traités de façon curative.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du programme de détection précoce et de traitement du cancer de la prostate, dans la population du Tyrol, à travers la comparaison des taux de mortalité au Tyrol et dans le reste du pays, où le dosage du PSA est moins réalisé, car non pris en charge financièrement.

Au moins les deux tiers des hommes concernés par le dépistage ont été testés, au minimum une fois, par dosage du PSA, durant les cinq premières années de l'étude. Les résultats principaux de l'étude sont les suivants : une baisse continue des taux de mortalité par cancer de la prostate dans toute l'Autriche depuis 1993, significativement plus importante dans l'Etat du Tyrol, une augmentation de l'incidence des cancers localisés depuis l'introduction du dosage du PSA, une diminution des cancers extra-prostatiques depuis 1993-1994.

Les auteurs concluent que les résultats de l'étude sont cohérents avec l'hypothèse selon laquelle une politique de dosage du PSA gratuit pour les bénéficiaires, couplée à une large adhésion de la population concernée, est associée à une réduction de la mortalité par cancer de la prostate. Cependant, ils estiment que la majeure partie de cette baisse de mortalité est due à l'efficacité des traitements et que la contribution de la détection des cancers précoces ne sera visible qu'au cours des années suivantes.

Les limites de ce travail, telles que rapportées par Georg Bartsch et son équipe, sont l'impossibilité, d'après les données collectées, d'attribuer au dépistage par dosage du PSA et aux traitements curatifs leurs parts respectives quant à la réduction de la mortalité spécifique par cancer de la prostate, et le fait que cet essai ne soit pas randomisé.

Un nouvel article est publié en 2008, dans le British Journal of Urology International, par Georg Bartsch et son équipe.⁴⁷

Les auteurs y communiquent les résultats de l'étude après un suivi de 13 ans et alors que 86.6 % des hommes éligibles au dépistage ont réalisé au moins un dosage du PSA, entre 1993 et 2005. Les auteurs rapportent une tendance confirmée à la diminution de la mortalité par cancer de la prostate, significativement plus marquée dans l'Etat du Tyrol que dans le reste du pays : une mortalité spécifique réduite respectivement de 54% et 29% au Tyrol et dans les autres Etats autrichiens, par rapport à celle attendue. Ils concluent que la baisse plus importante des taux de mortalité observée au Tyrol est probablement liée à la détection précoce du cancer de la prostate organisée dans cet Etat, cette détection permettant de découvrir des cancers de grade inférieur et donc accessibles aux traitements curatifs, essentiellement la prostatectomie radicale.

Par ailleurs, les auteurs évoquent la controverse entourant le dépistage du cancer de la prostate : en s'appuyant sur différentes sources, ils suggèrent que le sur-diagnostic considérable (30 à 50%) qui lui est reproché est exagéré dans la littérature et que le

potentiel gain en survie, lié au diagnostic et au traitement du cancer de la prostate, contrebalance largement leurs effets possibles sur la qualité de vie des hommes concernés.

Une mise à jour des résultats de l'étude, concernant les 5 ans couverts par la période 2004-2008, a été publiée par Georg Bartsch et son équipe en 2012, dans *International Journal of Public Health*.⁴⁸ L'analyse approfondie de l'évolution de la mortalité par cancer de la prostate dans la population du Tyrol a permis aux auteurs de confirmer les résultats précédemment publiés : proposer gratuitement le dosage du PSA à une population peut réduire la mortalité par cancer de la prostate dans celle-ci. Ainsi, ils décrivent une réduction de la mortalité spécifique de 30% au Tyrol, sur la période 2004-2008, et de 8% pour le reste de l'Autriche, pendant cette même période, par rapport à la période de référence de 1993-1998. Ces réductions de mortalité sont toutes deux statistiquement significatives.

Les principales limites de cette étude reposent sur sa construction méthodologique : une étude non randomisée, de type observationnel, empêchant tout contrôle des facteurs confusionnels. Par ailleurs, les données liées à l'étude concernant les dommages causés par le dépistage du cancer de la prostate sont très limitées.

Les auteurs rappellent en conclusion qu'aucun dépistage par dosage du PSA ne doit être envisagé sans une évaluation attentive du risque de sur-diagnostic et de sur-traitement, bien que le taux de sur-diagnostic soit modeste selon eux (8 à 17%). Ils reprennent en effet à leur compte les résultats chiffrés de l'équipe d'Alexandre E. Pelzer de l'Université d'Innsbruck.⁴⁹

3.3. L'étude de Seattle-Connecticut⁵⁰ (Etats-Unis)

Les résultats de cette étude ont été publiés en 2002 après un suivi de onze ans, de 1987 à 1997. Réalisée aux Etats-Unis, elle étudie deux cohortes d'hommes, âgés de 65 à 79 ans au moment de leur entrée dans l'étude, et bénéficiant du Medicare, un programme gouvernemental d'assurance-santé pour les personnes âgées de plus de 65 ans.

Cette étude compare les hommes de la région de Seattle-Puget Sound, soit 94 900 personnes, et du Connecticut, soit 120 621 personnes, en mesurant principalement leur taux de dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA et leur taux de traitement de la maladie par prostatectomie radicale et radiothérapie externe. Les auteurs ont décidé de comparer ces deux groupes d'hommes car plusieurs études ont démontré que la fréquence de dosage du PSA, de réalisation de biopsies prostatiques et de prostatectomies radicales était initialement plus élevée parmi les hommes bénéficiaires du Medicare de la région de Seattle-Puget Sound, que parmi ceux du Connecticut.

L'objectif est de vérifier si un dépistage et une prise en charge plus intense du cancer de la prostate sont associés à une réduction de la mortalité spécifique.

Les résultats de cette étude confirment le fait que les hommes de 65 à 79 ans de la région de Seattle-Pound Puget réalisent plus de dosages de PSA (x 5,39) et de biopsies prostatiques (x2,2) sur la période 1987-1990 que leurs homologues du Connecticut, et qu'ils bénéficient (ou subissent) plus de prostatectomies radicales et de radiothérapies externes sur 10 ans. Pourtant, aucune différence dans la mortalité par cancer de la prostate n'a été retrouvée entre les deux cohortes : le risque relatif de mortalité par cancer de la prostate jusqu'en 1997 est de 1,03 dans la région de Seattle-Pound Puget, en comparaison avec le Connecticut.

Les auteurs ont donc conclu qu'un dépistage plus intense du cancer de la prostate, associé à un traitement par prostatectomie radicale ou radiothérapie externe en cas de cancer, n'est pas associé à une mortalité spécifique plus basse sur onze ans de suivi.

Les auteurs exposent les limites de leur étude, à savoir l'âge des participants (au moins 65 ans), le risque de sous-estimation du nombre de tests de PSA réalisés, une durée de suivi de onze ans peut-être insuffisante pour voir apparaître une différence de mortalité par cancer de la prostate entre les deux cohortes, l'impossibilité de suivi des hommes ayant déménagé hors des zones couvertes par l'étude pendant cette période, ainsi que l'absence de randomisation des participants.

Une comparaison est également réalisée avec les résultats de l'étude du Tyrol, qui mettent en évidence une baisse de la mortalité par cancer de la prostate après introduction d'un dépistage de masse. Malgré une pression de dépistage comparable entre le Tyrol et la région de Seattle, les résultats sont discordants entre ces deux études, sans que les auteurs n'en connaissent clairement la raison.

3.4. L'étude de Norrköping ^{51 52} (Suède)

Les résultats de cette étude, menée par Gabriel Sandblom et son équipe, ont été publiés en 2004 dans *European Urology*.⁵¹ Cette étude s'adresse à toute la population masculine, âgée de 50 à 69 ans lors de l'initiation de l'étude en 1987, et résidant à Norrköping en Suède, soit un total de 9026 hommes, identifiés dans le registre de population national. Chaque sixième homme, sur une liste de dates de naissance de la population considérée, est sélectionné pour être dépisté pour le cancer de la prostate tous les 3 ans sur 12 ans. Nous avons donc un groupe dépistage constitué de 1494 hommes et un groupe contrôle de 7532 hommes. Chaque homme du groupe dépistage est invité personnellement par courrier à participer à chaque séance de dépistage.

La méthode de dépistage utilisée est la suivante : en 1987 et 1990, elle se base uniquement sur la réalisation d'un toucher rectal. En 1993 et 1996, le dosage du PSA est également pratiqué. En cas de toucher rectal anormal (suspicion de cancer de la prostate ou nodule) ou de PSA supérieur au seuil de 4 ng/ml, des biopsies prostatiques sont proposées. Tous les

hommes avec un cancer de la prostate effectivement dépisté ont été traités selon un programme de gestion standardisé commun à toute la région.

L'objectif de l'étude est de tester la faisabilité et l'efficacité d'un programme de dépistage du cancer de la prostate, avec un intervalle de trois ans, et d'explorer les résultats après un suivi sur une période de 15 ans.

Les résultats principaux de l'étude sont : plus de cancers de la prostate détectés dans le groupe d'hommes dépistés (5,7% contre 3,8% dans le groupe contrôle), plus de tumeurs localisées au diagnostic dans le groupe d'hommes dépistés (56,5% contre 26,7%) justifiant une prise en charge curative (25% dans le groupe d'hommes dépistés contre 14% chez les autres).

Pourtant, aucune différence significative n'a été retrouvée dans la survie globale ou spécifique au cancer de la prostate entre les deux groupes. Des études plus poussées doivent être entreprises dans ce sens.

Les auteurs ont conclu qu'il est donc possible de réaliser une étude contrôlée randomisée sur le long-terme et que ce dépistage est une méthode efficace pour détecter le cancer de la prostate alors qu'il est encore localisé.

Ces derniers évoquent les possibles biais de leur étude en soulignant que ceux-ci ont été minimisés, dans la mesure où les deux groupes d'hommes ont été suivis et traités par la même unité et selon le même programme de gestion standardisé. Par contre, ils reconnaissent que la puissance de leur étude n'est pas suffisante pour mettre en évidence les conséquences du dépistage des tumeurs précliniques sur la mortalité par cancer de la prostate.

Une nouvelle publication paraît en 2011, dans le British Medical Journal.⁵² Gabriel Sandblom et son équipe y présentent les résultats de l'étude après un suivi de 20 ans, c'est-à-dire jusqu'au 31 décembre 2008. Les auteurs confirment que, dans cet essai contrôlé randomisé, le dépistage du cancer de la prostate ne semble pas avoir un effet significatif sur la mortalité spécifique par cancer de la prostate, après un suivi de 20 ans. Par ailleurs, ils pointent du doigt le risque considérable et inévitable de sur-diagnostic et de sur-traitement des hommes du groupe dépisté. Ainsi ils précisent que les hommes asymptomatiques doivent être informés, avant la réalisation d'un dosage du PSA, des risques potentiels des traitements curatifs proposés en cas de diagnostic d'un cancer de la prostate (dysfonction érectile, incontinence urinaire, symptômes intestinaux).

3.5. L'étude de Stockholm ⁵³ (Suède)

L'étude d'Anders Kjellman et de son équipe a été publiée en avril 2009 dans The Journal of Urology, alors que les résultats des deux grandes études américaine et européenne, respectivement PLCO et ERSPC, que nous décrirons ultérieurement, venaient de paraître. Selon les auteurs, la question de savoir si les bénéfices du dépistage surpassent son coût en termes de sur-traitement demeure sans réponse, malgré plus de quinze ans de dépistage du cancer de la prostate.

L'étude a été initiée en 1988 : parmi les 26 602 hommes de 55 à 70 ans résidant dans la zone du l'hôpital Stockholm South et n'ayant pas été déjà diagnostiqués porteurs d'un cancer de la prostate, 2400 ont été sélectionnés de façon aléatoire et invités par courrier à participer à un dépistage unique du cancer de la prostate. Sur ces 2400 hommes, 1782 (74%) acceptèrent l'invitation. Les 24 202 hommes restants constituent le groupe contrôle.

La stratégie de dépistage utilisée est la suivante : les participants ont été examinés par toucher rectal, échographie endorectale et dosage du PSA. En cas d'anomalie au toucher rectal et/ou à l'échographie, des biopsies prostatiques écho-guidées sont réalisées. Si le PSA est supérieur à 7 ng/ml, une nouvelle échographie est pratiquée. Si le PSA est supérieur à 10 ng/ml, des biopsies sont proposées d'emblée, même en l'absence d'anomalie au toucher rectal et à l'échographie.

Après cette unique séance de dépistage, la totalité de la population de l'étude a été suivie jusque fin décembre 2003, soit pendant 15 ans : ont été relevés le nombre de diagnostics de cancer de la prostate et la date de diagnostic. Les données ont été analysées en intention de traiter.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la survie à long-terme des participants d'un dépistage du cancer de la prostate, réalisé en un tour, en comparaison avec celle des non-participants et celle de la population source.

Les auteurs ne rapportent pas d'effet de cette unique séance de dépistage du cancer de la prostate sur le risque de décès par cancer de la prostate ou d'autres causes, en comparant tous les hommes ayant été invités à participer avec la population source. En revanche, la participation au programme de dépistage était associée à un risque significativement diminué de décès de causes autres que le cancer de la prostate.

Ils concluent ainsi à l'absence de preuve d'un effet bénéfique de cette procédure de dépistage, mais soulignent la différence dans la survie globale entre les participants et les non-participants au dépistage : le risque de décès est significativement augmenté chez les hommes invités au dépistage, mais qui n'ont pas participé.

La principale limite rapportée par les auteurs tient dans le fait que la procédure de dépistage et les traitements proposés aux patients diagnostiqués n'étaient pas conformes aux connaissances actuelles de la science.

Après l'évocation de ces études qui ont été initiées aux premières heures de l'utilisation du dosage du PSA en tant que marqueur de dépistage de cancer de la prostate, nous allons aborder les grandes études multicentriques qui ont démarré dans la première moitié des années 90, en Europe et aux Etats-Unis.

3.6. L'étude PLCO ⁵⁴ (Etats-Unis)

L'étude PLCO (Prostate Lung Colorectal Ovarian Cancer Screening Trial) a débuté en 1993, aux Etats-Unis. Le premier rapport de l'essai a été publié en mars 2009 par Gerald Andriole et son équipe. Il concerne les résultats issus des dix premières années de suivi de cette étude randomisée multicentrique.⁵⁴

76 693 hommes, âgés de 55 à 74 ans, ont été recrutés, entre 1993 et 2001, dans 10 centres d'étude à travers les Etats-Unis. 38 343 ont été randomisés dans le groupe dépistage et 38 350 dans le groupe contrôle.

La stratégie de dépistage adoptée était la suivante : les hommes du groupe dépistage ont été invités annuellement à réaliser un dosage du PSA pendant 6 ans et à subir un toucher rectal pendant 4 ans, tandis que les hommes du groupe contrôle recevaient les soins habituels. La valeur seuil de PSA considérée était de 4 ng/ml. En cas de PSA supérieur au seuil et/ou d'une évaluation prostatique douteuse ou suspecte au toucher rectal, l'homme concerné et son praticien étaient prévenus afin qu'ils puissent décider d'une stratégie diagnostique. Des enquêtes aléatoires étaient réalisées pour évaluer les pratiques de dépistage pouvant exister au sein des hommes du groupe contrôle et ainsi estimer le taux de contamination globale de ce groupe.

L'objectif principal de l'étude PLCO, pour sa partie concernant le cancer de la prostate, était d'évaluer la mortalité spécifique de ce cancer dans les deux cohortes.

Les objectifs secondaires concernaient la collecte et la surveillance de données sur l'incidence du cancer de la prostate, le stade du cancer au moment du diagnostic et la survie des cas de cancer.

La compliance des participants du groupe dépistage pour le dosage du PSA et pour la réalisation du toucher rectal était bonne : respectivement 85 et 86%.

Les taux de dépistage dans le groupe contrôle sont relativement élevés : 40% de PSA la première année et 52% durant la 6^e année, 41% de toucher rectal la première année et 46% la 6^e année.

Après 7 ans de suivi, l'incidence du cancer de la prostate est de 116 pour 10 000 personnes-année dans le groupe dépistage et de 95 pour 10 000 personnes-année dans le groupe contrôle. Le taux de décès par cancer de la prostate est de 2 pour 10 000 personnes-année dans le groupe dépistage et de 1,7 dans le groupe contrôle.

Les données à 10 ans, complètes à 67%, sont cohérentes avec ces résultats.

Les auteurs évoquent les effets indésirables du dépistage et des actes diagnostiques et thérapeutiques qui peuvent en découler. Les complications du dépistage en lui-même (prise de sang pour dosage du PSA et toucher rectal) sont rares et légères. Celles liées aux biopsies prostatiques sont plus fréquentes (68 pour 10 000 évaluations diagnostiques), essentiellement : infections, saignements, difficultés urinaires. Les complications liées aux traitements sont généralement plus sérieuses et affectent la qualité de vie des hommes concernés. Leur étude est particulièrement pertinente par rapport aux cas de sur-diagnostic.

Les auteurs concluent que le dépistage du cancer de la prostate n'entraîne pas de réduction de mortalité à 7 ans et qu'aucun bénéfice n'apparaît après 10 ans de suivi. Selon eux, ces résultats appuient les recommandations récentes de l'U.S. Preventive Services Task Force, notamment contre le dépistage des hommes de plus de 75 ans.

En 2005⁵⁵ et 2008⁵⁶, respectivement dans le Journal of the National Cancer Institute et le BJU International, Gerald Andriole et son équipe avaient publié les résultats des premiers tours de dépistage annuel de cancer de la prostate. Du fait d'une durée de suivi trop courte, aucune conclusion concernant l'efficacité de ce dépistage sur la mortalité n'avait pu être énoncée.

En janvier 2012, sont publiés dans le Journal of the National Cancer Institute les résultats de mortalité après 13 ans de suivi.⁵⁷ 57% des participants ont pu être suivis sur cette période. Les auteurs ont conclu en l'absence de preuve de bénéfice en termes de mortalité par cancer de la prostate d'un dépistage annuel organisé, en comparaison au dépistage opportuniste qui existe aux Etats-Unis en pratique. Par contre, ce dépistage a fait la preuve de dommages, essentiellement chez les hommes les plus âgés, du fait des « Faux Positif », mais aussi du fait du sur-diagnostic qui lui est inévitablement lié.

3.7. ERSPC ⁵⁸ (Europe)

Initiée au début des années 90, l'étude European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer est un essai contrôlé randomisé multicentrique, réalisé en intention de dépister. Les premières conclusions ont été publiées par Fritz H. Schröder et son équipe en mars 2009, dans the New England Journal of Medicine.

182 000 hommes, âgés de 50 à 74 ans, ont été sélectionnés dans sept pays européens (Belgique, Pays-Bas, Suède, Finlande, Espagne, Italie, Suisse), à partir de 1991 et jusqu'en 1998, et suivis jusqu'en fin 2006. Parmi ceux-ci, un groupe d'âge principal incluait 162 243 hommes, âgés de 55 à 69 ans. Ces hommes ont été répartis de façon aléatoire entre deux groupes : un groupe dépistage de 82 816 hommes et un groupe contrôle de 99 184 hommes. Les modalités de recrutement des participants et de leur répartition aléatoire entre ces deux groupes diffèrent en fonction des pays.

La stratégie de dépistage est également différente selon les centres. Le seuil minimal de PSA indiquant la réalisation de biopsies prostatiques est de 3 ng/ml dans la plupart des pays, ou

de 4 ng/ml, comme en Finlande ou en Italie. D'autres outils de dépistage sont parfois utilisés : toucher rectal et échographie endorectale, ou rapport PSA libre sur PSA total, dans certaines situations. L'intervalle entre deux tours de dépistage est de 4 ans dans la plupart des pays, il est de 2 ans en Suède. En Belgique, 7 années ont séparé les premier et deuxième tours, du fait d'un manque de financement.

Un comité international coordonne les travaux de chaque pays.

L'objectif principal de cette étude de grande ampleur est d'évaluer l'effet du dépistage par dosage du PSA sur la mortalité par cancer de la prostate. Les objectifs secondaires, essentiellement rapportés dans des articles antérieurs, ont permis d'évaluer la sensibilité et la spécificité des tests utilisés, l'incidence du cancer de la prostate, et de décrire les effets secondaires des biopsies.⁵⁹

Dans le groupe dépistage, 82,2% des hommes ont accepté au moins une fois le dépistage. Les recommandations de biopsies prostatiques ont été suivies dans 85,8% des cas.

Sur neuf ans de suivi, l'incidence cumulative du cancer de la prostate est de 8,2% dans le groupe dépistage et de 4,8% dans le groupe contrôle, avec une incidence cumulative de cancers localisés plus élevée parmi les hommes dépistés.

Dans une analyse en intention de traiter des résultats issus des sept centres européens, le dépistage par dosage du PSA était associé à une réduction absolue significative de 0,71 décès par cancer de la prostate pour 1000 hommes, après un suivi moyen de 8,8 ans. Ces résultats correspondent à une réduction relative de 20% du taux de décès par cancer de la prostate parmi les hommes âgés de 55 à 69 ans lors de leur entrée dans l'étude, dans le bras dépistage. Ainsi pour prévenir un décès par cancer de la prostate, 1410 hommes doivent être dépistés pendant neuf ans et 48 hommes supplémentaires doivent être traités. Ces résultats sont globalement similaires dans tous les centres.

Le taux de sur-diagnostic est estimé à 50% dans le groupe dépistage.

Une mise à jour de ces résultats a été réalisée en 2012⁶⁰ puis en 2014⁶¹, après respectivement 11 et 13 ans de suivi.

