

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNEE 2013

2013 TOUT 1527

THÈSE

**POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement par

Mathieu Roumigué

Interne des Hôpitaux

Le 19 juin 2013

Le principe de risque appliqué au diagnostic du cancer localisé de la prostate

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Bernard Malavaud

JURY

Monsieur le Professeur P. RISCHMANN

Président

Monsieur le Professeur J. MOSCOVICI

Assesseur

Monsieur le Professeur B. MALAVAUD

Assesseur

Monsieur le Professeur M. SOULIE

Assesseur

Madame le Docteur L. NOGUEIRA

Suppléant

Monsieur le Docteur N. DOUMERC

Membre Invité

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNEE 2013

2013 TOU3 1527

THÈSE

**POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPECIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement par

Mathieu Roumigué

Interne des Hôpitaux

Le 19 juin 2013

Le principe de risque appliqué au diagnostic du cancer localisé de la prostate

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Bernard Malavaud

JURY

Monsieur le Professeur P. RISCHMANN

Président

Monsieur le Professeur J. MOSCOVICI

Assesseur

Monsieur le Professeur B. MALAVAUD

Assesseur

Monsieur le Professeur M. SOULIE

Assesseur

Madame le Docteur L. NOGUEIRA

Suppléant

Monsieur le Docteur N. DOUMERC

Membre Invité

TABEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine du l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2012

Professeurs honoraires

Doyen Honoraire	M. LAZORTHES G.	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. CARTON
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GAYRAL	Professeur Honoraire	M. SOLEILHAVOUP
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. BONEU
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. GAY	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI
Professeur Honoraire	M. MIGUERES	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON
Professeur Honoraire	M. FEDOU	Professeur Honoraire	M. CARATERO
Professeur Honoraire	M. LARENG	Professeur Honoraire	M. CONTÉ
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. ALBAREDE
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. ADER
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LOUVET
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. LARROUY	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. BOCCALON
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. PAGES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. CAHIZAC
Professeur Honoraire	M. COSTAGIOLA	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE	Professeur Honoraire	Mme ARLET

Professeurs émérites

Professeur GHISOLFI	Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL
Professeur LARROUY	Professeur COSTAGIOLA
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur J.L. ADER
Professeur MURAT	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MANELFE	Professeur H. DABERNAT
Professeur LOUVET	Professeur F. JOFFRE
Professeur SOLEILHAVOUP	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur J. CORBERAND
Professeur CARATERO	Professeur JM. FAUVEL

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H.	Hématologie
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie Pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHALVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DALY-SCHWEITZER N.	Cancérologie
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J.	Bactériologie-Virologie
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Biochimie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAVALD B.	Urologie
M. MARCHEU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Généralie
M. OLIVES J.P.	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. POURRAT J.	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie Générale
M. QUERLEU D. (C.E)	Cancérologie
M. RAUHAC J.J. (C.E)	Radiologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D.	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. TREMOUJET M.	Neurochirurgie
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BUREAU Ch.	Hépatogastro-Entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIE P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie - réanimation
Mme GERESTAL M.	Réanimation Médicale
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL G.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PERON J.M.	Hépatogastro-Entérologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONGALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
M. SELVES J.	Anatomie Pathologique
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme WEBER-VIVAT M.	Biologie cellulaire

P.U.

M. OUSTRIC B.	Médecine Générale
---------------	-------------------

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ABBAL M.	Immunologie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph.	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVON J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mlle DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. DURAND D. (C.E)	Néphrologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAÏRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES B.	Rhumatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. PUJET J. (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTANG L.	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E.	O. R. L.
M. SOULE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS E. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ACAR Ph.	Pédiatrie
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURARIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. COURBON	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSESON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DEGRAMER S.	Pédiatrie
M. DELABESSE E.	Hématologie
M. DELORD J.P.	Cancérologie
M. ELEAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STONHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSSE J.M.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A.	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme COURBON C.	Pharmacologie
Mme CASPAR BAUGUIL B.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. COULAIS Y.	Biophysique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLUSEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie-Virologie
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN E.	Chirurgie Générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUSSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
Mme TREMOLIERES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAMANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N.	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. DEDOUT F.	Médecine Légale
M. DE GRAEVE J.E.	Biochimie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T.	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE E.	Urologie
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX E.	Chirurgie Cardio Vascular
Mme MALPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. PRADERE J.	Biophysique
M. RAMI J.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. VICTOR G.	Biophysique

M.C.U.

Médecine Générale

M. BISMUTH S.

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr MESTHÉ P.
Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.

A notre président de thèse

Monsieur le Professeur Pascal Rischmann,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Urologie

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger ce travail.

L'étendue de vos connaissances, vos qualités de leader (« capitaine d'équipe ») et votre vision de l'urologie suscitent mon profond respect.

Je suis fier de compter parmi vos élèves.

Veillez trouver, par ces mots, l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Bernard MALAVAUD,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Urologie

Je vous remercie de m'avoir appris autant de choses, souvent au prix de longues après midi de travail pour moi, et de patience pour vous.

Vous avez cette capacité à faire d'une idée ordinaire, un travail intéressant, original et sérieux.

Vous nous apportez, quotidiennement, par vos facultés d'enseignement, votre empreinte scientifique et c'est un honneur pour moi d'avoir pu travailler à vos côtés.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A notre jury de thèse

Monsieur le Professeur Jacques MOSCOVICI,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgie pédiatrique viscérale et Anatomie

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Votre rigueur anatomique et le plaisir que vous avez à la transmettre ont marqué mon apprentissage. Merci de votre accueil au sein du laboratoire et de ce post internat que vous m'assurez. Soyez assuré de ma profonde gratitude et de mon respect.

Monsieur le Professeur Michel SOULIE,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Urologie

Président du CC-AFU

Je vous remercie de participer à mon jury de thèse et ainsi de juger mon travail. Votre pragmatisme et votre minutie chirurgicale suscitent mon profond respect. J'apprécie votre sens de la convivialité si important pour resserrer les liens. Soyez assuré de mon profond respect.

Madame le Docteur Léonor Nogueira,

Praticien Hospitalier

Maitre de conférence Universitaire

Biologie Cellulaire et Cytologie

Ce travail n'aurait pu être réalisé sans votre aide précieuse et votre expertise. Votre disponibilité et votre bonne humeur ont fait de ces moments de travail, des instants agréables. Veuillez trouver ici, l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Nicolas DOUMERC,

Praticien Hospitalier

Urologie

Nicolas, je suis heureux que tu juges cette thèse. A la fois parce que dans mon « bureau d'accueil », tu en as souvent entendu parler, mais, surtout, car je te dois beaucoup dans ma formation. Tu prodigues, grâce à cette sérénité chirurgicale, un enseignement de grande qualité dans le calme et la bonne humeur. J'espère pouvoir apprendre longtemps à tes côtés, sois assuré de mon amitié.

A nos maîtres d'Internat,
Monsieur le Professeur Pierre Plante,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Urologie

Monsieur le Professeur Jacques Guitard,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Chirurgie pédiatrique viscérale et Anatomie

Monsieur le Professeur Philippe Galinier,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Chirurgie pédiatrique viscérale

Monsieur le Professeur Guillaume Portier,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Chirurgie digestive et générale

Monsieur le Professeur Pierre Légevaque,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Chirurgie gynécologique et générale

Monsieur le Docteur Laurent Socquet,
Praticien Hospitalier
Chirurgie orthopédique et traumatologie

Madame le Professeur Elisabeth Moyal,
Professeur des Universités
Radiothérapie

Soyez assurés, cher maîtres, de mon profond respect.

A tous les chefs, PH et MCU-PH,

Xavier Gamé. J'en profite pour t'adresser tous mes remerciements pour l'aide que tu m'as apporté pendant ces années. Ta rigueur scientifique, l'étendu de tes connaissances et surtout ta convivialité seront bientôt récompensées à leurs justes valeurs, j'ai confiance. Sois assuré de mon profond respect.

Julien Guillotreau . Merci, de m'avoir si bien accueilli dans le monde de l'urologie. Tes années de clinicat resteront des moments de joie et de bonheur (parfois moins, Me Las....). Ta rigueur et ton exigence m'ont aussi beaucoup appris.

Matthieu Thoulouzan. Lors de mes derniers semestres, ton compagnonnage chirurgical, ta disponibilité et ta confiance m'ont marqué. J'espère pouvoir apprendre longtemps à tes côtés.

Pierre Labarthe. La médecine humaine que tu pratiques, mêlée à ta gentillesse et ta sincérité sont des exemples pour moi.

Laurent Ghouti. Si généreux sur le terrain et tellement calme et précis au bloc, j'ai rapidement su apprécié l'Homme. Sois assuré de ma confiance et de mon amitié.

Benoît Bordier. Quel plaisir j'ai eu, de travailler avec toi (surtout les mercredis soir du congrès....).

Nicolas Mingat : J'ai beaucoup apprécié ton calme et ta patience malgré nos blagues insistantes et un peu répétitives ; c'est vrai.

Ourdia Bouali, Federico Sallusto, Eric Huyghe, Laurent Bellec, Boris Delaunay, Guillaume Crenn soyez assuré de ma reconnaissance.

A tous les **anesthésistes** d'urologie: Michel, Antoine, Fouad, Françoise, Karim, Aude et Virginie

A tous mes co-internes.

Pierre, Julien et Harold: le 1^{er}. Formidable

Ambre, Gautier et Quentin chez les enfants.

Pierre (Lulu), j'apprécie ta joie de vivre à l'hôpital ou sur le terrain...

Aux Chefs d'urologie: **Philippe, Ahmed** (castrogiovanni), **Gautier, Boris** .

Aux internes d'urologies : Julie, Lucie, Pauline, Olivier, Lionel, Medhi, Sylvain, Alexandre Thibault

Paul, Agnès, et Martine merci de m'avoir si bien accueilli dans votre discipline

Charlotte, merci pour ta gentillesse et ta disponibilité pendant ce dernier semestre de chirurgie.

Nadia, Btissam, Anouchka, Anne et François et à mes derniers chefs : **Sabrina, Anne D et Carole** merci pour votre accueil et votre enseignement quotidien de la radiothérapie

A toutes les **infirmières du service**, pour leur patience et pour leur aide quotidienne (spécialement aux anciennes). A toutes les infirmières, aide soignantes du CHU.

Aux infirmières du bloc (Martine, les Babé, Inca, Marie-Pierre, Marie-Paule, Murielle, Laure et toutes les autres). Vous êtes nos « mamans ». Merci pour tout !

Aux secrétaires d'uro (Josiane, Marie Hélène, Anne Marie, Fabienne, Agnès, Martine...). Quel plaisir de s'arrêter discuter quelques minutes....

A la consultation d'uro. Un petit mot spécialement pour les retraités Christine et Claudine, et Jean-Pierre pour votre patience et votre implication quotidienne dans ces tests PCA3. Merci aussi à Régine, Josette et Carine pour votre gentillesse et votre bonne humeur

A Pierrette et Hélène,

Au laboratoire d'anatomie plus particulièrement de Purpan...,

Au laboratoire de l'IPBS plus particulièrement à Isabelle, Pierre, Guillaume et Olivier Cuvillier ; pour m'avoir intégré pendant un an dans leur équipe de recherche.

A ma famille,

Laetitia,

Tous les jours, ta joie de vivre, ta douceur et ta gentillesse remplissent ma vie de bonheur. 2010, 2012 et 2013, j'ai l'impression que ça s'accélère mais pourvu que ça ne s'arrête jamais. Au milieu de tous ces moments studieux, sois assurée que notre famille restera soudée et heureuse.

Louis, je découvre avec toi les joies d'être père, quel bonheur.

Mes parents,

Je suis heureux de vous accueillir dans notre univers. Grâce à vos encouragements, vos conseils et surtout votre affection, vous nous avez portés tous les quatre vers la réussite ; soyez en fiers.

A mes frères et leur famille, Thomas, Antoine et Rémi, notre complicité me comble, soyez assurés de mon profond amour.

A mes Grand parents, pour votre générosité qui a gâté notre enfance et pour papi qui m'a montré la voie.

A Baptiste, comme un 4^{ème} frère.

A toute ma belle famille et votre accueil.

A mes **oncles et tantes, A Coco,** et tous mes **cousins**

A mes amis Paul, Renaud, Guillaume, Ludovic, Frédéric, Grégory, Julien (le corse), David et vos compagnes. Soyez assurés de ma profonde amitié.

A Jean Baptiste, quel plaisir d'avoir partagé ces années à tes côtés. Grâce à ta bonne humeur et ton humour (de répétition...), tu arrivais à transformer ces moments, pas toujours drôles, en rigolade. Encore félicitations à Camille, le meilleur reste à venir.

A Bénédicte, quelle gentillesse et quel plaisir d'avoir travaillé avec toi.

Aux amis du rugby,

A tous ceux que je n'ai pas cités...

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES.....	16
TABLE DES TABLEAUX	18
LISTE DES ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION :.....	21
1. EPIDEMIOLOGIE :.....	21
2. DIAGNOSTIC DU CANCER DE LA PROSTATE	23
a) <i>L'antigène prostatique spécifique (PSA):</i>	<i>24</i>
b) <i>Le toucher rectal :.....</i>	<i>25</i>
c) <i>Les biopsies de la prostate :.....</i>	<i>26</i>
3. NOUVELLES PERSPECTIVES DANS LE DIAGNOSTIC DU CANCER DE LA PROSTATE.....	28
a) <i>L'évaluation du risque de cancer.....</i>	<i>28</i>
b) <i>Les nouveaux Biomarqueurs.....</i>	<i>33</i>
c) <i>L'imagerie prostatique:</i>	<i>41</i>
RATIONNEL :	43
1/ QUEL NIVEAU DE RISQUE INCITE L'UROLOGUE A REALISER DES BIOPSIES DE LA PROSTATE ? ANALYSE RETROSPECTIVE ET MULTICENTRIQUE FRANÇAISE.....	45
MATERIELS ET METHODES :	45
RESULTATS :	46
DISCUSSION :	51
CONCLUSION :	54
2/ LE CENTRE D'EVALUATION DU RISQUE DE CANCER DE LA PROSTATE (CONSULTATION CERCAP) :	55
3/QUELS SONT LES CRITERES DETERMINANTS DANS LA DECISION DE REPETER DES BIOPSIES DE LA PROSTATE ? ETUDE MONOCENTRIQUE ET PROSPECTIVE FRANÇAISE.	57
MATERIELS ET METHODES	57
RESULTATS	58
DISCUSSION :	63
CONCLUSION :	65
4/ QUELLE EST LA VALEUR DIAGNOSTIQUE DU SCORE PCA3 DANS LA PRATIQUE UROLOGIQUE QUOTIDIENNE ?	66
MATERIELS ET METHODES :	66
RESULTATS :	68
DISCUSSION :	72
CONCLUSION :	74

5/LE SCORE PCA3, EST-IL PREDICTIF DE L'AGRESSIVITE TUMORALE?	75
MATERIELS ET METHODES :	75
RESULTATS :	76
DISCUSSION :	83
CONCLUSION :	85
CONCLUSION.....	86
BIBLIOGRAPHIE	87
ANNEXES	95
ABSTRACTS AFU 2013.....	103

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Evolution de l'incidence du CaP de 1980 à 2005 et projections pour année 2011 (Source : période de 1980 à 1985 belot A et al [1], et période 1990 à 2011 (HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2011)	22
Figure 2: Evolution de la mortalité observée par CaP de 1984-88 à 2004-08 et projections pour année 2011 sources: (HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2011).	23
Figure 3: Vue sagittale d'une biopsie prostatique endorectale échoguidée d'après Ouzzane A et al	26
Figure 4: Courbes d'hospitalisations immédiates (30 j) par an après primo-biopsies et biopsies répétées d'après [32]	27
Figure 5 : Représentation des éléments à considérer avant de retenir l'indication biopsique d'après Malavaud et al.	29
Figure 6 : Représentation des étapes du diagnostic actuel du CaP et présentation des objectifs de l'étude.	44
Figure 7 : a/ Courbes ROC PSA (jaune), PCPT-CRC (bleu) et SWOP-PRI (rouge) ; b/ Courbe calibration PCPT-CRC ; c/ Courbe calibration SWOP-PRI	49
Figure 8 : Organigramme de l'étude	58
Figure 9 : Graphique représentant le volume prostatique, le score PCA3 et l'estimation du risque par PCPT+PCA3 dans le groupe surveillance (bleu) et dans le groupe biopsie (rouge) (test de Mann-Withney ;*** $p < 0,001$)	60
Figure 10: Organigramme de l'étude	67
Figure 11: Estimation risque de biopsies positives dans la population étudiée (n=365, médiane)	68
Figure 12 : Courbes ROC du PSA, densité PSA et du score PCA3 en fonction de la technique de biopsie ; en rouge les biopsies standardisées en sextant et en bleu les biopsies guidées par l'image IRM.	71
Figure 13 : Courbe de corrélation entre le score PCA3 et le volume tumoral (ml)	79

Figure 14 : Estimation du risque de CaP (%) par les nomogrammes PCPT et SWOP	105
Figure 15 : Courbes ROC du PSA, PSA densité et du score PCA3 en fonction de la technique de biopsie ; en rouge les biopsies standardisées en sextant et en bleu les biopsies guidées par l'image IRM.	111

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Dosage précoce du PSA, seuil et risque de cancer de la prostate d'après Salomon et al[3]	25
Tableau 2: Etudes de validation du nomogramme PCPT-CRC d'après Malavaud et al.....	31
Tableau 3: Les différents domaines d'application du riskindicator (http://www.prostatecancer-riskcalculator.com) d'après Malavaud et al	32
Tableau 4 : Premières études sur la place du PCA3 dans la prédiction des résultats biopsiques (AUC aire sous la courbe, VPP valeur prédictive du résultat positif, VPN valeur prédictive du résultat négatif, ERSPC, Se sensibilité, Sp spécificité).....	36
Tableau 5 : Etudes évaluant la prédiction résultats biopsiques par l'isoforme p2PSA et l'index PHI.	39
Tableau 6 : Travaux comparant les précisions diagnostiques de l'index PHI et du score PCA3	40
Tableau 7: Caractéristiques de la population globale et comparaison entre le groupe de patients atteints de CaP et le groupe sain (* test de Mann-Withney,	48
Tableau 8: Estimation des risques de cancer par les calculateur PCPT-CRC, SWOP-PRI (seuil $p < 0,005$; * test Mann-Whitney (ATCD flx : antécédents familiaux))	50
Tableau 9: Estimation des risques moyens en fonction de l'âge et des antécédents de biopsies (* test One Way ANOVA, ** test de Mann-Withney)	50
Tableau 10: Etudes cliniques estimant les risques par les nomogrammes de PCPT-CRC et SWOP-PRI	53
Tableau 11 : Caractéristiques de la population générale et comparaison (par test de Mann-Withney ,de Yates* ou de Pearson***) entre les groupes de patients « biopsie » et « surveillance » (seuil significativité $p < 0,05$)	59
Tableau 12 : Régression logistique multivariée descendante, des éléments renseignés dans le courrier type de la consultation CERCAP.....	61
Tableau 13 : Analyse univariée en fonction du résultats des biopsies (*test de Mann-Withney).....	62
Tableau 14: Régression logistique multivariée descendante des critères associés au risque de cancer en analyse univariée ($p < 0,05$).....	62

Tableau 15 : Caractéristiques de la population (* test de Mann-Withney, ** test d'exactitude de fisher).....	69
Tableau 16 : Description et comparaison des groupes BSS et BGI (* test de Mann-Withney)	70
Tableau 17 : Présentation des différentes études rapportant la précision diagnostic du score PCA3, après une série de biopsies négatives.	72
Tableau 18 : Caractéristiques préopératoires de la population étudiée.....	77
Tableau 19 : Les résultats anatomopathologiques des pièces de prostatectomies totales (stade pTNM, volume tumoral, score de Gleason et marges chirurgicales).....	78
Tableau 20 : Analyse des différents critères préopératoires en fonction du franchissement capsulaire et du score de Gleason (* test de Mann-Whitney et ** test d'exactitude de Fisher).....	80
Tableau 21 : Analyse des critères préopératoires en fonction du volume tumoral utilisé sous forme de seuil de 1,3 ml, 2ml et 2,5ml (* test de Mann-Whitney et ** test d'exactitude de Fisher).....	81
Tableau 22 : Analyse statistique descendante multivariée pour un seuil de volume tumoral de 2ml.....	82
Tableau 23 : Expression du score PCA3 en fonction de la localisation tumorale (* test de Mann Whitney)	82
Tableau 24 : Analyse univariée des différents paramètres en fonction d'un seuil de positivité de PCA3 à 35 (* test de Mann-Whitney et ** test d'exactitude de Fisher)	83
Tableau 25 : Présentation des différents travaux étudiant l'association entre le score PCA3 et les critères d'agressivité tumorale.	84

LISTE DES ABREVIATIONS

AFU : Association Française Urologie

AUC : Aire sous la courbe

BBS : Biopsies standard en sextant

BGI : Biopsies guidées par l'image

CaP : Cancer de la Prostate

ERSPC : European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer

FDA : Food and Drug Administration

Index PHI : Prostate Health Index

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

PBP : Ponctions biopsies prostatiques

PCA3: Prostate Cancer Antigen 3

PCPT : Prostate Cancer Prevention Trial

PSA : Antigène spécifique prostatique

Ratio PSA_l/PSA_t : PSA libre/ PSA total

ROC : Receiver Operating Characteristic

Se: Sensibilité

Sp: Spécificité

TR: Toucher rectal

VPN: Valeur prédictive du résultat négatif

VPP: Valeur prédictive du résultat positif

INTRODUCTION :

1. Epidémiologie :

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer masculin le plus fréquent dans les pays occidentaux ; il se situe au premier rang des cancers incident chez l'homme avec 71000 nouveaux cas estimés en 2011 en France métropolitaine, avant les cancers du poumon (27500 cas) et du colo-rectum (21500 cas). L'augmentation de l'incidence du CaP a été constante depuis ces 25 dernières années et estimée entre 2000 et 2005 à 8,5% par an. L'émergence du marqueur tumoral (PSA) dans les années 80 associée au vieillissement de la population sont les principaux responsables de cette augmentation.

Entre 2005 et 2011, l'hypothèse retenue par l'INCA est la stabilisation des taux d'incidence selon deux phénomènes : d'une part, après des années de dépistage, l'épuisement des cancers prévalents, et d'autre part, la prise de conscience des praticiens du risque de surdiagnostic (Figure 1). En 2012, les taux d'incidence prévisionnels confirment cette hypothèse et annoncent même une diminution de l'incidence en France avec environ 52000 cas de cancers de prostate diagnostiqués.

L'incidence est très faible avant 50 ans puis augmente progressivement avec l'âge; plus de 69% des cancers prostatiques surviennent après 65 ans et c'est ainsi qu'en 2005, l'âge moyen du diagnostic était de 71 ans [1].

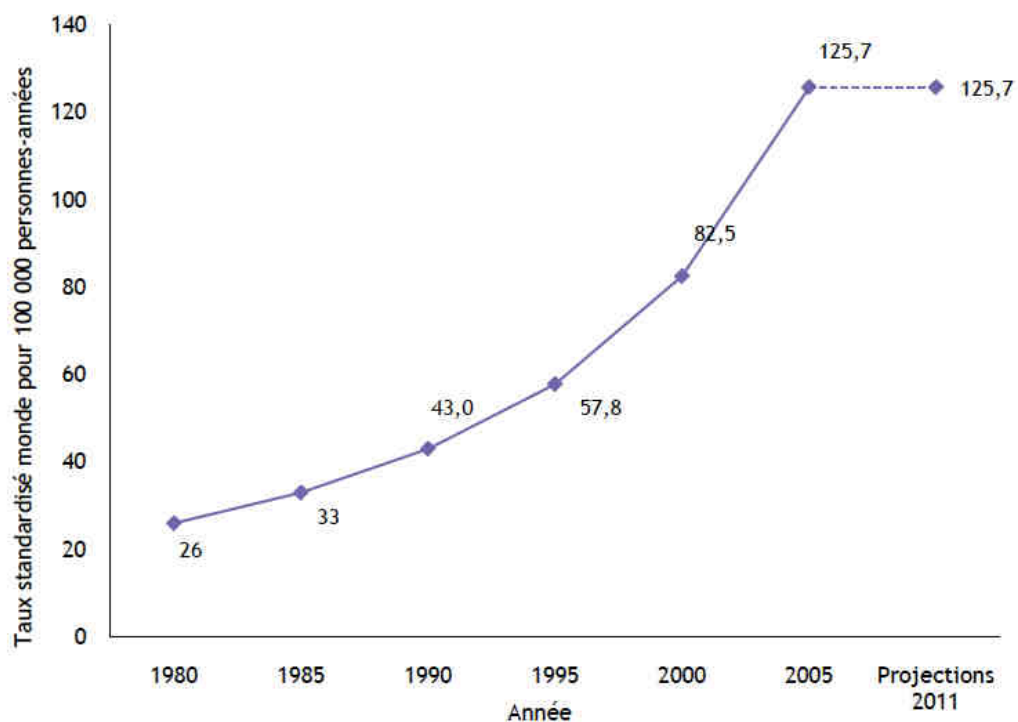


Figure 1: Evolution de l'incidence du CaP de 1980 à 2005 et projections pour année 2011 (Source : période de 1980 à 1985 belot A et al [1], et période 1990 à 2011 (HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2011))

La mortalité du CaP sur la période 2004-2008 était de 12,6 décès pour 100000 hommes soit en France, environ 9012 décès par CaP par an. Avec environ 8700 décès estimés en 2011, le CaP se situe au troisième rang des décès par cancer après le cancer colorectal (9200 décès) et le cancer du poumon (21000 décès). Les projections estiment le taux de mortalité (standardisé monde) par cancer de la prostate en 2011 à 10,8% pour 100000 personnes-années. Après avoir culminé jusqu' en 1993, la mortalité du CaP a connu une baisse notable d'environ 23% qui semble perdurer en 2011 (Figure 2). L'âge moyen du décès était de 80 ans sur la période de 2004-2008.

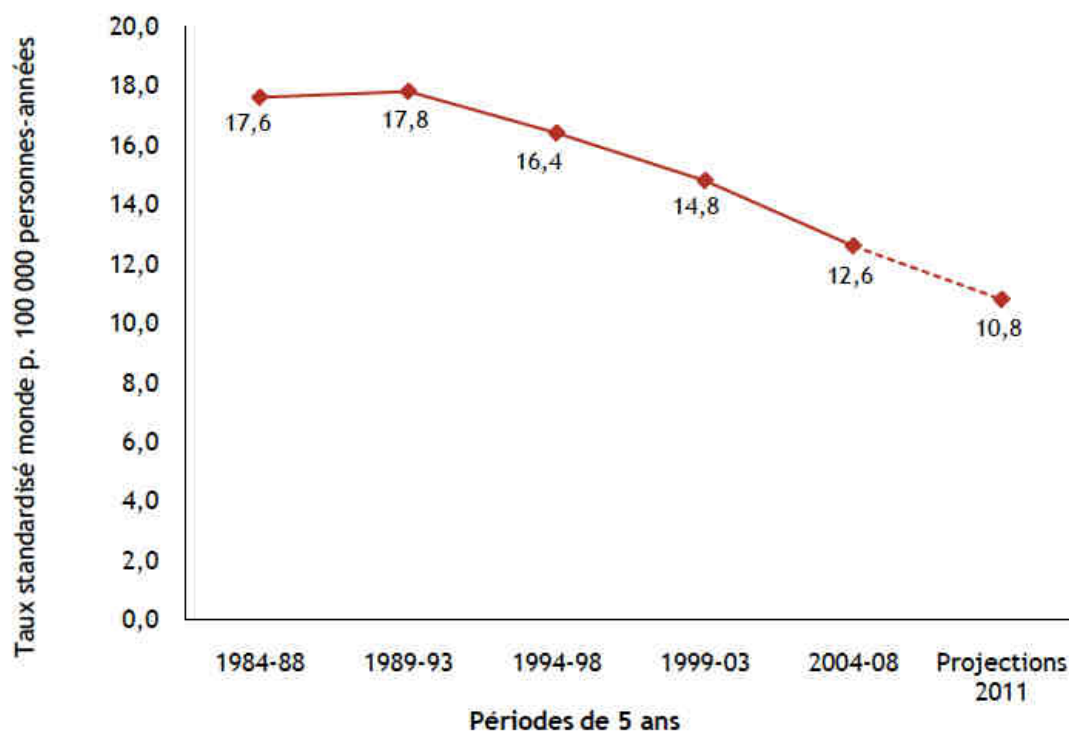


Figure 2: Evolution de la mortalité observée par CaP de 1984-88 à 2004-08 et projections pour année 2011 sources: (HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2011).

Les hommes atteints d'un cancer de la prostate ont une chance importante de guérir de leur cancer. Effectivement, les taux de survies relatives à 1 an et 5 ans sont respectivement de 94% et 80%. Ils fluctuent surtout avec les stades de la maladie au moment du diagnostic mais aussi avec l'âge du patient. Pour les patients aux « âges extrêmes » (les plus jeunes et les plus âgés), le taux de survie est diminué par rapport aux sujets d'âge moyen.

