

SYNTHÈSE SUR LES BÉNÉFICES ET LES RISQUES D'UN DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE PAR DOSAGE DU PSA



SYNTHÈSE SUR LES BÉNÉFICES ET LES RISQUES D'UN DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE PAR DOSAGE DU PSA

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Depuis 2003, la lutte contre le cancer en France est structurée autour de plans nationaux visant à mobiliser tous les acteurs autour de la prévention, du dépistage, des soins, de la recherche et de l'accompagnement du patient et de ses proches. Le Plan cancer 2003-2007 a dressé une première stratégie globale de lutte contre le cancer ; le deuxième (2009-2013) a introduit la notion de prise en charge personnalisée.

Le Plan cancer 2014-2019 a pour ambitions de donner à chacun, partout en France, les mêmes chances de guérir et de mettre plus rapidement encore les innovations au service des malades. Il comprend 17 objectifs regroupés autour de quatre grandes priorités de santé :



- Guérir plus de personnes malades
- Préserver la continuité et la qualité de vie
- Investir dans la prévention et la recherche
- Optimiser le pilotage et les organisations

Le Plan cancer s'inscrit dans la mise en œuvre de la Stratégie nationale de santé et de l'Agenda stratégique pour la recherche, le transfert et l'innovation « France-Europe 2020 ».

Ce guide répond à l'**Action 1.10** : Veiller à la pertinence des pratiques en matière de dépistage individuel ; encadrer et limiter les pratiques dont l'efficacité n'est pas avérée voir délétère.

Pour en savoir plus et télécharger le Plan cancer : e-cancer.fr

Ce document doit être cité comme suit : © *Synthèse sur les bénéfices et les risques d'un dépistage de cancer de la prostate par dosage du PSA*, états des lieux et des connaissances , INCa, mars 2015

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur e-cancer.fr

COORDINATION

Pr Michel SOULIE, urologue, Hôpital de Rangueil, Président du groupe de travail sur lettre de mission de l'INCa
Arnaud PORTE, département Dépistage, INCa

VALIDATION INCa

Frédéric De BELS, responsable du Département Dépistage, INCa
Dr Jérôme VIGUIER, responsable du Pôle Santé publique et Soins

GROUPE DE TRAVAIL

Dr Eric CAMUS, médecin généraliste, Société Française de Médecine Générale (SFMG), Hennebont
Pr Philippe LAMBERT, médecin généraliste, Montpellier
Pr Michel SOULIE, urologue, Association Française d'Urologie (AFU), Toulouse
Pr Laurent SALOMON, urologue, Association Française d'Urologie (AFU), Créteil
Pr Eric LARTIGAU, radiothérapeute, Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), Lille
Dr Pascale GROSCLAUDE, médecin en santé publique, réseau FRANCIM, Toulouse
Dr Olivier SCEMAMA, médecin en santé publique, Haute Autorité de Santé (HAS), Saint-Denis La Plaine
Dr Grégoire MOUTEL, médecine légale, droit de la santé, éthique médicale, Paris Descartes

GROUPE DE RELECTURE

Pr Thierry LEBRET, urologue, Association Française d'Urologie (AFU), Hôpital Foch, Suresnes
Dr Jean-Marc PAULY, médecin généraliste, Rodemack
Dr Sophie SIEGRIST, médecin généraliste, Nancy
Dr Thierry FARGE, médecin généraliste, Châteauneuf-de-Galaure
Pr Pierre LOMBRIL, médecin en santé publique, Société Française de Santé Publique (SFSP), Université de Bobigny
Dr Julien GELLY, médecin généraliste, département de médecine générale, Université Paris Diderot
Sandrine De MONTGOLFIER, éthicienne, épistémologie et histoire des sciences, Institut de Recherche Interdisciplinaire sur les enjeux sociaux (IRIS), Université Paris-Est Créteil
Nathalie DUCHANGE, chargée de recherche Inserm, département de l'information scientifique Inserm et éthique médicale, Paris Descartes
Sylviane DARQUY, chargée de recherche Inserm, Biologie et Ethique Médicale, Paris
Pr Hélène SANCHO-GARNIER, médecin en santé publique, UFR Médecine, Montpellier

L'analyse des déclarations d'intérêts a été réalisée selon la grille de dépistage prévue par le dispositif de prévention des conflits d'intérêt. Les déclarations d'intérêts sont disponibles sur le site internet de l'INCa (www.e-cancer.fr).

REMERCIEMENTS

L'INCa remercie pour leur contribution à ce travail dans le cadre d'un groupe de réflexion mené simultanément autour de la question du dépistage par dosage du PSA pour les hommes à risque moyen de cancer de la prostate :

Pr Guy LAUNOY, médecin épidémiologiste, Université de Caen

Pr Gérard DUBOIS, évaluation médicale, Hôpital Nord, Amiens

Dr Jean-Pierre VALLEE, médecin généraliste, Blainville-sur-Orne

Dr Philippe GRUNBERG, médecin généraliste, Gagny

Dr Charlette YEU, médecin généraliste, Université Paris 13, Bobigny

Pr Pascal RISCHMANN, urologue, Hôpital Rangueil

Pr Michaël PEYROMAURE, urologue, Hôpital Cochin, Paris

Pr Paul PERRIN, urologue, CHU Lyon

Pr Arnaud VILLERS, urologue, CHRU Lille

Dr Xavier REBILLARD, urologue, Montpellier

Dr Yvonne FULLA, biologiste, service de médecine nucléaire, Hôpital Cochin, Paris

Dr Rosemary ANCELLE PARK, médecin épidémiologiste, Direction Générale de la Santé (DGS)

Sommaire

Synthèse.....	7
Introduction	9
Méthodologie.....	11
1. UN CANCER DE LA PROSTATE, QU'EST-CE QUE C'EST ?	12
2. ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE.....	13
3. FACTEURS DE RISQUE, POPULATIONS À RISQUE ET PRÉVENTION DU CANCER DE LA PROSTATE	15
4. MODALITÉS POTENTIELLES DE DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE.....	17
4.1. Toucher rectal	17
4.2. Le dosage du PSA et ses limites	17
4.3. Les différentes formes du PSA et leur utilisation	17
5. ÉVALUATION DE L'IMPACT DU DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE : RÉSULTATS D'ÉTUDES EN POPULATION	20
5.1. Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial	20
5.2. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC).....	21
6. RECOMMANDATIONS DES AUTORITÉS PUBLIQUES ET DES SOCIÉTÉS SAVANTES SUR L'UTILISATION DU DOSAGE PSA DANS LE CADRE DU DÉPISTAGE	24
6.1. Recommandations publiées au niveau international.....	24
6.2. Recommandations défavorables de la Haute Autorité de Santé	24
6.3. Recommandations favorables de l'Association Française d'Urologie.....	26
6.4. Positions du Collège de la médecine générale et du Collège national des généralistes enseignants	26
7. ENJEUX ÉTHIQUES ET MÉDICOLÉGAUX DE L'INFORMATION DES HOMMES DANS LE CADRE DE LA PRESCRIPTION D'UN DOSAGE DE PSA AU TITRE DU DÉPISTAGE D'UN CANCER DE LA PROSTATE	28
7.1. Éclairer la décision des individus : enjeu d'éthique et de responsabilité professionnelle	28
7.2. Incertitudes médicales et information du patient : un point majeur face au regard collectif et à la société.	30
7.3. La question de l'information préalable : quelles évolutions des modalités et des contenus ?	31
8. SURDIAGNOSTIC ET SURTRAITEMENT LIÉS À L'UTILISATION DU DOSAGE DU PSA POUR LE DÉPISTAGE D'UN CANCER DE LA PROSTATE.....	33
9. PRISE EN CHARGE EN CAS DE TEST POSITIF	35
9.1. Examens de confirmation diagnostique.....	35
9.2. Le bilan d'extension	35
10. PRISE EN CHARGE DES CANCERS DÉPISTÉS ET EFFETS SECONDAIRES	36
10.1. Les modalités de surveillance	37
10.2. Les traitements curatifs, effets secondaires associés et perspectives	37
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	44
ANNEXES	45
Bibliographie	57
Glossaire.....	63

Table des figures

Figure 1.	La prostate et les organes voisins.....	12
Figure 2.	Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate de 1983 à 2009 (taux standardisés monde estimés).....	13
Figure 3.	Illustration théorique du surdiagnostic	33

Table des tableaux

Tableau 1.	Évolution des stades tumoraux des patients atteints d'un cancer de la prostate en France en 1995 et 2001	14
Tableau 2.	Groupes à risque de cancers de la prostate selon D'Amico	36
Tableau 3.	Principaux effets indésirables des trois principales options.....	43

Synthèse

À ce jour, aucune agence ou autorité sanitaire dans le monde n'a rendu d'avis favorable au déploiement d'un programme de dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA (« Prostate Specific Antigen ») ni ne recommande l'utilisation de ce dosage dans ce cadre. Les études en population générale sont peu nombreuses.