Ces résultats actualisés confirment une réduction importante de la mortalité par cancer de la prostate, attribuable au dépistage par dosage du PSA selon les auteurs. Par contre la mortalité globale n'est pas affectée par ce dépistage et il existe un sur-diagnostic estimé entre 40 et 50% des cas dépistés, associé à un risque élevé de sur-traitement et d'effets secondaires indésirables.

Ainsi 1055 hommes doivent être invités à être dépistés pendant 11 ans pour prévenir un décès par cancer de la prostate et 37 cancers de la prostate supplémentaires seront détectés ; et 781 hommes doivent être invités à être dépistés pendant 13 ans pour prévenir un décès tandis que 27 cas de cancers de la prostate seront décelés en excès.

Les auteurs insistent donc sur la balance bénéfices-inconvénients incertaine de ce dépistage, malgré les résultats décrits, et donc sur l'importance de fournir et de discuter une information approfondie et équilibrée avec les patients souhaitant être dépistés, de

préférence sur la base d'aides à la décision validées. Ils précisent que leurs résultats ne peuvent pas suffire à justifier le bien-fondé d'un dépistage de masse du cancer de la prostate dont la condition sine qua non est la quantification plus précise des inconvénients qui lui sont liés, ainsi que leur réduction préalable.

Cas particulier de la France :

La France a pris la décision de participer à l'étude ERSPC en 2000. Le recrutement des participants s'est déroulé entre 2000 et 2005, dans les départements de l'Hérault et du Tarn. Les résultats des cohortes françaises n'ont pas été publiés dans les articles du New England Journal of Medicine en 2009 et 2012, du fait d'un suivi trop court (suivi médian à 4,6 ans pour la publication de 2012).^{58,60} Les résultats du suivi de l'incidence du cancer de la prostate en France, après un suivi de 9 ans, ont été inclus dans la publication du Lancet datant de 2014, contrairement aux taux de mortalité du fait d'un suivi incomplet de ces données.⁶¹ La participation française s'est arrêtée après deux tours de dépistage.³⁹

Un état des lieux du premier tour de dépistage de la contribution française à l'essai ERSPC a été publié en avril 2009 dans la revue Progrès en Urologie.⁶² Il s'agit de la revue officielle de l'Association Française d'Urologie, de la Société Félix Guyon, de l'Association des Urologues du Québec et de la Société Belge d'Urologie.

Un effectif de 84 781 hommes a été sélectionné pour participer à l'étude. Il s'agit des hommes, âgés de 55 à 69 ans, résidant dans les départements de l'Hérault et du Tarn et figurant sur la liste d'assurance maladie, après exclusion des hommes présentant un cancer de la prostate connu ou décédés depuis l'inclusion. Les deux départements concernés possèdent un registre des cancers avec enquête permanente d'incidence. Après randomisation, les 42 590 hommes du groupe dépistage ont reçu un courrier d'information par voie postale accompagné d'un formulaire de consentement, puis ultérieurement une convocation à effectuer un dosage du PSA dans leur laboratoire d'analyses médicales habituel.

En cas de taux de PSA supérieur à 3 ng/ml, il leur était recommandé de faire effectuer des biopsies prostatiques par l'urologue de leur choix.

Les critères de jugement principaux de l'étude s'attachaient au taux de mortalité pour chacun des groupes, avec au moins 10 ans de suivi après le dépistage, et à la qualité de vie des patients porteurs d'un cancer de la prostate.

Les critères complémentaires de l'étude française s'intéressaient, d'une part, à l'observation et à l'harmonisation des modalités d'utilisation du dosage du PSA et, d'autre part, des modalités et performances des tests diagnostiques et des traitements par chirurgie ou radiothérapie.

Les taux de participation rapportés ont été médiocres parmi la population invitée au dépistage. 36,9% des hommes du groupe dépistage ont réalisé le prélèvement demandé dans le Tarn et seulement 24,3% dans l'Hérault. Le taux de PSA a été égal ou supérieur à 3

ng/ml pour 15,4% des hommes dépistés. Seuls 45,9% de ceux-ci ont accepté de subir des biopsies prostatiques qui ont retrouvé, dans 43% des cas, un cancer de la prostate.

L'analyse en intention de dépister montre une probabilité supérieure de détecter un cancer de la prostate dans le groupe dépisté : le risque relatif est de 1,24 par rapport au groupe contrôle, mais les caractéristiques cliniques et la prise en charge des cancers ne diffèrent pas entre les deux bras.

Les résultats concernant la mortalité ne sont pas publiés.

En conclusion, les auteurs ont souligné le taux modeste de participation au premier tour de la contribution française à l'ERSPC et une contamination probable du groupe contrôle du fait la réalisation de PSA hors protocole. En effet, à cette époque, l'Association Française d'Urologie a déjà émis des recommandations en faveur du dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA.

Un deuxième tour de dépistage sur l'effectif initial, après exclusion des cas incidents et des hommes ayant dépassé l'âge de 69 ans, était annoncé pour 2009-2010.

3.8. L'étude de Göteborg ⁶³ (Suède)

La première publication de l'étude de Göteborg évaluant les résultats d'un dépistage de masse du cancer de la prostate sur la mortalité paraît en 2010 dans le Lancet Oncology. Il s'agit d'un essai prospectif randomisé suédois, basé sur la population, planifié et initié en 1995, et évaluant les effets du dépistage basé sur le dosage du PSA, tous les deux ans.

Fin décembre 1994, les 32 298 hommes, nés entre 1930 et 1944 et résidant dans la ville de Göteborg d'après le registre de la population, ont été randomisés par ordinateur : 10 000 hommes dans le bras intervention et le même nombre dans le bras contrôle. Dans chaque cohorte naissance (1930-34, 1935-39 et 1940-44), les deux groupes –dépistage et contrôle– possèdent le même nombre de participants.

Début janvier 1995, les invitations au dépistage ont commencé : les hommes randomisés dans le groupe intervention ont reçu une invitation écrite avec information quant à la conception de l'étude, la complexité du dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA et la nature volontaire de leur participation. Le recueil de consentement a donc eu lieu après randomisation, ceci permettant d'évaluer l'accueil réservé par la population à ce programme de dépistage et l'efficacité de ce dernier en termes de réduction de la mortalité au niveau de cette population.

En 1996, une association de l'essai de Göteborg avec l'étude ERSPC a été réalisée : un sous-ensemble des participants, correspondant aux hommes nés entre 1930 et 1939, a été inclus et leurs résultats ont été publiés dans le rapport de 2009 de l'ERSPC.

Le protocole utilisé dans cette étude consiste en un dosage de PSA tous les deux ans pour les hommes du groupe dépistage jusqu'à dépassement de la limite d'âge supérieur. Le seuil

de PSA retenu pour engager des explorations urologiques complémentaires a varié au cours du temps :

Tableau 7. Variations du seuil de PSA retenu au cours de l'étude

	Seuil de PSA (ng/ml)
1995-1998	3,4
1999-2005	2,9
A partir de 2005	2,5

Suite à un résultat de dosage en dessous du seuil, une nouvelle invitation à participer au dépistage est envoyée deux ans après. En cas de résultat supérieur ou égal à ce seuil, le participant reçoit une invitation à subir des explorations urologiques plus poussées, à savoir un toucher rectal, une échographie prostatique endorectale et des biopsies prostatiques.

Si un cancer de la prostate est diagnostiqué au cours de l'analyse anatomopathologique des biopsies prostatiques, la suite de la prise en charge n'est pas standardisée. Si les biopsies prostatiques ne révèlent pas de cancer, le participant reçoit une nouvelle invitation au dépistage par dosage du PSA deux ans après et à chaque dosage de PSA supérieur à la valeur seuil des biopsies prostatiques seront proposées.

Le critère d'évaluation principal de cette étude était l'analyse de la mortalité spécifique par cancer de la prostate, réalisée en intention de traiter.

Par ailleurs, nous avons vu que la méthodologie employée permettait d'évaluer l'adhésion de la population à un tel programme de dépistage.

Après randomisation, 48 hommes ont été exclus de chacun des deux groupes (décès, diagnostic antérieur de cancer de la prostate, déménagement). Dans le groupe intervention, 76% des hommes ont participé à -au moins- un tour de dépistage. Parmi ceux-ci, 33% ont eu, au moins une fois, un taux de PSA supérieur au seuil retenu qui a eu pour conséquence dans 93% des cas la réalisation de biopsies prostatiques.

Le diagnostic de cancer de la prostate a été posé chez 11,4% des hommes du groupe dépistage (dont 78,7% sur une invitation de l'essai) et 7,2% des hommes du groupe témoin. La plupart des cancers prostatiques diagnostiqués dans le groupe dépistage étaient des formes précoces de la maladie.

Concernant la mortalité spécifique, 78 décès ont été attribués au cancer de la prostate parmi les hommes du groupe dépistage et 44 dans le groupe contrôle. Le risque relatif de mourir du cancer de la prostate est de 0,56 dans le groupe dépistage comparativement avec le groupe contrôle. La réduction absolue du risque cumulé de décès par cancer de la prostate à 14 ans est de 0,40%, soit 0,90% dans le groupe témoin et 0,50% dans le groupe intervention. 293 hommes doivent être invités au dépistage et 12 diagnostiqués pour le cancer de la prostate pour prévenir une mort par cancer de la prostate.

Malgré une mortalité par cancer de la prostate réduite presque de moitié en 14 ans et donc un bénéfice du dépistage qui soutient la comparaison avec les programmes de dépistage des autres cancers (sein, colo-rectal), les auteurs soulignent le risque considérable de sur-diagnostic et s'interrogent sur le bien-fondé de proposer le dépistage à des hommes de plus de 70 ans.

3.9. Conclusions des principales revues systématiques et méta-analyses réalisées à la suite des études

Plusieurs revues systématiques et méta-analyses ont été réalisées ces dernières années afin d'évaluer les conséquences sur la population du dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA, notamment en termes d'incidence de la maladie et de mortalité spécifique ou globale. D'autres données ont parfois été étudiées, comme le stade tumoral au moment du diagnostic, les effets indésirables du dépistage et des actes qui en découlent, ou son impact sur la qualité de vie.

La **collaboration Cochrane** a publié en 2006 une première revue systématique concernant le dépistage du cancer de la prostate.⁶⁴ Deux essais contrôlés randomisés avaient été sélectionnés, ceux de Norrköping et de Québec. Du fait du faible nombre d'essais inclus et du risque élevé de biais présenté par ceux-ci, les auteurs ont conclu à l'insuffisance des preuves existantes pour recommander ou déconseiller le recours systématique, sélectif ou opportuniste à ce dépistage.

Une mise à jour a été publiée en 2010, incluant les résultats de trois essais supplémentaires, à savoir les études ERSPC, PLCO et de Stockholm.⁶⁵ La conclusion de la méta-analyse de ces cinq études est que le dépistage ne diminue pas significativement la mortalité spécifique du cancer de la prostate.

Les mises à jour des résultats des études incluses dans la revue de 2010 ont justifié la réalisation d'une nouvelle publication en janvier 2013.⁶⁶ Les recherches ont été menées dans différentes bases de données électroniques : PROSTATE register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CANCELIT et NHS Economic Evaluation Database. Elles ont été complétées par une recherche manuelle afin d'identifier les essais publiés ou non. Cette nouvelle méta-analyse porte sur cinq essais contrôlés randomisés incluant 341 342 participants âgés de 45 à 80 ans et suivis entre 7 et 20 ans. Selon l'analyse des auteurs, il n'existe pas de différence statistiquement significative de mortalité par cancer de la prostate entre les hommes randomisés pour le dépistage et les hommes du groupe contrôle (RR = 1.00, 0.86 à 1.17, intervalle de confiance à 95%). Les études ERSPC et PLCO ont été considérées comme à faible risque de biais, tandis que les trois autres études étaient évaluées à haut risque de biais. Les inconvénients, associés au dépistage basé sur le dosage du PSA sérique et aux éventuelles investigations consécutives, sont fréquents et modérés en sévérité. Les auteurs évoquent dans leurs conclusions le sur-diagnostic et le sur-traitement, phénomènes fréquents et associés aux inconvénients liés aux traitements. De ce fait, ils

jugent nécessaire l'information des hommes à ce sujet en amont de la décision de dépister le cancer de la prostate.

En 2010, **l'équipe de Mia Djulbegovic**, du département d'urologie de l'université de Floride aux Etats-Unis, publie dans le British Medical Journal une revue systématique ainsi qu'une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés concernant les avantages et les inconvénients du dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA sérique en termes de mortalité globale ou spécifique.⁶⁷ Les sources de données, consultées de janvier 2005 à juillet 2010, sont les bases de données électroniques suivantes : MEDLINE (Pubmed), EMBASE, Cochrane Registry of Controlled Trials (CENTRAL), ainsi que des résumés présentés lors de congrès d'associations d'urologie ou d'oncologie. Six essais contrôlés randomisés ont été retenus, incluant 387 286 hommes : les études ERSPC, ERSPC France, PLCO, ainsi que les études de Göteborg, de Norrköping et de Québec. Les auteurs soulignent que les preuves existantes issues des essais randomisés contrôlés analysés ne permettent pas de se positionner en faveur d'une utilisation en routine du dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA. Bien que ce dépistage aide probablement à établir un diagnostic plus précoce de cancer de la prostate, l'augmentation des diagnostics de stade précoce ne semble pas se traduire en un bénéfice sur la survie globale et spécifique des hommes porteurs de cancer de la prostate. Au contraire, les investigations complémentaires réalisées suite à ces détections précoces s'accompagnent d'un risque de sur-traitement, d'effets indésirables et de diminution de la qualité de vie. Les auteurs mettent ainsi en garde sur la nécessité d'informer les hommes concernés des incertitudes existantes quant au dépistage, et sur l'importance des préférences et des valeurs individuelles des patients lors de la prise de décision de réaliser ou non ce dépistage.

En 2012, **l'équipe de Nicolaas Lumen**, issue de différents départements d'urologie, de radiothérapie et de radiologie belges, réalise une nouvelle revue des études disponibles publiée dans l'International Journal of Urology, le journal officiel de différentes sociétés et associations d'urologie à travers le monde.⁶⁸ L'objectif est d'évaluer les effets du dépistage de masse sur l'incidence du cancer de la prostate, le stade et le grade tumoral au diagnostic, la mortalité globale et spécifique. MEDLINE et Web of Science ont été utilisés comme bases de données numériques. Huit essais contrôlés randomisés comparatifs ont été retenus pour effectuer cette revue : les études de Norrköping, Québec, ERSPC et ERSPC-France, PLCO, Göteborg, Rotterdam-Irlande et Stockholm, représentant un total de 571 594 participants. Le dépistage est associé à une augmentation significative des cas de cancers de la prostate détectés ($RR = 1.55$, $p = 0.002$) avec un glissement vers des tumeurs plus localisées ($RR = 1.81$, $p = 0.01$) et de plus bas grade ($RR = 2.32$, $p = 0.001$). L'analyse globale des résultats tend à montrer qu'il n'y a pas d'effet significatif en faveur du dépistage du cancer de la prostate sur la mortalité spécifique ($RR = 0.88$, $p = 0.18$) ou globale ($RR = 0.90$, $p = 0.27$). Les auteurs ont réalisé une analyse ajustée des résultats de mortalité spécifique et globale pour laquelle ils ont exclu les études présentant un suivi trop court de moins de huit ans, une contamination du groupe contrôle par la réalisation de dosage de PSA supérieure à 33% de l'effectif de ce groupe et une participation au dépistage dans le groupe dépisté de moins de

75%. L'analyse ajustée se base donc uniquement sur les données des études de Norrköping, ERSPC, Göteborg et Rotterdam-Irlande en ce qui concerne la mortalité spécifique par cancer de la prostate, et sur les données des études de Göteborg et Rotterdam-Irlande pour ce qui est de la mortalité globale. Cette fois-ci, les auteurs observent une réduction significative de la mortalité spécifique de 24% ($p = 0.04$).

En 2013, une **équipe coréenne** publie, dans le journal officiel de la Société coréenne de médecine de laboratoire, une revue systématique.⁶⁹ L'objectif est de déterminer l'effet du dosage de PSA sérique seul (c'est-à-dire non associé au toucher rectal ou à d'autres examens) sur le dépistage du cancer de la prostate, en évaluant la mortalité spécifique par cancer de la prostate et le taux de détection de cancer de la prostate à travers les revues systématiques et méta-analyses antérieures mises à jour. Les recherches ont été effectuées via Ovid MEDLINE, EMBASE, la librairie Cochrane et les bases de données coréennes majeures. Six études sont incluses dans cette revue systématique : ERSPC et ERSPC-France, Norrköping, PLCO, Québec et Göteborg. Dans leurs résultats, les auteurs ne décrivent pas d'augmentation du taux de détection des cancers de la prostate de stade précoce suite au dépistage. Ils n'observent pas de diminution de la mortalité spécifique par cancer de la prostate ($RR = 0.93$, intervalle de confiance à 95%, $p = 0.31$), ni de différence significative de mortalité globale entre les hommes dépistés et les autres ($RR = 0.99$, intervalle de confiance à 95%, $p = 0.50$). Ils concluent donc à l'inefficacité du dépistage par dosage du PSA, tout en évoquant les risques liés au sur-diagnostic.

3.10. Tableau de synthèse des différentes études

Tableau 8. Tableau de synthèse des différents essais de dépistage du cancer de la prostate

	Type d'essai Protocole	Initiateur(s)	Période de suivi	Population cible	Résultats principaux	Données manquantes Limites
Québec	ECR PSA tous les ans + TR à la 1 ^{re} visite Seuil du PSA=3 ng/ml	Université de Laval Québec Prostate Cancer Screening Programme	11 ans 1988- 1999	46 193 hommes Ratio 2 : 1 en faveur du dépistage 45 à 80 ans	Diminution de 62 % du nombre de décès avec dépistage et traitement	*Mortalité globale non étudiée *Contamination du groupe contrôle non évaluable *Faible participation : 24%
Tyrol	Etude de cohortes non randomisée PSA Seuil variable dans le temps et en fonction de l'âge	Etat Fédéral du Tyrol Université d'Innsbruck Tyrol Prostate Cancer Screening Group	15 ans 1993- 2008	86 067 hommes 45 à 75 ans	Mortalité spécifique diminuée de 30% Incidence des cancers localisés majorée	*Absence de randomisation *Etude observationnelle *Baisse de mortalité liée à l'efficacité des traitements ? *Mortalité globale non évaluée
Seattle- Connecticut	Etude longitudinale de cohortes	Agency for Health Care Research and Quality Université du Connecticut	11 ans 1987- 1997	215 521 hommes bénéficiant du Medicare 65 à 79 ans	Pas de diminution de la mortalité spécifique malgré dépistage et traitement plus intenses	*Absence de randomisation *Âge élevé de la population cible *Perdus de vus *Durée insuffisante
Norrköping	ECR TR : 1987-90 TR + PSA : 93-96 Seuil du PSA = 4 ng/ml	Institut Karolinska Stockholm, Université de Linköping, Center for Health Technology Assesment de Linpköping, Université des Sciences de la Vie d'Aas Norvège	20 ans 1987- 2008	9 026 hommes 50 à 69 ans	Pas de différence de survie globale ou spécifique Risque inévitable de sur- diagnostic et sur-traitement	*Puissance insuffisante

Stockholm	ECR TR + ETR + PSA Dépistage unique Seuil supérieur du PSA = 7 ng/ml	Institut Karolinska de Stockholm Université de Turin	15 ans 1988-2003	26 602 hommes 55 à 70 ans	Pas d'effet sur le risque de décès par cancer de la prostate ou autres Risque significativement diminué de décès de causes autres que le cancer de la prostate	*Procédures de dépistage et de traitement non conformes aux connaissances
PLCO	ECR multicentrique PSA annuel * 6 ans TR annuel * 4 ans Seuil supérieur du PSA = 4 ng/ml	PLCO Project Team	13 ans 1993-2006	76 693 hommes 55 à 74 ans	Pas de preuve de bénéfice sur mortalité spécifique Preuve de dommages	*Dépistage opportuniste important aux EU (contamination du bras contrôle) *45% de taux de PSA normal avant entrée dans l'étude
ERSPC	ECR multicentrique Protocoles variés selon pays : PSA tous les 4 ans Seuil : 3 ou 4 ng/ml	ERSPC investigators	13 ans 1991	182 000 hommes 50 à 74 ans	Diminution importante de la mortalité spécifique (21%) Mortalité globale inchangée Sur-diagnostic 40-50%	*Hétérogénéité des protocoles et performances entre centres *Contamination du groupe contrôle (23-40%) *Durée de suivi
Göteborg	Essai prospectif randomisé PSA tous les 2 ans Seuil variable dans le temps	Université de Göteborg, hôpital universitaire de Malmö, mémorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York	14 ans 1995	20 000 hommes 50 à 64 ans	Diminution de la mortalité spécifique d'environ 50% Risque considérable de sur-diagnostic	*Population restreinte

4. Communication et recommandations des différents organismes professionnels et autorités sanitaires

4.1. Les autorités sanitaires

La Haute Autorité de Santé (HAS)

A plusieurs reprises, depuis la fin des années 90, l'ANAES, puis la HAS, ont émis des recommandations concernant le dépistage du cancer de la prostate.

Les premières, comme nous l'avons vu précédemment, datent de mai 1998 et s'intéressent, suite à une demande de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, à l'opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA.³⁰

Les conclusions de ce travail précisent que « les connaissances actuelles ne permettent pas de recommander un dépistage de masse du cancer de la prostate », car son bénéfice n'est pas établi.