2. Diagnostic du cancer de la prostate

Le diagnostic du cancer de la prostate repose essentiellement sur le dosage du taux d'antigène prostatique spécifique (PSA) et sur le toucher rectal, lesquels, en association avec des données cliniques peuvent donner lieu à une biopsie de la prostate. L'association Française d'Urologie (AFU) précise qu'aucun dépistage de masse n'est actuellement conseillé mais recommande, depuis 2003, un diagnostic individuel chez l'homme entre 50 et 75 ans, si l'espérance de vie est supérieure à 10 ans [2, 3]. Pour l'Association Européenne d'Urologie (EAU), les biopsies prostatiques sont indiquées en cas d'anomalie du toucher rectal et/ou du taux de PSA mais

peuvent être remises en cause en fonction de l'âge biologique du patient, des comorbidités et des conséquences thérapeutiques potentielles [4].

a) L'antigène prostatique spécifique (PSA):

En 1979, MC Wang caractérise et purifie l'antigène prostatique spécifique de la prostate. Il s'agit d'une glycoprotéine de 237 acides aminés, d'un poids de 34kDa, sécrétée par les cellules épithéliales de la prostate[5]. Cette enzyme protéolytique de la famille des kallikréines humaines (=hk3) présente plusieurs fonctions dont celle de liquéfaction du coagulum séminal. En 1989, Stamey reconnaît le PSA comme marqueur tumoral du cancer de la prostate [6].

Depuis, le taux de PSA est largement utilisé par les praticiens pour dépister les hommes à risque de CaP et les diriger vers le diagnostic histologique par les biopsies prostatiques. Le seuil de PSA habituellement utilisé, est de 4 ng/ml [7]. Dans l'étude PCPT [8], cette valeur seuil permet d'obtenir une sensibilité de 93% et spécificité de 24% [3]. La valeur prédictive positive du PSA varie de 25% à 35% lorsqu'il est compris entre 4 et 10ng/ml et de 50-80% lorsqu'il est supérieur à 10ng/ml [9]. Il existe de nombreux faux positifs, décrits surtout chez les patients présentant une infection prostatique et chez 30-50% des patients ayant une hypertrophie bénigne prostatique. Ainsi, certains auteurs rapportent un taux de détection biopsique de seulement 25% pour un PSA compris entre 4 et 10 ng/ml [10, 11]. De même, dans la population de l'étude PCPT, Thompson et al montrent un taux significatif de faux négatifs avec 15,2% de CaP détectés, chez des hommes ayant un toucher rectal normal et un PSA < 4ng/ml [12]. C'est ainsi que le PSA total a vu dans les séries modernes sa spécificité et sa sensibilité décroître, entraînant la conclusion de Stamey sur la disparition de son intérêt diagnostic [13]. Par contre, il semble que l'utilisation plus précoce du PSA, avec un premier dosage avant les 50 ans permette d'estimer le risque de cancer dans les années à venir et ainsi d'adapter le rythme des dosages (tableau 1).

Âge (ans)	Taux de PSA (ng/ml)	Risque de cancer de la prostate
< 50 ans [27]	PSA < 0,5	< 7,5 %
	0,5 < PSA < 1	× 2,5
	2 < PSA < 3	× 19
50 ans [28]	PSA < 1,5	Pas d'augmentation
	PSA > 1,5	× 5
60 ans [29]	PSA < 1	< 2 % (risque de décès)

Tableau 1: Dosage précoce du PSA, seuil et risque de cancer de la prostate d'après Salomon et al[3]

La vélocité du PSA (PSAv) est une mesure de la cinétique du PSA exprimée en ng/ml/an et correspondant à l'augmentation linéaire du PSA dans le temps. Pour le diagnostic, les valeurs seuil de PSAV > 0,75 ou 0,5 ng/ml/an ont été proposées, mais sans consensus d'utilisation en pratique courante, du fait d'une définition (nombre et délai entre les dosages) aléatoire de la PSAV. Les essais randomisés (ERSPC, PCPT, REDUCE, Prostate Lung Colon Ovaire (PLCO) et du Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4 SCGP4) montraient le peu d'intérêt du PSAV par rapport au PSAtotal dans le diagnostic et la détermination de l'agressivité du CaP [8, 14-18]. Seul Orsted et al rapportaient récemment que l'utilisation du PSAV au seuil de 0,35 ng/ml/an permettait d'améliorer l'estimation du risque [19].

La densité du PSA a été développée par Benson dans le but d'améliorer la précision diagnostique du PSAtotal [20]. Dans l'étude princeps, la différence entre la PSAd dans le tissu tumoral et l'hypertrophie bénigne de la prostate était significative (0,581 vs 0,044; $p < 0,002$). Par la suite, des nombreuses études ont montré l'intérêt modeste de ce marqueur dans le diagnostic du CaP [21, 22]. L'AFU ne recommande pas ce test car il impose la réalisation d'une échographie endorectale, qui augmente les coûts du diagnostic sans apporter une information précise sur le volume prostatique. En effet, certains auteurs rapportent des variations de mesure du volume de 15 à 25% [3, 23].

b) Le toucher rectal :

Le toucher rectal est dans le diagnostic du CaP, un critère reconnu par les associations Urologiques Européenne et Française comme décisif pour orienter vers les biopsies de la prostate. Il permet de rechercher les cancers de la zone périphérique qui représentent environ 60% des CaP mais sa valeur prédictive positive est faible [3]. Carvalhal et al, dans une série

de 2703 hommes ayant un toucher rectal pathologique et un PSA < 4 ng/ml, rapportaient une valeur prédictive positive de 13% et plus précisément de 5, 14 à 30% pour des valeurs de PSA < 1, 1,1 < - < 2,5 et entre 2,6 < - < 4 ng/ml [24]. Crawford et al montraient en 1995, une valeur prédictive positive du toucher rectal de 25,5%, nettement améliorée lors de l'association avec PSA > 4 ng/ml à 46,6%. De plus, 30 à 40% des cancers détectés par un toucher rectal anormal sont étendus au delà de la capsule prostatique et donc de diagnostic trop tardif [25]. Enfin, l'exactitude du toucher rectal est proportionnelle aux années d'expérience, ce qui explique les différences de valeurs prédictives positives entre les urologues, les médecins généralistes et les internes d'urologie [26].

c) Les biopsies de la prostate :

Le diagnostic du cancer de la prostate est établi par la biopsie prostatique. Selon les recommandations, les biopsies de la prostate doivent être réalisées par voie endo rectale et échoguidées. Elles sont précédées d'une antibioprophylaxie par fluoroquinolone (ofloxacin 400mg ou ciprofloxacine 500mg) en prise unique 2 heures avant le geste. L'anesthésie de choix est le bloc péri prostatique à la lidocaïne 1%. Lors de la première série de biopsies, un schéma étendu de 10-12 prélèvements avec une aiguille de ponction de 18 gauge à déclenchement automatique est recommandé, pouvant être adapté à 10 carottes lorsque le volume prostatique est < 40 ml. Après une première série de biopsie négative, le schéma biopsique à suivre n'est pas validé [27].

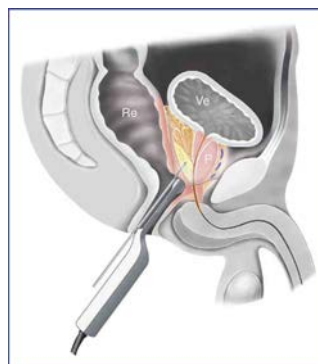


Figure 3: Vue sagittale d'une biopsie prostatique endorectale échoguidée d'après Ouzzane A et al

En France, le rapport de l'OPEPS déposé en 2009 estimait un taux annuel de 250000 biopsies prostatiques (<http://www.senat.fr/rap/r08-318/r08-3181.pdf>). La sélection de la population à

risque de cancer par les outils actuellement recommandés (PSA et toucher rectal) engendre un taux important de biopsies négatives. Dans la population de l'essai ERSPC, le taux de détection de CaP par les biopsies était inférieur à 25%. [28]. Lorsque les résultats d'une première biopsie sont négatifs, les recommandations Européennes et Françaises précisent que les biopsies doivent être reproposées en fonction du taux de PSA et du toucher rectal. Ainsi, Ploussard et al rapportaient un taux de répétition des biopsies, à 2 et 5 ans, de 25% et 35%[29]. Néanmoins, le taux de détection de cancer reste faible, une récente revue de la littérature retrouve un taux de biopsies positives de 10 à 35% lorsque les hommes avaient une suspicion clinique et biologique de cancer et un antécédent de biopsie négative [30].

La biopsie prostatique est un acte invasif responsable d'effets indésirables pouvant être graves: la morbidité est comprise entre 3 et 23% [31]. Une étude canadienne, regroupant 75190 patients de 1996 à 2005 ayant eu des biopsies prostatiques, montrait 1,9% d'hospitalisation dans les trente jours suivant le geste. Ce taux d'admission a augmenté de 1% en 1996, à 4,1% en 2005. Il s'agissait d'une complication infectieuse, hémorragique et d'une rétention aiguë d'urine, dans 72%, 20% et 9% des cas,. La mortalité immédiate, dans les 30 jours suivant la biopsie, restait stable à 0,09% [32] (figure 4). Le sepsis à point départ urinaire est la complication la plus redoutée, on estime aux Etats Unis sa fréquence à 1,2%[33].

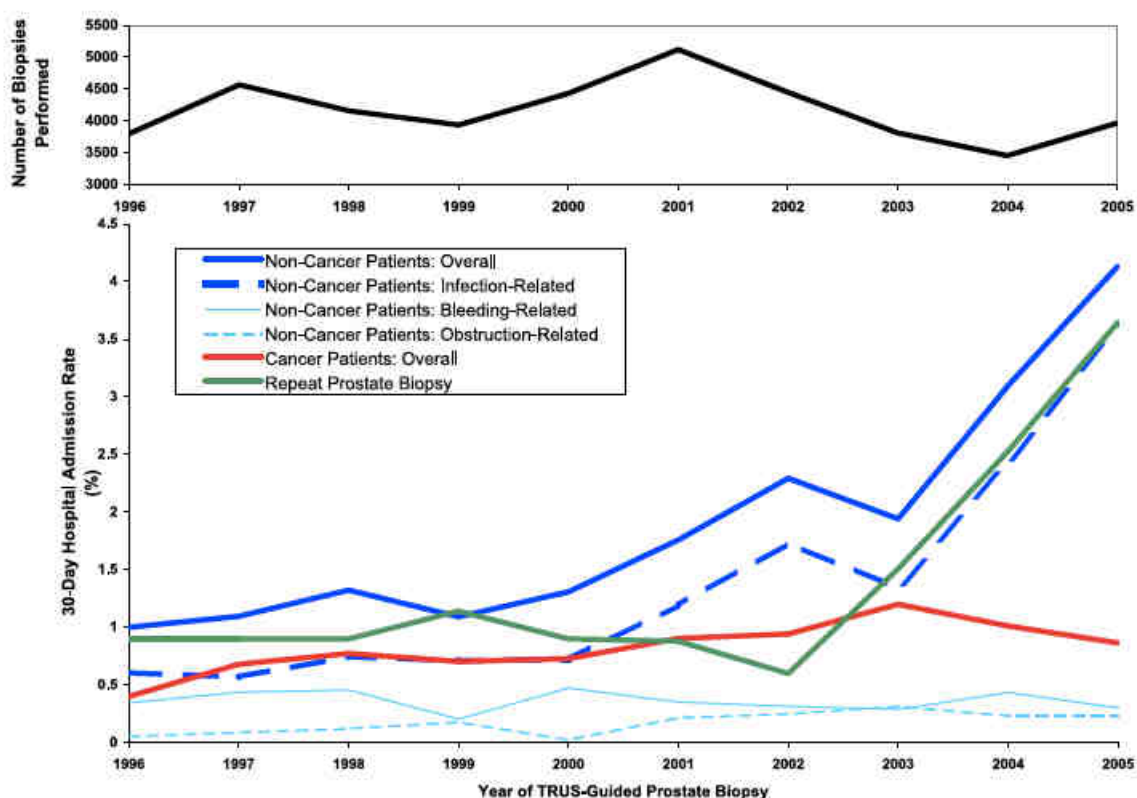


Figure 4: Courbes d'hospitalisations immédiates (30 j) par an après primo-biopsies et biopsies répétées d'après [32]

3. Nouvelles perspectives dans le diagnostic du cancer de la prostate

L'émergence d'outils de prédiction du risque de cancer, de nouveaux biomarqueurs du CaP ainsi que l'évolution de l'imagerie prostatique prennent une place nouvelle dans la stratégie diagnostique surtout dans le cas compliqué des patients aux antécédents de biopsies négatives ayant un taux de PSA et/ou un toucher rectal anormal.

a) L'évaluation du risque de cancer

L'estimation du risque de CaP sur des nouvelles biopsies est intéressante car elle devient le seul élément objectif permettant au patient d'appréhender le rapport bénéfices/ risques de la réalisation des biopsies. Malavaud et al ont décrit les éléments à considérer avant de retenir la décision de réaliser les biopsies prostatiques. Dans la balance bénéfices/risques, le diagnostic d'un cancer significatif constituant le seul bénéfice à attendre des biopsies se retrouve face aux nombreux inconvénients, allant des risques infectieux et psychologiques jusqu'au risque de surtraitement (Figure 5).

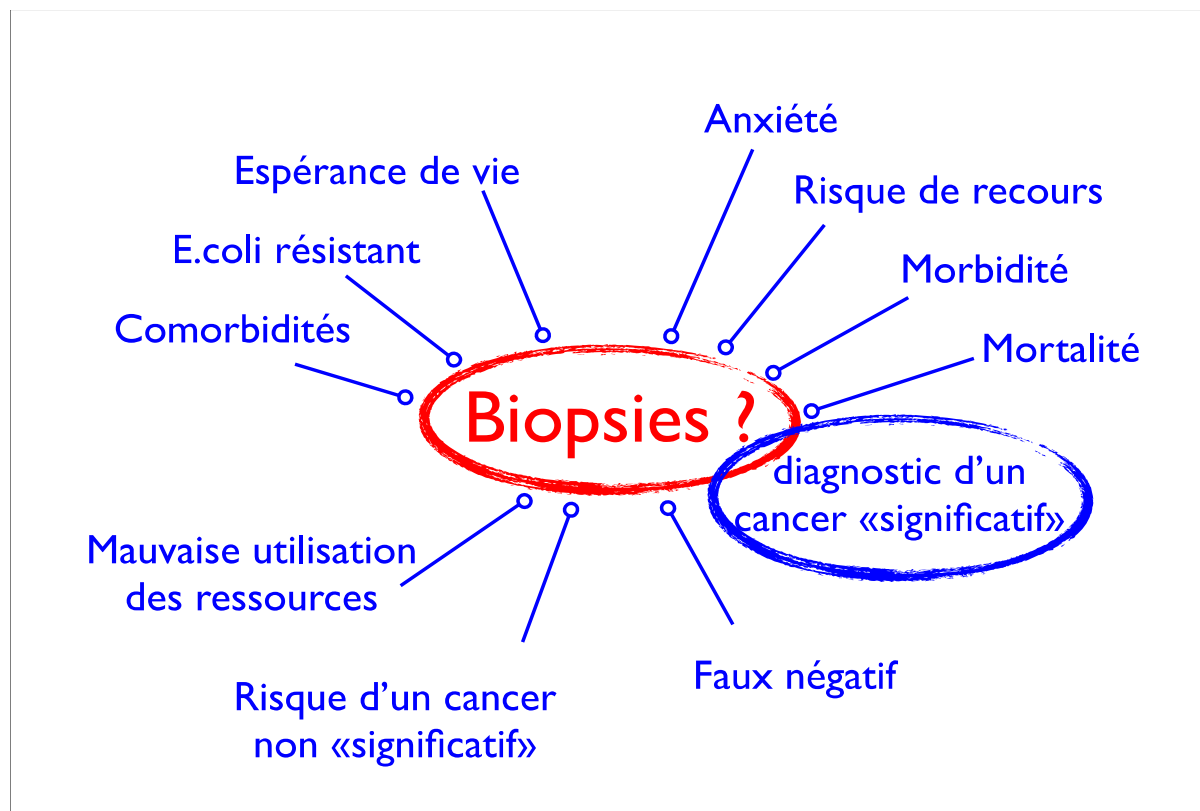


Figure 5 : Représentation des éléments à considérer avant de retenir l'indication biopsique d'après Malavaud et al.

Récemment, dans la littérature, de nombreux outils sont proposés pour la prédiction des résultats des biopsies initiales ou répétées. Schröder et Kattan, dans une revue de la littérature, montraient que l'utilisation des calculateurs de risques amélioreraient les performances diagnostiques de 2 à 26% par rapport au PSA[34]. Les travaux utilisant les cohortes PCPT et ERSPC et le nomogramme de CHUN sont détaillés dans ce paragraphe car ils seront utilisés dans la suite de l'étude.

i. Nomogramme de PCPT :

Le nomogramme PCPT est une conséquence inattendue du premier essai de chimioprévention du cancer de la prostate [35]. L'objectif, dans cet essai contre placebo, était de réduire de 25% sur 7 ans la prévalence de biopsies positives, réalisées en « sextant » devant i) l'augmentation du PSA au delà, d'un seuil de 4ng/ml ii) une modification du toucher rectal iii) en fin d'étude. Les critères d'inclusion (âge 55-70 ans et PSA < 3ng/ml et toucher rectal normal) correspondaient à une population de faible niveau de risque, de sorte que les biopsies réalisées en cours d'étude, étaient, elles aussi, réalisées dans un cadre assez éloigné de la pratique urologique actuelle (médiane de PSA lors des biopsies 1,5ng/ml, 88% des sujets avaient un PSA < 4ng/ml). Cependant, la richesse des situations rencontrées au moment des biopsies (dont

la plupart étaient réalisées malgré un toucher rectal normal ou de faibles valeurs de PSA) a été mise rapidement à profit pour construire un outil de prédiction « PCPT calculator » tenant compte de cinq variables: âge, PSA, toucher rectal, antécédents familiaux et biopsiques [8]. Il est disponible au <http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc> et a été validé dans des cohortes historiques [36]. Le nomogramme PCPT possède comme avantages, la possibilité de mettre en évidence un cancer malgré des valeurs basses de PSA et un toucher rectal normal, la possibilité d'estimer à la fois le risque de cancer (présence) et celui de cancer peu différencié (Gleason ≥ 7 , agressivité).

Au total, cet outil permet la personnalisation des indications en allant au delà du simple constat d'un « PSA au dessus du seuil ». Il est fondé sur des résultats biopsiques obtenus avec une technique ancienne « en sextant » [37].

Il a été utilisé dans plusieurs séries indépendantes[8, 36, 38-41], les plus récentes qui utilisent des schémas biopsiques modernes donnent des résultats contrastés. Ngo et al, sur 636 biopsies initiales prélevées de 1999 à 2004, montraient une valeur prédictive satisfaisante (AUC 0,66) mais rapportaient une sous-estimation importante du risque de cancer peu différencié (AUC 0,51) que l'on peut rattacher soit à l'évolution des règles de Gleason, soit à un meilleur échantillonnage [40]. A l'inverse, la série de Cleveland, comportant 3500 sujets, observait une forte dégradation de la valeur prédictive du modèle et concluait à l'absence d'intérêt clinique[42]. Enfin, une étude européenne récente a comparé les deux outils, PCPT et ERSPC, à une série moderne comportant 10 carottes pour la première série, 12 pour les séries ultérieures. Les auteurs montraient une meilleure prédiction par le nomogramme de l'ERSPC », bien que le calculateur PCPT ait montré une valeur prédictive meilleure que celle observée dans l'étude PCPT initiale [41] (Tableau 2).

	origine	conditions	AUC	commentaires
Thompson, 2006[8]	Etude PCPT, multicentrique USA et Europe	Biopsies réalisées si PSA >4ng/ml, TR anormal En fin d'étude	Détection AUC 0,70 Cancer de haut grade : AUC : 0,69	Etude PCPT
Parekh, 2006[36]	Multicentrique USA cohorte SABOR	Biopsies en sextant	AUC 0,65	Prédiction un peu dégradée par rapport à la série de développement[8] (AUC PCPT : 0,70) Pas d'amélioration par rapport au seul PSA
Hernandez, 2009[39]	Monocentrique USA, Baltimore	Biopsies en sextant	AUC 0,67	Prédiction un peu dégradée par rapport à la série de développement[8] (AUC PCPT : 0,70)
Eyre, 2009[38]	Multicentrique, USA, 12 urologues	Vie réelle, 645 sujets adressés pour biopsies médiane : 12 carottes	AUC 0,66	Par comparaison avec PCPT [8]: -plus grande proportion de sujets jeunes -valeurs de PSA en moyenne plus élevées -prédiction un peu dégradée (AUC PCPT : 0,70) -améliore la prédiction par rapport au PSA (AUC 0,69 vs 0,66),
Nguyen, 2010[42]	Monocentrique USA Cleveland	Un seul centre 3482 sujets (4515 biopsies) médiane 12 carottes	Détection : AUC 0,57 cancer de haut grade : AUC 0,60	Expérience non concluante montrant un bénéfice mineur. Le risque est minoré pour les faibles probabilités et majoré pour les fortes probabilités
Ngo, 2011[40]	Monocentrique, USA Stanford	636 sujets (1999-04) 12 carottes	Détection : AUC 0,66 cancer de haut grade : AUC 0,51	Détection : prédiction un peu dégradée par rapport à la série de développement[8] (AUC PCPT : 0,70), Pas de validation de la prédiction de haut grade (AUC PCPT : 0,69)
Cavadas, 2010[41]	Monocentrique, Europe Porto	545 sujets (2006-7) 10 carottes pour les premières biopsies, 12 ensuite	Détection (AUC) PSA : 0,64 PCPT : 0,74 ERSPC: 0,80	Comparaison PCPT/ERSPC Supériorité de l'outil ERSPC

Tableau 2: Etudes de validation du nomogramme PCPT-CRC d'après Malavaud et al.

ii. Le nomogramme de l'ERSPC (SWOP-PRI, Riskindicator) :

Le site www.prostatecancer-riskcalculator.com donne accès à six outils de prédiction élaborés à partir de la cohorte hollandaise de l'étude ERSPC. Il s'agit d'une série d'une grande richesse par la qualité de la base de données (PSA centralisé, schéma biopsique univoque bien qu'obsolète, respect des protocoles et des indications biopsiques) et par sa durée dans le temps avec des campagnes de dépistage tous les 4 ans [43, 44]. L'outil de prédiction du résultat biopsique, le SWOP-PRI, a été validé dans les cohortes finlandaises et suédoises de l'ERSPC [45]. Ses domaines d'application sont représentés dans le tableau 3.

www.prostatecancer-riskcalculator.com	variables
Probabilité de cancer, données d'interrogatoire	ATCD familiaux (frère, père, oncle paternel ou maternel), âge, symptomatologie urinaire « AUA symptôme score »
Probabilité de cancer, dosage PSA	PSA total
Probabilité de cancer, premier dosage du PSA	Anomalie échographique, toucher rectal, volume prostatique, PSA
Probabilité de cancer dans le cadre de la surveillance du PSA, sans ATCD biopsique	Anomalie échographique, toucher rectal, volume prostatique, PSA
Probabilité de cancer après une première série négative	Anomalie échographique, toucher rectal, volume prostatique, PSA
Probabilité de forme indolente après PBP	Gleason biopsique, mm de cancer sur les biopsies, mm de tissu sain sur les biopsies, volume prostatique (US), PSA

Tableau 3: Les différents domaines d'application du riskindicator (<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com>) d'après Malavaud et al

La comparaison des prédictions correspondant à différents scénarios cliniques montre de grandes divergences entre les deux outils, PCPT et riskindicator. La plus évidente concerne les cas les plus simples; par exemple, pour un homme de 60 ans, sans antécédents familiaux avec un examen clinique normal, une prostate de 40 ml et un PSA à 10 ng/ml, le calculateur PCPT propose une probabilité de 53,9% de biopsies positives (19,3% de haut grade) alors

que le « riskindicator » donne une évaluation plus favorable de 39% (11% de haut grade ou T2b). Ces discordances viennent en partie des objectifs différents des deux études, une étude de chimioprévention et l'autre de dépistage [46].

Au total, si le calculateur PCPT semble moins en accord avec la réalité des séries biopsiques modernes, il a pour lui l'avantage de ne reposer que sur des éléments cliniques et le dosage du PSA. Il est, de ce fait, bien adapté à l'étude rétrospective de cohortes historiques et a fait l'objet de plusieurs études de validation. A l'inverse, le riskindicator, plus performant, impose de connaître le volume prostatique déterminé par échographie transrectale.

iii. Le nomogramme de CHUN :

Ce calculateur de risque a été développé en 2007, à Hambourg, à partir d'une cohorte de 1162 hommes candidats à des biopsies prostatiques, indiquées par un toucher rectal et/ou PSA anormal. Cet outil de prédiction utilise l'âge, le toucher rectal, le PSA total et le Ratio PSAlibre/PSAtotal ainsi que la densité biopsique (volume prostatique/ nombre de biopsies). Le schéma biopsique était moderne avec au moins 10 prélèvements prostatiques, par contre, le dosage du PSA n'était pas centralisé. La précision du test représentée par l'AUC était de 0,77 lors de la validation interne et variait de 0,72 à 0,75 dans les études externes [47]

L'alternative proposée par Chun, a pour avantage d'être basée sur des techniques de biopsie modernes et d'introduire la notion de densité biopsique, rapport entre le volume mesuré par échographie transrectale et le nombre de biopsies réalisées. Il n'existe pas, à notre connaissance, de comparaison entre ce calculateur et celui de l'ERSPC lequel garde l'avantage d'indiquer les risques de cancer de haut grade.

b) Les nouveaux Biomarqueurs

i. Le score PCA3 :

En 1999 Bussemakers et al identifiaient une surexpression du gène DD3, localisé sur le chromosome 9q21-22 (renommé ensuite Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3)), dans les tissus prostatiques tumoraux par rapport aux autres tumeurs solides [48]. Son ARN messenger non codant est, lui aussi, plus fortement exprimé dans la prostate tumorale par rapport au tissu prostatique non tumoral de l'hypertrophie bénigne et de la prostatite [49].

En 2006, Après trois générations de test PCA3, les laboratoires ProgenSA® ont mis au point un nouveau test diagnostique dans le CaP [50]. Aux Etats-Unis, en février 2012, la FDA a approuvé le test dans l'aide à la prise de décision biopsique chez les hommes de plus de 50 ans ayant déjà eu une ou plusieurs séries de biopsies négatives (http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100033a.pdf). Hessels et al ont décrit l'utilisation du test PCA3 sur des échantillons urinaires après une technique standardisée de recueil. Il doit utiliser les urines du premier jet après un massage prostatique standardisé (dépression de quelques millimètres de la prostate, trois fois sur chaque lobe) qui permet une exfoliation et un recueil des cellules prostatiques dans les urines [51]. Ensuite, des billes magnétiques couplées à une queue de polyT permettent la capture des oligonucléotides spécifiques. Lorsque les ARNm totaux sont ajoutés, se produit une hybridation des ARNm spécifiques qui sont amplifiés, hybridés avec une sonde et mesurés par un luminomètre. Le score est obtenu après normalisation par le taux d'ARNm du PSA selon la formule :

$$\text{ARNm PCA3/ ARNm PSA} \times 1000.$$

Le seuil retenu dans son utilisation clinique reste débattu ; dans la littérature, si le seuil le plus fréquemment retrouvé est de 35, le seuil recommandé par la FDA est de 25.

L'utilisation clinique du PCA3 est rapportée dans le tableau 4. Les différentes études montrent que ce marqueur pris isolément a des valeurs de sensibilité et spécificité moyennes et ce quelque soit le seuil proposé. Son utilisation optimale passe par l'intégration des critères cliniques et biologiques classiques (âge, toucher rectal, ATCD biopsique, volume prostatique). Récemment, Tombal et al rapportaient que l'association des critères cliniques au score PCA3 permettrait de réduire de 64% le taux de rebiopsie contre 52% pour le test PCA3 seul [52]. Le nomogramme de Chun [53], validé par Auprich [54] répond aux critères d'un système moderne de prédiction, adapté à la population européenne et aux techniques actuelles de biopsies. Un outil dérivé du « PCPT calculator », intégrant le score PCA3 est désormais disponible (<http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc>).

Une des limites actuelles de ce test moléculaire reste son coût d'environ 300 à 400 euros par rapport au 10 euros du dosage de PSA. Néanmoins, Malavaud et al montraient que l'utilisation dans la pratique clinique quotidienne de l'information apportée par le test PCA3, avant de répéter les biopsies prostatique, permettrait de réduire le nombre de biopsies inutile et de contrôler les coûts [55].