Les deux essais randomisés menés aux États-Unis et en Europe qui avaient pour objectif d'évaluer l'impact d'un programme de dépistage du cancer de la prostate par le PSA sur la mortalité spécifique du cancer de la prostate ont apporté des résultats contradictoires et discutables ; leur méta-analyse ne met pas en évidence d'effet significatif en termes de réduction de la mortalité par cancer de la prostate ce qui ne permet pas de conclure en faveur d'un bénéfice à un niveau populationnel. Le test expose à un risque important de surdiagnostic et de surtraitement. Il détecte de nombreux cancers qui seraient restés asymptomatiques sans que l'on ne dispose actuellement d'outils pour identifier les cancers qui ne nécessiteraient pas de traitement. Les traitements sont efficaces, mais leurs effets indésirables peuvent être importants, alors que le maintien d'une qualité de vie acceptable doit être pris en considération.

Une pratique de « dépistage individuel » du cancer de la prostate par le dosage du PSA sérique total s'est néanmoins répandue en France. Les deux tiers des médecins généralistes déclarent recommander systématiquement un dépistage du cancer de la prostate à leurs patients âgés de 50 à 75 ans. Les données du régime général de l'Assurance maladie vont en ce sens et indiquent que les trois quarts des hommes âgés de 50 à 69 ans ont réalisé au moins un dosage de PSA au cours des trois dernières années. Il ne s'agit donc pas d'une démarche au cas par cas, mais d'une pratique qui a un aspect systématique et qui doit être abordée comme telle.

Selon les enquêtes, un homme de plus de 60 ans sur cinq est à l'initiative de son dépistage du cancer de la prostate et l'analyse de la pratique des médecins généralistes montre que, partagés entre les recommandations contradictoires des institutions de santé et de plusieurs sociétés savantes et parfois confrontés à une demande appuyée de patients, les médecins généralistes sont plutôt enclins à proposer ou prescrire à leur patientèle masculine un dosage de PSA. Ce dosage est perçu comme une option de bon sens (si tant est que cela était démontré), une solution accessible et acceptable pour le patient et sans consommation excessive de temps pour le médecin, dans la mesure où il est prescrit, trop souvent sans information objective voire sans explication, dans le cadre d'un bilan sanguin systématique voire standard.

Dans ce contexte, en ligne avec l'action 1.10 du Plan cancer 2014-2019 qui prescrit de veiller à la pertinence des pratiques en matière de dépistage individuel et d'encadrer et de limiter les pratiques dont l'efficacité n'est pas avérée voire délétère, et partant du constat de la multiplicité des vecteurs d'information et de la contradiction potentielle des messages fournis, l'Institut National du Cancer (INCa) a souhaité mettre à disposition des médecins un document de synthèse sur le dépistage du cancer de la prostate par dosage de PSA.

L'objectif principal est d'accompagner le médecin dans l'information préalable à communiquer aux hommes qui envisagent de s'engager dans cette démarche de dépistage, afin que le patient soit au fait des limites de la démarche, prenne une décision éclairée et ne s'y engage qu'en toute connaissance de cause. En complément d'un état des connaissances sur les bénéfices et les risques associés à l'ensemble de la démarche, ce document apporte également un éclairage nouveau autour des enjeux éthiques et de responsabilité professionnelle.

De nombreuses questions de recherche restent ouvertes, notamment sur :

- la recherche de nouveaux biomarqueurs utilisables dans le cadre d'un dépistage ;
- la meilleure caractérisation des tumeurs en termes prédictifs quant à leur évolution à la fois en vue de minimiser le surdiagnostic et le surtraitement qui en résulte, mais également en vue de mieux cibler les indications thérapeutiques ;
- l'optimisation de la stratégie curative dans le cadre d'une stratégie de désescalade thérapeutique et la démonstration de l'intérêt d'options telles que la surveillance active.

Introduction

À ce jour, aucun pays n'a déployé de programme de dépistage organisé¹ du cancer de la prostate. Toutefois, une pratique de dépistage individuel du cancer de la prostate par le dosage du PSA sérique s'est progressivement établie en France. Il s'agit d'une pratique qui fait suite à des années d'enseignement d'une démarche systématique de toucher rectal (TR), l'intérêt potentiel d'un dépistage par dosage de PSA (+/- TR) étant à ce titre encore largement diffusé dans la formation médicale actuelle. De fait, cette démarche apparaît de prime abord de bon sens et en cohérence avec les principes du dépistage, puisqu'elle permettrait de détecter plus tôt des cancers de la prostate, et donc de sauver des vies si tant est que les études aient apporté des preuves en ce sens. En 2008, 65 % des médecins généralistes déclaraient recommander systématiquement le dépistage du cancer de la prostate à leurs patients âgés de 50 à 75 ans (EDIFICE, 2008), cette proportion étant en augmentation significative (+ 7 points) par rapport à 2005. Les données du régime général de l'Assurance maladie (Cnamts) étaient cohérentes et indiquaient, qu'en 2011, plus de 75 % des hommes âgés de 50 à 69 ans avaient réalisé au moins un dosage de PSA au cours des trois années précédentes (Tuppin P, 2012).

Selon les enquêtes, de 18 à 20 % des hommes de plus de 60 ans ayant eu au moins une fois un dépistage du cancer de la prostate étaient à ce titre à l'initiative de la demande de dépistage auprès de leur médecin traitant (Beck F, 2010)² (HAS, 2012)³. En regard, l'analyse des motivations des pratiques des médecins généralistes montre que, partagés entre les recommandations des institutions de santé et celles des sociétés savantes, les médecins généralistes choisissent de recommander le dépistage systématique du cancer de la prostate et de proposer à leur patientèle masculine un dosage du PSA sérique total (Girard N, 2005) (Yeu C, 2008). Il apparaît donc difficile pour les médecins d'appréhender l'information sur les intérêts potentiels et les limites de la démarche de dépistage, véhiculées par les différents vecteurs d'information (médias grand public, presse spécialisée, recommandations des sociétés savantes, ou des autorités publiques...) d'autant que celle-ci peut apparaître contradictoire. Le recours au dosage du PSA sérique total constitue par ailleurs une solution aisée en termes d'accessibilité, d'acceptabilité pour le patient, de gain de temps pour le médecin, une majorité d'entre eux ne fournissant aucune information pour accompagner une prescription faite dans le cadre d'un bilan sanguin systématique (Girard N, 2005) (Yeu C, 2008) (HAS, 2013).

Le Plan cancer 2009-2013 prévoyait dans sa mesure 17-1 d'élaborer et d'assurer la diffusion par les prescripteurs d'une information claire sur les bénéfices et les risques du dépistage des cancers de la prostate, en fonction des modalités de prises en charge. Le Plan cancer 2014-2019 s'inscrit dans la continuité et prévoit dans son action 1.10 de « Veiller à la pertinence des pratiques en matière de dépistage individuel [et d']encadrer et limiter les pratiques dont l'efficacité n'est pas avérée voire délétère ».

¹ Programme national instauré par les pouvoirs publics ayant une population cible et généralisé à l'ensemble des territoires nationaux. Ce programme répond à un cahier des charges. Un dépistage devient organisé lorsqu'il répond à l'ensemble des dix critères de l'OMS (cf. Annexe 4).

² Enquête du Baromètre cancer auprès d'un échantillon aléatoire de 567 hommes âgés de plus de 40 ans, résidant en France métropolitaine et n'ayant jamais eu de cancer de la prostate.

³ Analyse de 1 131 questionnaires issus d'une enquête auprès d'hommes âgés de plus de 45 ans se présentant pour un dosage de PSA dans un des 166 laboratoires de biologie médicale en 2008.

Ce rapport, élaboré par l'INCa, en lien avec la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Association Française d'Urologie (AFU), et dans le cadre d'une réflexion collective associant les différentes spécialités de médecine concernées, en est une déclinaison. Il poursuit un double objectif :

- mettre à disposition des professionnels de santé, et plus particulièrement aux médecins généralistes prescripteurs de ce dosage, une information objective et indépendante sur le dépistage de cancer de la prostate par dosage du PSA incluant un état des connaissances sur les bénéfices et les risques associés à l'ensemble de la démarche de dépistage, de diagnostic et de prise en charge médicale ; ceci leur permettra en particulier de disposer d'éléments de réponse à d'éventuelles sollicitations des patients sur ce sujet ;
- faciliter, plus généralement, la démarche d'information préalable, de conseil et d'accompagnement des personnes concernées par le médecin, afin qu'elles puissent décider en toute connaissance de cause de s'inscrire ou non dans une démarche de dépistage par dosage du PSA.

Deux outils pratiques seront déclinés de ce rapport, le premier destiné aux professionnels de santé (médecins prescripteurs) et le second aux hommes concernés.

Méthodologie

Ce rapport a été rédigé par un groupe de travail multidisciplinaire et soumis à une relecture externe (voir composition du groupe de travail).

Chaque section a fait l'objet d'une rédaction par l'un des membres du groupe (parfois par un sous-groupe) dont le résultat a été discuté en groupe plénier. L'ensemble a ensuite fait l'objet d'un complément bibliographique, d'une révision et d'une validation par l'INCa.

Les différentes sections sont fondées sur une analyse de la littérature disponible et sur l'avis argumenté des experts. L'analyse de littérature visait en premier lieu à identifier les publications les plus significatives des cinq dernières années portant sur le dépistage du cancer de la prostate et notamment les principales études, revues systématiques, méta-analyses, recommandations et autres travaux d'évaluation récents publiés au plan national et international. Les données françaises les plus récentes ont été privilégiées.