Ces recommandations s'appuient sur de nombreux arguments :

- une variabilité des résultats des dosages sériques du PSA selon la méthode utilisée,
- l'absence de détermination d'une stratégie de dépistage de référence,
- l'impossibilité de détecter parmi les tumeurs prostatiques détectées celles à risque vital pour le patient,
- les discussions en cours quant à l'efficacité des traitements du cancer localisé associée à une morbidité des traitements importante.

Par ailleurs, les auteurs insistent sur la nécessité d'améliorer l'information des patients sur le dépistage, en présentant de façon objective ses implications, notamment le manque de données sur le bénéfice apporté par ce dépistage et les effets indésirables constatés des traitements curatifs.

Enfin, une réflexion complémentaire doit être menée sur l'intérêt d'un dépistage individuel du cancer de la prostate par dosage du PSA.

En décembre 1998, l'ANAES émet des recommandations sur les indications du dosage sérique du PSA.³⁹ Elle y réaffirme que le dépistage du cancer de la prostate, qu'il soit de masse -c'est-à-dire dirigé vers l'ensemble de la population- ou opportuniste, n'est pas recommandé. Le dosage du PSA est indiqué pour tout patient ayant un cancer de la prostate, avant instauration du traitement de première intention et au cours du suivi biologique de ce dernier, à un rythme le plus souvent semestriel. D'autre part, dans le cadre du diagnostic précoce du cancer de la prostate localisé, il n'est pas recommandé de faire un dosage sérique du PSA chez un patient sans facteur de risque de cancer de la prostate si son âge est inférieur à 50 ans, ou si son espérance de vie est estimée inférieure à 10 ans.

Bien sûr si un patient désire savoir s'il est atteint d'un cancer de la prostate, il doit recevoir une information claire sur les limites du dosage sérique du PSA et les incertitudes concernant le bénéfice de la prise en charge du cancer de la prostate au stade localisé. Dans

ce cas, si un dosage de PSA est réalisé, il doit être orienté par les données de l'examen clinique et associé au toucher rectal.

En septembre 2004, à la demande de la Direction Générale de la Santé (DGS), l'ANAES publie, avec la participation de l'AFU, des recommandations pour la pratique clinique concernant les éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate.²²

D'après le groupe de travail, l'intérêt d'un dépistage individuel du cancer de la prostate n'est pas démontré, mais il existe des arguments laissant à penser que, dans certains cas, il pourrait générer un bénéfice individuel pour le patient. Ces arguments sont l'existence de facteurs de risque potentiels (antécédents familiaux, origines afro-américaines, âge) et d'un test de diagnostic précoce, le fait qu'un dépistage négatif peut rassurer les hommes les plus à risque et qu'un traitement curatif pourrait augmenter la survie spécifique et améliorer le pronostic individuel. Malgré cela, la démarche est incertaine et ses limites nombreuses : anxiété générée par le dépistage, valeur prédictive positive modeste du test à l'origine d'exams inutiles, traitement de tumeurs qui n'auraient pas nécessairement évolué, possible inefficacité et effets secondaires des traitements.

Les auteurs concluent ces recommandations en insistant sur la nécessité de la décision partagée entre le soignant et le patient, impliquant la délivrance d'une information claire, objective et hiérarchisée, sous forme orale. Il peut être utile d'y ajouter une information écrite. Dans cette optique et afin d'aider les praticiens confrontés à la situation, le groupe de travail fournit un document constitué de 30 questions-réponses.(Annexe)

La HAS a émis un avis, en juin 2010, suite à la publication des résultats des études multicentriques européenne et américaine (ERSPC et PLCO). Elle y indique qu'aucun élément nouveau ne justifie de remettre en cause sa position, de ne pas recommander la mise en place d'un dépistage organisé en population générale du cancer de la prostate par dosage sérique du PSA.⁷⁰

En février 2012, la HAS publie un rapport d'orientation, demandée par la DGS, concernant la pertinence d'un dépistage par dosage du PSA de populations d'hommes à haut risque.⁷¹

Malgré une analyse approfondie de la littérature, les auteurs font part de difficultés pour définir des populations à plus haut risque de développer un cancer de la prostate. En outre, les limites suivantes du dépistage en population générale sont retrouvées dans cette situation : l'incapacité de distinguer précocement des autres formes de cancer, celles d'évolution défavorable, ainsi que l'insuffisance des données pour évaluer la balance bénéfices/risques. La HAS rend donc un avis défavorable au dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA au sein de populations d'hommes considérées comme plus à risque de cancer de la prostate.

Elle souligne à nouveau l'importance de l'information à apporter aux hommes envisageant la réalisation de ce dépistage. D'un point de vue plus technique, la poursuite de la recherche de tests de dépistage plus performants et de marqueurs d'agressivité des tumeurs est nécessaire.

Dans ce rapport, une attention particulière est apportée à la situation épidémiologique des Antilles qui présentent une incidence du cancer de la prostate et une mortalité spécifique plus fortes que dans les autres régions françaises, peut-être liées à une exposition à un agent cancérigène, le chlordécone. La HAS encourage la poursuite des études en cours à ce sujet.

En mai 2013, la HAS publie une actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé, concernant la détection précoce du cancer de la prostate.⁷²

La conduite à tenir devant un homme asymptomatique demandeur du dépistage du cancer de la prostate y est explicitée et la HAS insiste sur la nécessaire information à apporter pour justifier l'absence de dépistage, que le « candidat » ait ou non des facteurs de risque de cancer de la prostate.

L'Académie Nationale de Médecine

En mai 2003, l'Académie Nationale de Médecine a émis un rapport traitant de la pertinence de dépister le cancer de la prostate par dosage sérique du PSA dans l'ensemble de la population masculine de plus de 50 ans.⁷³

Mettant au premier plan de leurs préoccupations l'amélioration de la prévention des maladies, notamment cancéreuses, les auteurs recommandent, en accord avec l'AFU, qu'un dépistage du cancer de la prostate soit proposé annuellement à tout homme de plus de 50 ans, par son médecin traitant, et ce jusqu'à 75 ans. Pour les hommes ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate, l'âge d'initiation du dépistage serait abaissé à 45 ans. Les modalités de dépistage seraient la réalisation d'un toucher rectal et d'un dosage sérique du PSA, après information détaillée quant aux avantages et limites du dosage du PSA, à la nécessité de pratiquer des biopsies prostatiques pour établir un diagnostic, ainsi qu'aux différentes modalités thérapeutiques et à leurs complications éventuelles.

Par ailleurs, l'Académie propose d'étudier la possibilité de mettre en place un dépistage organisé expérimental, à l'échelle départementale ou régionale, afin d'évaluer l'intérêt du dépistage organisé par rapport au dépistage individuel.

Les auteurs justifient la recommandation de dépistage par les arguments suivants : en raison de son incidence et du risque important de décès des hommes jeunes atteints, le cancer de la prostate est un réel problème de santé publique, pour lequel existe un marqueur biologique d'atteinte prostatique, le PSA. Ce dosage est bien accepté au plan individuel par la population masculine, et de coût acceptable pour la collectivité. Par ailleurs, il existe des traitements (chirurgie, radiothérapie externe) susceptibles de ralentir, voire de stopper l'évolution de la pathologie.

En mai 2008, l'Académie publie un communiqué faisant le point sur le dépistage du cancer de la prostate et signé par Pascale Grosclaude, médecin de santé publique spécialiste en épidémiologie des cancers.⁷⁴ L'auteur pointe du doigt les limites de ce dépistage, notamment la difficulté à distinguer les formes agressives de cancer de la prostate,

susceptibles de tirer un bénéfice du dépistage, des formes d'évolution lente, sur lesquelles le dépistage semble délétère du fait du sur-traitement et de ses effets secondaires, essentiellement sexuels et urinaires. Le dépistage n'a pas prouvé son bénéfice pour la population cible en terme de baisse de la mortalité ou de la morbidité.

Des pistes sont apportées pour améliorer la situation : le développement de nomogrammes pour déterminer si des biopsies doivent être réalisées après un résultat de PSA considéré comme positif et donc réduire le nombre de biopsies inutiles, l'évaluation de la surveillance active par rapport aux traitements immédiats via des protocoles prospectifs randomisés afin de limiter le sur-traitement et ses dommages.

Le Plan Cancer (ou plutôt les Plans Cancer)

Le programme national de lutte contre le cancer 2000-2005

Présenté en février 2000 par Mme Dominique Gillot, secrétaire d'état à la santé et à l'action sociale, le programme Cancer 2000-2005 constitue une réponse gouvernementale à un problème majeur de santé publique : le cancer, représentant la première cause de mortalité prématurée et la deuxième cause médicale de décès en France.⁷⁵

L'objectif est de donner une nouvelle impulsion à la lutte contre la maladie en agissant à cinq niveaux :

1. Renforcer la prévention (tabac, alcool, rayons ultraviolets, nutrition) ;
2. Généraliser le dépistage de certains cancers (sein, utérus) ;
3. Favoriser en permanence la qualité de la prise en charge (réduire les inégalités) ;
4. Améliorer les conditions de vie et garantir les droits de la personne malade (information améliorée, accès au soutien psychologique, soins palliatifs et lutte contre la douleur, reconnaissance des maladies professionnelles) ;
5. Coordonner les efforts de recherche.⁷⁵

En 2002, lors de l'allocution présidentielle du 14 juillet, Jacques Chirac a déclaré la lutte contre le cancer, priorité nationale.⁷⁶ Il s'en est suivi la création du premier plan cancer l'année suivante.

Le premier Plan Cancer 2003-2007

Constitué de 70 mesures réparties en 7 axes stratégiques, ce premier Plan Cancer a pour objectif de diminuer de 20% la mortalité par cancer en cinq ans. Ses axes stratégiques sont les mêmes que ceux mis en place lors du programme Cancer 2000-2005, auxquels s'ajoutent la mise en place d'une formation, initiale et continue, plus adaptée des professionnels travaillant au contact des malades du cancer, et la création de l'Institut National du Cancer (INCa).⁷⁷ Placé sous la tutelle des ministères de la santé et de la recherche et coordonnant l'ensemble des acteurs de la lutte contre le cancer en France, l'INCa est créé en mai 2005. Ses missions sont transversales et touchent les domaines de la santé publique, des soins et de la recherche.⁷⁷

Concernant le volet « dépistage » du Plan, aucune mesure n'évoque celui du cancer de la prostate.⁷⁸ Il est vrai que l'objectif du Plan Cancer est de développer le dépistage des cancers pour lesquels l'efficacité de cette démarche est démontrée : des actions sont prévues pour améliorer le dépistage des cancers du sein, du col de l'utérus, du côlon et la détection précoce des mélanomes.

L'évaluation en 2008 du Plan par la Cour des Comptes a montré que 1/3 des mesures avaient été pleinement réalisées, 1/3 de façon modérée ou inégale et 1/3 n'avaient été que peu ou pas du tout mises en œuvre.⁷⁷

Le second Plan Cancer 2009-2013

Ce nouveau Plan Cancer comporte 30 mesures correspondant à 5 axes, à savoir la recherche, l'observation pour mieux connaître la réalité des cancers en France, la prévention et le dépistage, le parcours de soins, ainsi que la qualité de vie avant et après la maladie.⁷⁹

L'axe « prévention et dépistage » comprend 8 mesures et 37 actions. Le rôle primordial du médecin généraliste est réaffirmé, que ce soit dans la prévention des cancers ou à propos de leurs dépistages, individuel ou organisé, du fait de leur connaissance des individus et de leur environnement.

Le cas du dépistage du cancer de la prostate est abordé dans ce nouveau Plan Cancer, à travers sa mesure 17 : « assurer une veille scientifique et améliorer les connaissances en matière de détection précoce des cancers ». Le dépistage du cancer de la prostate pose problème au sujet de son efficacité en termes d'amélioration de la survie et de risque de sur-diagnostic et de sur-traitement. L'action 17.1 concerne spécifiquement ce dépistage : « Définir une stratégie de détection précoce du cancer de la prostate ».

Dans cette optique, trois actions, pilotées par l'INCa, sont proposées :

- l'élaboration de nouvelles stratégies nationales de prévention et de dépistage des cancers de la prostate, tenant compte des données de la science, du rapport bénéfice/risque et des aspects éthiques et organisationnels ;
- la conception d'une information claire, diffusée par les prescripteurs et destinée aux patients, concernant les bénéfices attendus et les risques de ce dépistage, en fonction des modalités de prise en charge thérapeutiques ;
- l'élaboration de recommandations au sujet du dépistage du cancer de la prostate, adaptées aux différents niveaux de risque (antécédent familial au premier degré, origine antillaise ou africaine).

En juin 2013, soit quelques mois avant l'échéance de ce second Plan Cancer, la plupart des actions prévues ont été mises en œuvre : 60% des actions ont été réalisées, ou sont en passe de l'être pour la fin 2013.⁸⁰

Concernant le dépistage du cancer de la prostate, le rapport final du Plan Cancer rappelle, d'une part, l'importance de l'information à délivrer aux personnes envisageant un dépistage

pour leur permettre un choix libre et éclairé, et, d'autre part, les récentes recommandations de la HAS en défaveur de ce dépistage systématique au sein des populations les plus à risque. Un nouveau document concernant l'information à apporter aux hommes souhaitant réaliser ce dépistage est annoncé.⁸⁰

Le troisième Plan Cancer 2014-2019

Le Pr Jean-Paul Vernant, hématologue, chargé du rapport de recommandations pour le troisième Plan Cancer, fait le constat de la persistance de pratiques de dépistage du cancer de la prostate contraires aux recommandations françaises et internationales.⁸¹ En effet, 3.8 millions de dosages de PSA ont été réalisés en 2010. Ce dosage largement répandu entraîne un sur-diagnostic important et un sur-traitement de petites tumeurs, dont on ignore le risque évolutif, sur-traitement ayant un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients.

Ainsi, l'objectif de ce troisième Plan Cancer concernant le dépistage du cancer de la prostate est de faire appliquer les recommandations de la HAS quant à la pratique du dosage du PSA. Dans cette optique, les recommandations suivantes sont apportées par le Pr Vernant :

- la suppression du remboursement du dosage du PSA chez les hommes sans signe d'appel et sans risque élevé ;
- la mise en place d'une information indépendante au sujet de la balance bénéfices/risques défavorable de la réalisation systématique et répétée de ce dosage ;
- l'élaboration d'une procédure d'information particulière pour les hommes à plus haut risque de cancer de la prostate, tenant compte des dernières recommandations de la HAS ;
- la réduction de 20% en 5 ans du nombre de prostatectomies annuelles (22 000 prostatectomies totales en 2010 contre 6 000 en 1998).⁸¹

Le troisième Plan Cancer est structuré autour de quatre grandes ambitions : guérir plus de malades, préserver la continuité et la qualité de vie pendant et après la maladie, investir dans la prévention et la recherche, et optimiser le pilotage du Plan et les organisations. De ces grands axes découlent 17 objectifs.⁸² Certains objectifs concernent plus particulièrement le dépistage du cancer de la prostate.

Ainsi, pour permettre à chacun de mieux comprendre les enjeux du dépistage, que ce soit les populations concernées ou les professionnels de santé prescripteurs, il convient d'améliorer l'information accessible (action 1.9).

D'autre part, la pertinence des pratiques de dépistage individuel doit être contrôlée afin de limiter les pratiques inadaptées, voire délétères dont l'efficacité n'est pas prouvée (action 1.10). Dans ce cadre, la possibilité d'une prise en charge différenciée ou d'une non-prise en charge par les régimes d'assurance maladie des examens et tests de dépistage, ou de

détection précoce, réalisés en dehors des recommandations, ou dont l'efficacité n'est pas avérée, est à étudier.

Enfin, devant les nombreuses limites du dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA, il est nécessaire de soutenir la recherche pour définir de nouvelles modalités de dépistage plus performantes.

L'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS)

Le sujet d'étude de l'OPEPS au cours de l'année 2008 porte sur le cancer de la prostate, son dépistage et ses traitements.⁸³ Le sujet a été retenu du fait de la fréquence du cancer de la prostate dans la population et du coût de sa prise en charge pour la collectivité. Le rapport est signé par M. Bernard Debré, député et urologue. Une étude a été réalisée, au compte de l'OPEPS, par un groupe d'experts, coordonné par l'AFU. Elle a pour objectif d'apporter des éléments scientifiques indispensables à une réflexion sur la politique à mettre en place par les pouvoirs publics, au sujet du dépistage du cancer de la prostate, en particulier concernant les pratiques de dépistage, le parcours de soins et le coût des traitements. Ses résultats ont servi de support à la rédaction de propositions et de recommandations destinées à améliorer le dépistage du cancer de la prostate.

Le rapporteur souligne le fait qu'en quelques années, le dépistage individuel de la prostate, réalisé en dehors de tout cadre organisationnel, est devenu un dépistage de masse compte tenu de l'importance de sa diffusion dans la population, mais que les modalités pratiques de sa réalisation sont hétérogènes (par exemple : toucher rectal fréquemment non associé, fourchette d'âge des recommandations de l'AFU dépassée, conduite à tenir en cas de test positif). Selon l'étude réalisée, l'information donnée aux patients avant dépistage du cancer de la prostate est insuffisante, alors que dans ce domaine l'information du patient et l'implication de celui-ci dans les décisions sont particulièrement importantes, essentielles.

Malgré un test par dosage du PSA qui ne présente pas les performances attendues d'un test de référence, Bernard Debré prend appui sur les premiers résultats de l'ERSPC, mettant en évidence une diminution de la mortalité spécifique du cancer de la prostate de 20% dans le bras « dépistage », et considère donc que le dépistage du cancer de la prostate apporte un réel bénéfice en terme de survie. L'absence d'effet constaté du dépistage sur la mortalité globale serait expliquée par l'incidence des autres causes de mortalité aux âges avancés où sont détectés ces cancers.

Afin de tendre vers une politique de dépistage plus efficace et d'améliorer le traitement des cancers de la prostate, l'OPEPS a formulé une série de treize recommandations, articulées autour de 4 grands axes :

- favoriser un dépistage de meilleure qualité :
 - mise en place d'outils d'évaluation de l'agressivité des cancers dès le stade dépistage ;
 - recherche de marqueurs moléculaires (ex. : PCA3) ;
- améliorer l'organisation du dépistage :
 - procédure standardisée ;
 - individualisation du test du PSA au sein de la grille de remboursement de l'assurance maladie ;
 - référentiels de prise en charge ;
 - amélioration de la standardisation des examens de dépistage et de diagnostic existants ;
 - suivi des conditions de dépistage à travers un échantillon représentatif permanent de patients et de médecins généralistes ;
 - cibler la politique de dépistage sur la seule population concernée ;
- approfondir l'analyse du rapport bénéfices/risques des traitements, ainsi que la connaissance des données médico-économiques relatives au dépistage et au traitement du cancer de la prostate :
 - rapport bénéfices/risques selon le profil des patients ;
 - promotion des techniques médicales innovantes ;
 - évaluation médico-économiques des scénarios de dépistage et des options de traitement ;
- préparer le dépistage systématique organisé :
 - information de la population quant à l'intérêt d'un dépistage du cancer de la prostate ;
 - mise en place de structures départementales chargées de promouvoir le dépistage du cancer de la prostate.

International

En décembre 2003, le **Conseil de l'Union Européenne** émet une recommandation aux Etats membres au sujet du dépistage des cancers. Les seuls tests de dépistage satisfaisant aux exigences de la recommandation concernent les cancers du col de l'utérus par test de Papanicolaou, du sein par mammographie entre 50 et 69 ans, colorectal par recherche de sang occulte dans les selles entre 50 et 74 ans.⁸⁴

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en mai 2004, par l'intermédiaire de son Bureau Régional pour l'Europe, ses propres recommandations sur le dépistage de masse du cancer de la prostate.⁸⁵ Dans l'attente des résultats des études de dépistage multicentriques (PLCO et ERSPC) et d'essais sur les traitements du cancer de la prostate, et en s'appuyant sur les résultats des études réalisées jusqu'alors et n'apportant pas de preuves suffisantes de la supériorité des bénéfices de ce dépistage systématisé par rapport à ses inconvénients, l'OMS a émis un avis défavorable à l'organisation d'un dépistage de masse par les décideurs politiques nationaux. Elle encourage l'information des médecins quant aux incertitudes entourant ce dépistage, ainsi que l'information complète des hommes sur les implications de ce dépistage, afin de réduire le nombre d'hommes testés. Le consentement éclairé des hommes dépistés doit être recherché.

4.2. Les épidémiologistes et médecins de santé publique

Au cours de nos recherches, nous n'avons pas retrouvé de recommandations à proprement parler concernant le dépistage du cancer de la prostate, émanant d'une société ou d'une agence professionnelle de santé publique, notamment la Société Française de Santé Publique (SFSP). Néanmoins, ces médecins se sont exprimés à ce sujet, d'une part en prenant une part active à la rédaction des recommandations des autorités sanitaires, d'autre part en publiant des articles reflétant leur avis argumenté sur la question.

Ainsi, les recommandations de la HAS datant de 1998 et 2010 consacrées au dépistage du cancer de la prostate ont été rédigées sous la direction d'un médecin de santé publique. Des médecins de santé publique et des épidémiologistes faisaient partie des experts constituant les groupes de travail.