	Origine	Population	Objectifs & Variables	Résultats	Commentaires
Marks, 2007 [56]	USA, Canada	233 patients, 1 série biopsies préalables négatives	Valeur diagnostique de PCA3	Seuil de 10 : se 87%, sp 28%, Seuil de 35 : se 58%, sp 72%, Seuil de 50 : se 47%, sp 81%.	Utilise un prototype du test ProgenSA Diagnostic de cancer : 26,5% PSA AUC : 0,528 PCA3 (AUC : 0,678)
Deras, 2008 [57]	USA, Canada prospectif, multicentrique	570 patients dont 280 après échec d'une 1 ^{ère} série PBP pour PSA>2,5 ou TR anormal	Valeurs prédictives PSA, PCA3, volume, TR	AUC PSA : 0,547 AUC PCA3 0, 686 AUC PCA3 1 ^{ère} série : 0,703 AUC PCA3 « repeat » : 0,684 AUC LogPSA+LogPC3. Volume+TR : 0,752	Réalisation d'une régression logistique intégrant tous les facteurs seuil de 35: sensibilité 54%, spécificité 74%.
Haese, 2008 [58]	Europe dont la France (Créteil), prospectif multicentrique	463 patients 1 série biopsies préalables négatives	Sensibilité 50% et spécificité 75% du test PCA3	Seuil de 20 : se 73%, sp 51%, Seuil de 35 : se 47%, sp 72%, Seuil de 50 : se 35%, sp 82%.	Etude de validation lors des rebiopsies Schéma biopsique moderne (≥10) Diagnostic de cancer : 28% La performance diagnostique est indépendante du nombre de séries antérieures et du PSA Suggère un lien entre score PCA3 et score de Gleason ou caractère « significatif » selon Epstein
Chun, 2009 [53]	Europe dont France (Créteil, Poitiers) Amérique du Nord, prospectif, multicentrique	809 patients, TR anormal ou PSA « anormal »	Création de nomogramme et validation interne PSA, PCA3, volume, TR, ATCD biopsiques	AUC toutes variables sauf PCA3 : 0,679 Idem +PCA3 continu : 0,702 Idem+ PCA3 seuil 17 : 0,725 Idem+ PCA3 seuil 24 : 0,713 Idem+PCA3 seuil 35 : 0,713	Association de deux études prospectives Schéma biopsique moderne (≥10), L'introduction de PCA3 améliore la prédiction fondée sur l'âge, TR, PSA, volume, ATCD biopsiques. Meilleure prédiction pour le seuil de 17
Auprich, 2010 [54]	Europe, dont France (Créteil, Poitiers)	621 patients, pour PSA 2,5-10 ng/ml ou ASAP ou PIN sur une 1 ^{ère} série	Validation externe des nomogrammes de Chun[53] PSA, PCA3, volume, TR, ATCD biopsiques	AUC toutes variables +PCA3 continu : 0,727 Idem+ PCA3 seuil 17 : 0,745 Idem+ PCA3 seuil 24 : 0,741 Idem+PCA3 seuil 35 : 0,739 Pour un seuil de 17 : se 87,5%, sp 44,5%, VPP 52,4%, VPN 83,6% Pour un seuil de 35: se 64,3%, sp 69,9%, VPP 59,9%, VPN 73,8%	Schéma biopsique moderne (≥10), diagnostic de cancer 41,1% Meilleure prédiction que dans la série de Chun qui associait Europe+ Amérique Utilise avec succès deux des tests de validation, AUC et test de calibration

Roobol, 2010 [59]	Monocentrique, Rotterdam	965 patients suivis dans le cadre de l'ERSPC (2007-9) PBP si PSA >3 ou PCA3>10	Valeurs prédictives	AUC PSA : 0,581 AUC PCA3 continu : 0,635	Population lourdement pré-évaluée Parmi les 965 patients revus pour la 4,5 ou 6ème fois dans le cadre de l'ERSPC, les critères biologiques PSA>3 ou PCA3>10 ont conduit à réaliser 721 (74,7%) patients dont 122 (16,9%) présentaient un cancer. 32/721 avaient un PSA >3 sans augmentation du PCA3, 197 avaient la combinaison PSA >3 et PCA3>10 et 492 un PSA<3 et PCA3>10. Pas de conclusion claire quant au seuil à utiliser pour indiquer ou éviter les biopsies. Critiqué par Connolly[60]
De la Taille, 2011 [61]	Europe dont France (Créteil, Poitiers), multicentrique, prospectif	515 patients, 1 ^{ères} biopsies pour PSA 2,5-10 (différents tests) ou TR anormal	Valeurs prédictives du PCA3, relation entre PCA3 et agressivité tumorale	Seuil de 20 : se 84%, sp 55%, Seuil de 35 : se 64%, sp 76%, Seuil de 50 : se 50%, sp 83%. Un seuil de 35, permettrait d'éviter 60% des biopsies au prix de la méconnaissance d'un cancer de Gleason ≥ 7 sur cinq	Etude en « vraie vie » Différentes trousse de dosage de PSA Différents protocoles biopsiques (8-21 biopsies) Propose une régression logistique utilisant un seuil de 35 avec une bonne valeur prédictive (AUC 0,792) mais pas encore d'outil accessible au clinicien

Tableau 4 : Premières études sur la place du PCA3 dans la prédiction des résultats biopsiques (AUC aire sous la courbe, VPP valeur prédictive du résultat positif, VPN valeur prédictive du résultat négatif, ERSPC, Se sensibilité, Sp spécificité).

ii. L'Index PHI :

Le PSA synthétisé dans la prostate est libéré sous forme active dans le liquide séminal et assure la liquéfaction du sperme. Après protéolyse, le PSA est inactivé et passe dans la circulation sanguine sous la forme de PSA libre. La fraction restante de PSA actif, non protéolysé, passe dans la circulation sanguine sous la forme de PSA complexé, notamment à l'alpha I anti-chymotrypsine. Il existe trois formes de PSA libre dans la circulation sanguine : le PSA inactif, le PSA bénin et le pro PSA. Dans le tissu prostatique bénin, le pro PSA est retenu par la membrane basale dans les lumières glandulaires jusqu'à maturation en PSA actif, mais, lorsque le tissu est tumoral, l'altération de la membrane basale diminue la maturation du proPSA en PSA actif et entraîne le passage des différentes formes de proPSA dans la circulation [62]. Le clivage du proPSA, par la kallikréine humaine 2 (hK2) et la trypsine, permet l'extraction de l'isoforme (-2)proPSA ou p2PSA qui est très augmentée dans le sérum d'homme porteur d'un cancer de prostate[63].

Mikolajczyk et al montraient, dans une étude rétrospective de 380 patients (142 sujets sans CaP, 238 atteints de CaP), des taux de proPSA et de (-2)proPSA significativement plus importante chez les sujets atteints de cancer par rapport aux sujets sains [64].

Afin d'améliorer les performances de cet isoforme, le laboratoire Beckman Coulter° a développé l'index PHI (Prostate Health Index) :

$$\text{Formule PHI} = ([-2] \text{ proPSA/fPSA}) / \sqrt{(\text{PSA})}$$

Les premiers travaux sur l'isoforme (-2)proPSA et sur l'index phi sont présentés dans le tableau suivant (tableau 5)

	Origine	Population	Objectifs & Variables	Résultats	Commentaires
Sokoll, 2008 [65]	USA, rétrospectif	89 sérums archivés de patients biopsiés (5% cancer) PSA 2-10 ng/ml	<u>Valeur diagnostique:</u> tPSA, ratio PSA libre/total ratio p2PSA/PSA testostérone	<u>AUC :</u> PSA 0,52 ratio PSA 0,53 %p2PSA 0,73, testostérone 0,51	Etude de validation du p2PSA par le NCI Avant la définition de l'index PHI
Catalona, 2010 [66]	USA, Chicago « semaine du dépistage » 2007	2034 sujets biopsies si PSA >2,5 ng/ml, (ou TR anormal, mais non inclus ici)	<u>Valeur diagnostique:</u> tPSA ratio PSA libre/total ratio p2PSA/PSA Index PHI	Sp PSA (24,3%), ratio (40,5%), %p2PSA (48,6%), index PHI (64,9%). <u>AUC :</u> PSA 0,50 ratio PSA 0,68 %p2PSA 0,76, index PHI 0,77	Parmi les 322 patients, 74 biopsiés, 26 cancers (41%) étaient diagnostiqués L'index PHI a la meilleure spécificité (64,9%), VPP (53,9%), VPN (88,9%) ainsi que la meilleure AUC (0,73)
Jansen, 2010 [67]	Europe, 2 sites ERSPC Rotterdam, Innsbruck, rétrospectif	756 sérums archivés	<u>Valeur diagnostique:</u> tPSA ratio PSA libre/total ratio p2PSA/PSA Index PHI,	<u>AUC :</u> PSA 0,585 et 0,534 ratio PSA 0,675 et 0,576 %p2PSA 0,716 et 0,695 index PHI 0,750 et 0,709	Pas de différence de « PSA associé à l'HBP » entre cancer et biopsie négative Suggère que les cancers avec de basses valeurs de p2PSA sont peu agressifs (Gleason) Réalise une analyse multivariée et montre que le p2PSA améliore le modèle de base (PSA, PSA libre, ratio PSA/t)
Houlgatte, 2011 [68]	France, multicentrique, prospectif	PSA 1,6-8ng/ml 452 patients	<u>Valeur diagnostique:</u> tPSA ratio PSA libre/total ratio p2PSA/PSA Index PHI	<u>AUC :</u> PSA 0,56 ratio PSA 0,59 %p2PSA/PSA libre 0,72 index PHI 0,73 valeur de seuil de PHI de 49, se 72%, sp 67%	Schéma biopsique 12 carottes Index PHI en aveugle

Guazzoni, 2011 [69]	Italie, prospectif 2010	268 sujets PSA 2-10ng/ml et TR normal 1 ^{ère} série biopsique	<u>Valeur diagnostique:</u> tPSA densité de PSA, ratio PSA libre/total ratio p2PSA/PSA1 Index PHI	<u>AUC :</u> PSA 0,53 ratio PSA 0,58 densité de PSA 0,61, %p2PSA/PSA libre 0,76 index PHI (0,76) valeur de seuil de PHI de 48,5, se 42%, sp 90%	Schéma biopsique « étendu » de 18 à 22 carottes 107 (39,9%) cancers découverts un modèle prédictif de Gleason ≥ 7 dans les biopsies positives (AUC 0,81 avec index PHI).
----------------------------	-------------------------	--	---	--	---

Tableau 5 : Etudes évaluant la prédiction résultats biopsiques par l'isoforme p2PSA et l'index PHI.

Récemment, la comparaison des valeurs diagnostiques de PHI et PCA3 ont fait l'objet de travaux. Les deux biomarqueurs apportent une précision diagnostique intéressante dans la première série de biopsies prostatiques mais aussi dans les biopsies répétées sans qu'une supériorité d'un test sur l'autre soit démontrée. Ils pourraient être départagé alors, par la différence de coût et la facilité d'utilisation (tableau 6).

	Population	AUC PHI	AUC PCA3	p
Ferro, 2012 [70]	151 patients, 1ère série biopsique	0,77	0,71	ns (0,3)
Scattoni, 2013 [71]	211 patients, 1 ère ou plusieurs séries biopsiques	0,70	0,59	0,043
Perdona, 2013 [72]	160 patients, 1ère série biopsique	0,71	0,66	ns (0,52)
Stephan, 2013 [73]	246 patients, 1 ère ou plusieurs séries biopsiques	0,68	0,74	ns

Tableau 6 : Travaux comparant les précisions diagnostiques de l'index PHI et du score PCA3

iii. Les gènes de fusion :

Les réarrangements génomiques jouent un rôle important dans les étapes initiales de l'oncogenèse. Ils peuvent être de deux types, soit un élément promoteur se fixe au contact d'un proto oncogène et entraîne l'expression aberrante d'une protéine oncogène, soit la fusion entre deux gènes génère une activité nouvelle. L'exemple le plus souvent donné, est la fusion entre le gène du chromosome 9 BCR et du chromosome 22 ABL, dans la leucémie myéloïde chronique. En 2005, Tomlins et al ont mis en évidence dans la majorité des CaP, une fusion des gènes *TMPRSS2-ETS*. Le gène *TMPRSS2* code pour une sérine protéase, son expression est régulée par les androgènes. Les gènes de la famille ETS (*ERG*, *ETV1*, *ETV4*) situés, comme le gène *TMPRSS2*, sur le chromosome 21 interviennent dans les voies de signalisation régulant la croissance et la différenciation cellulaire. Sur 29 pièces de prostatectomies totales, Tomlins a mis en évidence par FISH et qRT-PCR, 55% de fusion de gène *TMPRSS2-ETS*, avec dans la majorité des cas, une fusion *TMPRSS2-ERG* [74].

Hessel et al qui avaient réalisé 108 mesures des gènes de fusion sur le premier jet d'urine après massage prostatique, rapportaient une sensibilité de 37%, une spécificité de 93%, une valeur prédictive positive de 94% et négative de 36% [75]. Rostad et al montraient une corrélation entre le nombre de transcripts *TMPRSS2-ERG* et le taux de PSA, le stade pathologique et le score de Gleason [76].

Dernièrement, les mesures d'expression du PCA3 et de *TMPRSS2-ERG* dans 48 tissus d'hypertrophie bénigne, 32 tissus prostatiques normaux adjacents et 48 tissus tumoraux ont permis de conclure que la majorité des résultats faux négatifs du PCA3 étaient corrigé par le dosage de *TMPRSS2-ERG*. La combinaison des deux marqueurs permettait d'obtenir une sensibilité de 93,62% une spécificité de 97,5% pour un cutt off de 19,6 et 2,71 pour le PCA3 et *TMPRSS2-ERG* [77].

c) L'imagerie prostatique:

L'échographie mode B de la prostate a une fiabilité limitée puisqu'elle ne détecte le CaP non palpable que dans la moitié des cas. Les améliorations de la technique apportées par l'échodoppler et l'injection de microbulles (échographie de contraste) n'ont pas été suffisantes pour recommander son utilisation en routine [78].

Le rôle de l'IRM dans le CaP s'est longtemps limité à l'analyse de l'extension tumorale loco-régionale pour planifier la stratégie thérapeutique [79]. Aujourd'hui, la localisation du cancer par imagerie devient primordiale dans plusieurs situations. Tout d'abord, la détection d'une cible chez un sujet ayant un toucher rectal normal avant la répétition des biopsies permet de guider le praticien dans sa décision de renouveler les biopsies et de limiter les prélèvements prostatiques aux zones suspectes par opposition aux actuelles biopsies de saturation. Ensuite, la localisation de la lésion et l'estimation de son volume représentent des informations nouvelles et importantes, qui permettront de sélectionner plus facilement les patients éligibles à la surveillance active et aux thérapeutiques focales.

En 2012, Barentsz et la société européenne de radiologie urologique (ESUR) ont publié les recommandations de l'IRM dans le cancer de la prostate [80]. L'IRM de la prostate doit être désormais multiparamétrique, c'est à dire combiner des séquences traditionnelles T2 à des séquences dynamiques, de perfusion et de diffusion augmentant la fiabilité (sensibilité 93%, spécificité 98%) dans la détection des tumeurs significatives (grade ≥ 7 et $> 0,5$ cc) [81, 82].

Pour la zone périphérique, l'ensemble des rapports converge sur l'intérêt de combiner l'imagerie T2 et l'imagerie de diffusion [83] :

- l'imagerie T2 donne une image anatomique de l'architecture glandulaire,
- l'imagerie de diffusion a été développé dans l'imagerie cérébrale et évalue les mouvements de l'eau au travers des tissus, mesurés par l'ADC (« apparent diffusion coefficient »). Toute restriction à ces mouvements suggère une zone de grande densité cellulaire et potentiellement tumorale.

- les résultats concernant l'imagerie de perfusion concluent qu'une arrivée (« wash in ») et un départ (washout) rapides du produit de contraste sont suspects.

Récemment, un score de suspicion de cancer a été établi. Il additionne les valeurs allant de 1 à 5 pour chaque séquences T2, diffusion et perfusion. Il est proche de la classification ACR utilisé dans la lecture des mammographies. Portalez et al ont rapporté sur un total de 1524 biopsies, un taux de détection supérieur lorsque les biopsies étaient ciblées sur les lésions IRM par un système de fusion d'image échographie/IRM (Koélis, La Tronche, France) par rapport aux biopsies randomisées (36,3% vs 4,9% $p < 0,000001$). Le score ESUR moyen était significativement plus élevé dans le groupe des biopsies positives (4,9 vs 9,7 ; $p < 0,000001$). L'AUC du score ESUR était de 0,86 et le seuil retenu de 9/15 permettait une précision globale de 89,1% [84]. Une étude d'une cohorte de 105 patients, aux premières biopsies négatives, comparait les biopsies systématiques et guidées par IRM. Les auteurs rapportaient un taux de détection assez élevé de 34% et montraient que 91% de CaP diagnostiqués, par les biopsies guidées, étaient significatifs (Gleason > 6 ou longueur tumorale > 4mm sur une biopsie) [85].

RATIONNEL :

La stratégie diagnostique actuelle, dans le cancer de la prostate est présentée dans la figure ci dessous. Chez l'homme de plus de 50 ans et d'espérance de vie supérieure à 10 ans les moyens de dépistage du CaP disponibles sont le TR et le dosage du PSA. En fonction de ces résultats et parfois en tenant compte d'autres facteurs (antécédents familiaux, comorbidités..), le praticien décide de réaliser des biopsies prostatiques. Ces biopsies sont, comme décrit dans les paragraphes précédents, réalisées par voie transrectale échoguidées et au nombre de 12. Lorsque elles sont positives, le sujet devient malade et l'urologue peut envisager une stratégie thérapeutique, allant de la surveillance active au traitement radical (la prostatectomie totale).

Par contre, lorsque ces premières biopsies sont négatives, le patient continue à être surveillé par les moyens disponibles (PSA et TR), ceux qui avaient conduit à la première biopsie négative. Ceci explique que ces patients bénéficient très souvent d'une ou de plusieurs nouvelles séries de biopsie.

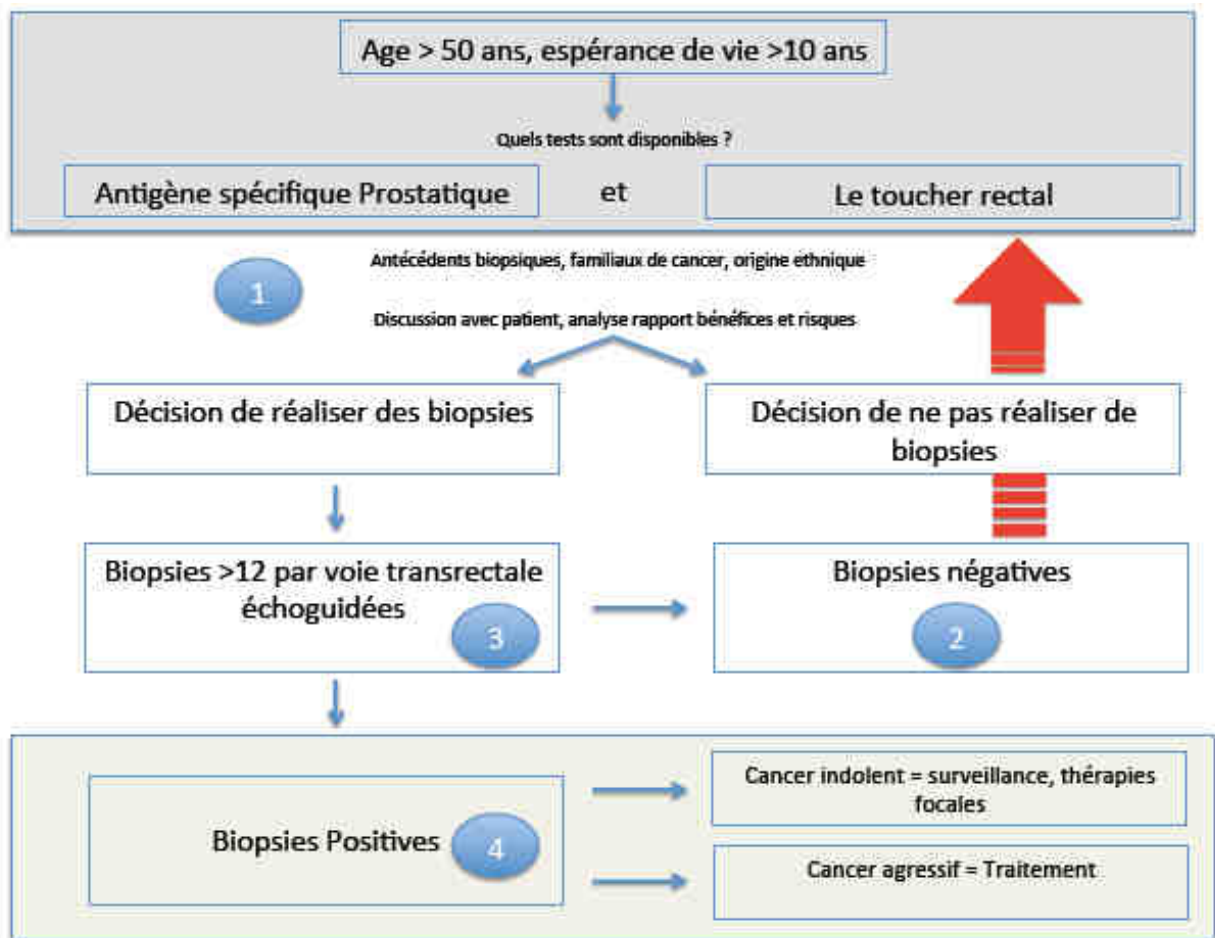


Figure 6 : Représentation des étapes du diagnostic actuel du CaP et présentation des objectifs de l'étude.

Ce travail a pour objectif de répondre successivement à quatre questions que se pose l'urologue dans sa stratégie diagnostique :

1. Quel est le seuil de risque qui incite l'urologue à réaliser des biopsies de la prostate ?
2. Quels sont les critères déterminants dans le choix de renouveler les biopsies prostatiques en 2013 ?
3. Quel est l'intérêt diagnostique du score PCA3 dans la pratique quotidienne ?
4. Le score PCA3, est-il prédictif de l'agressivité tumorale ?

1/ Quel niveau de risque incite l'urologue à réaliser des biopsies de la prostate ? Analyse rétrospective et multicentrique Française

Dans la littérature, il existe de nombreux modèles validés qui utilisent les données de l'interrogatoire et les critères clinique et para clinique, comme le PCPT-CRC et le SWOP-PRI [86, 87], pour estimer la probabilité ou le risque de mettre en évidence un CaP sur des nouvelles biopsies. Dans le SWOP-PRI, Roobol et al montrent que de restreindre les indications de biopsie à un risque $\geq 12,5\%$ permettrait d'éviter 24% des biopsies au détriment de l'absence de détection de 9% des cancers présents [44]. Le nomogramme de PCPT évalue ce risque pour un homme de 60 ans, sans antécédent familial et biopsique, ayant un PSA à 4ng/ml, à 25,6% si le TR est normal et à 45,9% si le TR est anormal.

L'objectif de ce travail était de déterminer quel niveau de risque de cancer conduit l'urologue à réaliser des biopsies de la prostate.

Matériels et méthodes :

La cohorte de patients est issue de l'étude rétrospective de Cussenot et al [88]. Il s'agissait d'une étude portant sur 808 patients, ayant eu des biopsies de la prostate par voie transrectale échoguidées dans 5 centres Universitaires Français, tous expérimentés dans la prise en charge du cancer de la prostate en 2010. Les données suivantes étaient colligées: l'âge, le taux de PSA, le statut du toucher rectal (normal, suspect), le volume prostatique mesuré par échographie transrectale, calculé selon la technique de l'ellipsoïde et le nombre de série de biopsies préalables. L'espérance de vie était estimée (supérieure ou inférieure à 10 ans) par l'urologue référent en fonction de l'âge et des comorbidités. Les résultats anatomopathologiques (la présence ou l'absence de cancer et le score de Gleason) des biopsies étaient renseignés. A partir de ces données, le risque de cancer était calculé par les nomogrammes validés du PCPT-CRC et du SWOP-PRI (Tableau II et III).

Le PCPT-CRC est fondé sur les données du groupe placebo (5519 patients) de l'étude Nord américaine qui évaluait l'effet protecteur du finastéride sur la survenue du Cap. Les biopsies (6 prélèvements) étaient indiquées pendant l'étude, lorsque le PSA dépassait les 4 ng/ml et/ou le TR devenait pathologique.

Tous les patients n'ayant pas été biopsiés pendant les 7 ans de suivi, bénéficiaient d'une

expertise histologique prostatique systématique à la fin de l'étude [8]. Il a été ensuite validé avec 12 biopsies par plusieurs travaux dont celui de Ngo et al [40]. Les antécédents familiaux n'étant pas rapporté dans notre base de données nous en avons évalué le poids en réalisant un test de ré-échantillonnage selon la technique de bootstrap.

Le SWOP-PRI riskcalculator 3 est basé sur les données du groupe de patients de Rotterdam (6288 hommes) inclus dans l'étude European Randomized Study of screening for Prostate Cancer (ERSPC) [89, 90].

Les nomogrammes PCPT-CRC et SWOP-PRI calculent aussi la probabilité (%) que les biopsies montrent un cancer de haut grade. Pour le premier modèle de prédiction, un score de Gleason ≥ 7 caractérise un cancer de haut grade. Quant au modèle de l'ERSPC, la définition de haut risque était score de Gleason ≥ 7 et/ou $>T2b$.

Analyse statistique : les variables quantitatives et qualitatives sont présentées, respectivement, en moyenne avec la déviation standard ou l'intervalle de confiance à 95% et en pourcentage.

L'analyse statistique des données est réalisée avec le logiciel informatique de statistique GraphPad Prism® Version 5.0 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA, USA). Les différences entre les variables quantitatives et qualitatives étaient analysées respectivement par des tests non paramétriques de Mann-Whitney et des tests χ^2 et d'exactitude de Fisher. Le seuil de significativité statistique était $p < 0,05$.

Les performances de discrimination, de chaque marqueur (PSA, PCPT-CRC et SWOP-PRI), ont été illustrés par la construction des courbes ROC et comparés (C-Statistique) par l'étude des aires sous la courbe (AUC). Enfin, nous avons construit les courbes de calibration qui évaluent la qualité du lien existant entre le risque prévu par le modèle et la réalité des résultats [91]. Par exemple, un modèle est bien calibré, si, dans un groupe de patients donnés, un risque de 15% de présenter des biopsies positives est effectivement associé à 15% de biopsies positives.

Résultats :

Parmi les 808 patients biopsiés, 183 patients étaient exclus à cause d'un PSA > 50 ng/ml, d'un âge < 55 ans et /ou de données manquantes ne permettant pas d'estimer le risque par les nomogrammes de SWOP-PRI et PCPT-CRC. Alors, 625 patients sont considérés pour l'analyse finale, les caractéristiques de cette population sont présentées dans le tableau 7.

Parmi les patients inclus, 568 (90,9%) avaient une espérance de vie estimée > 10 ans, un cancer de prostate a été démontré par les biopsies systématisées chez 291 (46,6%) patients alors que 334 (53,4%) avaient des résultats biopsiques bénins. Les patients présentant des biopsies positives étaient plus âgés ($66,7 \pm 6,8$ vs $64,3 \pm 5,6$ ans, $p < 0,001$), avaient un PSA plus élevé ($10 \pm 7,9$ vs $7,7 \pm 4,3$ ng/ml, $p < 0,0001$) et un volume prostatique diminué ($43,8 \pm 19,8$ vs $51,3 \pm 20,7$ ml, $p < 0,0001$) par rapport aux sujets non malades. Le toucher rectal était plus fréquemment anormal dans la population malade (43,6% vs 18,9%, $p < 0,0001$). Parmi les 291 biopsies positives, 47,1%, 41,6% et 11,3% des patients avaient des scores de Gleason ≤ 6 , 7, > 7 .