La recherche documentaire a été effectuée sur le thème du dépistage par interrogation systématique de la base Medline (National library of medicine, USA), de la National Guideline Clearinghouse (États-Unis) et de la Cochrane Library. Les sites Internet des organismes suivants ont été explorés : Institut national d'excellence en santé et en service sociaux (Aetmis/Inesss) (Québec), National Institute of Health (USA), Canadian Task Force on Preventive Health care (Canada), Cancer council of Australia (Aus), Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (Belgique), Gezondheidsraad (Pays-Bas), Haute Autorité de Santé (HAS) (France), National Cancer Institute (US), National Health committee (NZ), National institute for clinical excellence (Nice) (UK), NHS, National Library of guidelines & Public Health England (UK), National Screening Committee (UK), Organisation mondiale de la Santé (Europe), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (Ecosse), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (Inahta), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (USA), US Preventive services task force (USPSTF) (USA). Les recommandations et positions des sociétés savantes ont été identifiées via la recherche de la base Medline.

Les termes de recherche de l'interrogation Medline étaient soit des termes issus du MESH (pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé, des filtres étant appliqués selon les types de publications recherchés (recommandations, méta-analyses, essais contrôlés randomisés, etc.) et les champs concernés. La recherche a été complétée selon les thèmes par l'examen des références citées dans les articles analysés ce qui a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des sources d'information. En complément, les rédacteurs et relecteurs ont transmis des articles de leurs propres fonds bibliographiques et des documents d'information recensés portant sur le dépistage du cancer de la prostate ont également été analysés. Les langues retenues étaient le français et l'anglais.

La partie « Prise en charge des cancers dépistés et effets secondaires » s'est appuyée sur le Guide INCa « Les traitements du cancer de la prostate » (2010) et sur le Guide ALD HAS-INCa « Cancer de la prostate » (2012), complétée par des éléments issus des recommandations de l'Association française d'urologie publiées en 2010 et actualisées en 2013. Les données sur les effets secondaires proviennent également du rapport OPEPS (2009) ainsi que des rapports de la HAS (2012 et 2013).

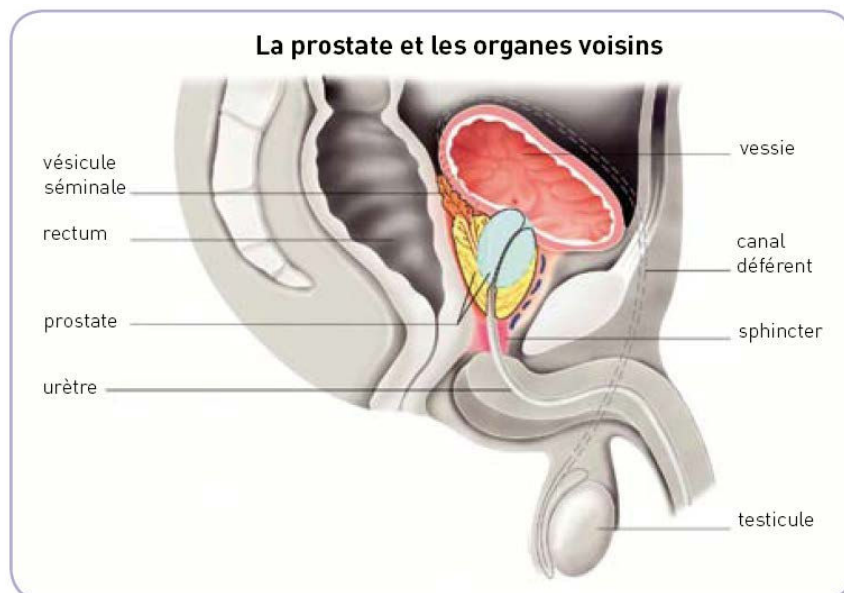
1. UN CANCER DE LA PROSTATE, QU'EST-CE QUE C'EST ?

La prostate est une glande dont le rôle est de produire une partie des sécrétions qui, avec les spermatozoïdes, constituent le sperme. Elle est située au carrefour entre voies urinaires et génitales (cf. Figure 1). Elle peut être le siège de diverses pathologies, dont la pathologie cancéreuse.

De la forme et de la taille d'une châtaigne, elle mesure entre 3 et 4 cm de long et 3 à 5 cm de large. Chez l'homme jeune, elle pèse environ 20 g. Elle est située sous la vessie, en avant du rectum et entoure le début de l'urètre. Tout autour de l'urètre, un ensemble de fibres musculaires regroupées sous la prostate forment le sphincter urinaire qui permet la continence. Ainsi, et bien que n'ayant pas de rôle urinaire, elle peut entraîner des symptômes urinaires par la compression qu'elle va exercer sur l'urètre lors de son augmentation de volume.

À proximité de la prostate passent les nerfs érecteurs. La prostate comprend quatre zones : antérieure, périphérique, centrale et transitionnelle. C'est dans la zone périphérique (75 % des cas) que se développent le plus souvent les cancers de la prostate (INCa, 2010).

Figure 1. La prostate et les organes voisins



Source : Les traitements du cancer de la prostate, collection Guides patients Cancer info, INCa, novembre 2010.

Le cancer de la prostate se développe à partir de cellules qui, suite à une succession d'évènements mutationnels, vont perdre tout contrôle et former une masse cancéreuse. Ces cascades mutationnelles expliquent la multi-focalité du cancer prostatique, et les degrés variés de différenciation des tumeurs retrouvées dans l'analyse des pièces de prostatectomies radicales.

Il s'agit d'un cancer à évolution généralement lente, de l'ordre de 10 à 15 ans, et ces tumeurs restent longtemps très localisées sans rupture de la capsule prostatique (AFU, 2007).

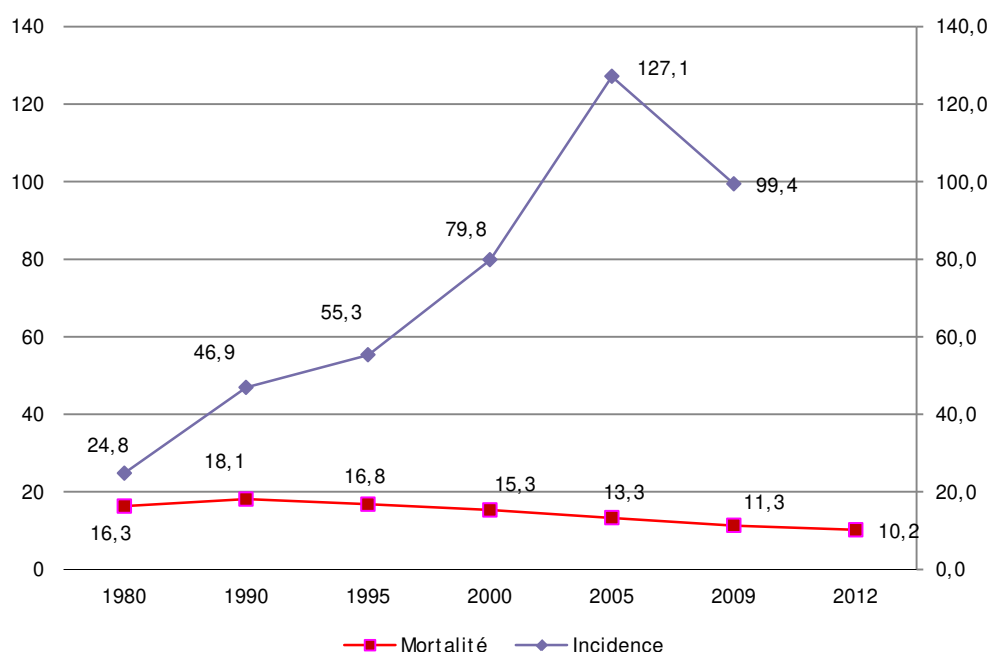
Lorsque la tumeur devient métastatique, les organes de voisinage peuvent être atteints. Les localisations à distance se font préférentiellement au niveau osseux, ganglionnaire et plus tardivement au niveau hépatique et pulmonaire.

Près de 95 % des cancers prostatiques sont des adénocarcinomes, les autres tumeurs épithéliales ou conjonctives malignes sont beaucoup plus rares et représentent moins de 5 % des cas.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE

En 2012, on estime à environ 8 900 le nombre de décès dus à un cancer de la prostate et trois quarts de ces décès concerneraient des hommes de 75 ans et plus. Pour cette même année, on estime à 53 465⁴ le nombre de nouveau cas diagnostiqués (INCa, 2015). D'importantes fluctuations de l'incidence ont été observées ces dernières années. L'antigène spécifique de prostate ou PSA (Prostate Specific Antigen) est une protéine produite quasi-exclusivement par les cellules épithéliales de la glande prostatique et en faible quantité par les cellules épithéliales des glandes péri-urétrales. L'utilisation du dosage sérique du PSA avec un objectif de dépistage a probablement contribué à la très forte augmentation de l'incidence au début des années 2000 qui s'est poursuivie jusqu'en 2005 (62 000 nouveaux cas). L'incidence a fortement baissé de 2005 à 2009, mais il est difficile de prévoir son évolution. L'évolution de la mortalité est très différente de celle de l'incidence puisque, pour la mortalité, on observe une baisse régulière depuis la fin des années 1990 (Binder-Foucard F, 2013) (cf. Figure 2).