En 2012, deux médecins de santé publique (le Pr Gérard Dubois et le Dr Alain Braillon) et une épidémiologiste (Catherine Hill) ont publié dans la revue *Médecine* un éditorial afin d'alerter les pouvoirs publics au sujet du dépistage du cancer de la prostate.⁸⁶ Rappelant que la moitié des hommes de 50 ans ont des cellules cancéreuses dans la prostate, ils précisent que seuls 3% des hommes en décèderont. Au mieux, si 1500 hommes sont dépistés pendant 10 ans, une vie est sauvée, alors que 150 biopsies prostatiques et 50 traitements sont réalisés, apportant leur lot de complications, fréquentes et graves. S'appuyant sur les méfaits chiffrés du dépistage constatés aux Etats-Unis et sur les recommandations des autorités de santé (US Preventive Services Task Force) et d'associations professionnelles comme l'American Cancer Association, les auteurs attendent une réaction des pouvoirs publics français. Ils proposent que le dosage du PSA ne soit plus ni prescrit ni même remboursé lorsqu'il est destiné aux hommes en bonne santé.

D'autre part, les trois médecins considèrent que le terme de dépistage individuel après information éclairée est utilisé pour masquer la réalité d'un dépistage de masse. Le rapport bénéfice/risque de ce dépistage est défavorable selon eux, compte tenu de la fréquence de la présence de cellules cancéreuses au sein de la prostate des hommes dépistés.⁸⁷

4.3. Les associations d'urologie

L'AFU

Communications : archives de Progrès en Urologie

Avant même que l'AFU n'émette ses premières recommandations quant au dépistage du cancer de la prostate, les différentes équipes d'urologie publiaient des articles à ce propos, dans lesquels ils se positionnaient sur la question.

Par exemple, en 1992, le Dr Voisin et ses collègues publiaient les résultats d'une étude de 200 cas consécutifs concernant le diagnostic précoce de cancer de la prostate.⁸⁸ Rappelant que le dépistage de masse du cancer de la prostate n'avait pas encore démontré son utilité, les auteurs concluaient leur étude en affirmant qu'un diagnostic précoce était possible au niveau individuel en cas d'anomalie clinique (toucher rectal suspect) ou biologique (PSA supérieur ou égal à 3 fois la normale, soit 12 ng/ml. Dans ces cas, l'indication de biopsies prostatiques était posée.

Si le dépistage n'était pas recommandé officiellement, en revanche la notion de diagnostic précoce s'imposait. Suite aux recommandations de l'ANAES de 1998, l'AFU a publié une mise au point.⁸⁹ Un diagnostic précoce par réalisation d'un toucher rectal et d'un dosage du PSA annuels pouvait être proposé aux hommes, de plus de 50 ans et avec une espérance de vie estimée supérieure à 10 ans, souhaitant connaître leur risque d'être atteint d'un cancer de la prostate, après information du patient quant aux limites du test proposé, au risque de sur-traitement et au risque de séquelles du traitement nécessaire au stade précoce.

Recommandations

Comme vu précédemment, en 1998, le Comité de Cancérologie de l'AFU (CCAFU) met en évidence les insuffisances du dosage du PSA en tant que marqueur du cancer de la prostate : manque de spécificité, incapacité à dépister un cancer pour les valeurs de PSA situées entre 4 et 10 ng/ml. Compte tenu de la fréquence de ce cancer, l'urgence semble être de trouver un « successeur » au PSA. Les auteurs évoquent la première génération de tests « post-PSA » comme la densité du PSA, sa vélocité ou les valeurs seuils du PSA rapportées à l'âge, mais aussi le calcul du rapport du PSA libre divisé par le PSA total.³¹

Les recommandations du CCAFU datées de 2002 sont bien différentes.²¹ Le dosage sérique du PSA y est entériné comme un test de dépistage permettant la détection d'un cancer de la prostate à un stade précoce et asymptomatique. Dans l'attente des résultats des études prospectives internationales en cours, l'AFU émet ses premières recommandations en faveur d'un dépistage du cancer de la prostate : réalisation d'un toucher rectal et d'un dosage sérique du PSA total (en dehors d'une situation d'infection uro-génitale récente) chez les hommes entre 50 et 75 ans, dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. L'âge préconisé pour débiter le dépistage est abaissé à 45 ans pour les hommes à risque vis-à-vis du cancer de la prostate, c'est-à-dire les hommes ayant au moins deux parents proches atteints et ceux ayant des origines africaines ou antillaises. En cas d'anomalie, une consultation auprès d'un urologue est recommandée. Si le taux de PSA est dans les valeurs considérées comme normales, un contrôle annuel du résultat dans le même laboratoire est nécessaire.

Avant tout dépistage, des informations doivent être délivrées aux hommes concernant les bénéfices et les risques du dépistage, notamment les faux positifs des tests, les modalités des biopsies nécessaires au diagnostic et les conséquences sexuelles et urinaires des éventuels traitements.²¹

En 2004, les recommandations restent identiques.

Cependant, les premières analyses de certaines études randomisées (PLCO aux Etats-Unis et ERSPC en Europe) ont permis l'émergence de plusieurs réflexions liées à la pratique du dépistage. Ainsi, le temps d'avance au diagnostic est estimé entre 5 et 10 ans, voire 13 ans pour certains cancers. L'efficacité du dépistage doit donc être constatée sur la réduction de la mortalité spécifique et non sur les taux de survie à 5 ou 10 ans après la date du diagnostic.

Les cancers dépistés sont moins agressifs, plus souvent localisés à la prostate qu'auparavant et, pour la majorité d'entre eux, non métastatiques. Certains peuvent même être considérés comme cliniquement non significatifs. Pour ces tumeurs, la stratégie thérapeutique est à revoir.

La valeur seuil du PSA et l'intervalle entre deux tests de dépistage sont sujets à réflexion : faut-il abaisser le seuil à 2.5 ou 3 ng/ml afin de ne pas méconnaître certains cancers ? Faut-il proposer un intervalle plus long entre deux dépistages aux hommes qui ont un taux de PSA bas ?

En attendant la publication des conclusions des études randomisées, la recommandation de dépistage annuelle avec un seuil de 4 ng/ml est maintenue.⁹⁰

En 2007, bien que les recommandations de l'AFU restent les mêmes, une proposition d'ajustement de l'intervalle entre deux dépistages est formulée.

- En cas de PSA total inférieur à 0.6 ng/ml à 45 ans, le prochain test peut être réalisé cinq ans plus tard.
- En cas de PSA total inférieur à 1 ng/ml après 50 ans, le dépistage peut être espacé à tous les deux ans.⁹¹

En 2009, le CCAFU publie des recommandations pour la prise en charge du cancer de la prostate chez l'homme âgé.⁹² 45% des diagnostics de cancer de la prostate sont faits chez des hommes de plus de 75 ans. Or l'AFU recommande un dépistage individuel des hommes entre 50 ans (ou 45 ans pour les populations à risque) et 75 ans, c'est-à-dire aux hommes qui ont, théoriquement du moins, une espérance de vie de plus de dix ans. Cependant, il est difficile d'estimer la survie à 10 ans d'un patient porteur d'un cancer de la prostate localisé. Différents outils peuvent y aider. Les échelles de comorbidités, de type Charlson ou CIRS-G, sont habituellement utilisées pour évaluer la survie d'un patient. D'autre part, dès 70 ans, l'évaluation gériatrique globale est recommandée. Son objectif est d'avoir un regard global sur l'état de santé des personnes âgées en prenant en compte leurs comorbidités et leurs différents traitements, leur autonomie physique et psychique, leur état nutritionnel, ainsi que le contexte socio-économique.

Chez les hommes dont la survie est estimée à moins de dix ans, le CCAFU recommande de poursuivre la pratique du toucher rectal annuel afin de diagnostiquer un éventuel cancer de la prostate à un stade présymptomatique. En cas de toucher rectal suspect, des biopsies de la prostate seront pratiquées, après information du patient quant à la recherche de cancer et à la possibilité de ne pas en proposer de traitement curatif.

En 2010, les recommandations en onco-urologie de l'AFU évoquent le dépistage organisé du cancer de la prostate en cours d'évaluation, et préfèrent parler de détection précoce proposée à titre individuel, après information objective du patient. La méthode de détection précoce utilisée reste l'association d'un toucher rectal et d'un dosage du PSA sérique total, avec une fréquence de réalisation à déterminer. En effet, la prédiction du risque ultérieur de cancer de la prostate est possible en se fondant sur un taux de PSA total, dosé avant l'âge de 50 ans. Dans ces conditions, le rythme de contrôle du PSA total pourrait être ajusté à l'avenir au résultat de ce dosage initial précoce.⁹³

Le dépistage concernerait alors les hommes à haut risque de développer un cancer de la prostate.

En 2013, suite aux résultats actualisés et contradictoires des deux grandes études multicentriques randomisées (PLCO et ERSPC) et à la recommandation en défaveur du dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA de l'U.S. Preventive Services Task Force, les recommandations du CCAFU sont les suivantes :

- Chez les hommes sans polypathologie, à partir de 50 ans, une détection précoce individualisée est recommandée, après information éclairée. Elle repose sur la réalisation du toucher rectal et du dosage du PSA.
- Chez les hommes à haut risque de cancer de la prostate, la détection précoce est recommandée dès 45 ans.

Par contre, elle n'est pas recommandée chez les hommes d'un âge avancé ou souffrant de polypathologies sévères.⁹⁴

Le Collège Français des Urologues (CFU)

Fonctionnant comme un comité de l'AFU, le CFU est une structure de réflexion, de proposition et d'organisation de l'enseignement de l'urologie en France, notamment auprès des urologues en formation, c'est-à-dire les internes et chefs de clinique.

Le Référentiel du CFU, destiné à la formation initiale en urologie, traite des items correspondant à l'enseignement du Deuxième Cycle des Etudes Médicales (DCEM), en vue de la préparation de l'Examen Classant National (ECN). L'item 307 concerne le cancer de la prostate.⁹⁵

Les auteurs, Pierre-Olivier Bosset, Alexandre de La Taille et Morgan Rouprêt y abordent notamment la problématique du dépistage, en évoquant les divergences d'avis entre l'AFU et l'Association Européenne d'Urologie, d'une part, et les épidémiologistes et les autorités sanitaires françaises, d'autre part. Bien qu'il soit clairement établi qu'un dépistage de masse n'est pas nécessaire dans le cas du cancer de la prostate, les associations d'urologie suscitées sont en faveur d'un dépistage individuel, proposé, après discussion, aux hommes ayant une espérance de vie d'au moins dix ans. Le CFU justifie cette position en évoquant les résultats de l'étude européenne ERSPC : au-delà de dix ans de suivi, l'essai serait en faveur

du dépistage du cancer de la prostate du fait de la diminution de la mortalité et de la réduction des formes métastatiques dans le bras intervention.

L'enseignement reprend les recommandations de 2011 de l'AFU en terme de dépistage du cancer de la prostate.

A l'international

L'Association Européenne d'Urologie (AEU)

Les dernières recommandations de l'AEU datent d'avril 2014.⁹⁶

S'appuyant sur les principaux résultats de la revue systématique Cochrane de 2013 et les conclusions de l'étude ERSPC, l'AEU recommande d'identifier attentivement les hommes susceptibles de bénéficier d'un dépistage précoce individualisé, c'est-à-dire les hommes à risque élevé de développer un cancer de la prostate. L'AEU définit ainsi ces hommes : ceux âgés de plus de 50 ans, ceux ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate et âgés de plus de 45 ans, et les Afro-américains. Par ailleurs, certains sont à risque augmenté de mortalité liée au cancer de la prostate, ou de diagnostic de cancer de la prostate à un stade avancé ou métastatique : ce sont les hommes dont le taux de PSA à 40 ans est supérieur à 1 ng/ml et ceux dont le taux de PSA à 60 ans est supérieur à 2 ng/ml.

Ainsi, une stratégie de détection précoce, adaptée aux risques individuels, pourrait être proposée aux hommes en bon état général avec une espérance de vie d'au moins 10 à 15 ans. La fréquence de contrôle pourrait être définie en fonction de la valeur du PSA initial : tous les deux ans chez les hommes à risque, ou tous les huit ans chez ceux qui ne sont pas considérés comme à risque de développer un cancer de la prostate.⁹⁶

Au cours des présentations réalisées au congrès de l'AEU de 2013, une recommandation est destinée au public : bien qu'il ne soit pas question de dépistage de masse, le patient est invité à demander à son médecin des informations concernant le dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA, ses risques et les bénéfices attendus, ainsi que des renseignements sur les biopsies prostatiques.⁹⁷

Japanese Urological Association (JUA)

Les recommandations de la JUA concernant le dépistage du cancer de la prostate fondé sur le dosage du PSA ont été mises à jour en 2010.⁹⁸

Elles précisent que ce dépistage doit être proposé aux hommes à risque de développer un cancer de la prostate, mais, qu'avant tout dépistage, une décision informée et partagée entre le patient et son médecin doit être prise. La décision est basée sur une information écrite actualisée remise au patient et lui apportant des informations au sujet des caractéristiques épidémiologiques, des avantages et inconvénients du dépistage et des traitements éventuels.

Les candidats au dépistage sont les hommes de 50 ans et plus. En cas d'histoire familiale de cancer de la prostate, l'âge de début est abaissé à 40 ans. Il n'y avait pas d'âge limite supérieur de dépistage recommandé en 2010 du fait d'un taux d'exposition au dépistage bas au Japon à cette date. Dans le cadre du dépistage individuel, un dosage du PSA à 40 ans est conseillé. Ce taux de base permettrait en effet, en cas d'apparition ultérieure d'un cancer de la prostate, d'aider à prédire l'agressivité de la tumeur grâce à sa cinétique propre.

Les modalités de dépistage recommandées sont les suivantes : dosage du PSA sérique, éventuellement complété par la réalisation d'un toucher rectal.

Le seuil de PSA retenu pour réaliser des biopsies prostatiques est de 4 ng/ml. Cependant, ce seuil peut être ajusté à l'âge : 3 ng/ml entre 50 et 64 ans, 3.5 ng/ml entre 65 et 69 ans et 4 ng/ml à partir de 70 ans.

L'intervalle de dépistage optimal est incertain. Par contre, la probabilité de développer un cancer de la prostate semble étroitement liée au taux de PSA de base. Il paraît donc raisonnable de fixer l'intervalle de dépistage en fonction de ce taux : contrôle tous les 3 ans en cas de PSA inférieur à 1 ng/ml et contrôle annuel en cas de PSA entre 1 ng/ml et la valeur seuil.

American Urological Association (AUA)

Suite à la réalisation d'une revue systématique et d'une méta-analyse de la littérature anglophone publiée entre 1995 et 2013 sur la détection et le dépistage du cancer de la prostate, l'AUA a émis des recommandations en 2013.⁹⁹

- Chez les hommes de moins de 40 ans, le dépistage n'est pas recommandé. Dans ce groupe d'âge, la prévalence de cancers de la prostate cliniquement décelables est faible.
- Chez les hommes âgés de 40 à 54 ans, le dépistage systématique n'est pas recommandé. Concernant les hommes à plus haut risque (histoire familiale, Afro-américains), la décision doit être individualisée.
- Une décision partagée est fortement recommandée chez les hommes âgés de 55 à 69 ans qui envisagent le dépistage : il convient d'agir en fonction des valeurs et préférences du patient. Ce groupe d'âge est le plus susceptible de bénéficier des avantages du dépistage.
- Chez les hommes de plus de 70 ans ou ceux qui ont une espérance de vie inférieure à 10 ou 15 ans, le dépistage systématique n'est pas recommandé. Certains hommes de plus de 70 ans, en excellent état de santé, peuvent bénéficier du dépistage.

Chez les hommes qui ont choisi de subir le dépistage, un intervalle de dépistage systématique de deux ans ou plus est préférable au dépistage annuel, afin de réduire les inconvénients du dépistage.

Avis d'experts

Aux Etats-Unis, Thomas **Stamey** évoque, en octobre 2004, le manque de spécificité du dosage du PSA pour le cancer de la prostate et la tragédie des millions de biopsies inutiles. Il pointe du doigt l'urgence de trouver un marqueur sérique du cancer de la prostate qui soit réellement proportionnel au volume et au stade du cancer afin de mieux repérer qui doit être traité et qui ne doit pas l'être.¹⁰⁰

Selon le **Pr Perrin**, chef de service en urologie à Lyon, qui s'est exprimé dans la revue Médecine en mars 2012, les résultats des grandes études contrôlées multicentriques (PLCO et ERSPC) confirment l'absence de preuve d'une diminution de la mortalité globale attribuable au dépistage du cancer de la prostate et permettent de douter du bénéfice en survie spécifique rapporté dans l'étude européenne.¹⁰¹ Par ailleurs, les pertes et les gains d'années de vie et de morbidité ne sont pas comparés entre les populations malades et saines, et le sur-diagnostic est estimé à 50%.

Ainsi, la seule démarche diagnostique envisageable est une démarche de détection précoce dans le cadre d'une décision partagée entre le patient et son médecin.

La détection précoce d'un cancer de la prostate n'entraînant pas systématiquement un bénéfice pour le patient, l'avis du Pr Perrin est qu'il n'y a pas obligation pour un médecin de proposer un dosage du PSA et/ou un toucher rectal à un patient, uniquement en raison de l'âge de ce dernier. Par contre, en cas de demande de la part du patient, le médecin, quelles que soient ses convictions, est tenu de lui apporter une information aussi complète que possible sur les éventuelles conséquences diagnostiques et thérapeutiques.

En avril 2012, le **Dr Guillonnet** Bertrand, chef du service d'urologie du Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon à Paris, a participé au colloque organisé par la Société de Formation Thérapeutique du Généraliste (SFTG) sur le thème « Surmédicalisation, surdiagnostics et surtraitements ».¹⁰² Sa participation au colloque s'intitule « Surtraitements non liés au surdiagnostic : réflexions sur le(s) cancer(s) de la prostate ». Reprenant les chiffres d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate en France, les résultats des études de traitement et de dépistage (ERSPC et PLCO), il conclut qu'il n'existe pas un, mais des cancers de la prostate, n'évoluant pas tous de la même façon. Il rappelle que les traitements de ce cancer ont des effets psychologiques et fonctionnels (urinaires et sexuels) sur la qualité de vie des patients et qu'ils posent un problème éthique, car ils ne sont pas tous utiles.

Selon lui, le traitement des cancers de la prostate dépistés met en évidence un « glissement dans la mission du médecin, du traitement du malade vers le traitement de la maladie ».

Différentes perspectives s'offrent à nous :

- Une « vision inflationniste » avec encouragement du dépistage et des nouvelles thérapies (photothérapie, cryothérapie et utilisation des ultra-sons) ;
- Une « vision moderne » avec un patient bien informé ;
- Une « vision humaniste » où prime le « Primum non nocere ».

4.4. Les sociétés scientifiques de médecine générale

La Société Française de Médecine Générale (SFMG)

En 2005, la SFMG émet des recommandations concernant le dépistage du cancer de la prostate. En l'absence d'une balance bénéfices/risques évidente, elle laisse les médecins libres de pratiquer ou non ce dépistage. Rappelant que les médecins ne doivent pas nuire à leur patient et donc ne prescrire que des examens avec une balance bénéfices/risques favorable prouvée, elle demande aux médecins avant tout dosage du PSA d'informer le patient de façon détaillée quant aux avantages et aux inconvénients potentiels qui peuvent en découler et de recueillir son consentement éclairé.¹⁰³

Les propositions du groupe de travail du DPIO (Dépistage et Prévention Individuelle Organisée) de la SFMG :

Le groupe propose de ne dépister que les hommes du groupe à risque majoré, à savoir les hommes à partir de 45 ans et ayant, soit des antécédents familiaux de cancer de la prostate (avant 55 ans chez un parent de 1^{er} degré ou 3 parents de la famille paternelle ou maternelle), soit des origines afro-américaines, antillaises ou d'Afrique Noire.

Le dépistage comporte un toucher et/ou un dosage du PSA annuel(s) après information et consentement éclairé du patient. En cas de toucher rectal suspect, le dosage du PSA est réalisé, s'il ne l'a pas été auparavant. Si le PSA est supérieur à 10 ng/ml, une biopsie échoguidée par voie transrectale est recommandée.

Le Collège de la Médecine Générale (CMG)

En février 2011, le CMG publie un communiqué intitulé « Vous avez dit « Prostate ! », comme c'est bizarre ... ». ¹⁰⁴ Réagissant aux campagnes promotionnelles de dépistage du cancer de la prostate organisées annuellement par l'AFU depuis 2005, les auteurs ont souhaité rappeler que ce dépistage est déconseillé par la Haute Autorité de Santé et par l'Institut National du Cancer et que les résultats des nombreuses études disponibles sur le sujet ne mettent pas en évidence de décès évités ou d'augmentation de l'espérance de vie liés à ce dépistage. Par contre, le CMG affirme que le dépistage génère, via le sur-diagnostic, un sur-traitement entraînant des effets secondaires, d'ordre urinaire et sexuel essentiellement, chez des hommes encore jeunes.

Rappelant l'un des fondements de la pratique médicale « Primum non nocere », le CMG conseille donc aux médecins généralistes d'informer clairement, et de façon complète, les hommes de plus de 50 ans des avantages et des inconvénients du dépistage, avant de prendre une décision partagée quant à la réalisation, ou non, du dépistage.

Lors d'un débat télévisé, entre le Dr Rébillard, urologue et secrétaire général adjoint de l'AFU, et le Pr Druais, médecin généraliste et président du CMG, en marge du congrès de l'AFU 2014, le Pr Druais s'interrogeait sur l'utilisation du PSA total en tant qu'outil de dépistage.¹⁰⁵ Il rappelait qu'un dépistage, s'adressant à des hommes asymptomatiques, se doit d'apporter un bénéfice en terme de morbi-mortalité. Or, actuellement, ce n'est pas le

cas en ce qui concerne le dépistage du cancer de la prostate, entouré de trop d'incertitudes scientifiques et cliniques. Pour le président du CMG, il n'existe alors pas d'arguments scientifiques suffisamment sûrs pour faire entrer des hommes asymptomatiques dans le parcours de soins du dépistage du cancer de la prostate. En effet, « si la majorité des hommes de la soixantaine ont des cellules cancéreuses dans leur prostate, seul un faible pourcentage d'entre eux verra se développer un véritable cancer, généralement après 80 ans » selon les mots du Pr Druais.