Le pouvoir discriminant des outils de prédictions estimé par l'aire sous la courbe était respectivement pour le PSA, le PCPT-CRC et le SWOP-PRI de $0,58 \pm 0,02\%$, $0,67 \pm 0,02\%$, et $0,72 \pm 0,02\%$. Il n'existait pas de différence entre les performances diagnostiques des deux nomogrammes ($p = 0,09$). Les AUC, dans l'estimation du risque de cancer de haut grade (PCPT-CRC) ou de haut risque (SWOP-PRI) étaient de $0,72 \pm 0,03$ (IC à 95% $0,67-0,78$; $p < 0,0001$) et de $0,73 \pm 0,03$ ($0,68-0,79$; $p < 0,0001$). Les courbes de calibration montrent que le nomogramme SWOP-PRI est plus proche du modèle idéal de prédiction que le calculateur PCPT-CRC (Figure 7).

		population globale	Présence de Cancer	Absence de Cancer	Valeur p
Nombre de patients (%)		625 (100)	291 (46,6)	334 (53,4)	
Age (ans)		65,4±6,3 (55-86)	66,7±6,8 (55-86)	64,3±5,6 (55-85)	*p<0,0001
Espérance de vie	> 10 ans (%)	568 (90,9)	249 (85,6)	319 (95,5)	**p< 0.0001
	< 10 ans (%)	57 (9,1)	42 (14,4)	15 (4,5)	
PSA total (ng/ml)		8,8±6,3 (0,7-46)	10,0±7,9 (2-46)	7,7±4,3 (0,7-30)	*p=0,001
Toucher rectal	normal (%)	435 (69,6)	164 (56,4)	271 (81,1)	**p< 0.0001
	anormal (%)	190 (30,4)	127 (43,6)	63 (18,9)	
Volume prostatique (ml)		47,8±20,6 (10-120)	43,8±19,8 (10-116)	51,3±20,7 (15-120)	*p<0,0001
Série biopsie	0	486 (77,8)	253 (86,9)	233 (69,8)	**p<0,0001
	>1	139 (22,2)	38 (13,1)	101 (30,2)	

Tableau 7: Caractéristiques de la population globale et comparaison entre le groupe de patients atteints de CaP et le groupe sain (* test de Mann-Withney,

** test d'exactitude de Fisher ou χ^2).

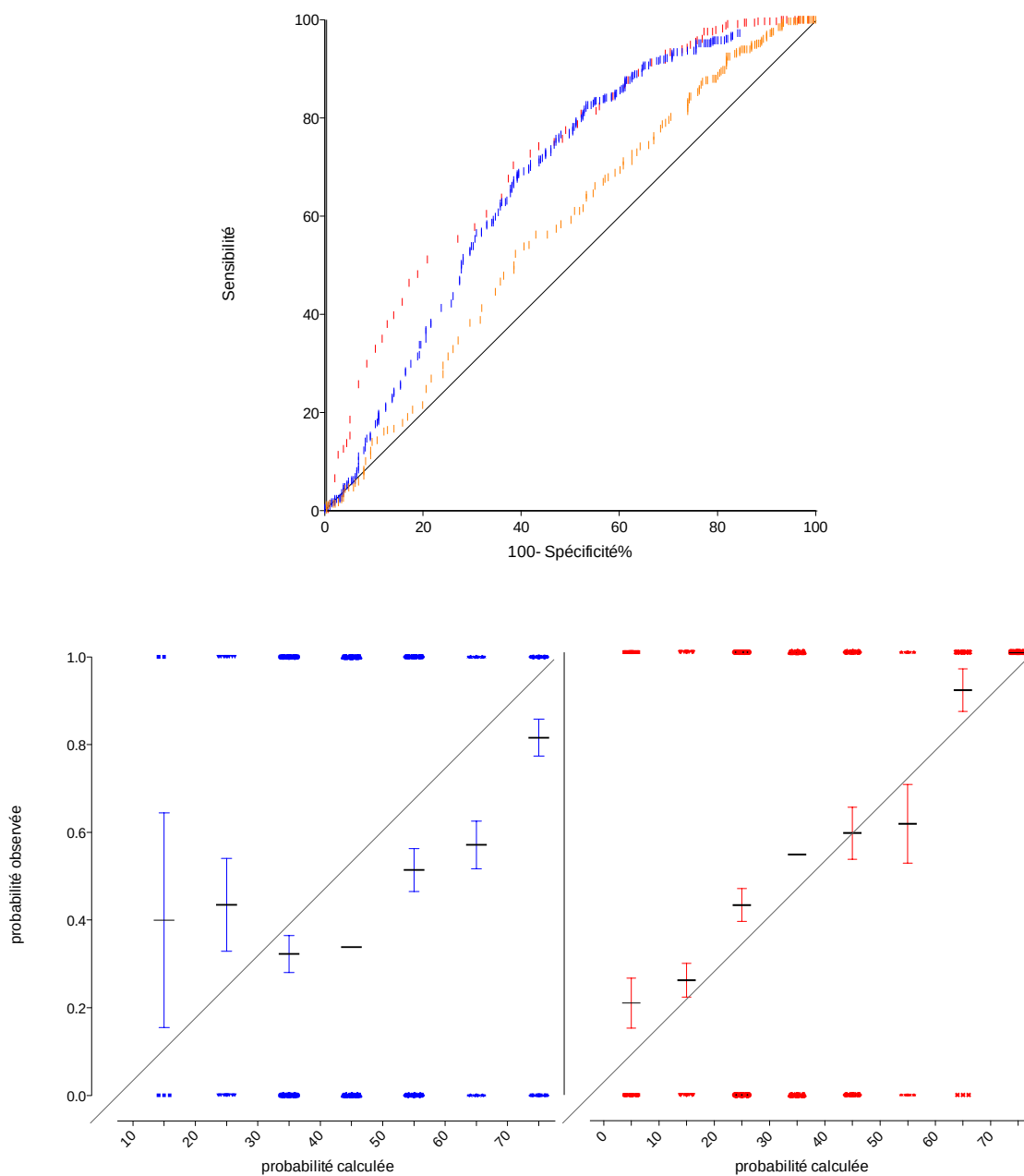


Figure 7 : a/ Courbes ROC PSA (jaune), PCPT-CRC (bleu) et SWOP-PRI (rouge) ; b/ Courbe calibration PCPT-CRC ; c/ Courbe calibration SWOP-PRI

Les niveaux de risque moyens déterminant les urologues à réaliser les biopsies étaient pour les nomogrammes PCPT-CRC sans ATCD de $50,6 \pm 14\%$, pour le PCPT-CRC avec ATCD de $56,2 \pm 12,8\%$ et pour le SWOP-PRI de $31,2 \pm 17,3\%$. La probabilité que les biopsies détectent un cancer de haut grade était avec le PCPT-CRC de $22,4 \pm 16,9\%$ et de $14,8 \pm 18,2\%$ avec le SWOP-PRI (Tableau 8).

		Population Globale	Présence de Cancer	Absence de Cancer	Valeur p*
Risque de biopsie positive (%)					
PCPT-CRC	sans ATCD flx	50,6±14 (14,9-75)	55,2±14,9 (17,7-75)	46,5±11,8 (14,9-75)	p<0,0001
	avec ATCD flx	56,2±12,8 (18,6-75)	60,3±13,2 (24-75)	52,6±11,2 (18,6-75)	
SWOP-PRI		31,2±17,3 (7-88)	38,4±18,8 (7-88)	24,9±12,9 (7-70)	
Risque du cancer de haut risque (%)					
PCPT-CRC		22,4±16,9 (2-75)	28,2±19,9 (2,6-75)	17,3±11,6 (2-75)	p<0,0001
SWOP-PRI		14,8±18,2 (0,37±93)	22±22,7 (0,37-93)	8,4±9,3 (1-61)	

Tableau 8: Estimation des risques de cancer par les calculateur PCPT-CRC, SWOP-PRI (seuil p<0,005; * test Mann-Whitney (ATCD flx : antécédents familiaux))

Les niveaux moyens de risque augmentaient avec l'âge, étaient différents entre les patients déjà biopsiés et indemnes de biopsies pour les deux calculateurs de risque. Enfin, la différence de risque moyen observée en fonction du nombre de série de biopsie préalable (1 vs >1) était significative avec le PCPT-CRC mais pas avec le SWOP-PRI (Tableau 9).

			n	PCPT-CRC	p	SWOP-PRI	p
Age	<65 ans		n= 314	54,1±12,0	*p<0,0001	28,9±15,9	*p<0,0001
	65≤ âge <75 ans		n= 255	56,7±12,8		30,9±16,3	
	âge ≥75 ans		n= 56	65,6±12,4		45,1±22,1	
Antécédents biopsiques	non		n= 486	58,2±12,3	**p<0,0001	35,8±16,4	**p<0,0001
	oui	total	n=139	49,0±11,6		14,8±7,6	
		1 série	n=87	41,3±12,9	**p=0,01	15,5±7,6	**p=0,3
		>1 série	n=52	45,6±10,2		13,9±7,6	

Tableau 9: Estimation des risques moyens en fonction de l'âge et des antécédents de biopsies (* test One Way ANOVA, ** test de Mann-Withney)

Discussion :

Ce travail a utilisé des outils validés de prédiction du risque (nomogrammes de PCPT-CRC et SWOP-PRI) pour analyser le seuil de risque de CaP ayant incité l'urologue à réaliser des biopsies. Il était, pour les PCPT-CRC sans ATCD de $50,1 \pm 13,8\%$, pour le PCPT-CRC avec ATCD de $55,8 \pm 12,7\%$ et de $31,2 \pm 17,3\%$ pour le SWOP-PRI. Ces modèles estimaient le risque moyen de cancer de haut grade à $22,4 \pm 16,9\%$ pour le PCPT-CRC et $14,7 \pm 18,2\%$ pour le SWOP-PRI.

L'âge du patient intervenait dans l'indication biopsique. En effet, plus de 90% des patients avaient une espérance de vie estimée supérieure à 10 ans et le risque accepté augmentait avec l'âge du sujet. Ceci confirmait que l'urologue intégrait, d'une manière implicite, dans sa prise de décision biopsique, l'espérance de vie et les comorbidités des patients. L'étude du groupe de Farmington sur une série contemporaine (1992-2001) rapportait que le risque de décès augmentait avec le temps et que dans toutes les situations cliniques le risque de décéder d'une autre cause primait toujours sur le risque de décès spécifique par cancer de la prostate. Par exemple, dans le cas favorable d'un CaP bien différencié, chez un homme avec des comorbidités, le risque de mortalité globale à 5 ans serait 10 fois supérieur à celui de mortalité par cancer (42.5% et 4,3%) [92].

La différence significative retrouvée entre les groupes de sujets avec et sans antécédents de biopsies (49 % vs 58,2 %, $p < 0,0001$ pour le PCPT-CRC et 14,8 vs 35,8 %, $p < 0,0001$ pour le SWOG-PRI) montrait que l'entrée dans la démarche diagnostique par une première série de biopsies changeait les attitudes vis à vis du risque, avec une moindre acceptation des niveaux de risques élevés chez les sujets déjà biopsiés. Ceci résultait, peut être, de l'incertitude ressentie par l'urologue devant des biopsies négatives (faux négatifs 40 à 25%), incertitude qui pourrait être maîtrisée par l'apport de nouvelles techniques de biopsies (biopsies guidées par IRM) [28]. Récemment, Ploussard et al rapportaient un risque de rebiopsie de 25 à 35% dans les 5 années suivant la biopsie initiale avec un taux de détection de cancer de 17% lors des 2 premières séries de rebiopsies, puis compris entre 12 et 14% pour les séries suivantes [29].

Dans notre étude, le nombre de série de biopsies antérieures ne modifiait pas le seuil de risque choisi par l'urologue pour renouveler les biopsies. Au contraire, Gann et al montraient que la probabilité de détecter un cancer diminuait par rapport à la biopsie initiale de 46% lors de la première rebiopsie, de 64% lors de la deuxième et de 88% lorsqu'on effectuait plus de 3 rebiopsies. Donc, sa conclusion était, que plus de deux rebiopsies n'apportaient pas de bénéfice lorsque les critères clinico-biologiques restaient stables [93].

Le seuil de risque acceptable guidant l'urologue dans sa décision de réaliser les biopsies, n'est pas clairement connu et actuellement, seules les recommandations de l'AFU éclairent le praticien dans sa décision. Les calculateurs de risque ont été développés pour préciser dans la population générale l'intérêt de réaliser ou de renouveler des biopsies systématisées en se basant sur des éléments cliniques et biologiques pertinents. Roobol estimait qu'un seuil de risque inférieur à 12,5% permettait de continuer la surveillance, dans notre estimation par le nomogramme de SWOP-PRI ce seuil avec aurait permis d'éviter 66 biopsies (10,6%) et conduit à négliger 15 cancers (5,2%). En cas de seuil compris entre 12,5 et 20%, les biopsies étaient indiquées lorsque le risque de cancer de haut grade est $> 3\%$. Dans notre cohorte, 45 biopsies auraient pu être évitées pour seulement 8 cancers non dépistés dont un seul de score de Gleason ≥ 7 [44]. Steyerberg et al analysaient deux seuils de 10 et 40% [94]. Dans notre estimation par le PCPT-CRC, aucun patient n'avait un risque $< 10\%$. Par contre avec le modèle de prédiction SWOP-PRI, l'utilisation de ce seuil (10%) aurait évité 46 biopsies (7,4%) et négligé 8 (2,7%) cancers. L'autre seuil de 40% est tout aussi discutable car 51 (17,5%) et 170 (58,4%) cancers ne seraient pas diagnostiqués parmi les 151 (24,2%) et 453 (72,5%) biopsies évitées pour le PCPT-CRC et le SWOP-PRI. Enfin, Van Vugt et al avaient défini, dans une cohorte de 320 patients ayant comme seul critère d'inclusion l'absence d'antécédent biopsique, un seuil de risque calculé par le SWOG-PRI à 20%. Il rapportait un nombre de cancers manqués de 11/63 (17%) dont seulement 2 avaient un score de Gleason ≥ 7 . Dans notre estimation, ce seuil permettrait d'éviter 27,8% (174/625) de biopsies mais n'aurait pas dépisté 14,1% (41/291) des cancers dont 29,3% (12/41) avec un score de Gleason ≥ 7 [95].

Dans la littérature, de nombreuses études ont évalué les qualités de discrimination et de calibration des calculateurs de risque dans le diagnostic du cancer de la prostate. Une revue de 23 études qui évaluait 36 modèles prédictifs, montrait que les nomogrammes étaient de 2 à 26% plus performants que le PSA dans le diagnostic du cancer de la prostate [34].

Dans ces travaux les seuils de risques des patients biopsiés variaient entre 22,8 et 51% pour le PCPT-CRC et entre 22 et 26% pour le SWOP-PRI, soit des valeurs moindres que celles observées dans notre étude [36, 39, 96-98] (Tableau 10).

Cussenot et al caractérisaient la cohorte de patients utilisée dans cette étude à haut risque de cancer de la prostate, en raison d'un taux élevé de TR anormaux et d'un taux de détection biopsique supérieur aux études sur les biopsies. La réticence croissante des médecins généralistes Français envers le dépistage pourrait, selon lui, expliquer cette migration vers les populations à haut risque de cancer [88].

Auteurs	Nombre patients	Taux de cancer détecté	Estimation PCPT-CRC	AUC	Estimation moyenne SWOP-PRI	AUC
Parekh 2006[36]	446	33,2%	30,4%	0,66	-	-
Kaplan 2009[96]	624	10,2%	22,8%	-	-	-
Hernandez 2009[39]	1280	35,6%	43,6%	0,67	-	-
Cavadas 2010[98]	545	35,2%	51%	0,74	22%	0,80
Trottier 2011[97]	982	46,2%	45%	0,63	26%	0,71
Notre série 2013	625	46,6%	50,6%	0,67	31,2%	0,72

Tableau 10: Etudes cliniques estimant les risques par les nomogrammes de PCPT-CRC et SWOP-PRI

Cette étude présentait certaines limites. Tout d’abord, l’absence de données relatives aux antécédents familiaux de cancer de prostate avait conduit à utiliser des tests statistiques d’échantillonnage (bootstrap). Ensuite, notre cohorte ne contenait que des sujets Caucasiens. Enfin, les calculateurs de risques étaient élaborés sur des schémas de 6 biopsies alors que dans notre série le nombre moyen de carottes biopsiques était de 12,4 (3-42). Ceci introduisait un biais supplémentaire, car les moyens de vérification du risque modifiaient les qualités discriminantes des nomogrammes. Par exemple, Ploussard et al rapportaient une variation du taux de détection de Cap de 32,5%, 40,4% à 43,3% lorsqu’on prélevait 6, 12 ou 21 carottes [99].

Le caractère rétrospectif de ce travail en fait toute son originalité et sa qualité. Effectivement, l’inclusion des patients dans ce travail nécessitait seulement la réalisation d’une biopsie dans les centres référents. Dans la littérature, les autres études utilisaient des populations, soit issue du dépistage ERSPC, soit de chimioprévention PCPT, alors que notre population était proche de la réalité et de la pratique clinique.

Les calculateurs de risque ont pour objectif d’aider le praticien dans sa prise de décision biopsique. Récemment, l’intégration de biomarqueurs (index PHI, score PCA3) dans ces modèles a permis d’améliorer leurs pouvoirs de discrimination et de calibration [100]. Roobol et al rapportaient que prochainement ils pourraient permettre à l’urologue de choisir le rythme de dépistage des patients en fonction du seuil de risque calculé lors de la dernière visite [101].

Conclusion :

Les patients biopsiés dans cette étude avaient un risque, estimé par les nomogrammes, plus élevé de cancer de la prostate que dans les autres études. Les Urologues des cinq centres Français participants à ce travail, toléraient un niveau de risque de cancer prostatique élevé avant de faire des biopsies. Lors de leur décision, ils prenaient en compte l'espérance de vie et de l'âge. Par contre, les antécédents de biopsies ne modifiaient pas le seuil de risque incitant à la biopsie, comme si l'entrée dans la voie du diagnostic par une série de biopsies négatives rendait l'urologue beaucoup plus prudent. Enfin, dans notre population, le calculateur de l'ERSPC utilisé avec les valeurs seuils de 12,5% et 20% était mieux calibré que le nomogramme PCPT.

2/ Le centre d'Evaluation du Risque de Cancer de la Prostate (consultation CERCAP) :

Les 2 études suivantes utilisent les populations issues de la consultation CERCAP. Depuis Juillet 2010, le département d'urologie du CHU de Rangueil dispose d'une consultation spécialisée dans l'estimation des risques de CaP, chez les sujets candidats à des biopsies prostatiques répétées. Elle était dirigée par quelques praticiens et ouvertes aux patients suivis dans le département ou dans les cliniques privées de la région.

Le déroulement de la consultation était codifié et reproductible :

1. Après l'accueil du patient, l'information concernant les objectifs de l'étude était délivrée et le consentement signé par le patient était recueilli (annexe 1).
2. Ensuite un interrogatoire standardisé (annexe 2) renseignait :
 - a. l'âge, le poids et la taille, les antécédents familiaux de cancer de prostate.
 - b. les antécédents personnels prostatiques et la prise de médicaments à visée prostatique.
 - c. les antécédents de biopsies prostatiques (si oui : la date, le nombre de série) et les résultats anatomopathologiques : tissus prostatique bénin, présence de lésions inflammatoires de prostatite et les lésions pré cancéreuses de PIN « Prostatic intra-epithelial neoplasia ».
 - d. le score IPSS
 - e. Examen clinique (toucher rectal)
3. Des prélèvements sanguins étaient réalisés par un infirmier diplômé d'état, dans le but d'un dosage sanguin centralisé, dans le laboratoire de biochimie de Purpan, de PSA total et libre ((MEIA Abbott AxSYM®, Abbott laboratories, Abbott Park, IL, USA).
4. L'examen clinique comprenant un massage prostatique standardisé (3 passages sur chaque lobe de l'extérieur vers le centre) permettait le recueil de 30 ml du premier jet urinaire pour le dosage des ARNm PCA3. A partir des ARNm urinaires du PSA et du PCA3 le score PCA3 était calculé selon la formule $(\text{ARNm PCA3} / \text{ARNm PSA}) \times 1000$ (Progenesa™ PCA3 assay (Gen-probe Inc, San Diego, CA, USA).
5. Le volume prostatique était mesuré, selon la technique de l'ellipsoïde par une échographie endorectale.
6. Des échantillons d'urine, de sérum et de plasma, anonymes, étaient stockés dans une banque de tissus à -80°C.

7. Enfin, un courrier de compte rendu de la consultation était dicté aux différents correspondants.

Les résultats biologiques étaient disponibles dans les 2 mois suivant la consultation. Ils étaient transmis, sous la forme d'un courrier type, au praticien urologue référent. Ce courrier contenait les données du TR, les résultats du PSAt et du ratio PSAI/PSAt, le score PCA3 et l'estimation du risque de nouvelle biopsie positive par le nomogramme de PCPT [36]. Deux estimations étaient réalisées : la première utilisant le PCPT standard qui incorpore les données suivantes : ethnie, âge, antécédents familiaux et de biopsies prostatiques, toucher rectal et PSA total ; la deuxième était le PCPT ajusté par le score PCA3 [102] (annexe 3).

La décision de renouveler les biopsies ou de surveiller le sujet était prise par l'urologue référent après réception des informations de la consultation CERCAP.

3/Quels sont les critères déterminants dans la décision de répéter des biopsies de la prostate ? Etude monocentrique et prospective Française.

L'émergence récente de nouveaux biomarqueurs, ainsi que leur intégration dans les calculateurs de risques, apporte de nouvelles informations et aide le praticien dans sa décision de renouveler les biopsies. Parmi les biomarqueurs, celui semblant le plus abouti est le test urinaire PCA3 comme en témoigne son approbation, en février 2012, aux Etats-Unis par la FDA dans l'aide à la prise de décision biopsique chez les hommes de plus de 50 ans ayant déjà eu une ou plusieurs séries de biopsies négatives (http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100033a.pdf). Dans une récente revue de la littérature de 14 publications, Bradley rapportait une AUC médiane de 0,77 pour le PCA3 et de 0,57 pour le PSA [103]. Dernièrement, Ankerst et al ont ajusté l'estimation du calculateur PCPT, par le score PCA3 [102]. Le nomogramme de PCPT estime, par l'intégration des données de l'interrogatoire, clinique et biologiques, le pourcentage de risque de cancer sur des nouvelles biopsies. La précision diagnostique de ce modèle estimée par l'aire sous la courbe varie, selon les études, de 57 à 74% [8, 36, 38-40, 42, 98].

L'objectif de ce travail était de déterminer les critères, parmi ceux renseignés lors de la consultation CERCAP, qui conduisaient le praticien à renouveler les biopsies prostatiques.

Matériels et Méthodes

De novembre 2010 à décembre 2012, 512 patients avaient consulté dans le centre d'évaluation du risque de cancer de la prostate (CERCAP) du Département d'urologie au CHU Toulouse Rangueil. La consultation s'est déroulée comme précédemment décrit dans le paragraphe 2. Dans les deux mois suivants, les patients étaient revus par leur urologue référent qui décidait librement avec les résultats de la consultation de renouveler les biopsies ou de surveiller le patient. L'organigramme de l'étude est présentée dans la figure 8.

Analyse statistique : Les variables quantitatives et qualitatives sont présentées respectivement en moyenne avec la déviation Standard ou l'intervalle de confiance à 95% et en pourcentage.

L'analyse statistique des données est réalisée avec le logiciel informatique de statistique GraphPad Prism® Version 5.0 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA, USA).

Les différences entre les variables quantitatives étaient analysées par des tests non paramétriques de Mann-Whitney et les qualitatives par des tests de Yates et de Pearson. Pour l'analyse multivariée, un test de régression logistique descendante était utilisé. Le seuil de significativité statistique était fixé à $p < 0,05$.

Résultats

Parmi les 512 patients reçus lors de la consultation, 147 n'ayant jamais eu de biopsies prostatiques, ont été exclus. Trois cent soixante cinq patients avaient déjà eu une série de biopsies parmi lesquels 23 patients étaient perdus de vue. 342 patients étaient donc considérés pour l'analyse finale. Les urologues avaient décidé de renouveler les biopsies chez 136 patients (39,8%) et d'en surveiller 206 (60,2%). En fin d'étude 121/136 résultats histologiques des nouvelles biopsies étaient disponibles car 15 patients étaient en attente de biopsies (Figure 6). Les caractéristiques de la population globale et des groupes de patients biopsiés et surveillés sont rapportées dans le tableau 11.

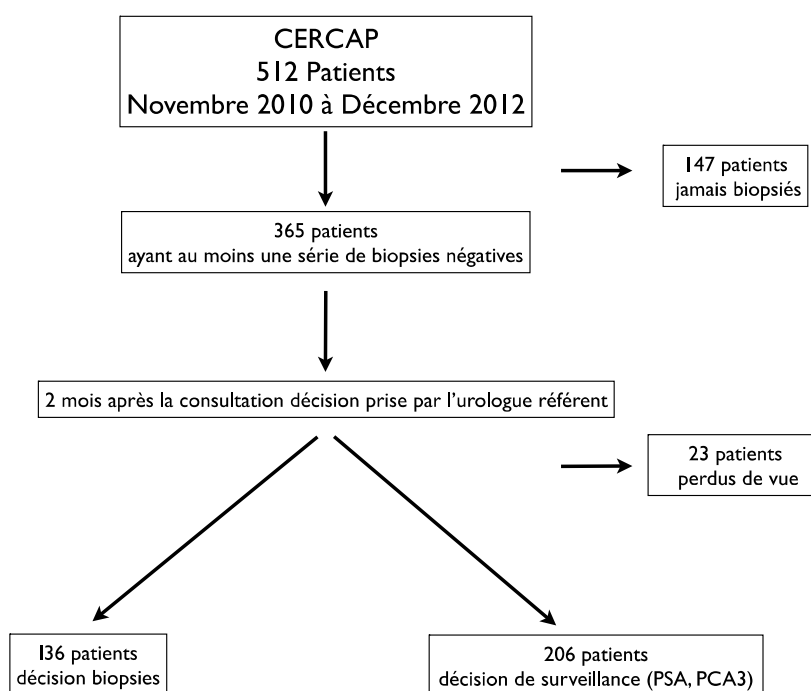


Figure 8 : Organigramme de l'étude

		population globale n=342	groupe biopsie n= 136	groupe surveillance n=206	p
Age		64,7±6,3	65,2±6,1	64,4±6,4	0,46*
Antécédents familiaux		14,6% (50)	15,4% (21)	14,1% (29)	0,80**
Toucher rectal anormal		17,3% (59)	19,9% (27)	15,6% (32)	0,37**
Histologie des biopsies	bénin	67,6% (231)	68,4% (93)	67,0% (138)	0,28***
	lésions de prostatite	24,6% (84)	21,3% (29)	26,7% (55)	
	lésions de PIN	7,9% (27)	10,3% (14)	6,3% (13)	
Nombre de série		1,6±1,0	1,5±0,8	1,7±1,1	0,15*
PSA (ng/ml)		10,3±9,9	12,3±14,2	9,0±5,0	0,03*
Ratio PSA libre/ PSA total		18,4±7,9	16,9±7,9	19,5±7,6	0,001*
Volume prostatique (ml)		60,0±28,9	54,8±26,7	63,4±27,9	0,0003*
Densité PSA (ng/ml/g)		0,2±0,3	0,27±0,4	0,16±0,1	≤ 0,0001*
Score PCA3		38,1±52,2	66,4±71,4	19,4±16,5	≤ 0,0001*
Estimation risque PCPT (%)		44,8±	46,4±13,9	43,4±12,3	0,039*
Estimation risque haut grade (%)		18,9±24,3	21,3±16,0	17,2±11,2	0,042*
Estimation risque PCPT + PCA3 (%)		43,6±70,5	53,9±15,9	36,6±15,3	≤ 0,0001*
Délais après dernière biopsie (mois)		34,4±26,1	33,9±26,2	34,7±26,1	0,75*

Tableau 11 : Caractéristiques de la population générale et comparaison (par test de Mann-Withney, de Yates* ou de Pearson***) entre les groupes de patients « biopsie » et « surveillance » (seuil significativité p<0,05)

Le PSA total, le ratio PSAI/PSAt, le volume prostatique et ainsi la densité de PSA, étaient statistiquement différents entre les deux groupes. Ils étaient donc, des critères déterminants dans la décision biopsique de l'urologue. Le score PCA3 était de $66,4 \pm 71,4$ dans le groupe biopsié, et de $19,4 \pm 16,5$ dans le groupe de patients surveillés ($p \leq 0,0001$). L'estimation du risque de cancer par les nomogrammes de PCPT était différente entre les deux groupes. De même, lorsque ce nomogramme était ajusté par le PCA3, le risque de cancer était plus élevé chez les patients biopsiés par rapport aux patients surveillés ($53,9 \pm 15,9\%$ vs $36,6 \pm 15,3\%$; $p \leq 0,00001$). Enfin, l'estimation de cancer de haut grade était supérieure dans le groupe de patients biopsiés (figure 9). L'âge, les antécédents familiaux, le statut du toucher rectal, le nombre de série de biopsies prostatique réalisées, n'étaient pas déterminants dans le choix de biopsier ou de surveiller les patients. De même, les résultats histologiques des biopsies antérieures n'influençaient pas le choix de l'urologue. Enfin, le délai entre la dernière biopsie et la consultation CERCAP n'était pas différent entre les groupes de patients biopsiés et surveillés ($33,9 \pm 26,2$ vs $34,7 \pm 26,1$ $p=0,75$).

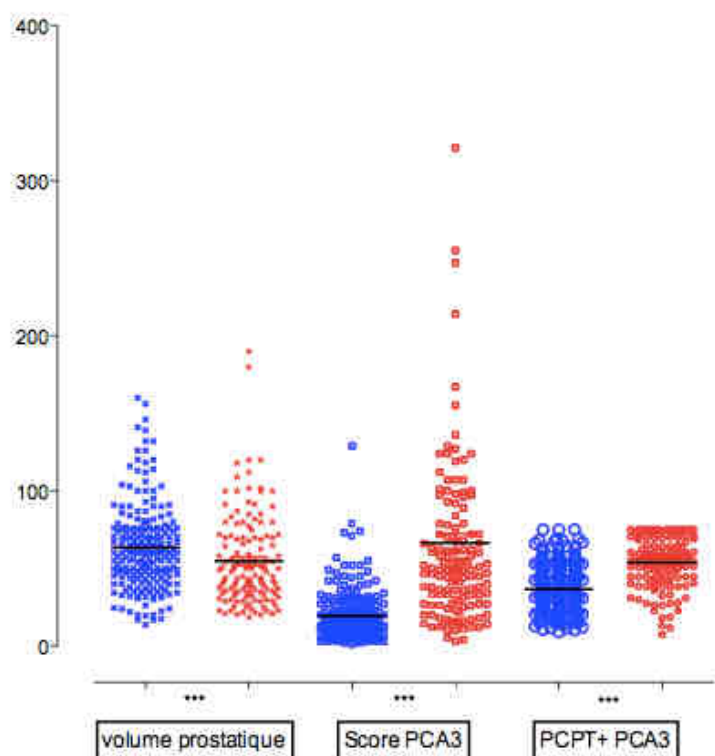


Figure 9 : Graphique représentant le volume prostatique, le score PCA3 et l'estimation du risque par PCPT+PCA3 dans le groupe surveillance (bleu) et dans le groupe biopsie (rouge) (test de Mann-Withney ; *** $p < 0,001$)

En analyse multivariée, les critères déterminants du choix fait par le praticien (surveillance ou décision de biopsies) étaient le volume prostatique, le score PCA3 et l'estimation PCPT+PCA3 (tableau 12).