Figure 2. Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate de 1983 à 2009 (taux standardisés monde estimés)



Source : Binder-Foucard. F, 2013
 Traitement : INCa 2013

La mise en perspective de l'incidence et de la mortalité est nécessaire pour comprendre ces évolutions (sachant que la mortalité dépend de l'incidence mais également de la létalité de la maladie).

Les fluctuations de l'incidence peuvent être dues à deux facteurs :

- une évolution non seulement de la fréquence des facteurs de risque et aussi des caractéristiques de la population qui induisent une évolution de la fréquence d'apparition de la maladie ;
- un changement des pratiques de diagnostic ou de dépistage qui peut être à l'origine d'une augmentation des cas, notamment de cancers faiblement ou non évolutifs qui seraient passés inaperçus.

⁴ Le chiffre fourni pour l'année 2012 est basé sur les taux observés en 2009 appliqués à la population de 2012.

Le niveau de létalité est inversement corrélé aux progrès thérapeutiques ou plus largement aux modalités de prise en charge de la maladie.

Dans le cas des cancers de la prostate, en plus du vieillissement de la population, l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués résulte vraisemblablement de la pratique croissante des dosages de PSA et de l'amélioration des moyens diagnostiques (biopsies). La baisse du taux de mortalité observée, bien que l'incidence augmente fortement, est attribuable à la détection de cas aux pronostics favorables et à l'amélioration de la prise en charge (cf. Tableau 1). Les tumeurs de stades plus précoces au moment du diagnostic sont plus facilement curables que les stades avancés. L'évolution concomitante des prises en charge standardisées et les progrès thérapeutiques y ont également contribué (techniques de prostatectomie, radiothérapie conformationnelle, traitements locaux, mais aussi prise en charge médicale des cancers évolués).

Tableau 1. Évolution des stades tumoraux des patients atteints d'un cancer de la prostate en France en 1995 et 2001

Stade tumoral	Effectif	Proportion (%)	Effectif	Proportion (%)
	Année 1995		Année 2001	
T1 T2 N0 M0	480	60,1	1 840	84,3
T1 N0 M0			583	26,7
T2 N0 M0			1 257	57,6
T3/T4 N0 M0	120	15,0	63	2,9
N+/M+	136	17,0	222	10,4
Inconnu	62	7,8	56	2,5

Source : (Jegu J, 2010) Jegu J, 2010, Etudes « Haute résolution » Francim

Les hommes atteints de cancer de la prostate ont une faible probabilité de mourir du fait de ce cancer. En France, comme dans d'autres pays européens, les survies se sont améliorées au cours du temps notamment avec l'augmentation de la proportion des diagnostics de bon pronostic et la prise en charge. Les taux de survie nette des patients diagnostiqués entre 1989 et 1997 sont estimés à 84 % à 5 ans et à 70 % à 10 ans (Grosclaude P, 2013).

3. FACTEURS DE RISQUE, POPULATIONS À RISQUE ET PRÉVENTION DU CANCER DE LA PROSTATE

En l'état actuel des connaissances, seuls l'âge, l'hérédité (histoire familiale de cancer de la prostate), certains polymorphismes génétiques et l'appartenance ethnique, notamment en France, l'origine antillaise, ont été réellement mis en avant comme prédisposant au cancer de la prostate. Les travaux de recherche sont nombreux dans ce domaine. D'une façon générale, l'évaluation de la part des différents facteurs de risque est rendue difficile par l'origine multifactorielle de ce cancer. La probabilité de développer un cancer de la prostate est faible avant 50 ans tandis qu'au-delà le risque augmente rapidement avec l'âge⁵.

Les rapports de l'Anaes (ANAES, 2004) et de la HAS (HAS, 2012) soulignent l'existence de risques génétiques et héréditaires, notamment les antécédents familiaux de cancer de la prostate. Le risque relatif est estimé de 2 à 3,5 en cas de cancer de la prostate parmi les apparentés du premier degré. Le risque de diagnostic de cancer de la prostate augmente avec le nombre de sujets atteints dans la famille et serait multiplié par un facteur de l'ordre de 10 en cas de forme dite héréditaire. Le risque semble plus important en cas d'antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les frères que chez les pères. Le chiffre rapporté doit être relativisé par rapport au niveau de risque considéré, notamment en fonction de l'âge. Il existe une possible implication de plusieurs gènes avec différents modes de transmission. Aucun gène identifié à ce jour ne peut expliquer, à lui seul, un pourcentage substantiel des formes familiales.

La possible existence d'un risque supérieur pour les hommes d'origine africaine comparés au reste de la population est également citée. Les données ne permettent cependant pas d'exclure que cette observation ne soit que la résultante de différences d'ordre socio-économique. L'âge moyen au diagnostic semble plus bas chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens. La proportion de cancers de la prostate avec un score de Gleason⁶ > 7 semble significativement plus élevée chez les sujets afro-américains que chez les sujets d'origine caucasienne. Le risque est en revanche plus faible pour les hommes d'origine asiatique.

De nombreux autres facteurs en lien avec les modes de vie sont suspectés de pouvoir intervenir dans le développement du cancer prostatique, tels que des facteurs de risques environnementaux, infectieux et nutritionnels (INSERM, 2008) (WCRF, 2014). Leur impact restant incertain, il n'est pas possible aujourd'hui d'émettre de recommandations particulières visant à prévenir le développement du cancer de la prostate (HAS, 2012).

En 2012, au sujet des populations d'hommes à haut risque, la HAS indiquait dans son rapport d'orientation (HAS, 2012) :

- qu'en l'état actuel des connaissances, des difficultés sont identifiées pour définir et repérer, en pratique, des populations masculines à plus haut risque de développer un cancer de la prostate ;
- que l'identification des groupes d'hommes plus à risque de développer un cancer de la prostate ne suffit pas à elle seule à justifier un dépistage ;
- qu'il n'a pas été retrouvé d'éléments scientifiques permettant de justifier un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA dans des populations masculines considérées comme plus à risque de cancer de la prostate.

⁵ Selon des analyses post-mortem (autopsies) jusqu'à près de 80% des hommes présenteraient, à l'âge de 80 ans, des cellules cancéreuses au niveau de la prostate (Sakr WA, 1996) ; le chiffre mis en avant par l'Anaes était de 45% (Anaes, 2004).

⁶ Le score de Gleason est fondé sur le degré de différenciation de la tumeur (degré d'agressivité), qui est coté du grade 1 à 5, évalué après étude au microscope des tissus prostatiques obtenus par biopsies ou par ablation de la prostate (voir Annexe 1).

En termes de prévention primaire, aucune diminution de la mortalité par cancer de la prostate n'a été démontrée pour les médicaments utilisés avec un objectif de prévention du développement du cancer de la prostate (NCI, 2010). Aucun inhibiteur de la 5-alpha réductase n'a d'autorisation de mise sur le marché dans une indication de prévention du cancer de la prostate. Aucun aliment n'a fait la preuve de son efficacité dans la prévention du cancer de la prostate. L'essai contrôlé randomisé SELECT (Selenium and Vitamine E Cancer Prevention Trial) n'a pas montré de réduction de l'incidence du cancer de la prostate, dans le groupe traité par vitamine E, comme dans celui traité par sélénium ou l'association des deux (HAS, 2012).

4. MODALITÉS POTENTIELLES DE DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE

Les principales modalités potentielles de dépistage qui ont été envisagées sont :

- le toucher rectal (TR) ;
- le dosage du PSA, ses différentes formes et leurs utilisations.

4.1. TOUCHER RECTAL

Cet examen permet de détecter des cancers de la zone périphérique (60 % des localisations). En cas d'induration suspecte au toucher, les biopsies prostatiques sont recommandées quelle que soit la valeur du PSA. Dans l'étude Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) (Goodman PJ, 2006), 15 % des cancers prostatiques diagnostiqués sont repérés par la détection d'une anomalie au TR, en l'absence d'élévation du PSA. La valeur prédictive positive (VPP d'une anomalie suspecte au TR lorsque le PSA total est inférieur à 4 ng/mL est d'environ 9 % (Catalona WJ, 2000). Elle est globalement (tous niveaux de PSA confondus) de 28 à 30 % (HAS, 2013). La sensibilité est basse, comprise entre 33 % et 58 %, mais la spécificité est élevée, comprise entre 96 et 99 %. L'absence d'anomalie détectée au toucher rectal n'élimine pas la présence d'un cancer (HAS, 2013). Ce test n'a pas démontré son intérêt pour le dépistage lorsqu'il est réalisé seul.

4.2. LE DOSAGE DU PSA ET SES LIMITES

L'antigène spécifique de prostate ou PSA (Prostate Specific Antigen) est une protéine produite de façon naturelle par les cellules épithéliales de la glande prostatique (quasi exclusivement) et en faible quantité par les cellules épithéliales des glandes péri-urétrales. Son dosage est actuellement utilisé dans le diagnostic du cancer de la prostate. Le PSA est normalement présent dans le sérum des hommes à une faible concentration. Une prise de sang permet la mesure du taux de PSA sécrété par la prostate. Cette prise de sang faite en laboratoire pour le dosage de PSA est réalisée après prescription médicale.