Le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE)

En septembre 2011, à l'occasion de la Journée Européenne de la Prostate, le conseil scientifique du CNGE a émis un communiqué intitulé « Dépistage du cancer de la prostate : et après ? » dans lequel il recommande aux médecins généralistes de ne pas pratiquer de dépistage systématique, en dehors de situations particulières de patients à haut risque ou de demande individuelle de patients bien informés au préalable.¹⁰⁶

Sur la base des résultats à 20 ans de l'essai randomisé contrôlé de Norrköping (Suède), les arguments du conseil scientifique du CNGE sont exposés, à savoir les effets délétères avérés du dépistage et des traitements sur la qualité de vie, alors que les effets à long terme du dépistage sur la mortalité ne sont pas établis.

La Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale (SFDRMG)

Hebdomadairement, la société scientifique de médecine générale de l'Union Nationale des Associations de Formation et Évaluation Médicale Continue (UNAFORMEC) publie une revue d'analyse critique de la littérature et en tire des conclusions pour la pratique en médecine générale : le cas du dépistage du cancer de la prostate a été traité à plusieurs reprises depuis 1997.

Leurs publications sont marquées par une grande prudence vis-à-vis du dépistage et insistent notamment sur les incertitudes concernant l'histoire naturelle du cancer de la prostate^{107,108} et les bénéfices du dépistage et des traitements radicaux en termes d'espérance de vie et de qualité de vie.¹⁰⁹ Elles évoquent également le risque important de sur-diagnostic (près de 50% des cancers de la prostate dépistés n'auraient pas fait parler d'eux) ainsi que les investigations inutiles et les effets adverses qui en découlent.^{108,109}

Par ailleurs, la SFDRMG s'intéresse aux représentations qui sous-tendent le dépistage : les patients ont une représentation assez univoque du cancer quel que soit l'organe atteint, avec comme principe de base que tout cancer est mortel, que tout cancer doit être enlevé le plus précocement possible : dépister un cancer asymptomatique est donc assimilé à sauver une vie.^{110,111} Le médecin généraliste doit également veiller à rester objectif dans sa façon de présenter les informations au patient, car il a, comme tout un chacun, ses représentations et ses certitudes.¹¹¹

Les recommandations de la SFDRMG concernent essentiellement la décision partagée dans le cadre de ce dépistage. Pour être précis, exact, objectif dans les informations apportées au patient, le médecin généraliste doit être très au clair quant aux données et aux incertitudes du dépistage du cancer de la prostate. L'écoute et le dialogue sont primordiaux pour vérifier et compléter les connaissances des patients à ce sujet, mais également connaître leurs préférences et représentations en termes d'espérance de vie et de qualité de vie.¹¹¹

La Société de Formation Thérapeutique du Généraliste (SFTG)

Elle organise annuellement des colloques sur le thème « Surmédicalisation, surdiagnostics et surtraitements » depuis 2012.

En avril 2012, outre l'intervention du Dr Guillonnet¹⁰², urologue, dont nous avons parlé précédemment, d'autres intervenants ont abordé la question du dépistage du cancer de la prostate.

Le **Dr Alain Brailon**, médecin de santé publique, y a présenté un diaporama intitulé « Dépistage du cancer de la prostate, un scandale sanitaire de plus ? » dans lequel il décrit la situation paradoxale du dépistage de ce cancer.¹¹² Largement proposé par les médecins généralistes aux hommes de plus de 50 ans, sous la forme d'un dosage du PSA, le dépistage du cancer de la prostate, non recommandé, couvrait en 2007 75% de la population-cible contre respectivement 53% et 34% pour les dépistages des cancers du sein et du côlon, dépistages pourtant recommandés et organisés. Le dosage du PSA reste largement pratiqué chez les plus de 75 ans, bien que cela soit déconseillé par toutes les sociétés professionnelles et autorités sanitaires. De plus, le pourcentage d'années de vie perdues du fait du cancer de la prostate était de 0.8% avant 75 ans en 2007.

Enfin, le **Dr Bernard Junod**, épidémiologiste et médecin de santé publique, était intervenu au sujet du dépistage du cancer du sein.¹¹³ Les réflexions à ce propos, égratignant des idées reçues, semblent intéressantes à évoquer dans le contexte du dépistage du cancer de la prostate. Ainsi, d'après le Dr Junod, « Le diagnostic « précoce » est aujourd'hui un mythe qui reflète la conception erronée de l'histoire naturelle de la maladie cancéreuse. » Il ajoute que « Plus une lésion est petite au moment de son diagnostic, plus la probabilité de surdiagnostic est importante, ce qui contribue à renforcer l'idée reçue que plus une lésion est petite, meilleur est son pronostic, alors que cela ne change en rien la mortalité en population. » Par ailleurs, il fustige la surconsommation médicale en cancérologie, éthiquement inacceptable du fait de la nature des traitements proposés et propose de redéfinir la pathologie cancéreuse en fonction des faits cliniques et épidémiologiques observés.

Lors du colloque de 2013, deux intervenants font état du cancer de la prostate.

Le **Dr Gérard Delépine**, chirurgien orthopédique et oncologue, intervient sur le thème « Dépistage des cancers de la prostate par le PSA : scandale financier, gâchis humain ». ¹¹⁴ Rappelant la fréquence des cancers prostatiques occultes (séries autopsiques d'hommes âgés décédés d'autres causes), les conséquences des sur-diagnostic transformant un homme

sain en malade chronique subissant éventuellement les complications fréquentes des traitements, et l'absence d'efficacité du dépistage sur la survie globale constatée au cours des grandes études contrôlées randomisées, le Dr Delépine plaide pour une utilisation plus efficace de l'argent de la Sécurité Sociale et pour la suppression du remboursement du dosage sérique du PSA chez les hommes non atteints de cancer de la prostate connu. Il insiste également sur l'importance de l'information à apporter à la population : une information loyale, et non des « publicités mensongères ».

Le **Dr Mathieu Yver**, médecin pathologiste, présente pour sa part le rôle de l'anatomopathologie dans le surdiagnostic de cancer de la prostate.¹¹⁵ L'anatomopathologie permet le diagnostic final de référence de cancer. Or, d'après le Dr Yver, l'analyse des biopsies prostatiques n'est pas aussi simple et les résultats ne sont pas aussi fiables qu'on pourrait le croire. Les seuls critères morphologiques de malignité des tumeurs prostatiques sont l'aspect des cellules et l'architecture globale du tissu, critères utilisés par le Dr Gleason pour établir son score histopronostique, tentant d'évaluer l'agressivité des cellules cancéreuses. En cas de doute à l'examen anatomopathologique, une analyse immunohistochimique est réalisée. Si celle-ci est également douteuse, le médecin conclut à un carcinome. Cependant, selon les mots du Dr Yver, « « carcinome » dans la prostate ne veut pas dire maladie cancéreuse métastasante ». En effet, les formes bien différenciées de cancer de la prostate ont un bon pronostic : 80% de survie à 15 ans pour les cancers Gleason 6. Ainsi pour l'intervenant, « tout est affaire de philosophie » et la multiplication des prostatectomies radicales depuis l'introduction du dosage du PSA semble être le reflet d'une volonté « d'immortalité ». « Veut-on l'immortalité ? Enlevons-nous dès 50 ans la prostate, le côlon, le pancréas, le poumon et gardons quand même le cerveau pour méditer sur le monde... »

Lors de l'édition 2014, le **Dr Jean-Pierre Vallée**, médecin généraliste, est intervenu à propos du débat de fond qui existe au sujet du dépistage, débat quant au concept du dépistage (pourquoi dépister ? et quel est le réel service médical rendu à l'échelle individuelle et communautaire ?), quant aux acteurs du dépistage, notamment les médecins généralistes qui doivent disposer de toutes les informations nécessaires afin de les expliciter clairement aux patients, et quant aux politiques de santé (approche collective ou individuelle). Les conclusions de différentes interventions de ce colloque concernant l'étude critique du dépistage des cancers étaient que le diagnostic précoce d'un cancer ne sauve pas toujours la vie et qu'il vaut mieux ignorer certains cancers.¹¹⁶

La Revue Prescrire

Une chaîne de rédaction collective complexe lui permet de publier des synthèses fiables sur les sujets abordés.

La Revue Prescrire s'est prononcée à plusieurs reprises sur le bien-fondé du dépistage du cancer de la prostate. Le comité rédactionnel insiste sur les bénéfices mal démontrés de ce dépistage et ses effets indésirables avérés (biopsies prostatiques, sur-traitement), après la publication des résultats intermédiaires des grands essais randomisés publiés début 2009¹¹⁷ et conclut à l'absence d'intérêt, de justification du dépistage du cancer de la prostate par

dosage du PSA, à plusieurs reprises ces dernières années.^{117,118,119} Les auteurs recommandent l'information des hommes concernés de l'évolution naturelle des cancers localisés de la prostate et des effets indésirables du dépistage et des traitements afin que ces derniers puissent prendre une décision éclairée.^{117,118,120,121,122}

IV. Discussion

1. Résultats principaux

Les données récoltées, que ce soit les résultats des études publiées, les recommandations des autorités sanitaires ou des associations professionnelles, ou bien les avis d'experts, sont fréquemment contradictoires au sujet du dépistage du cancer de la prostate. Elles n'apportent pas d'éléments suffisamment fiables pour trancher la question que pose le dépistage du cancer de la prostate au niveau individuel. En revanche, à l'heure actuelle, il n'est pas possible d'envisager un dépistage organisé, standardisé : la procédure doit être personnalisée à chaque patient, en tenant compte de facteurs qui lui sont propres, de ses préférences individuelles.

Les résultats ne permettent pas de comprendre clairement le pourquoi de la généralisation du dépistage en population. Nous tenterons d'apporter des éléments de réponse à cette question un peu plus loin dans la discussion.

2. Les limites et biais de ce travail

2.1. Sur la méthode de recherche et de sélection des documents

Du fait du caractère descriptif et analytique de ce travail et du champ large des recherches, la méthodologie à lui appliquer est apparue difficile à établir dès le début des recherches.

Afin d'éviter de manquer un document important, nous avons multiplié les recherches dans le temps sur différentes bases de données en modifiant à minima les mots-clés. Mais du fait du grand nombre de documents relatifs au dépistage du cancer de la prostate, publiés depuis les années 80, nous avons sans aucun doute un aperçu partiel de la situation.

Par ailleurs, l'accessibilité des documents était parfois restreinte du fait de leur caractère payant, ou d'un problème de compréhension lorsque la langue de publication n'était ni le français, ni l'anglais.

Il aurait été intéressant de recenser et d'analyser également les communications à visée de la population, au travers de campagnes promotionnelles ou d'articles de presse grand public, afin de compléter le panorama. Cependant, dans la mesure où les prescriptions de dosage de PSA sont majoritairement initiées par le médecin, en premier lieu le médecin généraliste, nous avons choisi de nous concentrer sur la communication à destination des professionnels de santé.

2.2.Sur l'analyse

Ce travail n'a pas pour objectif de statuer sur la pertinence scientifique des différents documents recensés, mais d'essayer de comprendre à travers ce panorama les raisons de la généralisation du dépistage du cancer de la prostate. Notre travail est donc à risque de biais d'interprétation, notamment de biais de reconstitution a posteriori.

2.3.Points forts

Ce travail a permis de réunir et de confronter des documents issus de sources variées concernant le bien-fondé du dépistage du cancer de la prostate. La recherche a été la plus large possible et la sélection rigoureuse.

Plus personnellement, ces recherches m'ont aidée dans ma pratique quotidienne de façon générale, en améliorant ma méthode de recherche d'informations fiables. Par ailleurs, le constat de la diversité des interprétations réalisées à partir de données issues des mêmes études stimule la lecture critique de celles-ci. Au fil de mes recherches, j'ai également découvert des sociétés, formations ou médecins indépendants dont les réflexions et avis sont enrichissants, médicalement et humainement.

3. Synthèse des résultats

3.1.Epidémiologie

L'incidence du cancer de la prostate a fortement augmenté depuis les années 1980, suite au vieillissement de la population et à l'introduction du dosage du PSA en tant que test de dépistage du cancer de la prostate.

La mortalité a diminué régulièrement entre 1980 et 2012 du fait de l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des malades et probablement également du fait du dépistage de masse réalisé en France.

A l'échelle européenne, la comparaison des taux d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate entre les différentes régions est marquante (tableau 1.). L'incidence du cancer de la prostate est presque trois fois plus basse en Europe Centrale et de l'Est qu'en Europe de l'Ouest, pour une mortalité presque identique. Cette différence dans les taux d'incidence semble liée en partie à la différence des taux de pénétration du dépistage au sein des populations concernées, tandis que l'homogénéité relative des taux de mortalité suscite la question de l'efficacité de ce dernier. Cependant, nous ne possédons pas l'ensemble des éléments nécessaires pour répondre à cette interrogation.

Les taux de survie des personnes atteintes du cancer de la prostate sont bons et se sont améliorés au cours du temps, particulièrement dans la tranche d'âge 55-74 ans, c'est-à-dire quasiment aux âges recommandés par l'AFU pour pratiquer le dépistage. En effet, nous avons vu que le dépistage a permis d'inverser la proportion de tumeurs localisées et de

tumeurs avancées au moment du diagnostic. Auparavant, la majorité des cancers de la prostate était découverte à un stade avancé, tandis qu'actuellement l'essentiel des tumeurs dépistées est localisé. Le dépistage crée une avance au diagnostic, particulièrement dans la population la plus dépistée, les hommes de 55 à 74 ans. L'amélioration de la survie est donc en partie factice, liée à cette avance au diagnostic : la survie initiale d'un individu dont le cancer de la prostate a été découvert suite à un dépistage augmente du nombre d'années d'avance au diagnostic, en plus d'un hypothétique gain de survie lié à la prise en charge thérapeutique de son cancer. Comme le disait le Dr Luc Perino, médecin généraliste, en 2010 : « Indépendamment de tout traitement, le diagnostic précoce fait évidemment varier la survie médiane après diagnostic sans modifier aucunement l'âge réel de la mort des patients. »¹²³

3.2. Sémantique

Les mots ont un sens et, dans le cadre du dépistage du cancer de la prostate, nombreuses sont les variations employées pour l'évoquer :

- Dépistage individuel/opportuniste
- Détection précoce/individualisée
- Diagnostic précoce individualisé

Dépistage

Selon l'INCa, « le dépistage est une démarche qui vise à détecter, au plus tôt, en l'absence de symptômes, des lésions susceptibles d'être cancéreuses ou d'évoluer vers un cancer. [...]Le dépistage peut être réalisé soit dans le cadre d'un programme organisé par les autorités de santé publique (cancer du sein, cancer colorectal), soit de façon individuelle à l'initiative du professionnel de santé ou du patient (cancer du col de l'utérus, mélanome...) »

L'ANAES, puis la HAS évoquent le dépistage individuel ou détection précoce, par opposition au dépistage de masse contre lequel elles émettent leurs recommandations. Selon l'ANAES, le dépistage individuel « se décide au cas par cas, individuellement, en fonction de la pratique du médecin et de la volonté du patient. »³⁰

Le dépistage de masse ou organisé, quant à lui, s'adresse à la totalité d'une population cible définie selon des critères, souvent d'âge et de sexe.

Détection précoce

D'après l'OMS, la détection précoce se fonde sur des signes d'alerte, des signes précoces de cancer.¹²⁴ Or, les signes cliniques du cancer de la prostate sont tardifs au cours de son évolution et l'AFU, dans ses dernières recommandations⁹⁴, utilise ce terme pour désigner le dépistage individuel d'hommes asymptomatiques de plus de 50 ans, ou de plus de 45 ans avec facteurs de risque.

Diagnostic précoce individuel

En 2002, l'AFU émet des recommandations en faveur du dépistage du cancer de la prostate et/ou du diagnostic précoce individuel.²¹ Le diagnostic précoce de la maladie est l'objectif du dépistage d'un cancer.

Il est difficile de savoir ce que les termes désignent réellement pour celui qui les utilise. Le flou des termes utilisés entretient la confusion qui règne autour du dépistage du cancer de la prostate.

3.3. Pourquoi une telle généralisation ?

Les causes de la généralisation du dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA ne sont pas clairement identifiables au travers des résultats de ce travail, bien qu'on puisse relever plusieurs hypothèses qui ont certainement chacune leur part de responsabilité dans cette situation.

Le cancer de la prostate a une forte incidence dans la population masculine. Or il est plus logique d'être enclin à se faire dépister pour une pathologie courante. En quelque sorte, le dépistage, en augmentant l'incidence de la maladie dans la population, encourage le dépistage.

Les croyanances erronées à propos du cancer et du dépistage sont nombreuses dans la population générale et parmi les médecins. On retrouve notamment dans les croyances erronées l'idée selon laquelle plus une lésion est petite, meilleur est son pronostic, ou bien que le dépistage permet forcément de sauver des vies, en découvrant des lésions plus petites et curables.

Par ailleurs, des deux volets du dépistage du cancer de la prostate, le dosage du PSA est le plus facilement réalisable : une simple prise de sang suffit. L'adhésion au toucher rectal est moins aisée à obtenir. Ainsi il n'est pas rare que seul le dosage du PSA soit réalisé en tant que test de dépistage. De plus, il est plus simple et plus rapide de prescrire un dosage, que d'en expliquer les tenants et aboutissants en cas de positivité.

La décision d'agir, ici de dépister, est plus simple à prendre que celle de ne rien faire.

Les recommandations de dépister émises par l'AFU ont été davantage médiatisées que celles des autorités sanitaires ou d'autres sociétés professionnelles.

La médiatisation des communications en faveur du dépistage a été supérieure à celle des communications émises en sa défaveur.

3.4. Chronologie de la généralisation

Suite à la publication du Dr Stamey en 1987 sacrant le PSA, meilleur marqueur du cancer de la prostate que les PAP¹⁵, sa diffusion a débuté en tant que test de dépistage. Ainsi avant

1986, l'augmentation annuelle de l'incidence du cancer de la prostate en France était de 6%, elle est passée à 12% sur la période 1987-1990, avec une accélération très nette chez les sujets de moins de 60 ans.¹²⁵ Seule l'incidence des formes non métastatiques de cancer de la prostate a augmenté.¹²⁴

Ainsi, malgré les recommandations de la conférence de consensus de Paris de 1989, une large pratique de dépistage individuel par dosage sérique du PSA a débuté.¹²⁶ A cette date, la controverse entourant ce dépistage est déjà née : il n'existe pas de preuves de son efficacité, mais l'importance des effets iatrogéniques induits est connue.¹²⁵ Cependant, la simplicité du test, son faible coût et l'information du public par les médias des risques de morbi-mortalité du cancer de la prostate ont encouragé sa diffusion.¹²⁵

Lorsqu'en 1993, l'American Cancer Society a publié des recommandations en faveur de l'utilisation du test du PSA dans le cadre de la détection précoce du cancer de la prostate chez les hommes asymptomatiques, elle a justifié cette position par l'augmentation importante de l'incidence du cancer de la prostate aux Etats-Unis et les récentes avancées concernant les tests de dépistage et les traitements de ce cancer.¹²⁷ L'exemple des Etats-Unis a été suivi en France par une remise en cause, ou au moins une réticence, à appliquer la recommandation de non-dépistage, et donc à une augmentation du dépistage individuel.¹²⁴ De plus, malgré l'absence de résultats des études en cours évaluant l'efficacité du dépistage en termes de morbi-mortalité, une réévaluation de la politique de dépistage du cancer de la prostate en France est attendue, tenant compte de l'importance de la pratique de dépistage individuel qui s'est développée. Attendre les résultats de ces études dans un délai d'au moins dix ans semble être une position difficile à soutenir, notamment face à la demande d'un homme de 50 à 70-75 ans en bonne santé désirant un dépistage du cancer de la prostate. En ne réalisant pas de dépistage, la crainte est de découvrir plus tard un cancer avancé incurable, alors qu'il existe des tests de dépistage et des traitements curatifs pour les tumeurs localisées.

En mai 1998, l'ANAES publiait des recommandations en défaveur du dépistage de masse du cancer de la prostate.³⁰ Cependant, l'opportunité d'un dépistage individuel après information du patient restait à évaluer. Ces recommandations ont été commentées et complétées en 2000 par le Comité de Cancérologie de l'AFU.¹²⁸ Si un dépistage de masse n'est pas recommandé, dans l'attente des résultats des essais en cours, en revanche un diagnostic précoce (toucher rectal et dosage de PSA annuels) peut être proposé pour répondre à la demande d'un homme, de plus de 50 ans et dont l'espérance de vie dépasse dix ans, qui souhaite savoir s'il présente un risque d'être atteint de cancer de la prostate. Ce diagnostic précoce intervient après information du patient quant aux limites de ces tests, au risque de sur-traitement lié à l'évolution lente de la pathologie, à la nécessité d'un traitement précoce pour guérir et aux risques de séquelles de ces traitements.

Les recommandations de l'ANAES et du CCAFU n'ont pas freiné la généralisation du dépistage du cancer de la prostate au sein de la population masculine française, le nombre

de dosages de PSA remboursés annuellement par l'Assurance Maladie continuant de croître. Ainsi l'incidence du cancer de la prostate continue de progresser.