Éléments renseignés dans le courrier du CERCAP	1	2	3	4	5	6
Patients bien classés (%)	80,6	80,9	79,4	78,8	78,8	78,8
PSA (ng/ml)*	0,47					
Ratio PSA libre/ PSA total*	0,27	0,17				
Estimation risque PCPT (%)*	0,23	0,14	0,15			
Estimation risque haut grade (%)*	0,26	0,06	0,06	0,217		
Volume prostatique (ml) *	0,02	0,02	0,05	0,0035	0,0056	
Score PCA3*	0,0004	0,0004	0,0005	0,0001	0,0001	0,0001
Estimation risque PCPT + PCA3 (%)*	0,12	0,07	0,052	0,19	0,002	0,005

Tableau 12 : Régression logistique multivariée descendante, des éléments renseignés dans le courrier type de la consultation CERCAP

Parmi les 121 patients biopsiés, 49 (39,8%) d'entre eux avaient un cancer prostatique. Le ratio PSAI/PSAt, le volume prostatique, la densité de PSA, le score PCA3 et les estimations PCPT, de haut grade et PCPT+PCA3 étaient statistiquement différents entre les groupes biopsies positives et biopsies négatives (tableau 13). Enfin, l'analyse multivariée permettait d'isoler, le volume prostatique ainsi que l'estimation du risque par le nomogramme PCPT+PCA3, comme deux facteurs prédictifs indépendants du résultat biopsique (tableau 14).

	absence de cancer n=72	présence de cancer n= 49	p*
PSA (ng/ml)	9,5±5,7	16,4±21,9	0,08
Ratio PSA libre/ PSA total	18,3±7,3	14,2±7,8	0,002
Volume prostatique (ml)	61,1±30,4	45,5±27,9	0,0004
Densité PSA (ng/ml/g)	0,2±0,1	0,42±0,7	0,0002
Score PCA3	61,9±80,5	78,8±65,1	0,012
Estimation risque PCPT (%)	43,6±13,8	50,0±14,5	0,032
Estimation risque haut grade (%)	18,2±13,5	25,9±19,7	0,025
Estimation risque PCPT + PCA3 (%)	50,1±17,1	58,5±13,5	0,01
Délai après dernière biopsie (mois)	34,4±26,1	33,9±26,2	0,75

Tableau 13 : Analyse univariée en fonction des résultats des biopsies (*test de Mann-Withney)

	1	2	3	4	5
Patients bien classés (%)	68,3	70,8	69,2	69,2	69,2
Ratio PSA libre/ PSA total	0,53				
Estimation risque PCPT (%)	0,692	0,66			
Score PCA3	0,387	0,402	0,327		
Estimation risque haut grade (%)	0,246	0,199	0,07	0,104	
Volume prostatique (ml)	0,0052	0,001	0,001	0,002	0,0039
Estimation risque PCPT + PCA3 (%)	0,259	0,20	0,215	0,08	0,0029

Tableau 14: Régression logistique multivariée descendante des critères associés au risque de cancer en analyse univariée (p< 0,05)

Discussion :

La décision de renouveler les biopsies de la prostate est difficile à prendre pour un urologue car si les résultats négatifs des premières biopsies rassurent, l'existence d'un taux de faux négatifs des biopsies, pouvant aller jusqu'à 30%, engendre plutôt de la crainte. D'autre part, après les biopsies initiales, les données cliniques (TR) et/ou biologique (PSA) n'apportent que rarement des informations nouvelles qui pourraient guider l'urologue. Dans cette situation clinique (biopsies négatives, PSA élevé et/ou TR anormal), les Associations Française et Européenne d'Urologie recommandent de renouveler les biopsies [4, 104]. C'est ainsi que Welch et al, rapportaient un taux de rebiopsies à 5 ans de 44% chez les hommes de moins de 70 ans [105].

Dans cette étude, nous montrons qu'une consultation spécialisée dans l'évaluation du risque de cancer de la prostate apportait des informations utiles aux praticiens pour décider de la stratégie à adopter.

Parmi les critères cliniques (TR, antécédents familiaux) et biologiques (PSA total et ratio PSAI/PSAt) reconnus par les sociétés savantes d'urologie comme déterminants dans la réalisation de la première série de biopsies de la prostate, seuls les PSA et le ratio PSA restaient décisifs dans la décision de renouveler les biopsies. Dans l'étude de Ploussard portant risque de cancer après une première série de biopsies étendues négatives, l'âge, le PSA et la densité de PSA étaient, en analyse univariée, des facteurs déterminants dans la décision de renouveler les biopsies [29].

Le volume prostatique, estimé par échographie endo-rectale, apportait une information prise en compte par l'urologue dans sa décision de répéter les biopsies et était un facteur prédictif indépendant de la présence de cancer. Roobol et al montraient que l'intégration du volume prostatique dans l'estimation du risque améliorait la précision diagnostique [106]. Gann et al rapportaient, dans une série de 1871 patients, que le risque de biopsies positives était lié au volume prostatique ; un volume prostatique inférieur à 35 ml augmentait d'environ 80% le risque de diagnostic de cancer [93].

Le score PCA3 était largement augmenté dans la population biopsiée (53,9 vs 36,6 ; $p < 0,0001$) et ainsi décisif dans le choix des urologues. Il était aussi un facteur prédictif indépendant de la présence de cancer. De nombreux essais contrôlés ont rapporté les performances diagnostiques du PCA3 après biopsies négatives (estimées par l'aire sous la courbe ROC), elles variaient de 0,64 à 0,72 [56, 102, 107-111]. A notre connaissance, cette étude réalisée dans la pratique quotidienne, était la première qui d'une part évaluait l'utilisation du PCA3 avant la répétition des biopsies et

d'autre part, validait le PCA3 comme un critère prédictif et indépendant de la présence de cancer. Même s'il nous semblait que l'utilisation du score PCA3 était plus intéressante en valeur continue, les données de la littérature montraient que le seuil de 35 était souvent utilisé, mais aussi critiqué. Perdona et al rapportaient un taux 20,5% (15/73) de cancer lorsque le PCA3 était inférieur à 35. Dans le travail de Haese et al, ce taux était de 51,5% (66/128) et dans notre étude de 22,4% (11/49) [100, 109].

Les calculateurs de risques étaient utiles dans la prise de décision biopsique mais seulement le PCPT+PCA3 était le seul facteur prédictif et indépendant de la présence de cancer sur les biopsies. La population étudiée avait un niveau de risque de cancer sur les nouvelles biopsies de 44,8% et de 43,6% selon les nomogrammes de PCPT et PCPT+PCA3. Les études, validant le PCPT, avaient des pourcentages de risque moyens compris entre 30,4 à 51% et rapportaient des bonnes performances diagnostiques avec des aires sous la courbe ROC de 0,63 à 0,74 [36, 39, 96-98]. L'intégration du score PCA3 dans le nomogramme PCPT n'apportait pas d'amélioration du modèle prédictif dans la cohorte de développement américaine. Au contraire, la validation externe sur une cohorte d'environ 400 sujets européens montrait une différence significative entre le PCPT et le PCPT+PCA3 (69,6 vs 65,3% ; $p < 0,05$) [102]. Dans une étude récente regroupant des sujets dont le PSA était compris entre 4 et 10 ng/ml, l'AUC du PCPT+PCA3 était supérieure à celle du PSA (0,74 vs 0,59 ; $p = 0,003$) [100].

Les résultats histologiques des premières biopsies n'intervenaient pas dans la prise de décision biopsique, même lorsque des foyers de PIN étaient diagnostiqués. Pourtant, plusieurs études ont montré que la présence de PIN était associée à une augmentation du taux de détection de cancer sur les biopsies répétées [112, 113]. A l'inverse, la présence de lésions de prostatite sur les résultats histologiques, pouvant expliquer l'élévation du PSA, aurait pu dissuader l'urologue de renouveler les biopsies [9].

Enfin, il est intéressant de retenir que le délai entre la décision de l'urologue et la première biopsie n'était pas différent entre les groupes biopsie et surveillance (33,7 vs 33,9 mois, $p = 0,37$). Ceci montrait que les résultats négatifs d'une première biopsie ne rassuraient pas le praticien, probablement à cause du taux important de faux négatifs biopsique.

Dans le futur, le suivi des sujets surveillés permettra de vérifier le bon choix du praticien mais surtout d'organiser un suivi personnalisé, par le rythme et par les critères diagnostics, selon les niveaux de risques. Dernièrement, un nomogramme développé à partir de la population de l'ERSPC permettait de prédire le risque de CaP à 4 ans. Les auteurs avaient isolé trois populations

de sujets: risque faible <1%, modéré entre 1% et 5% et élevé > 5%, chacune candidate à un rythme de surveillance adapté au niveau de risque [101].

Conclusion :

Ce travail montre que les informations nouvelles apportées par une consultation spécialisée dans le diagnostic du cancer de la prostate aident l'urologue dans le choix difficile de répéter les biopsies prostatiques. Parmi ces données, le score PCA3, le volume prostatique et le nomogramme du PCPT (PCPT ; PCPT+PCA3) sont pour la première fois en situation de vraie vie, en dehors de tout protocoles biopsiques ou d'études rétrospectives sur des cohortes de chimioprévention (REDUCE) ou de dépistage (ERSPC), reconnus comme des facteurs prédictifs de diagnostic de cancer prostatique.

4/ Quelle est la valeur diagnostique du score PCA3 dans la pratique urologique quotidienne ?

L'objectif de ce travail était de déterminer la performance diagnostique du score PCA3 dans la pratique quotidienne et d'évaluer si les récents progrès en IRM prostatique et en biopsies ciblées par fusion d'image impactaient sur la précision du biomarqueur.

Matériels et Méthodes :

De novembre 2010 à décembre 2012, 365 patients ont bénéficié, après une première série négative de biopsies prostatiques, d'une nouvelle évaluation prostatique dans le centre CERCAP du département d'urologie. En plus de l'estimation par le nomogramme de PCPT+PCA3, nous avons réalisé, dans cette étude, une estimation par le nomogramme de Chun ajusté par le PCA3 [47]. Dans les deux mois suivants, les patients étaient revus par leur urologue référent qui décidait librement, avec les résultats de la consultation, de renouveler les biopsies ou de surveiller le patient. Cent quinze patients (31,5%) ont bénéficié de nouvelles biopsies prostatiques par voie transrectale échoguidées. Elles étaient réalisées, en fonction de la préférence du praticien, en sextant ou guidées sur des cibles IRM, par la technique de fusion d'image (Koélis[®], LaTronche, France). Parmi les 115 patients biopsiés, 83 (72,2%) avaient eu une IRM multiparamétrique. L'organigramme de cette étude est présenté dans la figure 10.

Analyse statistique : Les données quantitatives sont présentées sous la forme de médiane avec les valeurs minimales et maximales et comparées par le test non-paramétrique de Mann-Whitney. Les valeurs qualitatives sont présentées sous la forme de pourcentage et analysées par le test de Pearson Chi-square ou le test d'exactitude de Fisher. Le seuil de significativité statistique était $p < 0,05$. Les performances de chaque marqueur, (PSA, PSA densité, score PCA3) en fonction de la technique de biopsie choisie, étaient illustrées par la construction de courbes ROC. L'indice de Youden a permis de déterminer les valeurs seuils de PCA3 pour chaque technique de biopsie ainsi que leur sensibilité et spécificité. L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel de statistique STATA 12.0.

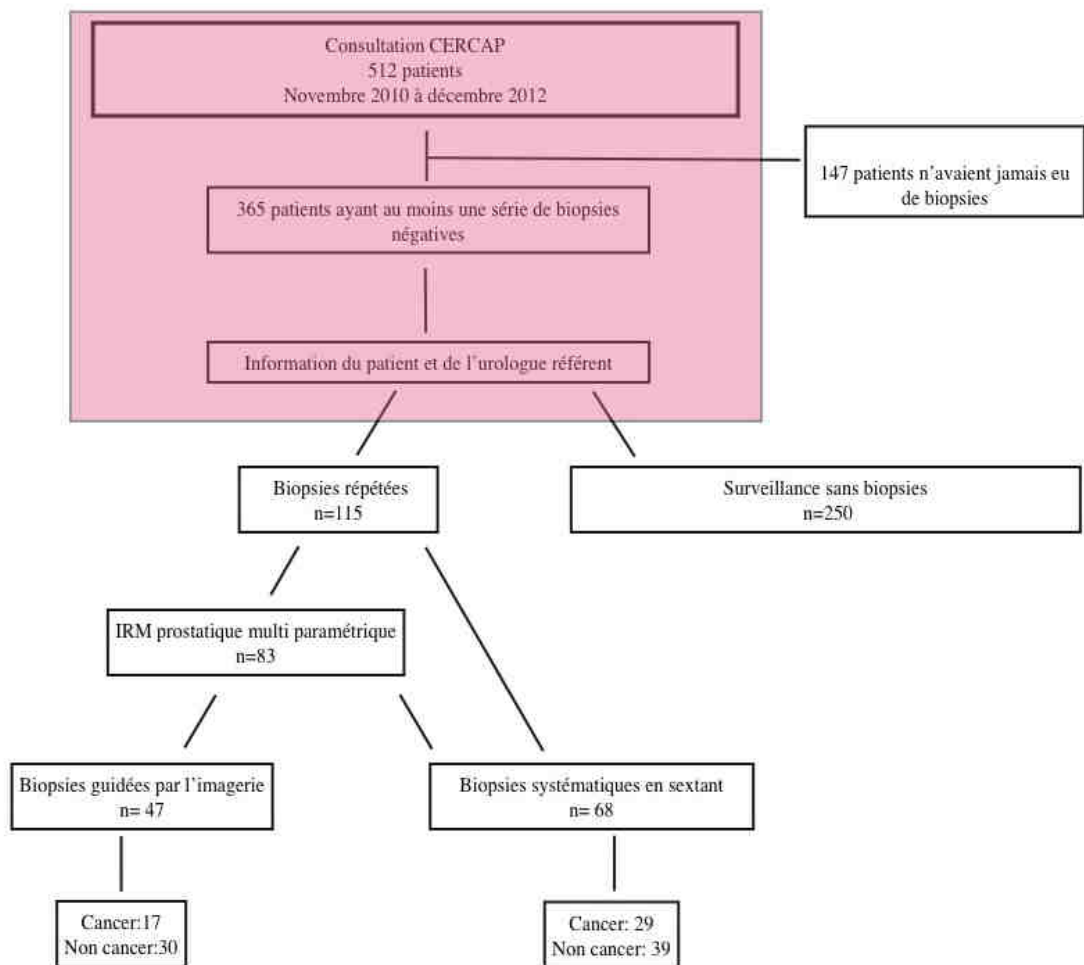


Figure 10: Organigramme de l'étude

Résultats :

Cette étude montre qu'il existait dans la population étudiée un risque élevé de biopsies positives estimé par les nomogrammes de PCPT risque médian estimé : 43,7% (min : max 7,5 :75) et de Chun 31% (2,5 :95) (figure 11).

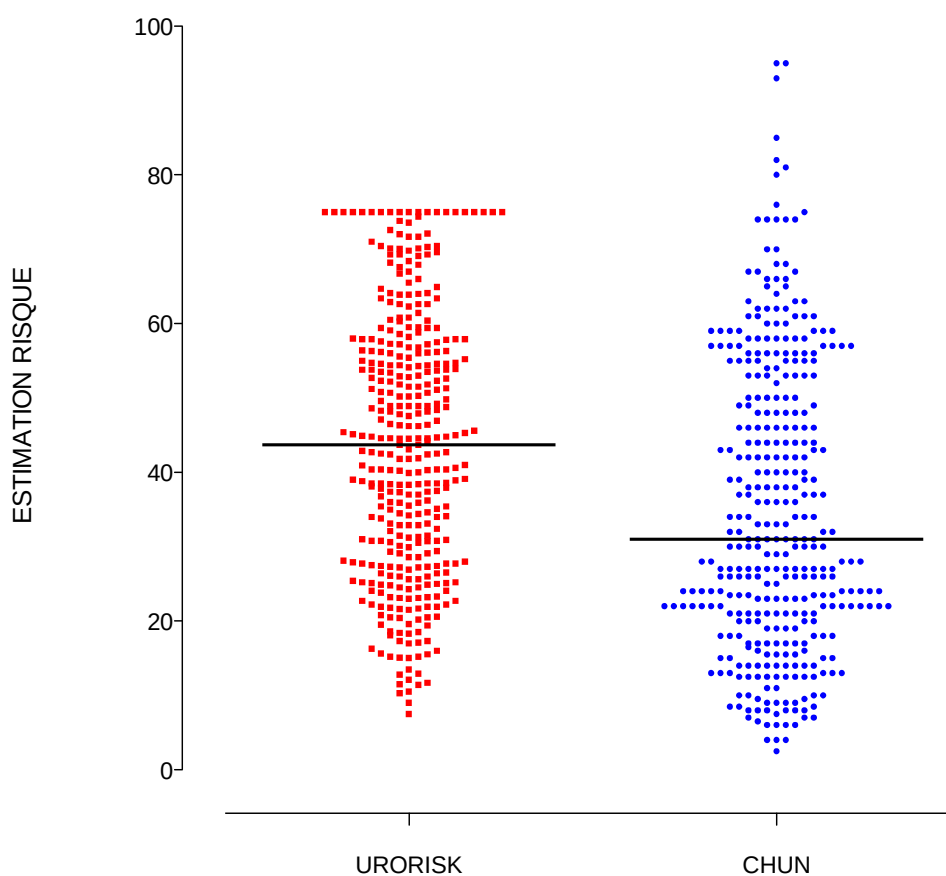


Figure 11: Estimation risque de biopsies positives dans la population étudiée (n=365, médiane)

Les patients biopsiés (115/365, 31,5%) avaient des valeurs plus élevées de densité PSA, de score PCA3, de volume prostatique et d'estimation du risque par les nomogrammes de PCPT et Chun. Les biopsies avaient détecté 46 cancers (46/115, 40%). Ces données étaient présentées dans le tableau (tableau 15).

	population générale (n=365)	biopsies non répétées (n=250)	biopsies répétées (n=115)	<i>p</i> *	biopsies répétées négatives (n=69)	biopsies répétées positives (n=46)	<i>p</i> *
Age (ans)	64 (47.0-85.0)	64.0 (47.0-85.0)	64.0 (47.0-85.0)	<i>ns</i> (<i>p</i> =0.23)	64.0 (51.0-78.0)	66.0 (53.0-83.0)	<i>p</i> =0.10
Toucher rectal anormal	63/365	42/251	21/115	<i>ns</i> (<i>p</i> =0.77)	15/69	6/46	<i>p</i> =0.33**
PSA Total (ng/ml)	8.1 (0.3-119.8)	7.9 (1.2-62.9)	8.9 (0.3-119.8)	<i>ns</i> (<i>p</i> =0.20)	8.4 (0.3-29.0)	10.4 (1.6-119.8)	<i>p</i> =0.084
Volume prostate (ml)	55.0 (13.6-190)	58.8 (13.6-160)	44.5 (18.7-190)	<i>p</i> =0.001	54.8 (18.7-190)	37.9 (20.3-180)	<i>p</i> =0.002
Densité PSA (ng/ml²)	0.1 (0.01-4.8)	0.1 (0.02-1.3)	0.20 (0.01-4.8)	<i>p</i> =0.001	0.2 (0.01-0.6)	0.3 (0.05-4.8)	<i>p</i> < 0.001
Score PCA3	23 (1.0-533.0)	16 (1-226)	49 (3-533)	<i>p</i> < 0.001	41 (3-533)	56.5 (10-321)	<i>p</i> =0.017
Estimation risque par Urorisk® (%)	43.7 (7.5-75)	38.2 (9-75)	54.7 (7.5-75)	<i>p</i> < 0.001	54.4 (7.5-75)	57.6 (27.3-75)	<i>p</i> =0.03
Estimation risque par modèle Chun (%)	31.0 (2.5-95.0)	26 (2.5-82)	50 (7-95)	<i>p</i> < 0.001	42.5 (7.0-80.0)	58.5 (7.0-95.0)	<i>p</i> < 0.0001
Nombre de biopsies répétées	-	-	-	-	13 (2.0-30.0)	13.1±0.80	<i>p</i> =0.858

Tableau 15 : Caractéristiques de la population (* test de Mann-Withney, ** test d'exactitude de fisher)

Bien que n'étant pas le produit d'une randomisation, il n'existait pas de différence entre les groupes biopsies standards en sextant (BSS) et les biopsies guidées par imagerie (BGI) en terme de volume prostatique, de PSA total et densité, de score PCA3, de proportion de biopsies positives et d'estimation du risque par le nomogramme de PCPT. Le risque estimé par le nomogramme de Chun était supérieur dans le groupe de BSS (50%, 7 :95) par rapport au groupe BGI (40% 8 :85) (*p*=0,009) (tableau 16).

Beaucoup moins de carottes biopsiques ont été prélevé avec la technique BGI par rapport à la technique BSS (7 (2:21) vs 16 (8:30) ; *p*< 0,001). Les patients du groupe BGI avaient eu en moyenne 3,8±1,6 biopsies ciblées et 5,6±6,1 biopsies en sextant.

	Biopsie systématique en sextant (n=68)	Biopsie guidée par imagerie (n=47)	p*
Age (ans)	64.5 (51.0-83.0)	65.0 (51.0-78.0)	ns (p=0.85)
PSA Total (ng/ml)	9.1 (1.6-119.8)	7.7 (0.3-34.2)	ns (p=0.08)
Volume prostate (ml)	44.0 (20.4-190.0)	45.6 (18.7-120.0)	ns (p=0.65)
Densité PSA (ng/ml²)	0.2 (0.05-4.8)	0.2 (0.01-1.5)	ns (p=0.24)
Score PCA3	48.5 (3-438)	49.0 (5-533)	ns (p=0.71)
Estimation risque par Urorisk® (%)	57.0 (11.7-75.0)	51.5 (7.5-75)	ns (p=0.09)
Estimation risque par modèle Chun (%)	55.0 (7.0-95.0)	40.0 (8.0-85.0)	p=0.009

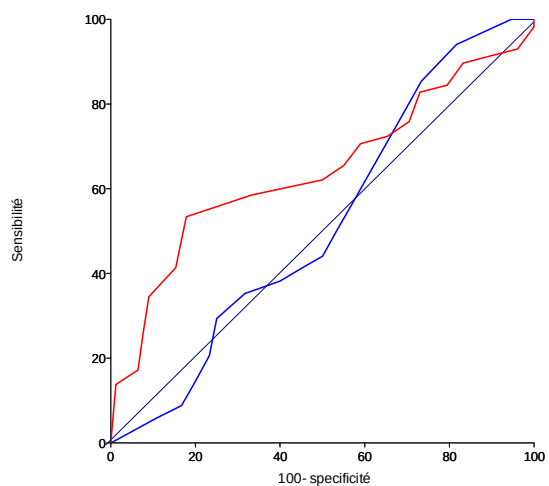
Tableau 16 : Description et comparaison des groupes BSS et BGI (* test de Mann-Withney)

Lorsque les biopsies étaient positives, les valeurs du score PCA3, de la densité de PSA étaient plus élevées, en revanche, le volume prostatique était moins important (tableau 15).

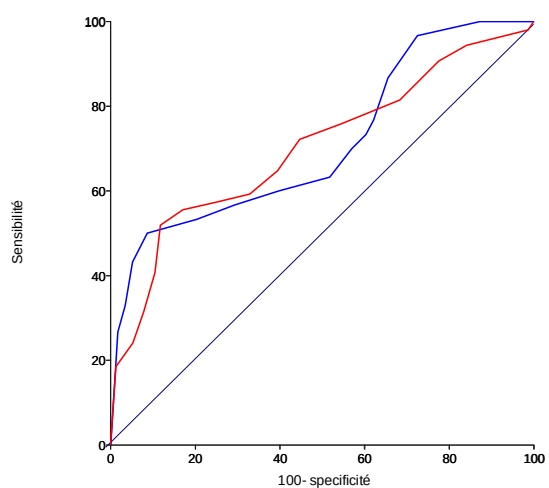
Les performances du PSA, de la densité du PSA et du score PCA3 étaient présentées sous la forme de courbes ROC (Figure 12). La technique de biopsie n'influence pas les performances diagnostiques du PSA (AUC 0,64±0,007 vs 0,53±0,09, dans le groupe BSS et BGI, p=0,29) ni de la densité de PSA (AUC 0,69±0,007 vs 0,67±0,09, dans le groupe BSS et BGI, p=0,88). Par contre, la précision diagnostique du score PCA3 était améliorée par la technique des BGI (AUC 0,53±0,007 vs 0,79±0,06, dans le groupe BSS et BGI, p=0,01).

Les seuils de score PCA3, déterminés par l'indice de Youden, étaient pour la technique BSS de 43,5 (sensibilité 65,5 / spécificité 51,2) et de 53,5 (sensibilité 70,5 / spécificité 80,0) pour la technique BGI.

PSA



PSA Densité



PCA3

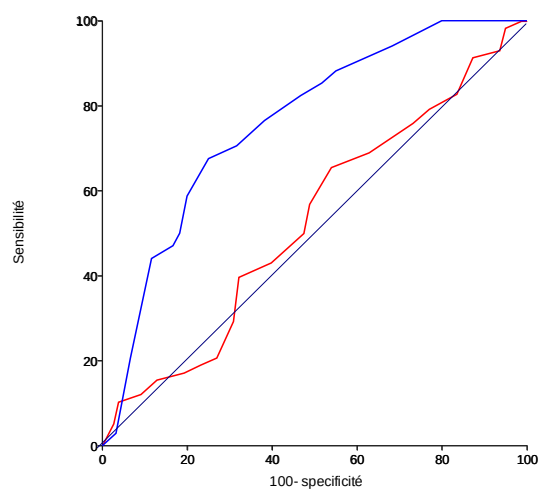


Figure 12 : Courbes ROC du PSA, densité PSA et du score PCA3 en fonction de la technique de biopsie ; en rouge les biopsies standardisées en sextant et en bleu les biopsies guidées par l'image IRM.

Discussion :

Le score PCA3 avait montré une meilleure précision diagnostique, après biopsies négatives, dans de nombreuses études randomisées (AUC de 0,60 à 0,70) par rapport à notre étude (AUC 0,53±0,09) (tableau 17).

	Années	statut biopsique	population (n)	N. biopsies	Taux détection Cancer, (%)	AUC. PSA	AUC. PCA3	spécificité a 90% sensibilité
Marks[56]	2006	répétées	226	12	26.5%	0.52	0.68	24.7
Ankerst[102]	2008	répétées	443	≥ 6	27.7%	0.61	0.67	36
Haese[109]	2008	répétées	463	≥ 10	27.6%	--	0.66	27.2
Hessels[107]	2010	répétées	336	≥ 8	40%	0.65	0.72	--
Ploussard[110]	2010	répétées	301	≥ 10	23.6%	0.55	0.69	24.3
Aubin[114]	2010	répétées	1072	≥ 10	17.7%	0.61	0.69	23.7
Wu[111]	2012	répétées	103	12	36%	0.52	0.64	15.1

Tableau 17 : Présentation des différentes études rapportant la précision diagnostic du score PCA3, après une série de biopsies négatives.

Loin de remettre en cause l'utilisation du score PCA3, cette étude réalisée en pratique quotidienne rapportait que la précision diagnostique d'un marqueur était dégradée quand il intervenait dans la stratégie diagnostique et dépendante de la qualité des outils de vérification. De plus, les bénéfices cliniques de l'utilisation des biomarqueurs était différents entre les études cliniques randomisées et la pratique quotidienne, comme le rapportait Stamey, dans son étude sur la controverse du PSA [115, 116].

La pertinence d'un biomarqueur était d'abord recherchée en utilisant la méthode standard de vérification : >12 biopsies systématiques en sextant, dans des cohortes prospectives en double aveugle ou rétrospectives dans des essais, comme l'étude REDUCE [114]. Les résultats des biopsies permettaient de définir les taux de vrais et de faux positifs lorsque le test était positif ainsi que les taux de faux et de vrais négatifs, quand il était négatif. A partir des ces données, la balance entre la sensibilité et la spécificité était représentée par les courbes ROC.

En fin de compte, la performance du test était décrite par l'aire sous la courbe ROC qui se résumait à la probabilité que le test attribuait une valeur plus importante à un patient ayant des biopsies positives par rapport à un patient aux biopsies négatives.