Ce test pose le problème de la standardisation des méthodes de dosage⁷, démontrée par l'évaluation menée par l'Afssaps en 2007 qui mettait en évidence une grande hétérogénéité des pratiques, celui du rythme optimal de réalisation, ainsi que celui de la valeur seuil de normalité du dosage (4 ng/mL) qui reste en discussion (Thuillier F, 2010) (cf. notamment section 5). De plus, un PSA seul ne permet pas de discriminer les tumeurs latentes à faible potentiel évolutif des tumeurs agressives à haut risque de progression.

4.3. LES DIFFÉRENTES FORMES DU PSA ET LEUR UTILISATION

◆ PSA sérique total

Une augmentation progressive du PSA sérique total est observée avec l'âge, le PSA sérique total devant être < 2,5 ng/mL avant 50 ans, < 3,5 ng/mL entre 50 et 60 ans, < 4,5 ng/mL entre 60 et 70 ans et < 6,5 ng/mL entre 70 et 80 ans (HAS, 2013).

S'il existe bien un lien entre augmentation de PSA et risque de cancer de la prostate, l'augmentation du PSA n'est cependant pas spécifique du cancer de la prostate ; le PSA sérique total peut être augmenté dans d'autres circonstances qu'un cancer de la prostate (HAS, 2013) :

⁷ Les laboratoires utilisent différentes méthodes et les résultats peuvent varier de 15 % à 20 %. L'enquête sur les pratiques professionnelles des laboratoires de biologie médicale réalisée dans le cadre du rapport sur le cancer de la prostate présenté par le Pr R. Debré en 2009 a montré que sur les 136 laboratoires ayant répondu à l'enquête (taux de participation de 36 %) : le PSA libre était dosé dans 39 % des cas quelle que soit la valeur du PSA total (pratique non recommandée par la Nomenclature des actes de biologie médicale) ; 3 % des biologistes ne faisaient pas de contrôle de qualité comme le recommande l'Afssaps (30 % des enquêtés n'ont pas répondu à la question des contrôles externes de qualité) ; certains biologistes étaient mal informés sur les limites de détection et la qualité des trousse de dosage et de standardisation.

- une augmentation modérée est observée après éjaculation (pendant 48 heures), un toucher rectal ou un exercice physique intense (dans les 48 heures qui précèdent le dosage) ;
- une élévation importante est observée après une infection urinaire, une prostatite aigüe (attendre 2 mois après guérison de l'infection avant de doser le PSA), la pratique assidue de la bicyclette (massage prostatique par la position sur la selle), une rétention aigüe d'urines, une cystoscopie, un sondage vésical, une échographie endorectale, une biopsie de la prostate ou une résection endoscopique de la prostate ;
- les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase utilisés pour le traitement des dysfonctionnements mictionnels liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate réduisent de moitié la valeur du PSA après 6 mois de traitement.

Les derniers travaux de l'ANAES et de la HAS concluaient que, dans le cadre du dépistage, le dosage du PSA sérique total a une performance médiocre⁸ et que son usage génère des biopsies prostatiques inutiles (ANAES, 2004) (HAS, 2013) :

- pour une valeur seuil ≥ 4 ng/mL, la sensibilité est comprise entre 20 % et 75 % et la spécificité est de l'ordre de 90 % ;
- le test peut être faussement négatif et rassurer à tort celui qui le fait ; la valeur prédictive négative (VPN) est de 90 %, ce qui signifie que, parmi les hommes qui ont un PSA total < 4 ng/mL, un sujet sur 10 a un cancer et 9 sur 10 n'ont pas de cancer ;
- la valeur prédictive positive (VPP) est de 30 %, ce qui signifie que, parmi les hommes qui ont un PSA total > 4 ng/mL, 3 sur 10 ont un cancer de la prostate et 7 sur 10 n'en ont pas ;
- le test peut détecter des cancers d'évolution lente (cancer de la prostate dit indolent) ou des cancers considérés comme cliniquement non significatifs (de petit volume et de faible grade) ou des formes tardives pour lesquelles aucun traitement ne serait mis en œuvre.

Des dosages dérivés du PSA ont également été explorés (cf. ci-dessous), mais aucun n'est recommandé pour le dépistage.

◆ PSA sérique libre

La fraction libre du PSA est moins élevée en cas de cancer qu'en cas d'Hypertrophie Bénigne de la Prostate (HBP). Un rapport du PSA libre sur le PSA total (PSA l/t) bas (< 15 %) pourrait être corrélé à la présence d'un cancer. Une méta-analyse a retrouvé une sensibilité de 95 % et une spécificité de 18 % pour une valeur seuil PSA l/t de 25 % pour des taux de PSA de 4 à 10 ng/mL (Roddam AW, 2005). Dans la tranche de PSA de 2 à 4 ng/mL, une valeur seuil à 28 % pourrait permettre d'obtenir une sensibilité de 95 % pour une spécificité de 6 %.

Les caractéristiques de performance du test sont jugées insuffisantes et expliquent que le dosage du PSA libre ne soit pas recommandé dans le cadre du dépistage (Stenman UH, 2000).

◆ Autres formes de PSA : PSA complexé et pro-PSA

Le dosage du PSA complexé (PSA non libre) est plus spécifique que le PSA total, à sensibilité égale, pour les valeurs de PSA entre 2 à 10 ng/mL (Roddam AW, 2005).

Des isoformes moléculaires du PSA libre ont été identifiées : les Pro-PSA, le PSA intact, la kallikréine humaine de type 2 (hK2) et le BPSA. Le dosage des formes moléculaires du PSA pourrait avoir un intérêt discriminant lorsqu'il est utilisé en association avec celui du PSA total et libre, mais ceci est toujours en cours d'évaluation. Il a été mis en avant que l'association d'un panel de kallikréines (PSA

⁸ L'association des deux examens - dosage du PSA et TR - est la plus performante. Ce dernier est très opérateur-dépendant et n'est pas considéré comme un outil de dépistage performant lorsqu'il est utilisé seul.

libre, PSA intacte et hK2) au PSA total permettrait de diminuer de 50 % le nombre de biopsies inutiles (Vickers AJ, 2010).

◆ Densité du PSA

L'utilisation des rapports du PSA total au volume prostatique total (PSAd) ou à celui de l'HBP (PSAdtz) n'est pas recommandée pour le dépistage du fait de la nécessité de disposer d'une mesure échographique et du fait de la variabilité de cette mesure évaluée entre 15 à 25 % (Djavan B, 1999).

◆ Cinétique du PSA

Il existe deux méthodes de mesure de la cinétique du PSA : la vitesse du PSA (PSAV) est exprimée en ng/mL/an et correspond à l'augmentation linéaire du PSA dans le temps ; le temps de doublement du PSA (PSADT) décrit l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois. L'augmentation régulière de PSA > 0,75 ou 0,5 ng/mL/an a été proposée pour l'aide au diagnostic (O'Brien MF, 2009) (Vickers AJ, 2009), mais l'approche n'est pas validée dans le cadre du dépistage.

5. ÉVALUATION DE L'IMPACT DU DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE : RÉSULTATS D'ÉTUDES EN POPULATION

Parmi les nombreuses études menées en vue d'estimer l'impact du dépistage par dosage de PSA sur la mortalité par cancer de la prostate, les deux essais contrôlés randomisés récents les plus pertinents, l'un américain (PLCO : Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian cancer trial) (Andriole GL, 2009) (Andriole GL, 2012) et l'autre européen (ERSPC : European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) (Schröder FH, 2009) (Schröder FH, 2012) (Schröder FH, 2014), ont apporté des éclairages discordants sur l'impact d'un programme de dépistage par dosage de PSA sur la réduction de la mortalité spécifique.

Ces 2 études sont décrites ci-dessous. Leur méthodologie et leurs résultats intermédiaires ont fait l'objet d'une première analyse critique par la HAS en 2010 (HAS, 2010). Elles correspondent également aux 2 études de meilleure qualité retenues (parmi cinq) par la *Cochrane Collaboration* dans sa dernière méta-analyse publiée en 2013 (Ilic D, 2013), laquelle méta-analyse ne concluait pas en « intention de dépister » à une réduction significative de la mortalité spécifique par cancer de la prostate que ce soit sur la base de ces 2 études (RR = 0,96, IC95 % = 0,70-1,30) ou sur la base des 5 études sélectionnées initialement (RR = 1,00, IC95 % = 0,86-1,17) (cf. également Annexe 2).

Le volet dépistage de l'étude ProtecT en cours (Donovan JL, 2003) (Rosario DJ, 2008) (Pashayan N, 2009) (Lane JA, 2010) (cf. Annexe 2) et un nouvel essai contrôlé randomisé (CAP : Cluster randomised triAl of PSA testing for Prostate cancer) portant sur 420 000 personnes en cours au Royaume-Uni apporteront des résultats complémentaires dans les prochaines années (Lane JA, 2010) (Turner EL, 2014).

5.1. PROSTATE, LUNG, COLORECTAL, AND OVARIAN (PLCO) CANCER SCREENING TRIAL

L'étude américaine PLCO est un essai randomisé multicentrique (10 centres) de supériorité ayant pour objectif principal d'évaluer l'effet du dépistage sur la mortalité spécifique liée à quatre cancers de localisations différentes (prostate, poumon, colorectal et ovaire) (Prorok P, 2000).

Le volet « prostate » de cette étude concernait 76 685 hommes américains âgés de 55 à 74 ans. Après randomisation, les hommes du bras « dépistage » s'étaient vu proposer un dosage de PSA annuel (durant 6 campagnes) complété d'un toucher rectal annuel (durant 4 campagnes). La durée de suivi était fixée à 13 ans.