Suite aux premières publications des résultats des études de Québec (1999) et du Tyrol (2001) en faveur d'une diminution de la mortalité spécifique du cancer de la prostate associée à son dépistage par dosage du PSA, et devant l'augmentation de l'incidence de ce cancer (25% des nouveaux cas de cancers masculins), l'AFU publiait en 2002 ses premières recommandations en faveur du dépistage annuel de tous les hommes de 50 à 75 ans (dont l'espérance de vie était supérieure à dix ans), et dès 45 ans s'il existait un risque familial ou ethnique.²¹ Dans l'attente des résultats définitifs des grandes études internationales randomisées, ces recommandations avaient comme objectif une meilleure information des médecins généralistes et spécialistes quant à l'utilisation optimale des tests de dépistage disponibles.

En 2003, l'Académie Nationale de Médecine s'est prononcée en faveur du dépistage du cancer de la prostate, tel que proposé par l'AFU.⁷³ Elle s'est appuyée sur l'idée « qu'un diagnostic précoce, [quelque soit la tumeur cancéreuse,] permet un traitement précoce et, de ce fait, améliore l'état du patient, au mieux en le guérissant, sinon en limitant l'extension locale de la tumeur et en retardant ou évitant la dissémination métastatique. Le dépistage de toute tumeur cancéreuse semble donc *a priori* une nécessité. » Elle reconnaissait cependant que l'effet de la prostatectomie radicale sur la survie globale, bien que probable, n'était pas établi de façon certaine.

A cette époque, les résultats des études randomisées internationales (ERSPC et PLCO), devant être communiqués dans les prochaines années, sont fortement attendus : l'AFU en attend la validation de sa démarche de diagnostic précoce du cancer de la prostate, fondée sur l'idée qu'en augmentant la proportion des cancers localisés, majoritairement curables, le dépistage améliore la survie spécifique et la qualité de vie des patients porteurs d'un cancer de la prostate. Les recommandations de dépistage individuel restent donc inchangées, bien que l'espacement des séances de dépistage commence à être discuté en cas de taux de PSA bas^{92,93}.

Avant la confirmation de l'impact réel du dépistage sur la morbi-mortalité du cancer de la prostate, la médiatisation du dépistage du cancer de la prostate se renforce singulièrement au milieu des années 2000 avec l'organisation par l'AFU, le 15 septembre 2005, de la 1^{ère} Journée Nationale de la Prostate. Un dépliant édité pour l'occasion et destiné aux médecins généralistes affirme que « seul le dépistage permet le diagnostic d'un cancer de la prostate au stade curable et la réduction de la mortalité liée au cancer de prostate. Un cancer de la prostate, diagnostiqué avant 65 ans, tue 3 fois sur 4 s'il n'est pas traité. »¹²⁹ Une affichette destinée aux patients les informe des recommandations de l'AFU et les invite à rechercher des informations complémentaires sur le site « urofrance.org ». L'information délivrée aux professionnels de santé, comme au grand public, n'est pas complète : elle n'évoque pas les

différentes recommandations des autorités sanitaires en défaveur du dépistage du cancer de la prostate et l'absence de preuve du bénéfice du dépistage sur la survie spécifique et globale, et ne mentionne pas le document réalisé conjointement avec l'ANAES en 2004 au sujet de l'information à délivrer aux hommes souhaitant réaliser un dépistage.²² Ces campagnes promotionnelles ont été renouvelées annuellement à partir de 2005. Rappelant la promotion institutionnelle des dépistages organisés, elles sont étonnantes dans le contexte controversé du cancer de la prostate, où le dosage du PSA est reconnu comme un test de dépistage imparfait, où les preuves de l'efficacité du dépistage et des traitements sur la survie et la qualité de vie ne sont pas établies, et où les effets secondaires des traitements sont fréquents et altèrent la qualité de vie. De plus, l'évolution régulièrement à la hausse du nombre de dosages annuels de PSA réalisés ne laisse aucun doute sur l'importance des pratiques de dépistage qui se sont rapidement installées en France.

En effet, les médecins généralistes semblent avoir adhéré massivement à ce dépistage. Une enquête de pratiques réalisée auprès de 250 médecins généralistes en Bretagne en 1996 avait révélé que 34% d'entre eux pratiquaient un dépistage annuel du cancer de la prostate, à titre systématique.¹³⁰ En 2005, une enquête en Loire-Atlantique révélait que le dépistage était pratiqué par 98% des médecins généralistes qui avaient répondu (4.7%), dont 63% qui réalisaient un contrôle annuel du PSA et du toucher rectal, mais les limites d'âge, notamment supérieures, de la population-cible n'étaient pas respectées.¹³¹ Ces résultats étaient confirmés par une enquête réalisée auprès de 1339 médecins généralistes d'Auvergne en 2006 (49% de participation) : 98% d'entre eux proposaient le dépistage, en combinant le dosage du PSA et la réalisation du toucher rectal pour 75,6% des médecins répondants. Les limites d'âge de la population-cible de 50 à 75 ans étaient respectées par 80,8% d'entre eux. Par contre, seuls 4,6% des médecins généralistes déclaraient informer de façon préalable et complète leur patient avant réalisation du dépistage. L'information la moins donnée était celle concernant les outils du dépistage et le bénéfice incertain de ce dernier.¹³² En quelques années, le dépistage individuel du cancer de la prostate s'était imposé massivement dans la pratique des médecins généralistes, mais majoritairement sans sa condition sine qua non, c'est-à-dire l'information préalable du patient. Or un essai randomisé, dont les résultats avaient été publiés en 1997, avait montré que l'intérêt des patients pour le dépistage du cancer de la prostate diminuait en cas de consentement éclairé.¹³³ En 2013, dans sa thèse réalisée avec le concours de la SFTG, Eléna Kisseleva-Romanova avait évalué l'impact de l'information écrite des hommes de 50 à 74 ans vis-à-vis du dépistage du cancer de la prostate par dosage sanguin du PSA. Cette étude randomisée en double aveugle avait mis en évidence que les hommes informés « considéraient moins souvent le dépistage utile pour guérir, prévenir ou soigner la maladie, étaient plus conscients des effets indésirables des traitements et désiraient moins souvent faire un dépistage » (25% de changements d'avis en défaveur du dépistage).¹³⁴

En 2008, les résultats d'études concernant le dépistage du cancer de la prostate ont remis en cause les recommandations émises par l'AFU. Ainsi, l'étude de Stockholm a montré que le

dépistage ne réduisait pas le risque de décès par cancer de la prostate après un suivi moyen de près de 13 ans et dans l'ERSPC, le grand nombre de biopsies, nécessaires pour prévenir la détection tardive du cancer de la prostate incurable, après un suivi de 12 ans, est pointé du doigt.¹³⁵

Pourtant, dans son rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate, Bernard Debré s'appuie, entre autres, sur les résultats de la même étude (ERSPC) pour défendre l'intérêt de ce dépistage et recommander son organisation à un niveau national.⁸³ Les incertitudes restant attachées à ce dépistage, notamment quant à son réel impact sur la mortalité globale et aux risques importants de sur-diagnostic et de sur-traitement, sont plus ou moins éludées au travers de l'information à donner au patient avant tout dépistage.

Suite aux résultats contradictoires des deux grandes études internationales randomisées (ERSPC et PLCO) publiés en mars 2009, les autorités sanitaires et sociétés professionnelles ont reprecisé leurs recommandations au cours de l'année 2010. La HAS a confirmé la position de l'ANAES en défaveur du dépistage systématique du cancer de la prostate en population générale⁷⁰ et l'AFU se montre plus prudente que les années précédentes dans sa formulation en reprenant la formule de « détection précoce à titre individuel » avec un rythme de réalisation à préciser.⁹³ Le dépistage quant à lui pourrait être recommandé aux seuls hommes à haut risque de cancer de la prostate.⁹³

Les sociétés savantes de médecine générale se sont positionnées à leur tour en défaveur du dépistage systématique du cancer de la prostate (Collège de la Médecine Générale, Collège National des Généralistes Enseignants), sauf en cas de patients à haut risque ou de demande d'un homme bien informé (CNGE).

Ces dernières années, le nombre de dosages de PSA remboursés en France a commencé à stagner (3,68 millions en 2010 et 3,63 millions en 2013) et le nombre de prostatectomies totales réalisées a diminué. Est-ce la conséquence des dernières recommandations et des réflexions engagées sur la conduite à tenir devant les petites tumeurs localisées ? Ou bien est-on arrivé au maximum de la progression du dépistage de masse dans la population masculine française ? Les données des prochaines années nous le diront. De même, s'ils sont toujours enclins à réaliser un dépistage du cancer de la prostate, les médecins généralistes le sont tout de même légèrement moins qu'il y a quelques années : dans une enquête réalisée dans l'Oise, 88% des généralistes ayant répondu (38%) étaient favorables au dépistage et 57% le réalisaient systématiquement.¹³⁶

La HAS a publié de nouvelles recommandations en 2012, en défaveur du dépistage au sein des populations à risque. Aux Etats-Unis, la U.S. Preventive Services Task Force (U.S. PSTF) a émis, la même année, des recommandations contre le dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA, au vu des incertitudes quant à l'impact à long terme de ce dépistage sur la mortalité spécifique, d'autant plus que les effets secondaires du dépistage et du traitement sont courants et souvent persistants.

Si en 2013, l'AFU préconise toujours une « détection précoce individualisée » du cancer de la prostate des hommes sans polypathologie à partir de 50 ans, et après information claire, et à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque, elle recommande de se fonder sur la valeur du taux de PSA vers 50 ans pour réduire la fréquence de détection et donc minimiser les inconvénients liés au dépistage, en ciblant une population plus restreinte d'hommes à haut risque.

Tableau 9. Tableau chronologique des communications concernant le dépistage du cancer de la prostate

	Etudes	Autorités sanitaires	AFU	Médecins généralistes
1987 : PSA, meilleur marqueur du CP (Stamey) 1991 : PSA, la plus précise des méthodes de détection du CP (Catalona) 1998 : 6000 PR en France 2000 : 1,45 million PSA remboursés en France 2002 : 2 millions PSA	1999 : en faveur du dépistage annuel ou bisannuel chez + de 50 ans (Québec) 2001 : baisse de mortalité après introduction du dépistage (Tyrol) 2002 : pas d'amélioration de la mortalité spécifique du CP (Seattle-Connecticut)	1986 : PSA, marqueur de surveillance/suivi du CP (FDA) 1994 : TR + PSA, test de dépistage (FDA) 1998 : pas de dépistage de masse recommandé (ANAES) 2003 : recommandation en faveur du dépistage (Ac. de Médecine)	1989 : pas de recommandation en faveur du dépistage de masse ou individuel (conférence de consensus Paris) 1998 : PSA, mauvais test de dépistage, spécificité limitée 2000 : diagnostic précoce à la demande du patient de plus de 50 ans 2002 : premières recommandations en faveur du dépistage par PSA + TR	Depuis 1997 : grande prudence vis-à-vis du dépistage (SFDRMG)

2004 : 2,67 millions PSA 2006 : 3,14 millions PSA 2008 : 3,46 millions PSA 2010 : 3,68 millions PSA et 22 000 prostatectomies radicales 2012 : 3,59 millions PSA 2013 : 3,63 millions PSA	2004 : en faveur du dépistage (Québec) ; pas de différence de mortalité spécifique ou globale (Norrköping) 2008 : en faveur du dépistage (Tyrol) 2009 : pas de différence de mortalité (PLCO) ; diminution de la mortalité spécifique (ERSPC) ; pas d'effet d'un tour de dépistage (Stockholm) 2011 : pas de différence de mortalité (Norrköping) 2012 : en faveur du dépistage, mais pas de dépistage sans évaluation du risque de sur-diagnostic et de sur-traitement (Tyrol)	2004 : bénéfice individuel potentiel /nombreuses limites => décision partagée (ANAES) ; Avis défavorable (OMS) 2008 : limites importantes du dépistage (Ac. de Méd.) 2009 : en faveur d'un dépistage organisé (OPEPS) 2010 : pas de dépistage organisé recommandé (HAS) 2012 : avis défavorable quant à un dépistage des populations à risque (HAS) ; avis défavorable (US.PSTF)	2004 : revoir la stratégie thérapeutique des cancers localisés 2007 : proposition d'ajustement de l'intervalle entre 2 dépistages 2010 : détection précoce à titre individuel avec dosage initial précoce du PSA pour ne cibler que les hommes à risque 2013 : détection précoce individualisée non recommandée si âge avancé et/ou polypathologies sévères	2005 : dépistage facultatif uniquement pour les groupes à risque après information, biopsies si PSA > 10 ng/ml (SFMG) 2011 : positionnement contre le dépistage / sur-diagnostic, sur-traitement et effets indésirables (CMG) ; Pas de dépistage systématique sauf patients à haut risque ou demande d'un patient bien informé (CNGE)
---	---	---	---	--

		2014 : faire appliquer les recommandations de la HAS (déremboursement ?), améliorer l'information aux patients et aux médecins, encourager la recherche (3 ^e Plan Cancer)	2014 : stratégie de détection précoce, adaptée aux risques individuels, possibilité d'adapter la fréquence de dépistage à la valeur du PSA initial précoce	
--	--	---	---	--

3.5.Perspectives

Il semble que l'on soit arrivé à un tournant majeur dans l'histoire du dépistage du cancer de la prostate. L'idée d'un dépistage organisé, à l'image de celui du cancer colorectal, est dépassée, du moins tant que le test proposé reste le dosage du PSA, associé ou non au toucher rectal. En effet, le dosage du PSA n'est pas un test de dépistage idéal, d'une part car il n'est pas spécifique du cancer de la prostate et peut s'élever dans d'autres circonstances, et d'autre part, car il ne permet pas de distinguer les cancers agressifs, à risque vital, des tumeurs indolentes.

L'actualité est à la recherche de nouveaux marqueurs susceptibles de ne dépister que les tumeurs agressives, afin d'éviter ou de limiter les risques de sur-diagnostic et de sur-traitement, ainsi qu'à l'amélioration de la prise en charge des tumeurs dépistées. Une approche intéressante et prometteuse est l'utilisation de l'IRM multiparamétrique de la prostate qui pourrait diagnostiquer de manière sélective les cancers de la prostate agressifs.⁶¹

Dans l'attente de nouvelles modalités de dépistage et diagnostiques, et dans la mesure où le dépistage du cancer de la prostate est actuellement généralisé à la population française, l'urgence est à l'information des patients : une information approfondie, bien équilibrée doit être fournie et discutée avec les patients, en amont de toute procédure de dépistage, de préférence en s'appuyant sur des aides à la décision validées. Cette information complète des patients passe également par l'information des médecins généralistes, principaux prescripteurs de dosages de PSA, afin que la décision de dépister ou non ne soit pas le reflet des représentations et des croyances du médecin généraliste en matière de dépistage du cancer de la prostate, mais le résultat d'une décision partagée et éclairée.

V. Conclusion

Premier cancer masculin en France en terme d'incidence et troisième cause de mortalité par cancer chez l'homme, le cancer de la prostate constitue un véritable problème de santé publique. Une situation de dépistage généralisé s'est développée depuis la fin des années 80, lorsqu'en 1987, le PSA a été reconnu meilleur marqueur connu du cancer de la prostate. Malgré, entre autres, l'absence de résultats d'études probants dans un premier temps, la mauvaise spécificité du dosage du PSA pour le cancer de la prostate et les risques de sur-diagnostic, de sur-traitement et donc de dommages séquellaires connus depuis longtemps, le dépistage s'est imposé dans la population, de façon bien plus importante que les dépistages organisés ou recommandés par les autorités sanitaires.

A travers cette synthèse narrative de la littérature, nous avons tenté de saisir les causes de cette généralisation :

- Un des premiers cancers de l'homme en terme de mortalité ;
- Une méthode de détection validée par des études (Catalona, 1991) ;
- Un test sanguin simple, peu onéreux, remboursé par l'Assurance Maladie et accepté par la population ;
- Un dépistage rapidement encouragé aux Etats-Unis ;
- Des recommandations des autorités sanitaires tardives en France et équivoques concernant le dépistage individuel ;
- L'absence de consensus entre les recommandations professionnelles et institutionnelles ;
- Une société savante d'urologie promouvant activement le dépistage ;
- Certains essais randomisés constatant une mortalité spécifique plus faible chez les hommes bénéficiant du dépistage.

Si le PSA demeure encore à l'heure actuelle le meilleur marqueur du cancer de la prostate disponible, les limites de son utilisation sont apparues de plus en plus nettement au fil du temps. La prise de conscience de ces limites permet l'émergence de nouvelles façons d'appréhender ce dépistage en insistant sur l'information préalable et complète du patient, information orale et si possible écrite, et sur la décision partagée, en définissant des critères permettant d'espacer les séances de dépistage, en limitant le recours aux biopsies prostatiques en cas de résultat supérieur au seuil de positivité du dosage, en incluant la surveillance active du cancer au panel des options thérapeutiques, en recherchant activement de nouvelles modalités, de nouveaux protocoles de dépistage ...

Bien que le débat contradictoire entourant le dépistage du cancer de la prostate depuis de nombreuses années puisse participer à la méfiance actuelle grandissante des patients envers la médecine, il donne à mon sens une chance de recentrer la relation médecin-patient sur le dialogue et l'écoute du patient, notamment de ses représentations et préférences. Face à un dépistage pour lequel les arguments actuels ne permettent pas une prise de décision

indiscutable et sans équivoque (qui peut affirmer qui bénéficiera du dépistage, qui en pâtira ?), c'est la voie de la formation, de l'information et du dialogue qui doit être privilégiée.

Recommandations pour la pratique clinique Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate

30 Questions-réponses Document à l'usage des professionnels de santé

Septembre 2004

Service des recommandations professionnelles

Service évaluation économique

ANAES / Service des recommandations professionnelles et service évaluation économique /
septembre 2004

1. Qu'est-ce que la prostate ? À quoi sert-elle ?

La prostate est une glande qu'on ne trouve que chez l'homme. Elle est entourée d'une capsule fibromusculaire et composée de cellules glandulaires. Elle est normalement de la taille d'une châtaigne. Elle se situe sous la vessie, en avant du rectum, au carrefour des voies urinaires (urètre) et des voies génitales. Elle sécrète l'un des composants du sperme et joue un rôle dans la reproduction.

2. Qu'est-ce que le cancer de la prostate ? Quelles en sont les conséquences ?

Le cancer de la prostate correspond à la transformation maligne progressive de cellules glandulaires dont la croissance devient anarchique.

Les cellules acquièrent progressivement la capacité de se multiplier, constituant ainsi une ou plusieurs tumeurs. On parle à ce stade de cancer localisé ou intracapsulaire. Ces cellules peuvent ensuite éventuellement migrer hors de la prostate, essentiellement vers les ganglions lymphatiques et les os, entraînant des métastases. On parle alors de cancer non localisé ou extracapsulaire.

3. Quels en sont les signes évocateurs ?

Cette maladie reste très longtemps occulte. À un stade très évolué, le cancer de la prostate peut être responsable de signes urinaires et de douleurs osseuses, en particulier au niveau de la colonne vertébrale lombaire. Le cancer de la prostate localisé ne donne pas de signes urinaires. Les troubles urinaires habituellement attribués à la prostate sont essentiellement le fait de l'adénome prostatique, tumeur bénigne très fréquente mais qui peut coexister avec le cancer.

4. Le cancer de la prostate est-il fréquent ?

La fréquence de ce cancer augmente avec l'âge. Il survient rarement avant 50 ans. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans. La moitié de ces cancers est diagnostiquée après l'âge de 74 ans. En 2000, on a estimé à environ 40 000 les nouveaux cas de cancer de la prostate diagnostiqués en France.

5. Le cancer de la prostate est-il toujours mortel ?

En 2000, ce cancer a été responsable d'environ 10 000 décès. Chez l'homme, il s'agit de la deuxième cause de mortalité par cancer en France, après le cancer du poumon. Compte tenu du temps de progression de ce cancer vers le stade métastatique, les patients atteints peuvent néanmoins mourir d'une autre maladie dans l'intervalle. Un certain nombre d'entre eux en est atteint jusqu'à la fin de leur vie sans le savoir et sans en être gênés. À titre indicatif, au-delà de 80 ans, plus de 4 hommes sur 10 ont un cancer de la prostate sans en ressentir de symptômes.

6. Le cancer de la prostate est-il héréditaire ?

Parfois. Plus le nombre de personnes atteintes d'un cancer de la prostate dans une famille est important, plus le risque d'avoir un cancer de la prostate est élevé. Un cancer de la prostate est considéré comme héréditaire lorsque 3 cas au moins ont été identifiés chez des parents au 1^{er} ou au 2^e degré ou seulement 2 cas mais survenu avant 55 ans. Dans ce cas, le risque d'avoir un cancer de la prostate est multiplié par un facteur de l'ordre de 10. En cas de forme familiale ne répondant pas à ces critères (forme dite non héréditaire) le risque d'avoir un cancer de la prostate est multiplié par 2 ou par 3,5. Les formes héréditaires représentent de l'ordre de 5 à 10 % de la totalité des cancers de prostate, les formes familiales en représentant en tout 5 à 25 %.

7. Le risque de cancer de la prostate varie-t-il en fonction des origines ethniques ?

Oui. L'incidence de cancer de la prostate est plus élevée en Europe et aux États-Unis qu'en Asie. Aux États-Unis, les chercheurs ont montré que les Afro-Américains avaient environ 3 fois plus de risque que les autres populations d'avoir un cancer de la prostate.

8. L'alimentation influence-t-elle la survenue du cancer de la prostate ?

Le rôle protecteur de la tomate et de ses dérivés dans l'apparition du cancer de la prostate, n'a pas été démontré, pas plus d'ailleurs que le rôle aggravant des matières grasses, et notamment les acides gras insaturés.