Dans la pratique quotidienne, cette construction théorique pouvait être affectée par la variation de la prévalence de la maladie dans la population étudiée et par un biais de sélection qui était la conséquence directe de l'introduction du biomarqueur dans le processus de décision médicale. En effet, la probabilité pré-test (prévalence) dans une population influait sur les valeurs prédictives du test, concernant le score PCA3 la meilleure valeur prédictive du test dans les premières biopsies par rapport aux deuxièmes en est la parfaite illustration [109, 117, 118]. La médiocre performance du test PCA3, dans notre série, était probablement liée à une très faible probabilité pré-test de biopsies positives dans une population hautement sélectionnée. Dans notre série, le score PCA3 a été utilisé afin d'améliorer la sélection des sujets candidats aux biopsies et pour éviter ce geste invasif aux patients ayant un faible risque de cancer. Alors, comme attendu dans cette population sélectionnée, la discrimination du PCA3 était médiocre dans le sous groupe de biopsies systématiques randomisées comparée à la première validation européenne de ce test par Haese (AUC_{ROC} 0.53 and 0.66).

Bussemaker et al avaient mis en évidence une surexpression de l'ARNm du gène DD3 dans la tumeur prostatique par rapport aux autres tumeurs solides et aux tissus prostatiques bénins (hypertrophie bénigne de la prostate, prostatite). Dans toutes les études tissulaires, la relation était constante et forte entre le cancer et le PCA3, comme l'avait rapporté de Kok avec une AUC_{ROC} 0,98 [48, 49]. Par la suite, le score urinaire PCA3 a été associé dans les études aux biopsies initiales et répétées, dans lesquelles le cancer était à la fois incertain et recherché par des techniques biopsiques imparfaites, passibles d'un taux de faux négatifs pouvant atteindre les 30% [119, 120]. Ces deux niveaux d'incertitude, en terme de présence et de démonstration de cancer, avaient dégradés les qualités de discrimination du test.

Inversement, lorsque la démonstration de la présence de cancer était faite par des biopsies guidées par l'imagerie, le test PCA3 retrouvait sa capacité de discrimination (AUC 0,53 vs 0,79 chez les population BSS et BGI ; $p=0,01$). Le groupe BGI n'étant pas à plus haut risque de cancer que le groupe BSS (tableau 16), la différence de précision diagnostique ne pouvait être attribué à des différences pré-tests et était expliquée par une meilleure vérification de la présence de cancer par la technique de biopsies BGI que BSS.

Sciarra et al avaient étudié l'impact d'une IRM pour cibler les nouvelles biopsies sur la performance diagnostique du score PCA3. Même si moins de la moitié des patients avait une cible

IRM (46,4%), la sensibilité du score PCA3 utilisé au seuil de 35 était améliorée de 0,68 à 0,79, la spécificité inchangée et l' AUC majorée de 0,82 à 0,85 ($p<0,001$) [121].

Nous pensons que cette étude est la première à démontrer que le score PCA3 et l'IRM multiparamétrique ont leur place dans la gestion moderne des sujets déjà biopsiés, aux taux de PSA élevés. Effectivement, dans notre population, le risque estimé par les nomogrammes était assez élevé entre 43,7% et 35,1%, par contre les biopsies étaient répétées pour seulement un tiers des patients (115/365, 31,5%). Cela correspond au rapport de Tombal et al qui utilisaient la méthode de pertinence RAND/UCLA dans 108 scénarios cliniques pour optimiser l'utilisation du test PCA3. Ainsi, ils montraient que le test pouvait permettre d'éviter les biopsies dans un scénario sur 3. On pouvait penser que l'utilisation du score PCA3 dans le diagnostic du CaP s'accompagnerait d'une augmentation des dépenses. Au contraire, une étude Française, récente, de 698 patients, montrait que les dépenses supplémentaires engendrées par l'utilisation du test PCA3 étaient couvertes par les économies faites sur les biopsies et sur les événements indésirables évités [55].

Conclusion :

Notre étude rapporte la première preuve réelle que l'association des marqueurs moléculaires modernes et de l'IRM multiparamétrique prostatique peuvent contribuer en routine clinique à l'optimisation du diagnostic du cancer de la prostate dans le domaine difficile des biopsies répétées.

5/Le score PCA3, est-il prédictif de l'agressivité tumorale?

Dans la prise en charge thérapeutique du CaP, la difficulté est d'évaluer le caractère agressif de la tumeur diagnostiquée dans le but d'adapter pour chaque patient, la proposition thérapeutique. En effet, les patients atteints de maladie peu agressive ont un taux de mortalité spécifique faible, suggérant que des traitements moins invasifs, comme les thérapies focales ou la surveillance active, doivent être proposées. Dans une récente revue de la littérature sur la surveillance active, le taux de mortalité spécifique, pour des suivis allant de 1,8 ans à 6,8 ans, était compris entre 0 et 1%, alors que le taux de mortalité globale variait de 2 à 21,4% [122]. Au contraire, en cas de maladie de risque intermédiaire ou de haut risque de d'Amico, une prise en charge curative par radiothérapie ou prostatectomie totale devrait être privilégiée [123]. Les moyens actuels disponibles pour sélectionner ces patients ne sont pas assez performants. Beauval et al montraient, dans une population de patients opérés (n=10785) et éligibles à la surveillance active selon des critères très stricts (T1c, PSA <10 ng/ml, une biopsie positive, longueur tumorale <3 mm et un score de Gleason <7) seulement 26% de tumeurs non significatives et un taux de 12,5% de maladie extra capsulaire [124].

L'objectif de ce travail était de déterminer si le score PCA3 permettait de prédire le caractère agressif du cancer de la prostate sur les résultats anatomopathologiques définitifs.

Matériels et méthodes :

De janvier 2011 à février 2013, 142 patients qui allaient bénéficier d'une prostatectomie totale pour un adénocarcinome prostatique avaient été inclus dans notre étude prospective et unicentrique.

Chacun recevait une information claire sur le protocole de l'étude et signait un consentement (annexe 1). Lors du bilan biologique préopératoire standard était rajouté un dosage du PSA total et un dosage du PSA libre pour établir le ratio PSAI/PSAt. Pendant l'interrogatoire, la fiche de renseignement clinique utilisée lors de la consultation CERCAP était remplie en insistant particulièrement sur les antécédents biopsiques, le nombre de biopsies réalisées, le pourcentage de biopsie positive et le score de Gleason biopsique. Ensuite, un massage prostatique standardisé

(trois fois sur chaque lobe) puis un recueil de 30 ml du premier jet urinaire étaient effectués pour permettre le dosage des ARNm du PCA3 et du PSA et le calcul du score PCA3.

Après la chirurgie prostatique réalisée selon les préférences du chirurgien, par voie rétropubienne ou laparoscopique robot assistée, les pièces opératoires de prostatectomie totale ont été interprétées par l'urologue du centre, selon la technique de Stanford (annexes 5 et 6). Les données concernant le poids de la prostate, le stade pTNM, le score de Gleason, l'extension extracapsulaire, les marges positives étaient analysées. Le volume tumoral était issu du pourcentage d'envahissement de la glande par la tumeur, estimé par l'urologue sur chaque lame puis rapporté à l'ensemble du volume prostatique.

Analyse statistique : les variables quantitatives sont représentées par la valeur médiane ainsi que les données minimales et maximales et les valeurs qualitatives par les pourcentages. L'analyse statistique des données est réalisée avec le logiciel informatique de statistique GraphPad Prism® Version 5.0 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA, USA). Les différences entre les variables quantitatives étaient analysées par des tests non paramétriques de Mann-Whitney et les qualitatives par des tests de Pearson, χ^2 et d'exactitude de Fisher. Le seuil de significativité statistique était fixé à $p < 0,05$.

Résultats :

Les caractéristiques préopératoires de la population globale sont présentées dans le tableau 18. Dans cette étude, l'âge médian était de 63 ans (min 46-max 76), le PSA médian de 6,3 ng/ml (1,2-119,8). Chez 40,1% (n=57) des patients le toucher rectal était anormal et la répartition des scores de Gleason biopsiques était la suivante : score Gleason < 7 44,4% (n=63), score de Gleason=7 47,9% (n=68) et > 7 7,7% (n=11). Le pourcentage médian de biopsies positives était de 25% (6,3-83,3).

Age (ans)		63 46-76
Antécédents familiaux de Cap		31 (21,8%)
TR anormal		57 (40,1%)
Biopsies positives	n	3 1-20
	%	25 6,3-83,3
Longueur de CaP (mm)		8 0,5-67
Score de Gleason	<7	63 44,4%
	=7	68 47,9%
	>7	11 7,7%
PSA total (ng/ml)		6,3 1,2-119,8
Ratio PSAI/PSAt		14 4-41
Densité PSA (ng/ml²)		0,12 0,03-1,2
Score PCA 3		52 4-273
Critères PRIAS [125]		21 14,8 %
-Nbres biopsies positives < 2		52
-Score de Gleason ≤ 6		27
-PSA < 10ng/ml,		22
-PSAd < 0,2		21
Classification D'Amico [123]	bas risque	46 32,4%
	risque intermédiaire	76 53,5%
	haut risque	20 14,1%

Tableau 18 : Caractéristiques préopératoires de la population étudiée

Les résultats anatomopathologiques des pièces de prostatectomies totales (le stade pTNM (annexe 4), le score de Gleason et le volume tumoral) sont rapportés dans le tableau 19. Le volume tumoral médian était de 3,4 ml. Dans 77,5% des cas le score de Gleason était ≥ 7 et une extension extra capsulaire de la maladie était retrouvée dans 33,1% des spécimens.

pTNM	<pT3 (localisé)	95 66,9%
	$\geq$ pT3 (extra capsulaire)	47 33,1%
Volume tumoral		3,4 (0,34-171,9)
Marges chirurgicales positives		30 21,3%
Score de Gleason	<7	32 22,5%
	≥ 7	110 77,5%

Tableau 19 : Les résultats anatomopathologiques des pièces de prostatectomies totales (stade pTNM, volume tumoral, score de Gleason et marges chirurgicales)

Lorsque le score PCA3 était utilisé comme une valeur continue et quantitative, il n'existait pas de différence de score PCA3 entre les maladies localisées (49 ; 4-257) et extra capsulaires (56 ; 9-247) ($p=0,43$) (figure 13). Par contre, les longueurs tumorales biopsiques, le nombre et le pourcentage de biopsies positives, le PSA et de la densité de PSA étaient augmentés dans le groupe des CaP extra capsulaires. Le score PCA3 n'était pas différent entre les groupes de score de Gleason <7 et ≥ 7 . Seuls, la longueur tumorale biopsique, le nombre et le pourcentage de biopsies positives permettaient de prédire un score de Gleason ≥ 7 (tableau 20).

Le score PCA3, utilisé en valeur continue, est corrélé au volume tumoral ($r=0,176$, $p=0,04$; test de Spearman) (Figure 13). Le taux de PSA, la longueur tumorale biopsique, le nombre et le pourcentage de biopsies positives étaient augmentés dans les groupes de tumeurs >1,3ml, >2ml, >2,5ml. Le score de Gleason biopsique ≥ 7 était plus représenté dans les groupes de volumes tumoraux >1,3ml, >2ml, >2,5ml. La densité de PSA était différente entre les groupes de volume inférieur et supérieur à 2ml (0,1 vs 0,13 ; $p=0,04$). Enfin le score PCA3 était statistiquement différent pour les seuils de 2 et 2,5 ml ($p=0,046$ et $p=0,006$) (tableau 21).

En analyse multivariée, le nombre de biopsies positives et la densité de PSA étaient des facteurs indépendants et prédictifs d'un volume tumoral supérieur à 2ml (tableau 22).

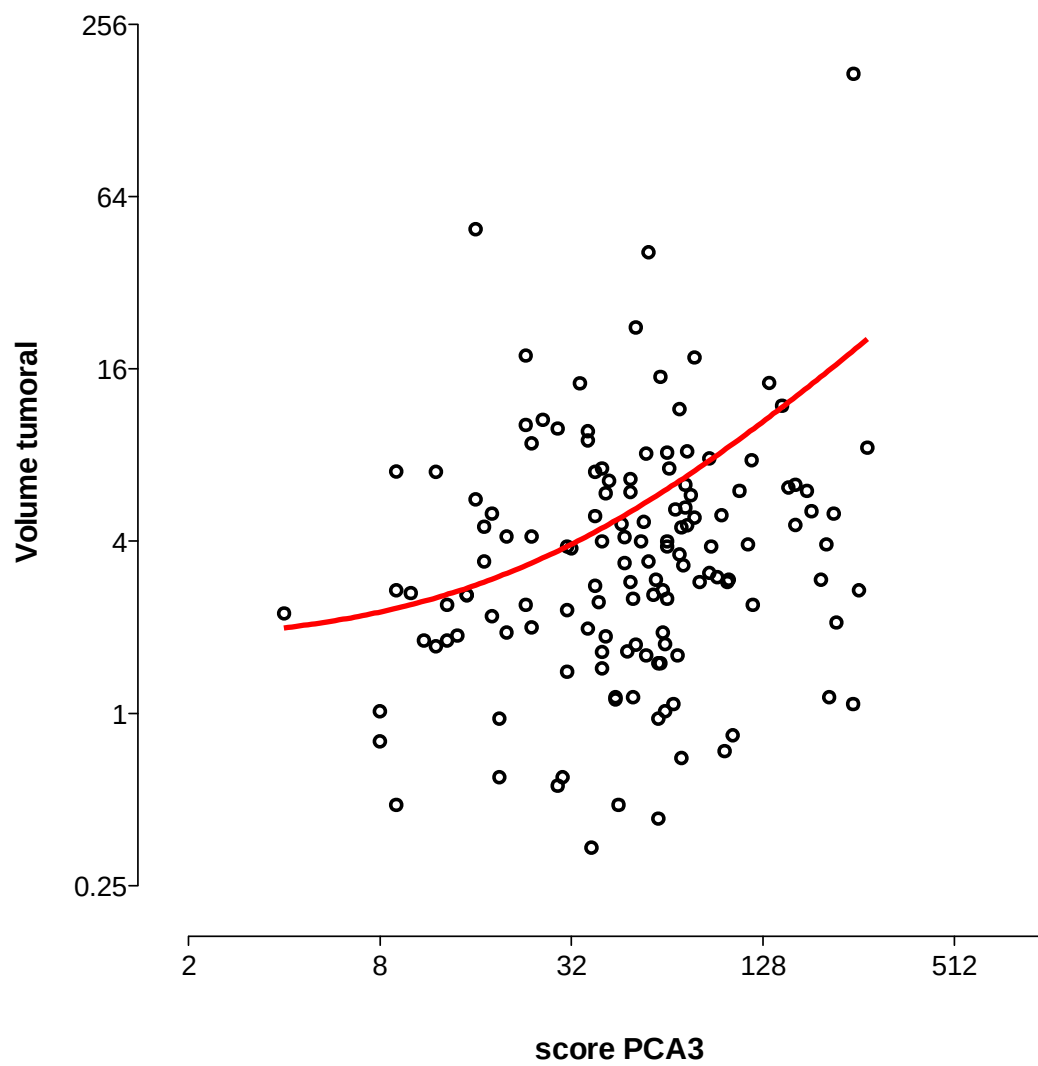


Figure 13 : Courbe de corrélation entre le score PCA3 et le volume tumoral (ml)

		Cancer de prostate			Score Gleason		<i>p</i> *
		localisé	extra capsulaire	<i>p</i> *	<7	≥7	
		95	47		32	110	
Longueur tumorale (mm)		7 0,5-40	14 1-67	0,002	3,3 0,5-20	10,5 1-67	<0,0001
Biopsies positives	n	12 4-29	12 4-26	0,004	2 1-20	3 1-10	0,003
	%	22,3 6,3-75	25 6,3-83,3	0,014	16,7 6,3-76,9	25 6,3-41,3	0,004
Score de Gleason biopsique	< 7	47	16	0,10**			
	≥ 7	48	31				
PSA total (ng/ml)		5,5 1,2-16,4	8,3 1,2-119,8	<0,0001	5,3 1,2-119,8	6,8 1,2-34,2	0,16
Ratio PSAI/PSAt		15 5-41	12 4-35	0,14	16 7-26	13 4-41	0,16
Densité PSA (ng/ml²)		0,11 0,03-0,4	0,2 0,03-1,2	<0,0001	0,12 0,03-0,63	0,13 0,03-1,2	0,49
Volume prostatique (ml)		48 8-112	50 21,1-191	0,75	46,5 27-191	50 8-117	0,32
Score PCA3		49 4-257	56 9-273	0,43	55 9-247	51 4-273	0,64

Tableau 20 : Analyse des différents critères préopératoires en fonction du franchissement capsulaire et du score de Gleason
(* test de Mann-Whitney et ** test d'exactitude de Fisher)

		Volume Tumoral								
		≤ 1,3 ml	> 1,3 ml	p*	≤ 2ml	> 2ml	p	≤ 2,5 ml	> 2,5 ml	p*
		21	115		39	97		48	88	
Longueur tumorale (mm)		5 0,5-28	9 1-67	0,02	4,3 0,5-28	11 1-67	0,0003	4,3 0,5-28	13 1-67	<0,0001
Biopsies positives	n	2 1-6	3 1-20	0,002	2 1-6	4 1-20	<0,0001	2 1-6	4 1-20	0,0003
	%	12,5 6,3-75	25 6,3-83,3	0,002	16,7 6,3-75	25 6,3-83,3	0,0005	16,7 6,3-75	25 6,3-83,3	<0,0001
Score de Gleason biopsique	< 7	16	46	0,004**	25	37	**0,02	27	35	0,07**
	≥ 7	5	69		14	60		21	53	
PSA total (ng/ml)		5,5 1,6-16,4	6,3 1,2-119,8	0,05	5,0 1,2-16,4	6,7 1,2-119,8	0,006	5,7 1,2-16,4	6,8 1,2-119,8	0,008
Ratio PSAI/PSAt		16 7-36	13 4-41	0,23	17 7-41	13 4-38	0,07	16 7-41	13 4-38	0,06
Densité PSA (ng/ml ²)		0,1 0,03-0,35	0,12 0,03-1,2	0,35	0,1 0,03-0,35	0,13 0,03-1,2	0,04	0,11 0,03-0,35	0,12 0,03-1,2	0,07
Volume prostatique (ml)		40 20-112	52 8-191	0,03	48 8-112	50 23-191	0,65	48 7-41	50 28-191	0,39
Score PCA3		45 8-246	53 4-273	0,51	44 8-246	56 4-273	0,046	40,5 4-246	58,5 9-273	0,006

Tableau 21 : Analyse des critères préopératoires en fonction du volume tumoral utilisé sous forme de seuil de 1,3 ml, 2ml et 2,5ml (* test de Mann-Whitney et ** test d'exactitude de Fisher)

		p	p	p	p	p
Patients bien classés (%)		71,6	70,6	72,5	78	73,4
Longueur tumorale		0,50	0,51			
Biopsies positives	n	0,06	0,033	0,002	0,016	0,002
	%	0,76				
Score de Gleason biopsique		0,098	0,10	0,064	0,065	
Densité PSA		0,097	0,093	0,087	0,082	0,046
Score PCA3		0,19	0,19	0,19		

Tableau 22 : Analyse statistique descendante multivariée pour un seuil de volume tumoral de 2ml

Il n’existait pas de différence de score PCA3 en cas de marges chirurgicales positives (62,9 vs 75,2 ; $p=0,72$). L’analyse spatiale des pièces de prostatectomie montrait que le score PCA 3 était augmenté sans distinction de la localisation tumorale (apex, moyen, base) donc un score élevé ne permettait pas de prédire la localisation tumorale. Enfin, il n’existait pas de différence de score PCA3 en cas maladie bilatérale ($p=0,52$) ni en cas de lésion multifocale ($p=0,24$) (tableau 23).

	Apex		Milieu		Base	
Localisation tumorale	+	-	+	-	+	-
Nombre	110	25	129	6	71	64
Score PCA3 (moyen ± erreur standard)	69,8±10,9	53,5±5,5	68,6±5,1	29±9,8	73,0±6,7	59,9±7,1
p*	0,052		0,036		0,029	

Tableau 23 : Expression du score PCA3 en fonction de la localisation tumorale (* test de Mann Whitney)

Lorsqu’on utilise le score PCA3 avec la valeur seuil de 35, il n’existe pas de relation significative avec le score de Gleason, l’extension extra capsulaire, les marges chirurgicales positives et la multifocalité. Par contre, on note pour des valeurs > 35, un volume tumoral plus important (4,3 ; 0,7-40,9 vs 2,6 ; 0,5-49,3 ; $p=0,03$) (tableau 24).

		PCA3 ≤ 35 n=42	PCA3 > 35 n=100	p*
Score de Gleason	<7	8	24	0,66**
	≥7	34	76	
Volume tumoral		4,3 0,7-40,9	2,6 0,5-49,3	0,03
Cancer	localisé	27	68	0,69
	extra capsulaire	15	32	
Marges	positives	31	80	0,37**
	négatives	11	19	
Multifocalité	oui	15	21	0,09
	non	27	77	

Tableau 24 : Analyse univariée des différents paramètres en fonction d'un seuil de positivité de PCA3 à 35 (* test de Mann-Whitney et ** test d'exactitude de Fisher)

Discussion :

Dans cette étude, nous montrons que le score PCA3 était associé au volume tumoral mesuré sur les pièces opératoires de prostatectomies, mais ne permettait pas de prédire l'extension extra capsulaire de la maladie, ni un score de Gleason ≥ 7 .

Dans la littérature, les résultats sur l'association entre le score PCA3, souvent utilisé comme une variable qualitative (seuils variables entre 25 et 35), et les résultats anatomopathologiques des pièces opératoires de prostatectomies étaient contradictoires. Les études récentes sur le sujet présentées dans le tableau 25, rapportaient, le plus souvent, une association entre le score PCA3 et le volume tumoral. Hessels et al retrouvaient un résultat contraire, mais, sur une cohorte déjà limitée à 70 patients, le volume tumoral n'était renseigné que dans 56 cas [107]. Dans la plupart des travaux, l'association entre l'extension extra capsulaire et le score PCA3, utilisé en valeur qualitative ou quantitative, n'était pas démontré. Au contraire, Whitman et al décrivaient qu'un score PCA3 > 47 permettait de prédire une extension capsulaire avec une spécificité de 94% et une valeur prédictive positive de 80% [126]. De la même sorte, Durand et al montraient une relation entre le score PCA3, le score de Gleason et l'extension extra capsulaire mais la cohorte de 160 pièces de prostatectomies était différente et probablement de risque plus faible que notre population. Seulement 18,2% (vs 40,1%) était cT2 et plus de 70% (vs 44,4%) des scores de Gleason biopsiques étaient <7. Les résultats anatomopathologiques montraient que le volume tumoral était dans 20% (vs 2,8% dans notre étude) des cas < 0,5 cc [127].

références	cohorte	Volume tumoral	Score Gleason ≥ 7	Extension Extra capsulaire
Auprich [128]	360	p<0,05	p<0,05	ns
Whitman [126]	72	p<0,05	ns	p<0,05
Nakanishi [129]	83	p<0,05	p<0,05	ns
Liss [130]	100	-	ns	ns
Hessels [107]	70	ns	ns	-
Van Gils [131]	62	ns	ns	ns
Durand [127]	160	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Vlaeminck-Guillem [132]	102	p<0,05	ns	ns
Notre étude	142	p<0,05	ns	ns

Tableau 25 : Présentation des différents travaux étudiant l'association entre le score PCA3 et les critères d'agressivité tumorale.

Les seuils de volume tumoral de 1,3 ml et de 2,5 ml, étaient rapportés par Wolters et al. Après l'analyse de 365 pièces de prostatectomies, les auteurs retrouvaient 174 CaP localisés ($< pT3$) et un score de Gleason < 7 , considérés, alors, comme des tumeurs non significatives. A partir des volumes tumoraux, il a déterminé le seuil de 1,3 ml pour la tumeur index et de 2,5 ml pour la tumeur totale [133].

Le score PCA3 apparaît comme moins performant dans la prédiction de l'agressivité tumorale (volume tumoral, score de Gleason ≥ 7 et extension extra capsulaire) que les critères déjà reconnus (PSA, PSA_d, longueurs tumorales et nombre de biopsies positives et score de Gleason). Récemment, Iremashvilli et al montraient, dans une étude portant sur 370 pièces de prostatectomies (exclusivement de score de Gleason 6) que les critères prédictifs, en analyse multivariée, de maladie restaient le PSA, la densité de PSA, les longueurs tumorales et le pourcentage de biopsies [134]. Depuis, ces critères ont été intégrés dans des calculateurs de risque comme celui développé à partir d'un sous-groupe de patients de l'étude ERSPC, par Steyerberg et al. Ce nomogramme estimait la probabilité de cancer non significatif ($< pT3$, volume tumoral $< 0,5cc$ et score de Gleason < 7) en intégrant le PSA_t, les longueurs biopsiques tumorales et saines, le volume prostatique et le score de Gleason. Sa précision diagnostique, illustrée par l'aire sous la courbe ROC, était de 0,76.

Dans la population étudiée dans cette étude, 67,6% des patients étaient de risque intermédiaire ou élevé de D'Amico et seulement 14,8% étaient éligibles à la surveillance active selon les critères PRIAS.

De ce fait, le manque de maladie de faible risque n'avait peut être pas permis de montrer la performance du score PCA3 dans la prédiction des maladies agressives. La technique de mesure du volume tumoral, bien que largement utilisé pouvait cependant être remise en question de part son manque de précision. Par contre, le dosage centralisé du PSA, du score PCA3 et l'analyse des pièces de PT par le même uropathologiste, permettaient d'éviter de nombreux biais.

Dans l'avenir, la combinaison de l'information apportée par le score PCA3 sur le volume tumoral avec les informations d'autres biomarqueurs et de l'imagerie, devrait permettre au praticien de détecter les maladies significatives et de pouvoir adapter le traitement. Effectivement, Gazzoni et al rapportaient sur 350 pièces PT une élévation significative de l'index PHI en cas de maladie extra capsulaire, de score de Gleason ≥ 7 et de volume tumoral $> 0,5\text{cc}$ [135]. Enfin, Puech et al ont montré que les biopsies ciblées par fusion d'image sur des lésions vues en IRM multiparamétrique prostatique, augmentaient le taux de détection des cancers significatifs [136].

Conclusion :

Le score PCA3 est corrélé au volume tumoral et permet de prédire les volumes tumoraux supérieurs à 2 ml et 2,5 ml. Néanmoins, en analyse multivariée, le nombre de biopsies positives et la densité de PSA sont les seuls facteurs indépendants prédictifs du volume tumoral. Enfin, pour prédire l'extension extra capsulaire et le score de Gleason sur la pièce opératoire, le score PCA3 n'apporte pas information nouvelles par rapport aux critères biopsiques déjà connus (longueur tumorale, nombre et pourcentage de biopsies positives, score de Gleason et PSA).

CONCLUSION

La sélection de patients à risque de CaP et donc candidats à une première ou une nouvelle série de biopsies prostatiques est habituellement basée sur des éléments (PSA et TR) qui manquent de sensibilité et de spécificité. Ce travail a permis de montrer que :

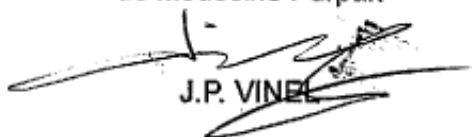
1/ Le seuil de risque qui incite les urologues Français à réaliser les biopsies de la prostate était de 31,2% pour le nomogramme de SWOP et variait entre 50,6 et 56,2% pour le calculateur PCPT. Ces niveaux de risque sont plus élevés par rapport aux études présentées dans la littérature. Lors de leur prise de décision, ils tiennent compte de l'espérance de vie et de l'âge mais pas des antécédents de biopsie (antécédent et nombre de séries préalables négatives). Dans le choix difficile de réaliser les biopsies de la prostate, l'utilisation de ces nomogrammes permet à l'urologue de présenter au patient un niveau de risque qui constitue un des rares éléments objectifs de la balance bénéfices/risques.

2/ Les informations nouvelles apportées par une consultation spécialisée dans le diagnostic du cancer de la prostate aidaient l'urologue dans la décision difficile de répéter les biopsies. Le score PCA3, le volume prostatique et le nomogramme du PCPT (PCPT ; PCPT+PCA3) étaient des critères indépendants pris en compte par l'urologue dans sa décision. De plus, le volume prostatique et le calculateur de risque, en analyse multivariée, étaient des facteurs prédictifs indépendants du résultats histologiques des biopsies. Enfin, le score PCA3 est significativement augmenté lorsque les biopsies sont tumorales.

3/ L'introduction de la technique de biopsies prostatiques ciblées sur des images suspectes à l'IRM, permettait d'augmenter la précision diagnostique du score PCA3 de 0,53 à 0,79 $p=0,01$. Cela a permis de conclure que le score PCA3, l'IRM multiparamétrique prostatique et les biopsies guidées par fusion d'image contribuaient à l'optimisation du diagnostic du cancer de la prostate.