Le seuil de positivité du test PSA avait été fixé à ≥ 4 ng/mL, les modalités de positivité du toucher rectal étant elles aussi standardisées. La prise en charge et le suivi médical des personnes dont l'un des deux examens était positif n'avaient en revanche pas été standardisés et étaient laissés à l'appréciation de leur médecin « habituel ».

Des résultats intermédiaires du volet « prostate » de cette étude ont été publiés en 2009 après 7 ans de suivi et à 10 ans (Andriole GL, 2009) ; ces résultats ont été complétés en 2012 par une publication après 13 ans de suivi (Andriole GL, 2012). Il n'a pas été observé, en « intention de dépister » de réduction de la mortalité spécifique par cancer de la prostate ni à 7 ans (RR = 1,13, IC 95 % = 0,75-1,70) ni à 10 ans (RR = 1,11, IC95 % = 0,83-1,50), ni à 13 ans (RR = 1,09, IC95 % = 0,87-1,36). Aucun effet significatif n'était observé sur la mortalité globale. La fréquence des effets délétères liés à la procédure de confirmation diagnostique s'élevait à 0,68 % des tests positifs (Andriole GL, 2009).

En dehors de l'inefficacité potentielle du dépistage par PSA et de l'amélioration de la prise en charge thérapeutique en parallèle à l'étude, parmi les points qui pourraient expliquer une perte de puissance ou introduire des biais dans l'analyse de cette étude (classée « à faible biais » par la *Cochrane Collaboration*) et donc concourir à l'absence de mise en évidence d'un éventuel effet positif de ce dépistage, on notait :

- des antécédents de réalisation d'au moins un test PSA dans les trois ans précédant l'inclusion pour 45 % de l'échantillon et d'au moins un toucher rectal pour 54,5 % de l'échantillon ;
- une acceptation du dosage PSA, dans le bras dépistage, légèrement inférieure à celle attendue (85 %) associée à une faible observance de la biopsie, idem pour le toucher rectal (86 %) avec en regard, une contamination du groupe témoin beaucoup plus importante qu'attendue (52 % d'hommes ayant bénéficié d'un dosage PSA vs 20 %) ;
- une durée de suivi potentiellement insuffisante (à ce jour 13 ans) ;
- une décision de prise en charge thérapeutique laissée à l'appréciation du médecin « habituel ».

Au final, cette étude correspond à une évaluation de l'efficacité en condition réelle d'un programme de dépistage « conséquent » (3 cancers ciblés), fréquemment répété et mené dans des conditions aussi proches que possible des conditions de suivi disponibles dans le système de santé américain (HAS, 2010). Elle rapporte une absence d'effet sur la mortalité spécifique de ce programme de dépistage par le PSA, mais permet néanmoins de documenter son niveau d'acceptabilité et la fréquence des effets indésirables/complications/risques liés à la démarche. La sélection d'une population particulière (non représentative) et les conditions de proposition et d'application des tests ne sont probablement pas facilement extrapolables au contexte français.

5.2. EUROPEAN RANDOMIZED STUDY OF SCREENING FOR PROSTATE CANCER (ERSPC)

L'étude européenne ERSPC est un essai randomisé de supériorité, multinational, dont l'objectif principal était d'évaluer l'effet d'un dépistage par dosage de PSA sur la mortalité spécifique par cancer de la prostate, chez des hommes âgés de 50 à 74 ans. La durée de suivi était initialement fixée à 10 ans. Cette étude a été commencée en Belgique et aux Pays-Bas (1991) ; le recrutement a ensuite été élargi à la Suède (1993), à la Finlande (janvier 1996), à l'Espagne (1996), à l'Italie (1996), à la Suisse (1998) et plus tardivement à deux départements français (Tarn et Hérault) (2001) ; le Portugal, initialement engagé dans l'étude en a été écarté du fait de difficultés à fournir les données prévues. Les bornes d'âge d'inclusion variaient d'un pays à l'autre, tous invitant cependant un « noyau » commun d'hommes de 55 à 69 ans. Au total, l'étude a porté sur 182 160 personnes dont 162 388 âgées de 55 à 69 ans (La randomisation ayant conduit à l'inclusion de 72 891 hommes dans le bras dépistage et 89 352 dans le bras contrôle en raison d'une randomisation 1:1,5 en Finlande).

Le rythme de dépistage était également variable d'un pays à l'autre, le plus souvent tous les quatre ans, mais tous les 2 ans en Suède, espacés de 7 ans en Belgique. Le seuil de positivité du test PSA était généralement fixé à 3 ng/mL, sauf en Finlande et en Italie (seuil convenu à 4 ng/mL, mais avec des examens ancillaires à partir de 3 et de 2,5 ng/mL respectivement (TR et ratio PSA libre/total en Finlande ; TR et échographie transrectale en Italie) ; on notait également qu'en Belgique le seuil de positivité était initialement fixé à 10 ng/mL. Le même automate d'analyse biologique était utilisé partout. En Belgique et aux Pays-Bas, le dosage de PSA était, dans le cadre du dépistage, combiné les premières années à un TR et à une échographie et a ensuite été limité au dosage de PSA seul. La prise en charge et le suivi médical des personnes dont l'examen était positif n'avaient pas été standardisés et étaient fonction des recommandations nationales.

De nombreux résultats ont été publiés pour cette étude et notamment des résultats intermédiaires en 2009 après une médiane de 9 ans de suivi (suite à deux analyses préliminaires antérieures) (Schröder FH, 2009) et une médiane de 11 ans de suivi (Schröder FH, 2012) ; ces résultats ont été complétés en 2014 par une publication après une médiane de 13 ans de suivi (Schröder FH, 2014).

Les analyses « tous âges », en « intention de dépister », rapportaient une réduction de la mortalité spécifique par cancer de la prostate à 9 ans de 15 % (RR = 0,85, IC 95 % = 0,73-1,00), à 10-11 ans de 16 % (RR = 0,84, IC95 % = 0,73-0,95) (résultats de la *Cochrane*, 2013) et à 13 ans de 17 % (RR = 0,83, IC95 % = 0,73-0,94). Les analyses sur un échantillon restreint aux hommes de 55 à 69 ans (« le noyau ») concluaient à une réduction de la mortalité spécifique par cancer de la prostate à 9 ans de

20 % (RR = 0,80, IC 95 % = 0,65-0,98), à 10-11 ans de 21 % (RR = 0,79, IC95 % = 0,68-0,91) et à 13 ans de 21 % (RR = 0,79, IC95 % = 0,69-0,91) [Le risque relatif était de 1,17 au-delà de 70 ans (IC95 % = 0,82-1,66)] ; pour information, 82,2 % des hommes du bras dépistage avaient été dépistés au moins une fois. Par ailleurs, compte tenu de l'élargissement plus récent de l'étude à deux départements français (Tarn et Hérault) et de la moindre durée de suivi, les données françaises n'ont été incluses dans l'analyse que dans la dernière publication et uniquement pour le point à 9 ans : le risque relatif de mortalité spécifique obtenu était de 0,85 (IC95 % = 0,70-1,03). Aucun effet significatif n'était observé sur la mortalité globale ni en 2009, ni en 2012, ni en 2014 (RR = 0,99, IC95 % = 0,97-1,02 ; RR = 0,99, IC95 % = 0,97-1,01 ; RR = 1,00, IC95 % = 0,98-1,02).

La fréquence des effets délétères sévères (hospitalisation) liés à la procédure de confirmation diagnostique s'élevait à 0,5 % des biopsies aux Pays-Bas (Raaijmakers R, 2002) ; aucune complication majeure n'avait été observée en Finlande (Mäkinen T, 2002). À la biopsie, 75,9% des tests positifs étaient des faux positifs (Schröder FH, 2009) ; l'estimation du taux de surdiagnostic, fondée sur les données néerlandaises, était de l'ordre de 50 % dans le bras « dépistage » (Draisma G, 2009).

Ces résultats ont été vivement critiqués, notamment par la HAS (HAS, 2010) (cf. section suivante), compte tenu par exemple des modalités d'analyse et de la grande liberté laissée aux différents pays sur des aspects importants du protocole.

Parmi les variations ayant trait à la conduite de l'étude et pouvant influencer sur les résultats (en dépit des ajustements ou du ciblage de l'analyse sur un échantillon restreint), on notait en particulier que :

- les critères d'inclusion et modalités pratiques de recrutement n'étaient pas standardisés (notamment sur l'âge, ce qui a conduit à la production d'une analyse restreinte aux hommes de 55-69 ans) et les effectifs inclus différaient beaucoup d'un centre à l'autre ;
- les modalités de dépistage (choix du seuil de positivité du PSA, rythme de proposition du test, association ou non d'un toucher rectal, pratiques de biopsie...) n'étaient pas homogènes entre centres ;
- les modalités de randomisation et de consentement étaient imprécises et variaient d'un pays à un autre notamment du fait de variations « réglementaires » entre pays (consentement avant/après randomisation) ; ceci conduisait à une forte variabilité de la « compliance » selon les centres (88-100 % pour les centres où le consentement était acquis avant randomisation ; 62-68 % pour les centres où le consentement était acquis après) et à des distorsions dans ce qui était réellement interprété d'un centre à un autre ;
- les modalités de traitement et de prise en charge des cancers détectés pouvaient varier d'un pays à l'autre, et n'étaient pas standardisées (et « contrôlées »), ce qui pouvait occasionner des variations entre les deux bras.