9. Les relations sexuelles influencent-elles la survenue du cancer de la prostate ?

Non. Le lien entre les relations sexuelles et la survenue du cancer de la prostate n'est pas démontré. En revanche, il semble exister un lien entre la survenue du cancer de la prostate et le fait d'avoir eu antérieurement certaines infections sexuellement transmissibles telles que la syphilis et la gonococcie.

10. Peut-on prévenir l'apparition du cancer de la prostate ?

Aucune méthode et aucune plante médicinale n'ont fait preuve de leur efficacité dans la prévention de l'apparition du cancer de la prostate. Aucun médicament n'a reçu le visa des autorités sanitaires pour la prévention du cancer de la prostate.

11. En quoi consiste le dépistage individuel ?

Il s'agit d'un dépistage proposé individuellement sur la base de facteurs de risque personnels, par exemple âge ou antécédents familiaux, ou réalisé à la demande du patient. Son objectif est d'aboutir à un diagnostic le plus

précoce possible, c'est-à-dire à des stades où le cancer est encore curable. Deux examens peuvent être proposés : le toucher rectal et le dosage sanguin du PSA. À l'examen clinique, le toucher rectal permet en effet parfois de sentir un nodule dur au niveau de la prostate. Cette perception est néanmoins inconstante. L'association des 2 examens est la plus performante.

Si vous envisagez un dosage sanguin du PSA, il vous faut savoir que le diagnostic du cancer de la prostate ne sera confirmé qu'après la réalisation de biopsies prostatiques. Cet examen nécessite le prélèvement d'échantillons de prostate, le plus souvent sous anesthésie locale. Ils sont ensuite examinés au microscope. L'échographie n'a d'utilité que pour guider les biopsies à l'intérieur de la prostate. De plus aucune technique d'imagerie médicale ne permet le diagnostic de cancer de la prostate.

12. Que signifie « PSA » ? Qu'est-ce que le PSA ?

« PSA » correspond aux initiales, en langue anglaise, de « Antigène spécifique de prostate ». Il s'agit d'une protéine non toxique et qui n'est produite que par la prostate. Elle est présente dans le sperme, où elle joue un rôle dans la reproduction. Le PSA est aussi présent dans le sang (normalement en quantité très faible) ce qui permet son dosage. Un PSA élevé peut éventuellement être évocateur de la présence d'un cancer de la prostate.

Ce test ne nécessite pas d'être à jeun.

13. À partir de quel seuil, un « PSA » est-il anormal ?

La valeur du PSA doit être interprétée par le médecin en fonction du contexte clinique. Une valeur supérieure à 4 microgrammes par litre (µg/l) [ou nanogrammes par millilitre (ng/ml)] est généralement considérée comme anormale. Ceci dépend néanmoins de l'âge de la personne et de la taille de sa prostate.

14. Si un homme a un PSA supérieur à la normale, quel risque a-t-il d'avoir un cancer de la prostate ?

Lorsque la valeur du PSA est supérieure à 4 ng/ml, un cancer de la prostate est diagnostiqué environ 3 fois sur 10 avec la biopsie prostatique de confirmation.

15. Quelles sont les autres raisons qui peuvent conduire à une augmentation du PSA ?

Certains événements physiologiques (l'éjaculation par exemple) peuvent entraîner des variations peu importantes et qui ne gênent généralement pas l'interprétation du résultat. Le toucher rectal n'entraîne pas de modification importante du PSA. Une élévation importante du PSA peut avoir lieu à la suite de certaines maladies comme les infections urinaires ou la prostatite aiguë ou suite à certains gestes chirurgicaux comme un examen endoscopique de la vessie, une biopsie de prostate ou encore une résection endoscopique de prostate.

16. Si le PSA est normal, cela signifie-t-il que l'on n'a rien ?

Lorsque le PSA est normal, cela signifie 9 fois sur 10 qu'il n'y a pas de cancer. En revanche, il se peut qu'une anomalie soit quand même détectable avec le toucher rectal. Ceci explique l'intérêt de combiner le toucher rectal et le PSA pour faire le diagnostic du cancer de la prostate.

17. Si le PSA est normal, faudra-t-il revenir consulter et quand ?

Si le PSA et le toucher rectal sont normaux, il faut considérer qu'il n'y a actuellement pas de cancer de la prostate. Il est inutile de répéter les examens dans l'immédiat. Si le PSA est normal, chez un homme âgé de 75 ans ou plus, il ne sera pas nécessaire de refaire un autre examen de ce type à l'avenir. Si le PSA est normal, chez un homme âgé de moins de 75 ans, le médecin lui indiquera quand précisément il sera utile de revenir faire un test : ce peut être dans 1 an, dans 2 ans, 3 ans ou même plus, généralement pas moins d'1 an.

Le délai pertinent à respecter avant de réaliser un nouveau PSA varie en fait en fonction de la valeur précédente du PSA.

18. Quels pourraient être les avantages et les inconvénients à faire un PSA ?

Principaux avantages

- Si le résultat est normal, cela pourra rassurer celui qui le fait
- Il permet de détecter le cancer avant que les symptômes ne se développent
- Il permet de détecter le cancer à un stade précoce, ce qui pourrait permettre de démarrer un traitement plus tôt.
- Si le traitement est efficace, il peut permettre d'éviter les conséquences d'un cancer métastatique ou une mort prématurée

Principaux inconvénients

- Le test peut être faussement négatif et rassurer à tort celui qui le fait
- Il peut rendre anxieux et induire des examens médicaux inutiles.
- Il peut détecter des cancers d'évolution lente ou des formes tardives pour lesquels, aucun soin n'aurait été nécessaire
- Les traitements du cancer ont des effets secondaires qui peuvent affecter la vie quotidienne.
- Le traitement peut, dans certains cas, ne pas être efficace

19. Qu'est-ce qu'une biopsie ? Cela fait-il mal ?

Les biopsies prostatiques sont le plus souvent pratiquées en ambulatoire, sous antibioprophylaxie et sous anesthésie locale. Sous contrôle échographique, plusieurs échantillons de tissu prostatique sont prélevés à l'aiguille, dans différentes zones de la prostate (généralement au moins 6 prélèvements sont pratiqués). Il s'agit d'un examen qui peut être douloureux et qui peut parfois provoquer des saignements (dans les urines, le sperme ou le rectum), et plus rarement des infections ou une inflammation (de l'ordre du pour-cent).

20. Si la biopsie est normale, peut-on quand même avoir un cancer de la prostate ?

Oui. Des biopsies négatives n'écartent pas totalement le diagnostic de cancer de la prostate, et ne permettent pas d'éliminer la survenue ultérieure de cette maladie. Cependant, si les éléments cliniques ou biologiques continuent d'indiquer un risque de cancer de la prostate, les biopsies peuvent être refaites. Si le dosage du PSA est resté anormal alors que la biopsie est négative, il y a un risque maximum de 1 sur 4 qu'une nouvelle biopsie soit positive et qu'on détecte un cancer de la prostate.

21. En cas de diagnostic d'un cancer de la prostate, quels examens faudra-t-il faire ?

Le stade de développement du cancer s'apprécie essentiellement sur les données de l'examen clinique de la prostate, sur la valeur du PSA et sur les résultats des biopsies prostatiques. Quelques examens peu nombreux sont cependant nécessaires pour compléter le diagnostic et peuvent être proposés. Des examens tels que le scanner abdominopelvien ou l'imagerie par résonance magnétique peuvent être réalisés afin de juger de l'extension du cancer en dehors de la prostate. Ce bilan peut également être complété par une scintigraphie osseuse. Cet examen permet de vérifier l'absence de métastase osseuse.

22. Quelles sont les possibilités thérapeutiques ?

Après en avoir discuté avec un spécialiste, plusieurs options peuvent être proposées en fonction des caractéristiques du cancer, de l'âge du patient et des éventuelles pathologies associées :

- l'abstention-surveillance avec un traitement différé ;
- la chirurgie (« prostatectomie totale ») ;
- la radiothérapie externe ;
- la curiethérapie.

L'HIFU (ultrasons focalisés à haute intensité, ablaterm®) reste une technique en cours d'évaluation. Les traitements hormonaux isolés ne sont habituellement pas utilisés dans le traitement des formes localisées.

23. Quelle surveillance est proposée aux personnes qui choisissent de ne pas se traiter ? Si on retarde le traitement peut-on encore les traiter ?

La surveillance repose sur un examen clinique et un dosage du PSA périodique. Elle peut être appropriée ou envisageable pour certains types de tumeurs sans que l'on sache pour l'instant dire si cette option vous fait réellement perdre des chances. En cas d'évolution, un traitement adapté peut être proposé. Il est de toute façon toujours possible, à n'importe quel moment, de changer d'avis et de discuter avec le médecin de l'opportunité d'un traitement.

24. Si le cancer de la prostate n'est pas traité, comment évolue-t-il ? Peut-on en mourir ?

S'il s'agit d'une forme évolutive, le cancer de la prostate risque d'entraîner des difficultés à uriner, éventuellement une rétention complète des urines, ou encore d'empêcher le fonctionnement rénal en ralentissant l'écoulement des urines des reins vers la vessie. Il risque également de s'étendre en dehors de la prostate par envahissement direct des tissus et des organes situés près de la prostate.

Les métastases au niveau du foie et des poumons sont rares, alors que les métastases osseuses sont plus fréquentes et douloureuses. Le décès survient en général au stade métastatique, c'est-à-dire en moyenne environ 15 ans après le diagnostic. Ce chiffre n'est cependant qu'une moyenne, il existe en effet des formes plus ou moins agressives.

25. Quels sont les principes de chaque traitement ?

Le traitement chirurgical curatif consiste à enlever complètement la prostate. La vessie, qui se trouve au-dessus de la prostate est ensuite suturée à l'urètre qui se trouve au-dessous de la prostate. Une sonde urinaire est laissée en place le temps

de la cicatrisation. Cette intervention se pratique le plus souvent au travers d'une incision abdominale au-dessus du pubis. Elle peut également être pratiquée par coelioscopie ou par incision du périnée. L'ablation de la prostate s'accompagne de l'ablation des vésicules séminales. L'hospitalisation en rapport avec cette opération dure généralement de 1 à 2 semaines. La radiothérapie externe consiste, après repérage préalable de la prostate par radiographie, à délivrer des rayonnements qui provoquent préférentiellement la mort des cellules prostatiques anormales. Cette technique nécessite plusieurs séances de courte irradiation sur plusieurs semaines (6 à 8). La curiethérapie consiste, grâce à un guidage par échographie réalisée sous anesthésie, en l'implantation permanente de grains d'iode radioactifs ou en l'implantation temporaire de grains d'iridium 192 dans la prostate. Ces grains émettent des radiations qui détruisent les cellules avoisinantes. La portée de ces radiations est très faible et reste confinée à la prostate. L'implantation dure environ 2 ou 3 heures, l'hospitalisation environ 2 jours.

26. Quelles sont les chances de guérison sous traitement ?

Les chances de guérison dépendent surtout du degré d'avancement auquel est découvert le cancer et des caractéristiques de la tumeur. Quand le cancer est localisé, 7 à 9 personnes sur 10 sont encore vivantes 10 ans après le diagnostic ou le traitement. Chez une partie des patients, alors qu'il n'y a aucun symptôme clinique de récurrence, la concentration sérique en PSA remonte après traitement : c'est la récurrence biologique. Elle peut nécessiter de mettre en œuvre un nouveau traitement.

27. Le traitement peut-il avoir des conséquences sexuelles ?

Tous les traitements du cancer de la prostate risquent d'entraîner des troubles sexuels et notamment des difficultés d'érection qui peuvent faire l'objet d'un traitement médical. Le traitement des difficultés d'érection n'est cependant pas toujours efficace. Par ailleurs, la prostatectomie totale entraîne une absence d'éjaculation définitive.

28. Peut-on encore avoir des enfants après le traitement ?

Si le patient a un projet d'enfant, il lui sera nécessaire de faire congeler du sperme avant le traitement et de recourir aux techniques de procréation médicale assistée.

29. Le traitement peut-il avoir des conséquences au niveau urinaire ?

Oui. La prostatectomie totale entraîne un risque d'incontinence urinaire non négligeable (cf. tableau suivant) mais le plus souvent transitoire. L'incontinence disparaît généralement en quelques mois. Des fuites peuvent néanmoins survenir au cours d'efforts plus ou moins importants. La radiothérapie externe et la curiethérapie peuvent entraîner des envies d'uriner fréquentes et/ou urgentes. Ces troubles peuvent apparaître pendant ou à distance du traitement.

30. Au final, quels sont les effets indésirables des traitements qui sont proposés ?

Les principaux effets indésirables possibles de la prostatectomie totale sont l'absence d'éjaculation, les difficultés d'érection et l'incontinence urinaire. Les conséquences possibles de la radiothérapie ou de la curiethérapie sont les troubles de l'érection, les troubles de la vessie et les troubles digestifs.

Principaux effets secondaires des traitements curatifs des cancers localisés de la prostate 1 an après traitement :

Traitement	Incontinence urinaire ¹	Autres troubles urinaires ²	Troubles de l'érection ³	Absence d'éjaculation	Troubles dig. ⁴
Prostatectomie radicale	4-39%	—	20-80%	100%	—
Radiothérapie externe	0-13%	3-36%	4-55%	—	1-36%
Curiethérapie	6-15%	0-18%	5-70%	—	5-19%

- 1.La définition dépend de l'âge. L'intensité et les circonstances de survenue (à l'effort, régulière, occasionnelle, totale) en sont variables.
2. Complications urinaires tardives ou persistantes.
- 3.La définition dépend de l'âge au moment du traitement.
- 4.Troubles digestifs : diarrhées, saignements rectaux.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Les Cancers en France, Les Données, INCa, janvier 2014. Collection Les Données, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, janvier 2015
- 2 INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Anatomie de la prostate [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-de-la-prostate/la-prostate>> (page consultée le 28/04/2015).
- 3 HAUTE AUTORITE DE SANTE. Guide Affection Longue Durée Cancer de la prostate. Janvier 2012
- 4 INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Les traitements du cancer de la prostate. Novembre 2010
- 5 OUZZANE A., COLOBY P., MIGNARD J.-P. et al. Recommandations pour la bonne pratique des biopsies prostatiques. Progrès en Urologie, 2011, vol. 21, n°1, pp. 18-28
- 6 GUTMAN A. B., GUTMAN E. B. An "acid" phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. Journal of Clinical Investigation, 1938, vol. 17, pp. 473-478.
- 7 FLOCKS RH, URICH VC, PATEL CA et al. Studies on the antigenic properties of prostatic tissue. I. Journal of Urology, 1960, vol. 84, pp. 134-143.
- 8 ABLIN RJ, SOANES WA, BRONSON P et al. Precipitating antigens of the normal human prostate. Journal of Reproduction and Fertility, 1970, vol. 22, n°3, pp. 573-574.
- 9 HARA M, KOYANAGI Y, INOUE T et al. Some physico-chemical characteristics of " - seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII. Nihon Hoigaku Zasshi, 1971, vol. 25, n°4, pp. 322-324.
- 10 LI TS, BELING CG. Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. Fertility and Sterility. 1973, vol. 24, n°2, pp. 134-144.
- 11 SENSABAUGH GF. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. Journal of Forensic Sciences, 1978, vol. 23, n°1, pp. 106- 115.
- 12 WANG MC, VALENZUELA LA, MURPHY GP et al. Purification of a human prostate specific antigen. Investigative Urology, 1979, vol. 17, n°2, pp. 159-163.
- 13 PAPSIDERO LD, WANG MC, VALENZUELA LA et al. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. Cancer Research, 1980, vol. 40, n°7, pp. 2428-2432.
- 14 KURIYAMA M, WANG MC, PAPSIDERO LD et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. Cancer Research, 1980, vol. 40, n° 12, pp. 4658-4662.

-
- 15 STAMEY TA, YANG N, HAY AR et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New England Journal of Medicine*, 1987, vol. 317, n° 15, pp. 909-916.
- 16 CHU TM, MURPHY GP. What's new in tumor markers for prostate cancer ? *Urology*, 1986, vol. 27, pp. 487-491.
- 17 DE ANGELIS Gabriela, RITTENHOUSE Harry G., MIKOLAJCZYK Stephen D. et al. Twenty Years of PSA : From Prostate Antigen to Tumor Marker. *Reviews in Urology*, 2007, vol. 9, n° 3, pp. 113-123.
- 18 SHARIAT Shahrokh F., KARAKIEWIECZ Pierre I. Screening for prostate cancer in 2007 : the PSA era and its challenges are not over. *European Urology*, 2008, vol. 53, pp. 457-460.
- 19 CATALONA WJ, HUDSON MA, SCARDINO PT et al. Selection of optimal Prostate Specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer : receiver operating characteristic curves. *Journal of Urology*, 1994, vol. 152, n°6, pt 1, pp. 2037-2042.
- 20 NATIONAL CANCER INSTITUTE. Prostate-Specific Antigen (PSA) Test [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/PSA>. (page consultée le 16/10/2014)
- 21 REBILLARD X., VILLERS A., RUFFION A. Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*, 2002, vol. 12, n°5, Supp.2, pp. 29-67.
- 22 AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE. Recommandations pour la pratique clinique Eléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Document à l'usage des professionnels de santé. 2004
- 23 NATIONAL CANCER INSTITUTE. Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT): Questions and Answers [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/prostate/research/prostate-cancer-prevention-trial-ga> (page consultée le 15/04/2015)
- 24 BADOR René, BEAUDONNET Andrée, PATRICOT Marie-Claude et al. Immunoanalyse : Hormones, Marqueurs Tumoraux. *Bioforma*, 1995, n° 2, 72 p.
- 25 STAMEY Thomas A. Second stanford conference on international standardization of prostate-specific antigen immunoassays : September 1 and 2. 1994. *Urology*, 1995, vol. 45, n°2, pp. 173-184
- 26 SOKOLL Lori J., ROSENWALD Steven, LYONS Jeremy et al. Is the WHO 90 :10 Prostate-Specific Antigen (PSA) First International Standard really 90% α 1-Antichymotrypsin-Bound PSA and 10% Free PSA ? *Clinical Chemistry*, 2011, vol. 57, n° 12, pp. 1776-1777.
- 27 CATALONA William J., SMITH Deborah S., RATLIFF Timothy L. et al. Measurement of Prostate-Specific Antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 1991, vol. 324, n° 17, pp. 1156-1161.

-
- 28 HANKEY Benjamin F., FEUER Eric J., CLEG Limin X. et al. Cancer Surveillance Series: Interpreting Trends in Prostate Cancer—Part I: Evidence of the Effects of Screening in Recent Prostate Cancer Incidence, Mortality, and Survival Rates. *Journal of the National Cancer Institute*, 1999, vol. 91, pp.1017-24.
- 29 VILLERS A, GROSCLAUDE P, HAILLOT O et al. Dépistage du cancer de la prostate (I) : Evolution des connaissances et des pratiques depuis la conférence de consensus de 1989. *Progrès en Urologie*, 1997, vol. 7, pp. 508-515.
- 30 AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE. Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate. 1998
- 31 BARON JC, CUSSENOT O, FONTAINE E et al. Comité de cancérologie (CCAFU), Cancer de la prostate. 1998, vol. 8, n° 5, pp. 51-64.
- 32 JANSSEN Thierry, SCHULMA Claude. Antigène prostatique spécifique : un bilan 15 ans après sa découverte. *Progrès en Urologie*, 1994, vol. 4, pp. 171-180.
- 33 GRAVES HC, WEHNER N, STAMEY TA. Comparison of a polyclonal and monoclonal immunoassay for PSA : need for an international antigen standard. *Journal of Urology*, 1990, vol. 144, n° 6, pp. 1516-22.
- 34 WILSON J.M.G., JUNGNER G. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève : Organisation Mondiale de la Santé, 1970
- 35 AUSTRALIAN HEALTH TECHNOLOGY ADVISORY COMMITTEE. Prostate cancer screening. Canberra: Australian Government Publishing Service, 1996
- 36 PARLEMENT EUROPEEN ET CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE. Directive 98/79/CE du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. *Journal Officiel des Communautés Européennes* n° L 331 du 7 décembre 1998, p.37
- 37 REPUBLIQUE FRANÇAISE. Décret du 19 avril 1996 relatif aux réactifs. *Journal Officiel de la République Française* n° 99 du 26 avril 1996, page 6386
- 38 AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE. Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux des diagnostics in vitro des dosages de l'antigène spécifique prostatique (PSA libre, PSA complexe et PSA total). Décembre 2006, 21 pages
- 39 AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE. Indications du dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA). 1998
- 40 L'ASSURANCE MALADIE. Nomenclature Table Nationale de codage de la Biologie [en ligne]. Disponible sur : http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgi-fiche?p_code_nabm=7318&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI. (page consultée le 07/11/2014).