4/ Le score PCA3 était corrélé au volume tumoral mais ne permettait pas de prédire les caractéristiques d'agressivité tumorale sur les pièces de prostatectomie. Les critères actuellement reconnus que sont les longueurs tumorales, le nombre et pourcentage de biopsies positives, le score de Gleason et le PSA demeuraient plus performants pour prédire l'agressivité du CaP.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan


J.P. VINEL

Professeur Pascal RISCHMANN
Chirurgie Urologique et Transplantation
Hôpital Rangueil - CHU de Toulouse
1, Avenue Jean Poulhès - TSA 50032
Tél. 05 61 32 32 40 - Fax 05 61 32 32 30

BIBLIOGRAPHIE

1. Belot, A., et al., *Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005*. Rev Epidemiol Sante Publique, 2008. **56**(3): p. 159-75.
2. Soulie, M., et al., *[Prostatic cancers]*. Prog Urol, 2007. **17**(6): p. 1159-230.
3. Salomon, L., et al., *[Recommendations Onco-Urology 2010: Prostate cancer]*. Prog Urol, 2010. **20 Suppl 4**: p. S217-51.
4. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease*. Eur Urol, 2011. **59**(1): p. 61-71.
5. Wang, M.C., et al., *A simplified purification procedure for human prostate antigen*. Oncology, 1982. **39**(1): p. 1-5.
6. Stamey, T.A. and J.N. Kabalin, *Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients*. J Urol, 1989. **141**(5): p. 1070-5.
7. Cooner, W.H., et al., *Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen*. J Urol, 1990. **143**(6): p. 1146-52; discussion 1152-4.
8. Thompson, I.M., et al., *Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(8): p. 529-34.
9. Catalona, W.J., et al., *Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer*. N Engl J Med, 1991. **324**(17): p. 1156-61.
10. Smith, D.S., P.A. Humphrey, and W.J. Catalona, *The early detection of prostate carcinoma with prostate specific antigen: the Washington University experience*. Cancer, 1997. **80**(9): p. 1852-6.
11. Stamey, T.A., et al., *Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate*. N Engl J Med, 1987. **317**(15): p. 909-16.
12. Thompson, I.M., et al., *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter*. N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2239-46.
13. Stamey, T.A., et al., *The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years?* The Journal of urology, 2004. **172**(4 Pt 1): p. 1297-301.
14. Vickers, A.J. and M. Pencina, *Prostate-specific Antigen Velocity: New Methods, Same Results, Still No Evidence of Clinical Utility*. Eur Urol, 2013.
15. Wolters, T., et al., *Is prostate-specific antigen velocity selective for clinically significant prostate cancer in screening? European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam)*. Eur Urol, 2009. **55**(2): p. 385-92.
16. Fall, K., et al., *Prostate-specific antigen levels as a predictor of lethal prostate cancer*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(7): p. 526-32.
17. Pinsky, P.F., et al., *Prostate-specific antigen velocity and prostate cancer gleason grade and stage*. Cancer, 2007. **109**(8): p. 1689-95.
18. Andriole, G.L., et al., *The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: results from the REDUCE study*. J Urol, 2011. **185**(1): p. 126-31.
19. Orsted, D.D., et al., *Long-term Prostate-specific Antigen Velocity in Improved Classification of Prostate Cancer Risk and Mortality*. Eur Urol, 2013.

20. Benson, M.C., et al., *Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer*. J Urol, 1992. **147**(3 Pt 2): p. 815-6.
21. Ohori, M., J.K. Dunn, and P.T. Scardino, *Is prostate-specific antigen density more useful than prostate-specific antigen levels in the diagnosis of prostate cancer?* Urology, 1995. **46**(5): p. 666-71.
22. Egawa, S., et al., *Prospective evaluation of prostate cancer detection by prostate-specific antigen-related parameters*. Int J Urol, 1999. **6**(10): p. 493-501.
23. Djavan, B., et al., *Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection?* Urology, 1999. **54**(5): p. 846-52.
24. Carvalhal, G.F., et al., *Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less*. J Urol, 1999. **161**(3): p. 835-9.
25. Gerber, G.S. and G.W. Chodak, *Routine screening for cancer of the prostate*. J Natl Cancer Inst, 1991. **83**(5): p. 329-35.
26. Smith, D.S. and W.J. Catalona, *Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer*. Urology, 1995. **45**(1): p. 70-4.
27. Ouzzane, A., et al., *[Recommendations for best practice for prostate biopsy]*. Prog Urol, 2011. **21**(1): p. 18-28.
28. Postma, R. and F.H. Schroder, *Screening for prostate cancer*. Eur J Cancer, 2005. **41**(6): p. 825-33.
29. Ploussard, G., et al., *Risk of repeat biopsy and prostate cancer detection after an initial extended negative biopsy: longitudinal follow-up from a prospective trial*. BJU Int, 2013.
30. Kirby, R. and J.M. Fitzpatrick, *Optimising repeat prostate biopsy decisions and procedures*. BJU Int, 2012. **109**(12): p. 1750-4.
31. Giannarini, G., et al., *Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial*. Urology, 2007. **70**(3): p. 501-5.
32. Nam, R.K., et al., *Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy*. J Urol, 2013. **189**(1 Suppl): p. S12-7; discussion S17-8.
33. Nickel JC, F.A., Chancellor MB, Roehrborn CG, Assimos DG, Shapiro E, et al. Best of the AUA Annual Meeting: Highlights From the 2010 American Urological Association Meeting, May 29-June 3, 2010, San Francisco, CA. Reviews in urology 2010;12:e134-46.
34. Schroder, F. and M.W. Kattan, *The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen alone: a systematic review*. Eur Urol, 2008. **54**(2): p. 274-90.
35. Feigl, P., et al., *Design of the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)*. Control Clin Trials, 1995. **16**(3): p. 150-63.
36. Parekh, D.J., et al., *External validation of the Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator in a screened population*. Urology, 2006. **68**(6): p. 1152-5.
37. Hodge, K.K., et al., *Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate*. J Urol, 1989. **142**(1): p. 71-4; discussion 74-5.
38. Eyre, S.J., et al., *Validation in a multiple urology practice cohort of the Prostate Cancer Prevention Trial calculator for predicting prostate cancer detection*. J Urol, 2009. **182**(6): p. 2653-8.
39. Hernandez, D.J., et al., *Predicting the outcome of prostate biopsy: comparison of a novel logistic regression-based model, the prostate cancer risk calculator, and prostate-specific antigen level alone*. BJU Int, 2009. **103**(5): p. 609-14.

40. Ngo, T.C., et al., *The prostate cancer risk calculator from the Prostate Cancer Prevention Trial underestimates the risk of high grade cancer in contemporary referral patients*. J Urol, 2011. **185**(2): p. 483-7.
41. Cavadas, V., et al., *Prostate cancer prevention trial and European randomized study of screening for prostate cancer risk calculators: a performance comparison in a contemporary screened cohort*. Eur Urol, 2010. **58**(4): p. 551-8.
42. Nguyen, C.T., et al., *Performance of prostate cancer prevention trial risk calculator in a contemporary cohort screened for prostate cancer and diagnosed by extended prostate biopsy*. J Urol, 2010. **183**(2): p. 529-33.
43. Roobol, M.J., F.H. Schroder, and R. Kranse, *A comparison of first and repeat (four years later) prostate cancer screening in a randomized cohort of a symptomatic men aged 55-75 years using a biopsy indication of 3.0 ng/ml (results of ERSPC, Rotterdam)*. Prostate, 2006. **66**(6): p. 604-12.
44. Roobol, M.J., et al., *A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer*. Eur Urol, 2010. **57**(1): p. 79-85.
45. van Vugt, H.A., et al., *Prediction of prostate cancer in unscreened men: external validation of a risk calculator*. Eur J Cancer, 2011. **47**(6): p. 903-9.
46. van den Bergh, R.C., et al., *The Prostate Cancer Prevention Trial and European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer risk calculators indicating a positive prostate biopsy: a comparison*. BJU Int, 2008. **102**(9): p. 1068-73.
47. Chun, F.K., et al., *Development and external validation of an extended repeat biopsy nomogram*. J Urol, 2007. **177**(2): p. 510-5.
48. Bussemakers, M.J., et al., *DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer*. Cancer Res, 1999. **59**(23): p. 5975-9.
49. de Kok, J.B., et al., *DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors*. Cancer Res, 2002. **62**(9): p. 2695-8.
50. Groskopf, J., et al., *APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer*. Clin Chem, 2006. **52**(6): p. 1089-95.
51. Hessels, D., et al., *DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer*. Eur Urol, 2003. **44**(1): p. 8-15; discussion 15-6.
52. Tombal, B., et al., *Clinical judgment versus biomarker prostate cancer gene 3: which is best when determining the need for repeat prostate biopsy?* Urology, 2013. **81**(5): p. 998-1004.
53. Chun, F.K., et al., *Prostate cancer gene 3 (PCA3): development and internal validation of a novel biopsy nomogram*. European urology, 2009. **56**(4): p. 659-67.
54. Auprich, M., et al., *External validation of urinary PCA3-based nomograms to individually predict prostate biopsy outcome*. European urology, 2010. **58**(5): p. 727-32.
55. Malavaud, B., et al., *Impact of adoption of a decision algorithm including PCA3 for repeat biopsy on the costs for prostate cancer diagnosis in France*. J Med Econ, 2013. **16**(3): p. 358-63.
56. Marks, L.S., et al., *PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy*. Urology, 2007. **69**(3): p. 532-5.
57. Deras, I.L., et al., *PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome*. The Journal of urology, 2008. **179**(4): p. 1587-92.
58. Haese, A., et al., *Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy*. European urology, 2008. **54**(5): p. 1081-8.
59. Roobol, M.J., et al., *Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic test*. European urology, 2010. **58**(4): p. 475-81.

60. Connolly, D., R. Hutton, and P.F. Keane, *Re: Monique J. Roobol, Fritz H. Schroder, Pim van Leeuwen, et al. Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic test. Eur Urol 2010;58:475-81. European urology, 2011. 59(3): p. e9; author reply e10-1.*
61. de la Taille, A., et al., *Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. The Journal of urology, 2011. 185(6): p. 2119-25.*
62. Balk, S.P., Y.J. Ko, and G.J. Bubley, *Biology of prostate-specific antigen. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2003. 21(2): p. 383-91.*
63. Chan, T.Y., et al., *Immunohistochemical staining of prostate cancer with monoclonal antibodies to the precursor of prostate-specific antigen. Urology, 2003. 62(1): p. 177-81.*
64. Mikolajczyk, S.D., et al., *A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. Cancer Res, 2001. 61(18): p. 6958-63.*
65. Sokoll, L.J., et al., *[-2]proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a national cancer institute early detection research network validation study. The Journal of urology, 2008. 180(2): p. 539-43; discussion 543.*
66. Le, B.V., et al., *[-2]Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. The Journal of urology, 2010. 183(4): p. 1355-9.*
67. Jansen, F.H., et al., *Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. European urology, 2010. 57(6): p. 921-7.*
68. Houlgatte, A., et al., *[Use of [-2] pro PSA and phi index for early detection of prostate cancer: a prospective of 452 patients]. Prog Urol, 2012. 22(5): p. 279-83.*
69. Guazzoni, G., et al., *Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. European urology, 2011. 60(2): p. 214-22.*
70. Ferro, M., et al., *Predicting prostate biopsy outcome: prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) are useful biomarkers. Clin Chim Acta, 2012. 413(15-16): p. 1274-8.*
71. Scattoni, V., et al., *Head-to-Head Comparison of Prostate Health Index and Urinary Prostate Cancer Antigen 3 in Predicting the Presence of Cancer at Initial or Repeat Biopsy. J Urol, 2013.*
72. Perdoni, S., et al., *Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy. Prostate, 2013. 73(3): p. 227-35.*
73. Stephan, C., et al., *Comparative assessment of urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2:ERG gene fusion with the serum [-2]proprostate-specific antigen-based prostate health index for detection of prostate cancer. Clin Chem, 2013. 59(1): p. 280-8.*
74. Tomlins, S.A., et al., *Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. Science, 2005. 310(5748): p. 644-8.*
75. Hessels, D., et al., *Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. Clin Cancer Res, 2007. 13(17): p. 5103-8.*
76. Rostad, K., et al., *TMPRSS2:ERG fusion transcripts in urine from prostate cancer patients correlate with a less favorable prognosis. APMIS, 2009. 117(8): p. 575-82.*

77. Robert, G., et al., *Rational basis for the combination of PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion for prostate cancer diagnosis*. Prostate, 2013. **73**(2): p. 113-20.
78. Heijmink, S.W., et al., *A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer*. Eur Radiol, 2006. **16**(4): p. 927-38.
79. Cornud, F., et al., *Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results*. Radiology, 2002. **224**(1): p. 203-10.
80. Barentsz, J.O., et al., *ESUR prostate MR guidelines 2012*. Eur Radiol, 2012. **22**(4): p. 746-57.
81. Villeirs, G.M., et al., *Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single-institution experience of 356 patients*. Eur J Radiol, 2011. **77**(2): p. 340-5.
82. Kumar, R., et al., *Potential of magnetic resonance spectroscopic imaging in predicting absence of prostate cancer in men with serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/ml: a follow-up study*. Urology, 2008. **72**(4): p. 859-63.
83. Dickinson, L., et al., *Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting*. European urology, 2011. **59**(4): p. 477-94.
84. Portalez, D., et al., *Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients*. Eur Urol, 2012. **62**(6): p. 986-96.
85. Sonn, G.A., et al., *Value of Targeted Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance-Ultrasound Fusion in Men with Prior Negative Biopsy and Elevated Prostate-specific Antigen*. Eur Urol, 2013.
86. Ouzaid, I., et al., *A direct comparison of the diagnostic accuracy of three prostate cancer nomograms designed to predict the likelihood of a positive initial transrectal biopsy*. Prostate, 2012. **72**(11): p. 1200-6.
87. Oliveira, M., et al., *Head-to-head comparison of two online nomograms for prostate biopsy outcome prediction*. BJU Int, 2011. **107**(11): p. 1780-3.
88. Cussenot, O., et al., *[The management of prostate cancer: A retrospective chart review in 808 French men undergoing biopsy]*. Prog Urol, 2013. **23**(5): p. 347-55.
89. Roobol, M.J., *The use of nomograms in the detection of prostate cancer*. Prostate, 2006. **66**(12): p. 1266-7.
90. Krane, R., M. Roobol, and F.H. Schroder, *A graphical device to represent the outcomes of a logistic regression analysis*. Prostate, 2008. **68**(15): p. 1674-80.
91. Lloyd-Jones, D.M., *Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions*. Circulation, 2010. **121**(15): p. 1768-77.
92. Albertsen, P.C., et al., *Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29**(10): p. 1335-41.
93. Gann, P.H., et al., *Risk factors for prostate cancer detection after a negative biopsy: a novel multivariable longitudinal approach*. J Clin Oncol, 2010. **28**(10): p. 1714-20.
94. Steyerberg, E.W. and A.J. Vickers, *Decision curve analysis: a discussion*. Med Decis Making, 2008. **28**(1): p. 146-9.
95. van Vugt, H.A., et al., *Prospective validation of a risk calculator which calculates the probability of a positive prostate biopsy in a contemporary clinical cohort*. Eur J Cancer, 2012. **48**(12): p. 1809-15.
96. Kaplan, D.J., et al., *Evaluation of the Prostate Cancer Prevention Trial Risk calculator in a high-risk screening population*. BJU Int, 2010. **105**(3): p. 334-7.

97. Trottier, G., et al., *Comparison of risk calculators from the Prostate Cancer Prevention Trial and the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer in a contemporary Canadian cohort*. BJU Int, 2011. **108**(8 Pt 2): p. E237-44.
98. Cavadas, V., et al., *Prostate Cancer Prevention Trial and European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculators: A Performance Comparison in a Contemporary Screened Cohort*. Eur Urol, 2010. **58**(4): p. 551-558.
99. Ploussard, G., et al., *Prospective Evaluation of an Extended 21-Core Biopsy Scheme as Initial Prostate Cancer Diagnostic Strategy*. Eur Urol, 2012.
100. Perdoni, S., et al., *Prostate cancer detection in the "grey area" of prostate-specific antigen below 10 ng/ml: head-to-head comparison of the updated PCPT calculator and Chun's nomogram, two risk estimators incorporating prostate cancer antigen 3*. Eur Urol, 2011. **59**(1): p. 81-7.
101. Roobol, M.J., et al., *A Calculator for Prostate Cancer Risk 4 Years After an Initially Negative Screen: Findings from ERSPC Rotterdam*. Eur Urol, 2013. **63**(4): p. 627-33.
102. Ankerst, D.P., et al., *Predicting prostate cancer risk through incorporation of prostate cancer gene 3*. J Urol, 2008. **180**(4): p. 1303-8; discussion 1308.
103. Bradley, L.A., et al., *Comparative Effectiveness Review: Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) Testing For the Diagnosis and Management of Prostate Cancer*. J Urol, 2013.
104. Soulie, M., et al., [Bulletin of synthesis 2005. Recommendations for clinical practice. Management of non metastatic prostate cancer]. Prog Urol, 2007. **17**(4): p. 801-9.
105. Welch, H.G., et al., *Detection of prostate cancer via biopsy in the Medicare-SEER population during the PSA era*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(18): p. 1395-400.
106. Roobol, M.J., et al., *Importance of prostate volume in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators: results from the prostate biopsy collaborative group*. World J Urol, 2012. **30**(2): p. 149-55.
107. Hessels, D., et al., *Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer*. Prostate, 2010. **70**(1): p. 10-6.
108. Aubin, S.M., et al., *Prostate cancer gene 3 score predicts prostate biopsy outcome in men receiving dutasteride for prevention of prostate cancer: results from the REDUCE trial*. Urology, 2011. **78**(2): p. 380-5.
109. Haese, A., et al., *Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy*. Eur Urol, 2008. **54**(5): p. 1081-8.
110. Ploussard, G., et al., *The prostate cancer gene 3 (PCA3) urine test in men with previous negative biopsies: does free-to-total prostate-specific antigen ratio influence the performance of the PCA3 score in predicting positive biopsies?* BJU Int, 2010. **106**(8): p. 1143-7.
111. Wu, A.K., et al., *Utility of PCA3 in patients undergoing repeat biopsy for prostate cancer*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2012. **15**(1): p. 100-5.
112. Lopez-Corona, E., et al., *A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session*. J Urol, 2003. **170**(4 Pt 1): p. 1184-8; discussion 1188.
113. Ploussard, G., et al., *High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation on initial 21-core extended biopsy scheme: incidence and implications for patient care and surveillance*. World J Urol, 2009. **27**(5): p. 587-92.
114. Aubin, S.M., et al., *PCA3 molecular urine test for predicting repeat prostate biopsy outcome in populations at risk: validation in the placebo arm of the dutasteride REDUCE trial*. J Urol, 2010. **184**(5): p. 1947-52.

115. Stamey, T.A., et al., *The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years?* J Urol, 2004. **172**(4 Pt 1): p. 1297-301.
116. Pepe, M.S. and H.E. Janes, *Gauging the performance of SNPs, biomarkers, and clinical factors for predicting risk of breast cancer.* J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(14): p. 978-9.
117. Sackett, D.L. and R.B. Haynes, *The architecture of diagnostic research.* BMJ, 2002. **324**(7336): p. 539-41.
118. de la Taille, A., et al., *Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions.* J Urol, 2011. **185**(6): p. 2119-25.
119. Welch, H.G., et al., *Overstating the evidence for lung cancer screening: the International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) study.* Arch Intern Med, 2007. **167**(21): p. 2289-95.
120. Ukimura, O., et al., *Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care.* Eur Urol, 2013. **63**(2): p. 214-30.
121. Sciarra, A., et al., *Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate can improve the predictive value of the urinary prostate cancer antigen 3 test in patients with elevated prostate-specific antigen levels and a previous negative biopsy.* BJU Int, 2012.
122. Dall'Era, M.A., et al., *Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature.* Eur Urol, 2012. **62**(6): p. 976-83.
123. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.* JAMA, 1998. **280**(11): p. 969-74.
124. Beauval, J.B., et al., *Pathologic findings in radical prostatectomy specimens from patients eligible for active surveillance with highly selective criteria: a multicenter study.* Urology, 2012. **80**(3): p. 656-60.
125. Bul, M., et al., *Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study.* Eur Urol, 2013. **63**(4): p. 597-603.
126. Whitman, E.J., et al., *PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume.* J Urol, 2008. **180**(5): p. 1975-8; discussion 1978-9.
127. Durand, X., et al., *The value of urinary prostate cancer gene 3 (PCA3) scores in predicting pathological features at radical prostatectomy.* BJU Int, 2012. **110**(1): p. 43-9.
128. Auprich, M., et al., *Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging.* Eur Urol, 2011. **59**(1): p. 96-105.
129. Nakanishi, H., et al., *PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance.* J Urol, 2008. **179**(5): p. 1804-9; discussion 1809-10.
130. Liss, M.A., et al., *PCA3 molecular urine assay for prostate cancer: association with pathologic features and impact of collection protocols.* World J Urol, 2011. **29**(5): p. 683-8.
131. van Gils, M.P., et al., *Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results.* Prostate, 2008. **68**(11): p. 1215-22.
132. Vlaeminck-Guillem, V., et al., *Urinary PCA3 score predicts prostate cancer multifocality.* J Urol, 2011. **185**(4): p. 1234-9.
133. Wolters, T., et al., *A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set of a randomized screening trial.* J Urol, 2011. **185**(1): p. 121-5.
134. Iremashvili, V., et al., *Comparative Validation of Nomograms Predicting Clinically Insignificant Prostate Cancer.* Urology, 2013.

135. Guazzoni, G., et al., *Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer*. Eur Urol, 2012. **61**(3): p. 455-66.
136. Puech, P., et al., *Prostate Cancer Diagnosis: Multiparametric MR-targeted Biopsy with Cognitive and Transrectal US-MR Fusion Guidance versus Systematic Biopsy--Prospective Multicenter Study*. Radiology, 2013.

ANNEXES

ANNEXE 1 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT



Formulaire d'information et de consentement écrit des patients autorisant des prélèvements et la conservation d'échantillons biologiques à des fins de recherche

"Marqueurs biologiques et génétiques des pathologies prostatiques"

Monsieur,

Afin d'améliorer la prise en charge des maladies prostatiques, nous réalisons des travaux de recherche qui visent à identifier et à évaluer des marqueurs biologiques et génétiques pour le diagnostic, le pronostic, le suivi de l'évolution de la maladie sous traitement, mais aussi l'évaluation du risque de développer un cancer.

Pour cela nous organisons au CHU de Toulouse, la collection d'échantillons biologiques (sérum, plasma, urines, cellules urinaires et sanguines, ARN, ADN, selles...) dans le but d'étudier les marqueurs biologiques et génétiques d'un grand nombre de patients et de sujets contrôles.

Cette collection sera conservée à des fins de recherche médicale ou scientifique, à l'Institut Fédératif de Biologie (IFB) de l'Hôpital Purpan de Toulouse pour une durée indéfinie dans le respect du secret médical. Les échantillons et données associées seront ainsi utilisés de manière anonyme lors des travaux scientifiques ou les cessions de prélèvements qui seront conduits avec les organismes de recherche publics ou privés.

Les résultats des travaux conduits grâce à votre collaboration vous seront communiqués sous la forme de lettres informatiques d'information. A défaut, un exemplaire imprimé vous sera envoyé sur simple demande.

Vous êtes, bien évidemment, libre de refuser de participer à la constitution de cette collection ou de revenir sur votre accord. Cette décision n'aura aucun retentissement sur vos relations avec l'équipe soignante. Vous devez, dans ces cas, le signaler au Pr. Bernard Malavaud responsable de cette collection biologique.

Le cas échéant, vous pourrez exprimer votre opposition à l'utilisation pour la recherche de prélèvements nouveaux ou anciens, par simple courrier adressé à l'adresse suivante :

Professeur Bernard Malavaud
Service d'Urologie
1, avenue Jean Poulhès
TSA 50032 31059 Toulouse Cedex 9

Conformément à la loi (art.16-1 et 16-6 du Code civil), ce prélèvement ne pourra être cédé à titre commercial, ni donner lieu à une rémunération à votre bénéfice. Il pourra être utilisé pour des recherches effectuées en partenariat avec un ou plusieurs organismes publics ou privés.

Les données médicales associées au prélèvement seront réunies sur un fichier informatisé permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches. Vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition conformément à la loi.

Toulouse, le

Je soussigné, certifie

- avoir été informé de ma participation à la constitution d'une bibliothèque
- accepter de faire don de prélèvements biologiques et de leur conservation pour une durée illimitée et à des fins de recherche
- accepter le recueil et l'analyse de données contenues dans mon dossier médical par des personnes tenues au secret professionnel.

Je suis informé que la collection biologique constituée pourra être utilisée pour l'analyse génétique en vue d'identifier des facteurs de risque ou de gravité des maladies prostatiques.

Date et Signature

1 exemplaire est remis au patient, 1 exemplaire est transmis au laboratoire, le 3^{ème} est destiné au dossier médical.

ANNEXE 2: FICHE INTEROGATOIRE CERCAP

ETIQUETTE PATIENT	MEDECIN PRESCRIPTEUR
	Date et Heure du prélèvement

PCA3

A transmettre au Laboratoire de Biologie Cellulaire et Cytologie (Pr Serre) :

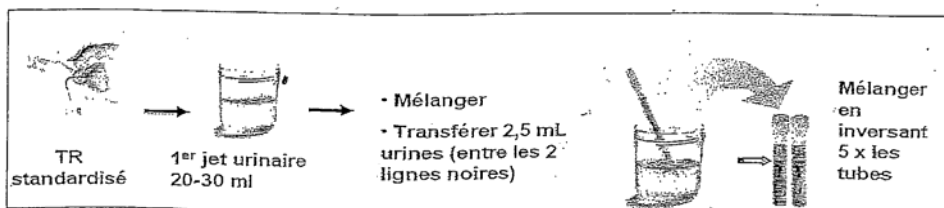
- cette fiche remplie par le médecin prescripteur accompagnée de
- la feuille de marque du laboratoire avec les demandes de PCA3 et PSA total,
- un formulaire de consentement à la conservation d'échantillons biologiques signé par le patient.
- les prélèvements :

2 tubes spéciaux (voir ci-dessous)

2 tubes à bouchon beige dans lesquels sera collecté le reste du prélèvement urinaire

1 prélèvement sanguin (tube sec à bouchon jaune) pour le dosage du PSA total

1 prélèvement sanguin (tube EDTA à bouchon violet)



ATCD prostatiques familiaux :

☐ NON ☐ OUI

Degré de parenté
Diagnostic et âge au diagnostic

ATCD prostatiques : ☐ NON ☐ OUI

- ☐ Prostatite aiguë
- ☐ Prostatite chronique
- ☐ Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)
- ☐ Résection trans-urétrale de la prostate (RTUP)

Le patient a-t-il eu une biopsie
prostatique ? ☐ NON ☐ OUI

Date
Diagnostic

Examens complémentaires :
PSA (à remplir par le biologiste après dosage)

Echographie
Date :

Volume prostatique :

Patients en surveillance active

Date du diagnostic

Traitements en cours :

- ☐ Alpha-bloquants
- ☐ Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase
- ☐ Autres

Toucher rectal

- ☐ T1c : TR normal
- ☐ T2a : induration de moins de la moitié d'un lobe
- ☐ T2b : atteinte des deux lobes
- ☐ T3 : déformation de la capsule

Volume prostatique estimé :



ANNEXE 3 : LETTRE TYPE DE RESULTATS CERCAP

Toulouse, le

Dr

N° Dossier :

Réf. :

Cher Confrère,

Je reçois les résultats des examens biologiques prélevés le ../../20.. chez **Monsieur** , né le .

Au vu d'un antécédent de biopsie (positive) (négative), d'un toucher rectal (normal) (anormal), un âge de, de la (présence) (absence) d'antécédents familiaux, le risque de présenter un cancer de prostate si les biopsies devaient être renouvelées, peut être estimé devant :

- un PSA total àng/ml,
- un ratio à%
- un score PCA3 à ...,

à % si on ne tient pas compte du score PCA3 et% seulement si on tient compte d'un score PCA3.

Je reste à votre disposition pour discuter avec vous de l'opportunité de renouveler les biopsies et de l'intérêt de cibler celles ci sur des zones éventuellement suspectes à l'IRM.

Merci de bien vouloir me tenir au courant.

Bien à vous.

Mathieu Roumigué, Interne des Hôpitaux

Professeur Bernard MALAVAUD

ANNEXE 4 : CLASSIFICATION TNM

T : Tumeur primitive (TUMOR)

T0 : Tumeur primitive non retrouvée

T1 : Tumeur ni palpable au toucher rectal ni visible en imagerie

T1a : tumeur < 5 % du tissu réséqué*

T1b : tumeur > 5 % du tissu réséqué*

T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du taux de PSA

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

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

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

T2c : Atteinte des deux lobes

T3 : Extension au-delà de la capsule

T3a : Extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale

T3b : Extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale

T4 : Extension aux organes adjacents (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou paroi pelvienne) ou tumeur fixée

** Ces deux stades concernent les hommes qui ont bénéficiés d'une résection de la prostate par les voies naturelles. Les copeaux de prostate enlevés ont été envoyés en analyse et il a été alors découvert un cancer de la prostate. Si ce cancer est présent sur moins de 5 % du tissu prostatique, il s'agit d'un stade T1a ; Dans le cas contraire, il s'agit d'un stade T1b.*

N : Ganglions régionaux (NODES)

N0 : Absence de métastase ganglionnaire

N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)

M : Métastases à distance (METASTASIS)

M0 : Absence de métastases à distance

M1 : Métastases à distance

M1a : Ganglions non régionaux

M1b : Os

M1c : Autres sites

R : Reliquat tumoral post-opératoire (pTNM)

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

Les marges après prostatectomie sont codées comme suit :

Rx : non évalué

R0 : Absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique

R1 : Reliquat microscopique (focal ou étendu à préciser)

R2 : reliquat macroscopique

NB : Sur la classification TNM 1992 l'American Joint Committee on Cancer l'atteinte des VS était classée T3c. Elle était classée T3b sur les révisions 1997 et 2002.