L'analyse des données souffrait par ailleurs de choix particuliers tels que l'exclusion de certains centres (par exemple pour des problèmes de contamination, de réalisation du dépistage, de non-respect du protocole initial, de durée insuffisante de suivi...) et la restriction de l'analyse à un noyau de l'échantillon (hommes âgés de 55 à 69 ans), sachant, pour ce dernier point, que cela conduisait à l'exclusion de catégories d'âge pour lesquelles l'effet aurait pu apparaître moins favorable et que la proportion de personnes incluses en dehors de cette tranche d'âge variait de manière significative d'un pays à l'autre et pouvait affecter de manière différentielle les bras « dépistage » et bras « contrôle ». Ces particularités, ajoutées à des modalités d'obtention du consentement relativement à la randomisation divergeant entre pays engagent à considérer que ces analyses ne correspondent pas de fait à de réelles analyses « en intention de dépister ».

On notait enfin que certains points étaient insuffisamment documentés ou n'étaient évalués que partiellement (par exemple à partir des seules données néerlandaises), notamment pour la survenue de complications et de la contamination dans le groupe de référence.

Au final, devant la faiblesse méthodologique de cette étude, les résultats ne peuvent être considérés comme suffisamment probants.

L'analyse de ces 2 études avec leurs particularités méthodologiques, leurs résultats contradictoires et leur caractère discutable amènent à être réservés sur leur portée réelle quant à la mise en place d'un programme de dépistage du cancer de la prostate par dosage de PSA (qui ne peut donc être recommandé). La pertinence d'une pratique généralisée de prescription du dosage de PSA en population, étant considéré qu'une pratique de dépistage touchant 75 % de la population cible ne correspond pas à une pratique au cas par cas, mais à une démarche quasi-systématique, mérite donc d'être questionnée.

6. RECOMMANDATIONS DES AUTORITÉS PUBLIQUES ET DES SOCIÉTÉS SAVANTES SUR L'UTILISATION DU DOSAGE PSA DANS LE CADRE DU DÉPISTAGE

6.1. RECOMMANDATIONS PUBLIÉES AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'analyse des recommandations publiées au niveau international met en évidence qu'en l'état actuel des connaissances, aucune agence ou autorité sanitaire n'a rendu d'avis favorable à la mise en place d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA (et/ou toucher rectal) (cf. Annexe 3). S'agissant des sociétés savantes ou opérateurs de soins, les conclusions apparaissent plus hétérogènes, les sociétés d'urologie concluant toutes favorablement. Toutes les recommandations et évaluations s'accordent néanmoins, de façon très consensuelle, sur la nécessité qu'une information adaptée préalable soit délivrée aux hommes envisageant un dosage du PSA, afin de les éclairer sur les avantages et inconvénients du dépistage et notamment sur les risques associés à la démarche diagnostique et au traitement.

Devant le nombre élevé de dosages du PSA réalisés dans un cadre de dépistage opportuniste, certains pays ont ainsi mis en place des programmes de gestion de risque afin de garantir la délivrance d'une information loyale aux hommes (Programme de gestion du risque de cancer de la prostate élaboré par le *National Health Service* (NHS) britannique notamment).

6.2. RECOMMANDATIONS DÉFAVORABLES DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (Anaes) s'est prononcée à deux reprises sur le dépistage du cancer de la prostate. En 1998, elle a évalué l'opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage du PSA. Fondant son analyse sur des critères similaires à ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 1970) pour évaluer la pertinence d'un dépistage, elle a considéré que « les connaissances actuelles ne permett(ai)ent pas de recommander un dépistage de masse du cancer de la prostate ». Elle a par ailleurs souligné la nécessité « de conduire une réflexion complémentaire sur l'information au patient et sur l'opportunité d'un dépistage individuel par la bonne prescription du dosage du PSA » (questions sur la performance des tests utilisés, de l'acceptabilité du test par la population, des bénéfices en termes de santé publique non démontrés, mais aussi sur l'efficacité des traitements et l'impact qu'ils peuvent avoir sur la qualité de vie) (ANAES, 1998).

En 2004, l'Anaes a précisé, dans le cadre de recommandations pour la pratique clinique élaborées avec la participation de l'Association Française d'Urologie (AFU), les éléments d'information à fournir aux hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate (ANAES, 2004) sans que le dépistage soit pour autant recommandé. Ce document, à destination des professionnels de santé, rappelait que « le bénéfice en termes de réduction de mortalité globale d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage du PSA sérique total n'est pas démontré » et que « les résultats des études portant sur le dépistage systématique ne permettaient pas de conclure sur l'opportunité d'un dépistage individuel ». L'Anaes soulignait à la même époque la nécessité d'une réévaluation des conclusions proposées à la lumière des résultats apportés par les études en cours (ERSPC et PLCO).

En 2010, la Haute Autorité de Santé (HAS) a réévalué l'intérêt d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA chez les hommes à risque modéré, en réalisant une analyse critique des publications 2009 relatives aux deux essais contrôlés randomisés (PLCO et ERSPC) (Andriole GL, 2009) (Schröder FH, 2009) et aux autres données disponibles.

La HAS indique que ces deux études correspondaient plus à des évaluations de propositions de tests de dépistage que des évaluations d'un programme complet de dépistage, systématique et homogène ; qu'aucune des deux études n'avait proposé de suivi systématique, de modalités de prise

en charge harmonisée et ne rapportait d'information détaillée sur les hommes dépistés positifs puis traités ; que les articles sur les effets secondaires des traitements et notamment des traitements inutiles liés au surdiagnostic n'étaient pas suffisamment documentés.

En conclusion, la HAS considère que :

- les deux études étaient trop dissemblables et que l'étude européenne était trop hétérogène pour justifier la méta-analyse initialement prévue (méta-analyse néanmoins réalisée par la Cochrane collaboration ultérieurement) ;
- les deux études étaient de qualité inégale et avaient d'importants biais méthodologiques invalidant leurs résultats. Elles ne fournissaient aucun élément pour suggérer qu'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage du PSA puisse avoir des bénéfices, que ce dépistage soit organisé ou pas ;
- les deux études apportaient des arguments pour dire qu'un dépistage a de nombreux inconvénients : fréquence des faux positifs, entraînant un surdiagnostic majeur qui accentue le caractère indésirable des complications de la démarche diagnostique et des traitements. Les données laissaient supposer que les inconvénients des traitements inutiles, dont la documentation manque encore, pourraient être importants.

Au final, ces deux études mettaient surtout en évidence, selon la HAS, les désavantages (faux positifs, effets indésirables) et les difficultés (faible acceptabilité et observance insuffisante) du dépistage et ne parvenaient pas à clairement démontrer que ce type d'action puisse avoir des bénéfices en population. Les données étaient donc insuffisantes pour recommander la mise en place d'un dépistage systématique du cancer de la prostate. D'après la HAS, il serait même souhaitable d'analyser les pratiques actuelles de dépistage opportuniste pour mieux en apprécier les inconvénients et émettre des recommandations pour en réduire l'usage et pour le rendre plus rationnel. Le rapport de la HAS insistait également sur l'importance de l'information à apporter aux hommes envisageant la réalisation d'une détection individuelle du cancer de la prostate (HAS, 2010).

Concernant les populations d'hommes à haut risque, la HAS a indiqué dans son rapport d'orientation publié en 2012 (HAS, 2012) :

- qu'en l'état actuel des connaissances, des difficultés étaient identifiées pour définir et repérer des populations masculines à plus haut risque de développer un cancer de la prostate ;
- que l'identification des groupes d'hommes plus à risque de développer un cancer de la prostate ne suffisait pas à elle seule à justifier un dépistage ;
- qu'il n'avait pas été retrouvé d'éléments scientifiques permettant de justifier un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA dans des populations masculines considérées comme plus à risque de cancer de la prostate.

La HAS précisait également que les positions récentes des agences d'évaluation étrangères ne permettaient pas de préconiser de démarche particulière de détection précoce chez les hommes dits « à haut risque ». Pour autant, dans ce même rapport, la HAS soulignait l'importance d'une analyse complémentaire de la situation épidémiologique aux Antilles à travers la poursuite des études en cours et la mise en place d'études portant sur les spécificités cliniques éventuelles et l'organisation de la prise en charge actuelle du cancer de la prostate. Il était rappelé que la préconisation d'un dépistage du cancer de la prostate dans une population donnée a pour objectif d'améliorer l'état de santé de cette population et qu'en l'état actuel des connaissances, les bénéfices d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA n'étaient pas établis et que des effets délétères ont été clairement identifiés.

La HAS soulignait également l'importance de la recherche sur des tests de dépistage performants et sur des marqueurs permettant de distinguer les formes agressives des formes indolentes de cancer

de la prostate et l'intérêt d'une réflexion sur les modalités de prise en charge en fonction du stade et de l'évolution de la maladie.