-
- 41 ALLEMAND H, JOURDAN MF. Sécurité Sociale et références médicales opposables. Revue médicale de l'Assurance Maladie, 2000, vol. 3, pp. 47-53.
- 42 CAISSE NATIONALE D'ASSURANCE MALADIE DES TRAVAILLEURS SALARIES. BIOLAM Les actes de biologie remboursés en 2001 et 2002 par le Régime Général d'Assurance Maladie Hors Sections Locales Mutualistes. Juin 2004.
- 43 CAISSE NATIONALE D'ASSURANCE MALADIE DES TRAVAILLEURS SALARIES. BIOLAM Les actes de biologie remboursés en 2002 et 2003 par le Régime Général d'Assurance Maladie. Septembre 2005.
- 44 LABRIE Fernand, CANDAS Bernard, DUPONT André et al. Screening Decreases Prostate Cancer Death : First Analysis of the 1988 Quebec Prospective Randomized Controlled Trial. Prostate, 1999, vol. 38, pp. 83-91.
- 45 LABRIE Fernand, CANDAS Bernard, CUSAN Lionel et al. Screening Decreases Prostate Cancer Mortality : 11-Year Follow-up of the 1988 Quebec Prospective Randomized Controlled Trial. Prostate, 2004, vol. 59, pp. 71-78.
- 46 BARTSCH Georg, HORNINGER Wolfgang, KLOCKER Helmut et al. Prostate cancer mortality after introduction of Prostate-Specific Antigen mass screening in the Federal State of Tyrol. Urology, 2001, vol. 58, pp. 417-424.
- 47 BARTSCH Georg, HORNINGER Wolfgang, KLOCKER Helmut et al. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. BJU International, 2008, vol. 101, pp. 809-816.
- 48 OBERAIGNER Willi, SIEBERT Uwe, HORNINGER Wolfgang et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria: prostate cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. International Journal of Public Health, 2012, vol. 57, pp.57–62.
- 49 PELZER Alexandre E., COLLESELLI Daniela, BEKTIC Jasmin et al. Over-diagnosis and under-diagnosis of screen- vs non-screen-detected prostate cancers with in men with prostate-specific antigen levels of 2.0–10.0 ng/mL. BJU International, 2008, vol. 101, pp. 1223-1226.
- 50 LU-YAO Grace, ALBERTSEN Peter C, STANFORD Janet L et al. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. British Medical Journal, 2002, vol. 325, pp. 740-745.
- 51 SANDBLOM Gabriel, VARENHORST Eberhard, LÖFMAN Owe et al. Clinical consequences of screening for prostate cancer : 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. European Urology, 2004, vol. 46, pp. 717-724.
- 52 SANDBLOM Gabriel, VARENHORST Eberhard, ROSELL Johan et al. Randomised prostate cancer screening trial : 20 year follow-up. British Medical Journal, 2011, vol. 342, d1539.
- 53 KJELLMAN Anders, AKRE Olof, NORMING Ulf et al. 15 year follow-up of a population based prostate cancer screening study. Journal of Urology, 2009, vol. 181, pp. 1615-1621.

-
- 54 ANDRIOLE Gerald L., CRAWFORD E. David, GRUBB Robert L. et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *New England Journal of Medicine*, 2009, vol. 360, pp. 1310-1319.
- 55 ANDRIOLE Gerald L., LEVIN David L., CRAWFORD E. David et al. Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial : Findings from the Initial Screening Round of a Randomized Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005, vol.97, pp. 433-438.
- 56 GRUBB III Robert L., PINSKY Paul F., GREENLEE Robert T. et al. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial : update on findings from the initial four rounds of screening in a randomized trial. *BJU International*, 2008, vol. 102, pp. 1524-1530.
- 57 ANDRIOLE Gerald L., CRAWFORD E. David, GRUBB III Robert L. et al. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial : Mortality Results after 13 Years of Follow-up. *Journal of National Cancer Institute*, 2012, vol. 104, pp. 125-132.
- 58 SCHRÖDER Fritz H., HUGOSSON Jonas, ROOBOL Monique J. et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *New England Journal of Medicine*, 2009, vol.360, pp. 1320-1328.
- 59 MÄÄTTÄNEN Liisa, AUVINEN Anssi, STENMAN Ulf-Håkan et al. Three-Year Results of the Finnish Prostate Cancer Screening Trial. *Journal of National Cancer Institute*, 2001, vol.93, pp. 552-553.
- 60 SCHRÖDER Fritz H., HUGOSSON Jonas, ROOBOL Monique J. et al. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *New England Journal of Medicine*, 2012, vol. 366, pp. 981-990.
- 61 SCHRÖDER Fritz H., HUGOSSON Jonas, ROOBOL Monique J. et al. Screening and prostate cancer mortality : results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*, 2014, vol. 384, pp. 2027-2035.
- 62 JEGU Jérémie, TRETARRE Brigitte, GROSCLAUDE Pascale et al. Etat des lieux et facteurs de participation à l'étude européenne ERSPC de dépistage randomisé du cancer de la prostate par dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique : départements français du Tarn et de l'Hérault. *Progrès en Urologie*, 2009, vol. 19, 487-500.
- 63 HUGOSSON Jonas, CARLSSON Sigrid, AUS Gunnar et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncology*, 2010, vol. 11, pp.725-732.
- 64 ILIC Dragan, O'CONNOR Denise, GREEN Sally et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, Issue 3, art. n° CD004720.
- 65 ILIC Dragan, O'CONNOR Denise, GREEN Sally et al. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU International*, 2011, vol. 107, pp. 882–889.

-
- 66 ILIC Dragan, NEUBERGER Molly M., DJULBEGOVIC Mia et al. Screening for prostate cancer (Review). The Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013, Issue 1, art. n° CD004720.
- 67 DJULBEGOVIC Mia, BEYTH Rebecca J., NEUBERGER Molly M. et al. Screening for prostate cancer : systematic review and meta- analysis of randomised controlled trials. British Medical Journal, 2010, vol. 341, c4543.
- 68 LUMEN Nicolaas, FONTEYNE Valérie, DE MEERLEERT Gert et al. Population screening for prostate cancer : An overview of available studies and meta-analysis. BJU International, 2012 , vol. 19, pp. 100-108.
- 69 Yoon Jae Lee, Ji Eun Park, Byung Ryul Jeon et al. Is Prostate-Specific Antigen Effective for Population Screening of Prostate Cancer? A Systematic Review. Ann Lab Med, 2013, vol. 33, pp. 233-241.
- 70 HAUTE AUTORITE DE SANTE. Rapport d'orientation Dépistage du cancer de la prostate Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009. Juin 2010, 50 pages.
- 71 HAUTE AUTORITE DE SANTE. Rapport d'orientation Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à risque ? Février 2012, 80 pages.
- 72 HAUTE AUTORITE DE SANTE. Détection précoce du cancer de la prostate Actualisation du référentiel des pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Mai 2013, 55 pages.
- 73 BOUREL Michel, ARDAILLOU Raymond. Rapport Sur le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le plasma. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2003, vol. 187, n° 5, pp. 985-995.
- 74 GROSCLAUDE Pascale. Communications Le cancer de la prostate : le point sur le dépistage. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2008, vol. 192, n° 5, pp. 1013-1019.
- 75 VIE PUBLIQUE. Déclaration de Mme Dominique Gillot, secrétaire d'Etat à la santé et à l'action sociale, sur la politique gouvernementale en matière de lutte contre le cancer, notamment la prévention, les différents traitements, la qualité de vie des malades, la prise en charge de la douleur et les aides à la recherche, Paris le 1er février 2000, [en ligne]. Disponible sur : <http://discours.vie-publique.fr/notices/003000456.htm>. (page consultée le 24/04/2015)
- 76 HERON Jean-François. Oncoprof [en ligne]. Disponible sur : <http://www.oncoprof.net/Generale2000/g17_PlanCancer/g17_pl01.php>. (page consultée le 24/04/2015)
- 77 GRÜNFELD Jean-Pierre. Rapport au Président de la République Recommandations pour le Plan Cancer 2009-2013 Pour un nouvel élan. 14 février 2009, 104 pages.
- 78 Mission interministérielle pour la lutte contre le cancer. Plan Cancer 2003-2007. 44 pages.
- 79 Plan Cancer 2009-2013. 2 novembre 2009, 140 pages.

80 Plan Cancer 2009-2013. Synthèse Rapport final au Président de la République. Juin 2013

81 VERNANT Jean-Paul. Rapport à la ministre des Affaires Sociales et de la Santé et à la ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche Recommandations pour le troisième Plan Cancer. Juillet 2013, 165 pages.

82 Plan Cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous partout en France. Février 2014, 152 pages.

83 DEBRE Bernard. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate. Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé. Annexe au procès verbal de la séance du 2 avril 2009, 455 pages.

84 CONSEIL DE L'EUROPE. Recommandation du Conseil du 2 décembre 2003 relative au dépistage du cancer. Journal Officiel de l'Union Européenne n° L327 du 2 décembre 2003, pp. 34-38.

85 WHO REGIONAL OFFICE FOR EUROPE'S HEALTH EVIDENCE NETWORK. Should mass screening for prostate cancer be introduced at the national level? Mai 2004

86 Gérard Dubois, Alain Braillon, Catherine Hill. Dépistage du cancer de la prostate, un autre scandale sanitaire ? Médecine 2012 ; 3 : 100-101

87 BRAILLON Alain, HILL Catherine, DUBOIS Gérard. Prostate Specific Antigen (PSA), encore combien de dégâts ? La Presse Médicale, 2012, doi: 10.1016/j.lpm.2011.12.011.

88 VOISIN E, PIATON E, RIVAIN T et al. Diagnostic précoce du cancer de la prostate par toucher rectal, dosage du PSA et échographie endorectale. Corrélations avec le diagnostic morphologique dans 200 cas consécutifs. Progrès en Urologie, 1992, vol. 2, n° 6, pp. 973-979.

89 CUZIN Béatrice, MAISONNEUVE Hervé, THORA Fabienne et al. Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate. Progrès en Urologie, 2000, vol. 10, n° 1, pp. 124-127.

90 SOULIE Michel, BARRE Christian, BEUZEOC Philippe et al. Recommandation Cancer de la prostate. Progrès Urologie, 2004, vol. 14, n° 4, pp. 913-956.

91 SOULIE Michel, BEUZEOC Philippe, CORNUD François et al. Cancer de la prostate. Progrès en Urologie, 2007, vol. 17, pp. 1159-1230.

92 MONGIAT-ARTUS P., PEYROMAURE M., RICHAUD P. et al. Recommandations pour la prise en charge du cancer de la prostate chez l'homme âgé : un travail du comité de cancérologie de l'association française d'urologie. Progrès en Urologie, 2009, vol. 19, pp. 810-817.

93 SALOMON L., AZRIA D., BASTIDE C. et al. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. Progrès en Urologie, 2010, vol. 20, suppl. 4, pp. S217-S252.

94 SALOMON L., BASTIDE C., BEUZEOC P. et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. Progrès en Urologie, 2013, vol. 23, suppl. 2, pp. S69-S102.

-
- 95 BOSSET Pierre-Olivier, DE LA TAILLE Alexandre et ROUPRET Morgan. Item 307 (Item 156) Cancer de la prostate. Enseignement d'Urologie Polycopié. Collège Français des Urologues. UMVF, 2014, pp. 86-104.
- 96 MOTTET N., BASTIAN P.J., BELLMUNT J. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. Avril 2014.
- 97 CORNU Jean-Nicolas, DESCAZEAU Aurélien. Points forts des communications présentées au congrès de l'EAU 2013. Progrès en Urologie, 2013 , vol. 23, pp. 1-9.
- 98 Seiji Naito, Yoshiyuki Kakehi, Akihiko Okuyama et al. Guideline Updated Japanese Urological Association Guidelines on prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer in 2010. International Journal of Urology, 2010, vol. 17, pp. 830-838.
- 99 CARTER H. Ballentine, ALBERTSEN Peter C., BARRY Michael J. et al. Early detection of prostate cancer : American Urological Association (AUA) Guideline. Journal of Urology, 2013, vol. 190, n° 2, pp. 419-426.
- 100 STAMEY Thomas A., CALDWELL Mitchell, MCNEAL John E. et al. The Prostate Specific Antigen Era In The United States Is Over For Prostate Cancer: What Happened In The Last 20 Years? Journal of Urology, 2004, vol. 172, pp. 1297-1301.
- 101 PERRIN Paul. Cancer de la prostate « dépistage » ou « détection précoce » ? Médecine 2012, vol. 8, n° 3, pp. 129-133.
- 102 GUILLONNEAU Bertrand. Société de Formation Thérapeutique du Généraliste [PDF]. Disponible sur : <<http://www.sftg.net/documents%20PDF/Guilloneau%20B.pdf>>. (page consultée le 03/05/2015).
- 103 RICHARD Philippe, GIBILY Alain, GRICHY Jacques. Dépistage et prévention individualisée organisée. Documents de recherche en médecine générale, 2005, n° 61, pp. 39-44 et 58.
- 104 COLLEGE DE LA MEDECINE GENERALE. Vous avez dit « prostate! », comme c'est bizarre... Communiqué du 1er février 2011 [PDF]. Disponible sur : http://www.lecmg.fr/photos/vous_avez_dit_prosta.pdf. (page consultée le 22/04/2015)
- 105 FREQUENCE M. Les débats TV de l'AFU 2014. Dépistage du cancer de la prostate : état des lieux en 2014. In: Collège de la Médecine Générale. [25'24"] Disponible sur <http://www.lecmg.fr/internet/index.php?numrubrique=535&numsousrubrique=553>
- 106 COLLEGE NATIONAL DES GENERALISTES ENSEIGNANTS. Dépistage du cancer de la prostate : et après ? Communiqué de presse du 15 septembre 2011 [PDF]. Disponible sur : http://www.cnge.fr/conseil_scientifique/productions_du_conseil_scientifique/depistage_du_cancer_de_la_prostate_et_apres_septem/. (page consultée le 22/04/2015).
- 107 UNAFORMEC. Histoire naturelle du cancer de prostate Quinze ans d'expectative armée chez 648 patients. Bibliomed 1997, 54.
- 108 UNAFORMEC. Cancer de la prostate traité ou non : quelles données pour le dépistage ? Bibliomed 2006, 415.

-
- 109 UNAFORMEC. Faut-il dépister le cancer de la prostate ? 1998, 115.
- 110 UNAFORMEC. Dépistage du cancer de la prostate Les représentations sous-jacentes. 2002, 283.
- 111 UNAFORMEC. Cancer de la prostate : décider ensemble de dépister ou non. 2010, 572.
- 112 BRAILLON Alain. Société de Formation Thérapeutique du Généraliste [PDF]. Disponible sur : <<http://www.sftg.net/documents%20PDF/Braillon%20A.pdf>>. (page consultée le 03/05/2015).
- 113 JUNOD Bernard. Société de Formation Thérapeutique du Généraliste [PDF]. Disponible sur : <<http://www.sftg.net/documents%20PDF/DuperrayJunod%20kc%20sein.pdf>>. (page consultée le 03/05/2015).
- 114 DELEPINE Gérard. Société de Formation Thérapeutique du Généraliste [PDF]. Disponible sur : <http://surmedicalisation.fr/?page_id=298>. (page consultée le 03/05/2015).
- 115 YVER Mathieu. Société de Formation Thérapeutique du Généraliste [en ligne]. Disponible sur : <http://surmedicalisation.fr/?page_id=298>. (page consultée le 03/05/2015).
- 116 VALLEE Jean-Pierre. Société de Formation Thérapeutique du Généraliste[en ligne]. Disponible sur : <http://surmedicalisation.fr/?page_id=2989>. (page consultée le 03/05/2015).
- 117 PSA et dépistage des cancers localisés de la prostate. Revue Prescrire, 2009, vol. 29, n° 308, pp. 437-443.
- 118 Dépistage des cancers de la prostate par PSA Trop d'effets indésirables. Revue Prescrire, 2012, vol. 32, n° 341, pp. 207-209.
- 119 Vitesse d'augmentation du PSA : utile au dépistage ? Revue Prescrire, 2013, vol. 33, n° 359, p. 713.
- 120 Evolution naturelle des cancers localisés de la prostate chez les séniors. Revue Prescrire, 2008, vol. 28, n° 296, pp. 450-453.
- 121 Informer le patient des effets à long terme des traitements d'un cancer de la prostate localisé. Revue Prescrire, 2010, vol. 30, n° 325, p. 847.
- 122 De l'information partagée à la décision éclairée : exemple d'une approche dans le cas du cancer de la prostate. Revue Prescrire, 2014, vol. 34, n° 370, pp. 570-574.
- 123 PERINO Luc. Il est urgent de repenser la cancérologie Première partie : les éléments du débat. Médecine, avril 2010, vol. 6, n° 4, pp. 170-174.
- 124 OMS. Cancer Dépistage et détection précoce du cancer [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.who.int/cancer/detection/fr/>>. (page consultée le 25/05/2015).
- 125 GROSCLAUDE Pascale, MENEGOUZ Françoise, SCHAFFER Paul et al. Dépistage du cancer de la prostate : le cancer de la prostate est-il un problème de santé publique ? Actualisation des chiffres d'incidence et de mortalité en France de 1982 à 1990. Progrès en Urologie, 1997, vol. 7, pp. 647-654.

-
- 126 VILLERS Arnaud, GROSCLAUDE Pascale, HAILLO Olivier et al. Dépistage du cancer de la prostate : Evolution des connaissances et des pratiques depuis la conférence de consensus de 1989. *Progrès en Urologie*, 1997, vol. 7, pp. 508-515.
- 127 METTLIN Curtis, JONES George, AVERETTE Hervy et al. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for cancer-related checkup : prostate and endometrial cancers. *CA Cancer J Clin.*, 1993, vol. 43, n° 1, pp. 42-46.
- 128 CUZIN Béatrice, MAISONNEUVE Hervé, THORA Fabienne et al. Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate. *Progrès en Urologie*, 2000, vol. 10, pp. 124-127.
- 129 Journée Nationale de la Prostate. In : Association Française d'Urologie. Urofrance [PDF] Disponible sur : <<http://urofrance.org/fileadmin/medias/journee-prostate/2005/depliant.pdf>>. (page consultée le 10/05/2015).
- 130 COEURDACIER Pierre, STAERMAN Frédéric, THOQUENNE Gilles et al. Le médecin généraliste face aux troubles mictionnels de l'homme de plus de 50 ans. 250 médecins interrogés en Bretagne. *Progrès en Urologie*, 1996, vol. 6, pp. 52-59.
- 131 BURIN Benoît, BOUCHOT Olivier, RIGAUD Jérôme. Pratiques des médecins généralistes de Loire-Atlantique et connaissances de leurs patients sur le dépistage du cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*, 2006, vol. 16, pp. 559-563.
- 132 GUY L., VAN DE STEENE E., VEDRINE N. et al. Etude de pratique des médecins généralistes concernant le dépistage individuel du cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*, 2008, vol. 18, pp. 46-52.
- 133 WOLF Andrew M.D., PHILBRICK John T., SCHORLING John B. Predictors of Interest in Prostate-Specific Antigen Screening and the Impact of Informed Consent. What Should We Tell Our Patients? *American Journal of Medicine*, 1997, vol. 103, n° 4, pp. 308-314.
- 134 KISSELEVA-ROMANOVA Eléna. Impact d'une notice d'information factuelle sur l'attitude des hommes de 50 à 74 ans vis-à-vis du dépistage du cancer de la prostate par un dosage sanguin du PSA. Thèse d'exercice Médecine. Paris : Paris 5 Descartes, 2013.
- 135 PHE V., ROUPRÊT M., SALOMON L. et al. Quelles nouveautés en 2008 dans le cancer de la prostate en recherche clinique et en recherche fondamentale ? *Progrès en Urologie*, 2009, Suppl. 2, pp. 29-42.
- 136 FRANÇOIS T., ALEZRA E., KIKASSA J.C. et al. Le dépistage du cancer de la prostate vu par les médecins généralistes. *Progrès en Urologie*, 2013, vol. 13, pp. 1407-1411.

RÉSUMÉ

DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE PAR DOSAGE DU PSA : POURQUOI UNE TELLE GÉNÉRALISATION ?

PROSTATE CANCER SCREENING USING THE PSA TEST: WHY SUCH A GENERALISATION ?

En France, depuis la fin des années 1980, nous observons une généralisation du dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA, alors qu'il n'existe pas ou peu de recommandation de dépistage systématique, ou même ciblé sur les populations les plus à risque, émanant des autorités sanitaires françaises. Ce travail est réalisé sous la forme d'une synthèse narrative de la littérature s'intéressant aux études qui ont tenté d'établir l'efficacité de ce dépistage, ainsi qu'aux recommandations des autorités sanitaires et associations professionnelles. Les études réalisées depuis la fin des années 1980 ont rapporté des résultats contradictoires concernant l'effet du dépistage sur la mortalité spécifique. Aucune étude n'a mis en évidence d'effet du dépistage sur la mortalité globale. Les études ont révélé un risque de sur-diagnostic important. La HAS a maintenu un avis défavorable à l'organisation d'un dépistage de masse ou ciblé. Les médecins de santé publique insistent sur l'importance du sur-diagnostic et du sur-traitement. L'AFU a émis des recommandations de dépistage annuel après la publication des premières études montrant un effet positif attribué au dépistage. Elle adapte ses recommandations aux résultats contradictoires en proposant d'espacer les séances de dépistage en fonction de la valeur du PSA. Les sociétés de médecine générale mettent en avant la balance bénéfices/risques défavorable du dépistage du cancer de la prostate et l'importance de l'information du patient et de la décision partagée. Avant l'émergence d'un meilleur marqueur du cancer de la prostate que le PSA, l'information des médecins et des patients est primordiale et passe si possible par l'utilisation d'aides à la décision validées, présentant les avantages et les inconvénients de ce dépistage.

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2015

Mots-clés : dépistage, cancer, prostate, étude, essai, recommandations

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex

VU

NANCY, le **19 mai 2015**
Le Président de Thèse

NANCY, le **19 mai 2015**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur S. BRIANÇON

Professeur M. BRAUN

AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THÈSE/6708

NANCY, le **2 juin 2015**

POUR LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,
Pour le Président et par délégation
Le Vice-président

Martial DELIGNON