ANNEXE 5: PROTOCOLE D'ETUDE MACROSCOPIQUE DES PIECES DE PROSTATECTOMIE TOTALE AU CHU DE TOULOUSE

- 1) Les prostates arrivent fraîches au laboratoire. Elles sont orientées et épinglées sur un liege, puis mises à fixer pendant au moins 48h voire plus selon la taille
- 2) Au moins une heure avant la recoupe, la pièce est tatouée à l'encre de chine verte à droite et noire à gauche.
- 3) Ablation des vésicules séminales et des déférents.
- 4) Pesée de la glande qui est ensuite mesurée en hauteur, diamètre latéral et antéro-postérieur
- 5) Recoupe transversal de l'apex à 1 cm (en conisation)
- 6) Recoupe du corps de la prostate tous les 5 mm avec réalisation de mégacassettes jusqu'à l'émergence du col vésical
- 7) Recoupe de la base selon les plans de coupe transversaux
- 8) Recoupe des vésicules séminales

ANNEXE 6: COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE TYPE AU CHU DE TOULOUSE

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

EXAMEN MACROSCOPIQUE

Cette pièce de prostatectomie radicale pèse * grammes et mesure * (h) x * (l) x * (ép) cm.

Elle comporte deux vésicules séminales droite et gauche qui mesurent respectivement * et * cm. Après repérage des limites chirurgicales à l'encre de Chine verte à droite et noire à gauche, la totalité de la pièce a été incluse au sein de * blocs d'inclusion.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

- **Type de tumeur** : il s'agit d'un adénocarcinome de type périphérique/transitionnel.
- **Lieu de développement** : apex droit, apex gauche, partie postéro-latérale droite, partie postéro-latérale gauche, base droite, base gauche. Blocs AD, AG, A, B, C, D, BD, BG.
- **Multifocalité** : oui/non.
- **Grade et score de GLEASON** : *+*, grade 4 égal à * %.
- **Présence de dysplasie intra-canaulaire** :
- **Emboles lymphatiques** : oui/non.
- **Extension péri-neurale** : oui/non.
- **Infiltration des vésicules séminales** : oui/non.
 - infiltration pariétale droite : oui/non.
 - infiltration pariétale gauche : oui/non.
- **envahissement seul du tissu adipeux péri-séminal** : oui/non.
- **envahissement seul du tissu adipeux péri-séminal** : oui/non.
- **Envahissement du col vésical** : oui/non.
- **Franchissement capsulaire** : oui/non.
 - si oui : focal, extensif, localisation.
- **Limites chirurgicales** : *
 - si positives : uni-focale qui mesure cm, siège/ou multi-focales. Nombre, siège.
- **Limites chirurgicales au contact glandes saines** : oui/non, mesurent.
- **Lésions associées** :

ADENOCARCINOME PROSTATIQUE QUI SIEGE AU NIVEAU DE *. IL REPRESENTE * % DU VOLUME DE LA GLANDE. IL EST CONSTITUE DE * % DE GRADE *, * % DE GRADE * ET * % DE GRADE *. IL EST DONC DE SCORE * (*+*) DE GLEASON.

PRESENCE OU ABSENCE DE FRANCHISSEMENT CAPSULAIRE.

PRESENCE OU ABSENCE D'INFILTRATION DU COL ET DES VESICULES SEMINALES.

PRESENCE OU ABSENCE DE LIMITE CHIRURGICALE POSITIVE MONO-FOCALE QUI MESURE * mm OU MULTIFOCAL.

STADE pT*N*R* (classification TNM 2010).

ABSTRACTS AFU 2013

Quel niveau de risque incite l'urologue à réaliser des biopsies de la prostate ? Analyse rétrospective et multicentrique française

M. Roumigué,^a JB. Beauval^a, T. Filleron^b, O. Cussenot^c, F. Rozet^d, A. Ruffion^e, N. Mottet^f,
B. Bordier^g, B. Malavaud^a

But : Déterminer le niveau de risque de cancer qui conduit l'urologue à réaliser des biopsies prostatiques.

Méthodes : 808 patients qui devaient être biopsiés dans 5 centres universitaires français étaient inclus dans cette étude rétrospective multicentrique. Pour chaque patient, le recueil des données cliniques (âge, espérance de vie, toucher rectal, volume prostatique, antécédents biopsiques) et biologiques (PSA) avait permis une estimation du risque de cancer de prostate était réalisée par les calculateurs de risque PCPT-CRC et SWOP-PRI. Les antécédents familiaux n'étant pas renseigné, le PCPT-CRC était calculé avec et sans antécédents pour chacun.

Résultats : 625 patients étaient considérés pour l'analyse finale, 568 (90,9%) avaient une espérance de vie estimée > à 10 ans, un CaP était diagnostiqué chez 291 (46,6%) patients alors que 334 (53,4%) avaient des résultats bénins. Les patients présentant des biopsies positives étaient plus âgés ($66,7 \pm 6,8$ vs $64,3 \pm 5,6$ ans, $p < 0,001$), avaient un PSA plus élevé ($10 \pm 7,9$ vs $7,7 \pm 4,3$ ng/ml, $p < 0,0001$) et un volume prostatique diminué ($43,8 \pm 19,8$ vs $51,3 \pm 20,7$ ml, $p < 0,0001$) par rapport aux sujets non malades. Le toucher rectal était plus fréquemment anormal dans la population malade (43,6% vs 18,9%, $p < 0,0001$).

Les urologues ont réalisé des biopsies pour des niveaux de risque moyens de, $50,6 \pm 14\%$, pour le PCPT-CRC sans ATCD, de $56,2 \pm 12,8\%$ pour le PCPT-CRC avec ATCD et de $31,2 \pm 17,3\%$ pour le SWOP-PRI (figure 1). La probabilité que les biopsies détectent un cancer de haut grade était avec le PCPT-CRC de $22,4 \pm 16,9\%$ et de $14,8 \pm 18,2\%$ avec le SWOP-PRI. Les niveaux moyens de risque des patients biopsiés augmentaient avec l'âge, étaient différents entre les patients déjà biopsiés et indemnes de biopsies pour les deux calculateurs de risque. Enfin, la différence significative de risque moyen en fonction du nombre de série de biopsie préalable (1 vs >1) existait uniquement dans l'estimation du PCPT-CRC.

Conclusion : Les Urologues Français tolèrent un niveau de risque de cancer prostatique élevé avant de faire des biopsies. Leur décision tenait compte de l'espérance de vie et de l'âge, par contre les antécédents de biopsies n'augmentaient pas leur tolérance au risque.

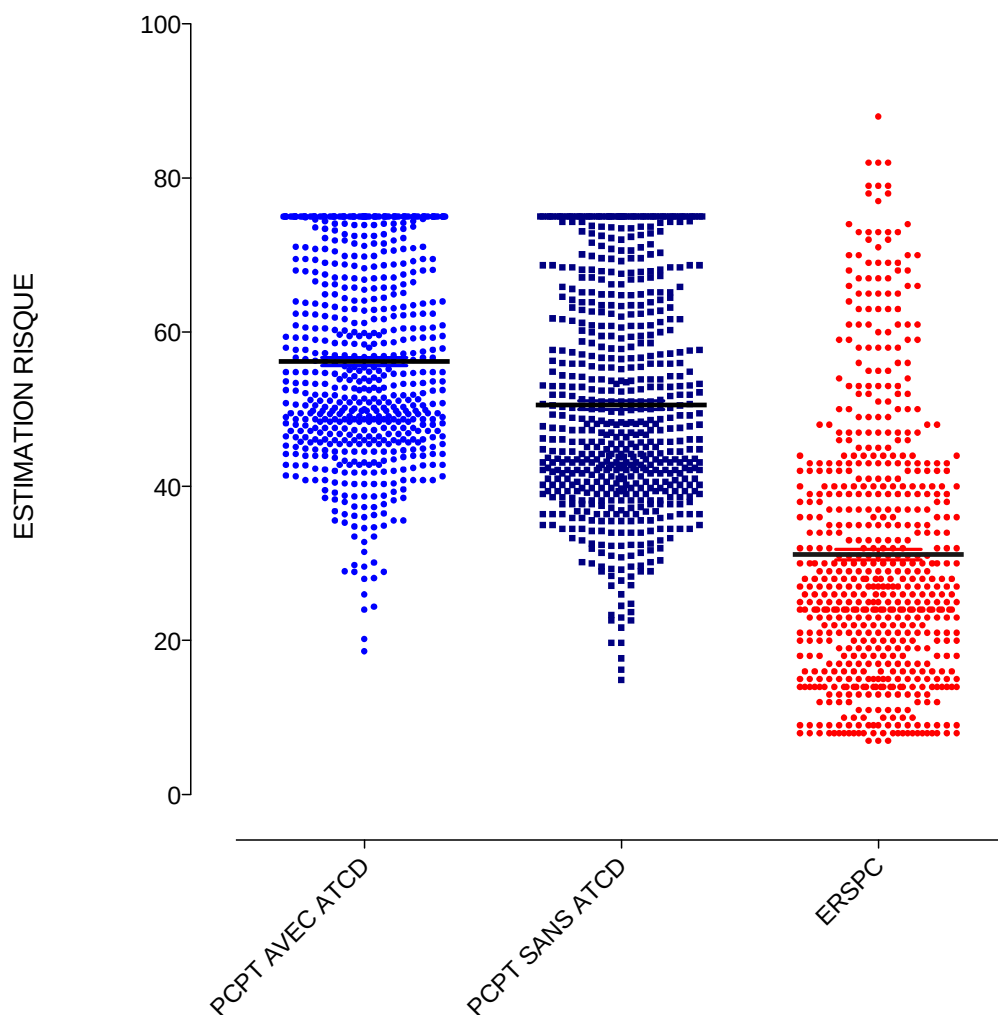


Figure 14 : Estimation du risque de CaP (%) par les nomogrammes PCPT et SWOP

Quels sont les critères déterminants le choix de répéter les biopsies prostatiques ? Analyse prospective et unicentrique d'une cohorte de 365 patients.

Mathieu Roumigué (1), Leonor Nogueira (2), Jean-Baptiste Beauval(1), Xavier Gamé(1), Nicolas Doumerc, Matthieu Thoulouzan, Michel Soulié, Pascal Rischmann, Bernard Malavaud*(1)

L'objectif était de déterminer les critères qui conduisaient à répéter les biopsies prostatiques.

Matériels et Méthodes : Pendant la consultation dans le centre d'évaluation du risque lié au CaP (CERCAP), les données concernant l'âge, les antécédents familiaux et personnels prostatiques, les antécédents de biopsie et la prise de médicaments étaient colligés.

Un dosage centralisé du PSA total et libre et un recueil d'urine après un massage prostatique (3 fois sur chaque lobe) pour le test du PCA3 et une mesure du volume prostatique par une échographie endorectale étaient réalisés. Une estimation du risque de nouvelle biopsie positive était effectuée par les nomogrammes du PCPT [36] et du PCPT ajusté par le score PCA3[102].

Dans les deux mois suivant, les patients étaient revus par leur urologue qui décidait avec les résultats de la consultation CERCAP de biopsier ou de surveiller le patient. Les résultats anatomopathologiques des nouvelles biopsies étaient analysés.

Analyse statistique : Les variables quantitatives et qualitatives sont présentées respectivement en moyenne avec l'écart type, en pourcentage et analysées par des tests non paramétriques de Mann et Whitney et par des tests de Yates et de Pearson. Pour l'analyse multivariée, le test de régression logistique descendante était utilisé. Le seuil de significativité statistique était $p < 0,05$.

Résultats : Parmi les 365 patients inclus de novembre 2010 à Décembre 2012, 342 étaient considérés pour l'analyse finale. Les urologues décidaient de répéter les biopsies dans 39,8% des cas et de surveiller 60,2% des patients.

Les caractéristiques de la population sont rapportées dans le tableau 1.

		population globale n=342	groupe biopsie n= 136	groupe surveillance n=206	p
Age		64,7±6,3	65,2±6,1	64,4±6,4	0,46
Antécédents familiaux		14,6% (50)	15,4% (21)	14,1% (29)	0,80
Toucher rectal anormal		17,3% (59)	19,9% (27)	15,6% (32)	0,37
Histologie des biopsies	bénin	67,6% (231)	68,4% (93)	67,0% (138)	0,28
	lésions de prostatite	24,6% (84)	21,3% (29)	26,7% (55)	
	lésions de PIN	7,9% (27)	10,3% (14)	6,3% (13)	
Nombre de série		1,6±1,0	1,5±0,8	1,7±1,1	0,15
PSA (ng/ml)		10,3±9,9	12,3±14,2	9,0±5,0	0,03
Ratio PSA libre/ PSA total		18,4±7,9	16,9±7,9	19,5±7,6	0,001
Volume prostatique (ml)		60,0±28,9	54,8±26,7	63,4±27,9	0,0003
Densité PSA (ng/ml/g)		0,2±0,3	0,27±0,4	0,16±0,1	$\leq$ 0,00001
Score PCA3		38,1±52,2	66,4±71,4	19,4±16,5	$\leq$ 0,00001
Estimation risque PCPT (%)		44,8±	46,4±13,9	43,4±12,3	0,039
Estimation risque haut grade (%)		18,9±24,3	21,3±16,0	17,2±11,2	0,042
Estimation risque PCPT + PCA3 (%)		43,6±70,5	53,9±15,9	36,6±15,3	$\leq$ 0,0001
Délais après dernière biopsie (mois)		34,4±26,1	33,9±26,2	34,7±26,1	0,75

Le PSA, le ratio PSAI/PSAt, la PSA_d, le volume prostatique, le score PCA3 et les nomogrammes PCPT et PCPT+PCA3 étaient déterminants dans la décision de rebiopsier. En analyse multivariée, le volume prostatique, le score PCA3 et l'estimation PCPT+PCA3 restaient déterminants. 40,4% (49/121) patients biopsiés avaient un CaP, l'analyse univariée est présentée dans le tableau 2. L'analyse multivariée montrait que le volume prostatique et l'estimation du risque par le PCPT+PCA3 étaient deux critères indépendants prédictifs du résultat biopsique (tableau 2).

	absence de cancer n=72	présence de cancer n= 49	p
PSA (ng/ml)	9,5±5,7	16,4±21,9	0,08
Ratio PSA libre/ PSA total	18,3±7,3	14,2±7,8	0,002
Volume prostatique (ml)	61,1±30,4	45,5±27,9	0,0004
Densité PSA (ng/ml/g)	0,2±0,1	0,42±0,7	0,0002
Score PCA3	61,9±80,5	78,8±65,1	0,012
Estimation risque PCPT (%)	43,6±13,8	50,0±14,5	0,032
Estimation risque haut grade (%)	18,2±13,5	25,9±19,7	0,025
Estimation risque PCPT + PCA3 (%)	50,1±17,1	58,5±13,5	0,01
Délais après dernière biopsie (mois)	34,4±26,1	33,9±26,2	0,75

Conclusion :

La mise en place d'une consultation spécialisée dans le diagnostic du CaP qui utilise le score PCA3 et les nomogrammes de PCPT, apporte des informations importantes dans la gestion complexes des patients candidats aux nouvelles biopsies.

Quelle est la valeur diagnostique du score PCA3 dans la pratique quotidienne ?

Mathieu Roumigué (1), Leonor Nogueira (2), , Thomas Filleron (3), Xavier Gamé(1),
Jean-Baptiste Beauval(1), Nicolas Doumerc, Matthieu Thoulouzan, Michel Soulié, Pascal
Rischmann, Daniel Portalez, Bernard Malavaud(1)

Objectif : Après des résultats concluants sur les tissus cancéreux, les études cliniques basées sur les cellules prostatiques épithéliales exfoliées et sur les biopsies systématiques randomisées ont rapporté des performances diagnostiques moyennes du score PCA3. L'amélioration des techniques de biopsies devrait permettre de restaurer la sensibilité et la spécificité du test. L'objectif était d'évaluer dans la pratique quotidienne l'impact des biopsies ciblées sur les lésions IRM sur les caractéristiques prédictives du score PCA3.

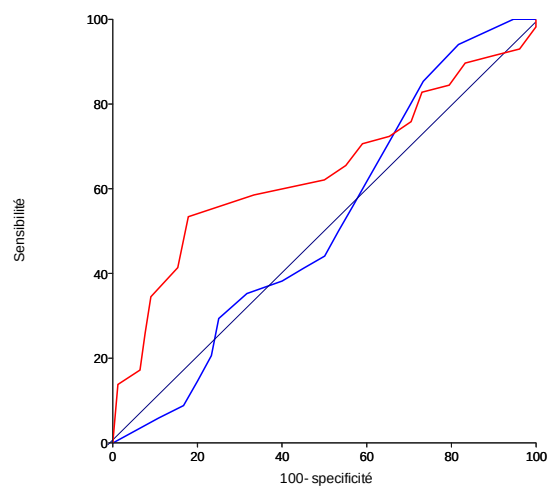
Matériels et Méthode : De novembre 2010 à décembre 2012, 365 patients aux antécédents de biopsies prostatiques négatives ont consulté pour une évaluation du risque lié au CaP. Après recueil du consentement éclairé, chacun bénéficiait d'un interrogatoire standardisé, d'un dosage de PSA, d'un score PCA3 et d'une échographie endorectale pour mesurer le volume prostatique. L'urologue référent recevait les résultats biologiques, l'estimation du risque par le nomogramme de PCPT et décidait de la suite de la prise en charge. 115 (31.5%) patients ont eu de nouvelles biopsies prostatiques.

Statistiques : Les relations entre le PSA, le PSA densité, le score PCA3, l'estimation des risques par le PCPT et CHUN et les résultats des biopsies étaient analysés par un test de Mann-Whitney. La spécificité et la sensibilité du test PCA3 étaient présentées sous la forme de courbes ROC (receiver-operating curves) en fonction de la technique de biopsies.

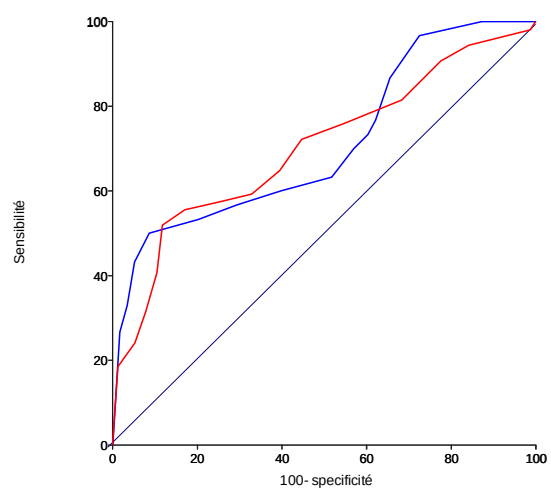
Résultats : Il n'existait pas de différences sur les paramètres cliniques et biologiques entre les groupes de patients ayant des biopsies standards (BSS) et des biopsies ciblées par fusion d'image (BGI). La performance discriminative du score PCA3 dans la population BSS était médiocre ($AUC_{ROC} 0.53 \pm 0.09$) alors qu'elle était significativement meilleure dans la population BGI ($AUC_{ROC} 0.79 \pm 0.07$, $p=0.01$). Ceci confirme les limites de la BSS dans la détection du cancer.

Conclusion : Le CaP est mieux diagnostiqué par les techniques de BGI. Le score PCA3 reste, dans la vie réelle, un biomarqueur pertinent suffisamment robuste pour supporter les biais introduit par L'IRM et le test PCA3 dans sélection des patients à biopsier.

PSA



PSA Densité



PCA3

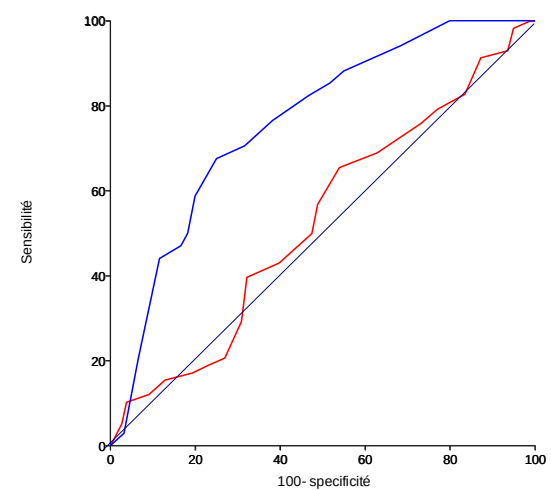


Figure 15 : Courbes ROC du PSA, PSA densité et du score PCA3 en fonction de la technique de biopsie ; en rouge les biopsies standardisées en sextant et en bleu les biopsies guidées par l'image IRM.

Le score PCA3 permet-il de prédire l'agressivité tumorale? Analyse prospective d'une cohorte de 142 patients.

Mathieu Roumiguié (1), Jean-Baptiste Beauval(1), Leonor Nogueira (2), Xavier Gamé(1),
Nicolas Doumerc(1), Matthieu Thoulouzan(1), Michel Soulié(1), Pascal Rischmann(1),
Catherine Mazerolles(3), Bernard Malavaud(1)

Objectif : Dans la prise en charge thérapeutique du CaP, la difficulté est d'évaluer le caractère agressif de la tumeur diagnostiquée pour adapter, à chaque patient, le traitement. L'objectif était de déterminer si le score PCA3 permettait de prédire le caractère agressif du cancer de la prostate.

Matériels et méthode : Il s'agissait d'une étude prospective et unicentrique, de janvier 2011 à février 2013, incluant 142 patients qui allaient bénéficier d'une prostatectomie totale. Après signature du consentement, un dosage du PSA total et libre, un massage prostatique (trois fois chaque lobe) permettant le recueil de 30 ml du premier jet urinaire pour le score PCA3, étaient effectués.

Les pièces opératoires étaient analysées par l'urologue du centre, le poids de la prostate, le pTNM, le score de Gleason (SG), l'extension extra-capsulaire (EEC), le volume tumoral étaient renseignés.

Les variables quantitatives et qualitatives sont présentées en médiane (minimum-maximum) et en pourcentage puis analysées par des tests non paramétriques de Mann-Whitney et par des tests d'exactitude de Fisher et Chi square. Pour l'analyse multivariée, le test de régression logistique descendante était utilisé. Le seuil de significativité était $p < 0,05$.

Résultats : L'âge médian était de 63 ans (46- 76), le PSA de 6,3 ng/ml (1,2-119,8). Chez 40,1% des patients le toucher rectal était anormal et le pourcentage médian de biopsies positives était de 25% (6,3-83,3). Le volume tumoral médian était de 3,4 ml (0,34-171,9), dans 77,5% des cas le SG était ≥ 7 et une EEC était retrouvée dans 33,1% des spécimens.

Le score PCA3 n'était pas différent entre les maladies localisées et extra capsulaires, ni entre les SG < 7 et ≥ 7 (tableau 1). Utilisé en valeur continue, il était corrélé au volume tumoral ($r=0,176$, $p=0,04$). Enfin le score PCA3 était statistiquement différent pour les seuils de 2 et 2,5 ml (tableau 2). En analyse multivariée, le nombre de biopsies positives et la densité de PSA étaient des

facteurs indépendants et prédictifs d'un volume tumoral supérieur à 2ml. En utilisant Le PCA3 avec la valeur seuil de 35, la seule différence retrouvée était sur le volume tumoral (4,3 vs 2,6 ml; $p=0,03$).

Conclusion : Si le PCA3 permettait de prédire le volume tumoral, il n'apportait pas d'information nouvelle dans la prédiction de l'EEC, du SG.

		Cancer de prostate			Score Gleason		p
		localisé	extra capsulaire	p	<7	≥7	
		95	47		32	110	
Longueur tumorale (mm)		7 0,5-40	14 1-67	<i>*0,002</i>	3,3 0,5-20	10,5 1-67	<i>*<0,0001</i>
biopsies positives	n	12 4-29	12 4-26	<i>*0,004</i>	2 1-20	3 1-10	<i>*0,003</i>
	%	22,3 6,3-75	25 6,3-83,3	<i>*0,014</i>	16,7 6,3-76,9	25 6,3-41,3	<i>*0,004</i>
Score de Gleason biopsique	< 7	47	16	<i>**0,10</i>			
	≥ 7	48	31				
PSA total (ng/ml)		5,5 1,2-16,4	8,3 1,2-119,8	<i>*<0,0001</i>	5,3 1,2-119,8	6,8 1,2-34,2	<i>*0,16</i>
Ratio PSAI/PSAt		15 5-41	12 4-35	<i>*0,14</i>	16 7-26	13 4-41	<i>*0,16</i>
Densité PSA		0,11 0,03-0,4	0,2 0,03-1,2	<i>*<0,0001</i>	0,12 0,03-0,63	0,13 0,03-1,2	<i>*0,49</i>
Volume prostatique (ml)		48 8-112	50 21,1-191	<i>*0,75</i>	46,5 27-191	50 8-117	<i>*0,32</i>
Score PCA3		49 4-257	56 9-273	<i>*0,43</i>	55 9-247	51 4-273	<i>*0,64</i>

Tableau : Analyse des différents critères préopératoires en fonction de l'extension extra capsulaire et du score de Gleason (* test de Mann-Whitney et ** test d'exactitude de Fisher)

		VOLUME TUMORAL								
		≤ 1,3 ml	> 1,3 ml	p	≤ 2ml	> 2ml	p	≤ 2,5 ml	> 2,5 ml	p
		21	115		39	97		48	88	
Longueur tumorale (mm)		5 0,5-28	9 1-67	*0,02	4,3 0,5-28	11 1-67	*0,0003	4,3 0,5-28	13 1-67	*<0,0001
biopsies positives	n	2 1-6	3 1-20	*0,002	2 1-6	4 1-20	*<0,0001	2 1-6	4 1-20	*0,0003
	%	12,5 6,3-75	25 6,3-83,3	*0,002	16,7 6,3-75	25 6,3-83,3	*0,0005	16,7 6,3-75	25 6,3-83,3	*<0,0001
Score de Gleason biopsique	< 7	16	46	**0,004	25	37	**0,02	27	35	**0,07
	≥ 7	5	69		14	60		21	53	
PSA total (ng/ml)		5,5 1,6-16,4	6,3 1,2-119,8	*0,05	5,0 1,2-16,4	6,7 1,2-119,8	0*,006	5,7 1,2-16,4	6,8 1,2-119,8	*0,008
Ratio PSAI/PSAt		16 7-36	13 4-41	*0,23	17 7-41	13 4-38	*0,07	16 7-41	13 4-38	*0,06
Densité PSA		0,1 0,03-0,35	0,12 0,03-1,2	*0,35	0,1 0,03-0,35	0,13 0,03-1,2	*0,04	0,11 0,03-0,35	0,12 0,03-1,2	*0,07
Volume prostatique (ml)		40 20-112	52 8-191	*0,03	48 8-112	50 23-191	*0,65	48 7-41	50 28-191	*0,39
Score PCA3		45 8-246	53 4-273	*0,51	44 8-246	56 4-273	*0,046	40,5 4-246	58,5 9-273	*0,006

Tableau : Analyse des différents critères préopératoires en fonction du volume tumoral exprimé sous forme de seuil de 1,3 ml, 2ml et 2,5ml (* test de Mann-Whitney et ** test d'exactitude de Fisher)

Le principe de risque appliqué au diagnostic du cancer localisé de la prostate

Le diagnostic du cancer de la prostate (CaP) repose sur le dosage du PSA et sur le toucher rectal, lesquels, en association avec les données cliniques, peuvent donner lieu à une série de biopsies de la prostate. A cause des mauvaises performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) de ces tests, le taux de détection de biopsies est faible, compris entre 25 et 35% selon les études. Dans le but d'améliorer la sélection des patients candidats aux biopsies, des outils de prédiction du risque de cancer, de nouveaux biomarqueurs du CaP et l'IRM prostatique ont été développés pour prendre désormais une place nouvelle dans le diagnostic du CaP.

Dans ce travail, nous montrons que les urologues Français tolèrent un seuil de risque de cancer, estimé par les nomogrammes, élevé avant de réaliser les biopsies. Le développement d'une consultation spécialisée, intégrant le score PCA3 et l'évaluation du risque de cancer par des nomogrammes validés, dans le CaP apporte des informations importantes qui guident l'urologue dans sa décision de répéter les biopsies. De plus, le score PCA3 est décrit comme un biomarqueur assez robuste pour rester décisif même lorsqu'il intervient dans la décision de biopsier, surtout lorsque le moyen de vérification du cancer était la biopsie guidée sur les cibles IRM. Enfin le score PCA3 permet de prédire le volume tumoral sur les pièces de prostatectomie totales mais pas le score de Gleason ni l'extension extra capsulaire.

Le score PCA3, l'estimation des risques et l'IRM apportent des informations nouvelles et pertinentes dans le diagnostic du CaP.

Titre en anglais: The risk estimate be applied in the diagnosis of localized prostate cancer

Discipline administrative: Médecine spécialisée clinique

Mots-clefs: Cancer de la prostate, nomogramme, PCA3, biopsies guidées, IRM prostatique, PCPT, ERSPC

Intitulé et adresse de l'UFR:

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse: Professeur Bernard Malavaud