6.3. RECOMMANDATIONS FAVORABLES DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE

De longue date et jusque dans ses dernières recommandations, l'Association Française d'Urologie exprime, pour sa part, une position favorable au dosage sérique du PSA total pour le dépistage ou la détection précoce du cancer de la prostate (AFU, 2003) (AFU, 2004) (AFU, 2007) (AFU, 2009) (AFU, 2010) (AFU, 2013) (cf. Annexe 3). Jusqu'en 2009, l'AFU recommandait un dépistage annuel pour les hommes à risque moyen de 50 à 75 ans et un dépistage anticipé dès 45 ans en cas d'existence de facteurs de risque, notamment une origine afro-antillaise ou des antécédents familiaux. Le dépistage n'était pas recommandé après 75 ans, du fait de l'espérance de vie qui est estimée inférieure à 10 ans (âge avancé ou co-morbidités sévères).

En 2009, le dépistage du cancer de la prostate des hommes à risque moyen (sans facteur de risque particulier autre que leur âge) a été ciblé sur la tranche d'âge 55 à 69 ans et il était recommandé de le réaliser de manière annuelle si le PSA était >1 ng/mL et tous les 3 ans si le PSA était <1 ng/mL (AFU, 2009). Ces recommandations reposaient essentiellement sur des estimations de risque, l'AFU indiquant également fonder ses recommandations sur les résultats de l'étude ERSPC considérés comme concluants pour cette tranche d'âge (mais pour un dosage de PSA tous les 4 ans et un seuil à 3 ng/mL).

Depuis 2010, l'AFU promeut, pour les hommes à risque moyen et après information éclairée, une détection précoce du cancer de la prostate, à partir de 50 ans, combinant un PSA et un TR, le rythme de réalisation restant néanmoins à préciser (AFU 2010) (AFU, 2013). Ces recommandations visent à ne pas méconnaître et laisser évoluer un cancer agressif.

6.4. POSITIONS DU COLLÈGE DE LA MÉDECINE GÉNÉRALE ET DU COLLÈGE NATIONAL DES GÉNÉRALISTES ENSEIGNANTS

En février 2011, en réponse aux campagnes de promotion de dépistage systématique du cancer de la prostate soutenues par l'AFU (Journée de la prostate depuis 2005), le Collège de la médecine générale (CMG) a pris position dans un communiqué de presse et a rappelé que, dans le cas du cancer de la prostate, « si la majorité des hommes de la soixantaine ont des cellules cancéreuses dans leur prostate, seul un faible pourcentage d'entre eux verra se développer un véritable cancer, généralement après 80 ans » et qu'« assimiler ces cellules cancéreuses à un cancer avéré est un abus de langage qui explique la difficulté à communiquer sur ce sujet difficile (...) ».

Le Collège indiquait également que le dépistage du cancer de la prostate aboutissait donc « à de nombreux surdiagnostics, c'est-à-dire à considérer comme malades des hommes qui n'ont pas et ne développeront pas de cancer » et que « le devenir le plus fréquent des cellules cancéreuses prostatiques est de « ne jamais faire parler d'elles ». Il observait que « le dépistage aboutit à de nombreuses opérations ou irradiations inutiles, lourdes de conséquences pour la sexualité ou la continence d'hommes encore jeunes et actifs » et qu'« un faible pourcentage de biopsies réalisées au travers du rectum aboutit à des hémorragies, des septicémies, voire exceptionnellement des décès ». Il attirait enfin l'attention des médecins généralistes sur la nécessité « d'informer clairement les hommes de plus de 50 ans à la fois sur les avantages espérés et les inconvénients potentiels du toucher rectal et du dosage des PSA dans le sang, tant que persisteront des inconnues sur le rapport bénéfices/risques d'un dépistage systématique du cancer de la prostate » (CMG, 2011).

En juin 2011, suite à la publication des résultats de l'étude Norrköpping (Sandblom G, 2011), le Collège national des généralistes enseignants (CNGE), indiquait, également dans un communiqué de presse, qu'« il n'existait aucun argument pour recommander un dépistage systématique du cancer de la prostate par le toucher rectal et/ou le dosage du PSA et qu'en dehors de situations particulières à risque ou de demande individuelle de patients bien informés au préalable, le CNGE recommandait aux médecins généralistes de ne pas pratiquer de dépistage systématique » (« dont l'absence

d'intérêt est étayée par des preuves scientifiques concordantes et dont les effets délétères ne sont pas évalués ») (CNGE, 2011).

Le caractère systématique d'une démarche de dépistage ne devrait se concevoir que dans le cadre d'un programme de santé publique évalué a priori, contrôlé et faisant l'objet d'un suivi régulier. Or, si tous les critères d'évaluation a priori de l'OMS et de l'Anaes ne sont pas remplis pour la mise en place d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage de PSA, la prescription du dosage de PSA en « dépistage individuel » n'a cessé d'augmenter dans les deux dernières décennies et touche actuellement à minima 75 % de la population cible, ce qui témoigne qu'il ne s'agit pas d'une pratique au cas par cas.

Les résultats des deux essais randomisés menés aux États-Unis et en Europe qui avaient notamment pour objectif d'évaluer l'effet d'un programme de dépistage du cancer de la prostate par le PSA sur la mortalité spécifique du cancer de la prostate apparaissent contradictoires ; leur méta-analyse ne met pas en évidence d'effet significatif en termes de réduction de la mortalité par cancer de la prostate. Ces résultats questionnent donc la justification d'une prescription systématique du dosage de PSA en population, au titre du dépistage en France.

Les évaluations et recommandations des agences d'évaluation et des autorités sanitaires, publiées au niveau international, sont, depuis plusieurs années, concordantes et considèrent qu'en l'état actuel des connaissances, il n'y a pas lieu de mettre en place de programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA (et/ou toucher rectal) ni de recommander cette pratique. Selon la Haute Autorité de Santé, même pour les populations à haut risque, les études ne démontrent pas que ce type d'action puisse avoir des bénéfices en termes de population conformément aux critères de l'OMS.

L'ensemble des recommandations publiées concluent qu'une information éclairée du patient par le médecin est nécessaire.

7. ENJEUX ÉTHIQUES ET MÉDICOLÉGAUX DE L'INFORMATION DES HOMMES DANS LE CADRE DE LA PRESCRIPTION D'UN DOSAGE DE PSA AU TITRE DU DÉPISTAGE D'UN CANCER DE LA PROSTATE

Du grec *ethikos* (morale) et de *ethos* (mœurs), l'éthique est une discipline philosophique qui porte sur les finalités, les valeurs de l'existence, la notion de « bien » et de « mal », les principes tels que la bienfaisance d'une action, son équité ou encore son respect de la justice sociale. Cet éclairage est d'autant plus important qu'il est essentiel qu'une action de santé publique telle que le dépistage réponde à ces principes éthiques en interrogeant les finalités poursuivies, ses conséquences [...] ainsi que son utilité et en renforçant ses effets positifs tout en minimisant ses effets néfastes.

Bien que le champ du dépistage du cancer de la prostate soit vaste et multifocal, plusieurs éclairages peuvent être apportés, compte tenu des questionnements qui se posent en pratique, notamment :

- l'enjeu d'éthique et de responsabilité professionnelle que constitue l'éclairage de la décision des hommes vus à ce titre en consultation ;
- le point majeur que constitue leur information face à l'incertitude médicale ;
- l'évolution nécessaire des modalités et des contenus de leur information préalable.

NB : L'ensemble de ce chapitre met l'accent sur l'information préalable à fournir en vue d'éclairer la décision du patient et insiste sur la responsabilité, les devoirs et les obligations d'un professionnel vis-à-vis d'un patient dont il faut respecter l'autonomie et éclairer la décision (la situation ciblée (« à réguler ») étant assez « univoque » au sens propre, « initiée » par le médecin et conduisant même à évoquer un consentement éclairé) ; il va de soi cependant qu'en pratique la conviction propre d'une partie des professionnels de santé, en accord avec les recommandations institutionnelles actuelles, est en défaveur de ce dépistage, mais qu'elle peut se heurter à des sollicitations, parfois affirmées, de certains de leurs patients, et que dans ce cadre le présent document devrait leur apporter des éléments de réponse permettant à ces professionnels d'éclairer leurs patients sur la non-justification de ce test dans sa situation et donc sur leur refus éclairé de prescription.

7.1. ÉCLAIRER LA DÉCISION DES INDIVIDUS : ENJEU D'ÉTHIQUE ET DE RESPONSABILITÉ PROFESSIONNELLE

Dans une conception hippocratique, la relation médecin-patient découle directement de la morale aristotélicienne et se fonde sur le « *primum non nocere* » ; l'action ayant pour finalité de faire du bien, en s'abstenant de nuire, elle se réfère non seulement au principe de non-malfaisance, mais au final au principe de bienfaisance, dans une logique où l'action médicale était forcément bonne par nature. Dans cette perspective historique, le consentement du sujet n'était pas reconnu comme nécessaire. C'est cette conception qui prévalut au sein de notre société, patients et médecins pendant des siècles. Cette démarche de bienfaisance s'est, au fil du temps jusque dans les années 1970, teintée de paternalisme, qui, selon la définition de Nilstum (Nilstum H, 2001), consistait alors à traiter autrui conformément à ce que l'on estimait être le bien pour celui-ci en subordonnant rarement à ce bien les préférences éventuelles, exprimées ou non, par cet autrui. Cette attitude pouvait être définie comme « la croyance selon laquelle il peut être juste de régir la vie des autres pour leur propre bien, sans tenir compte de leurs vœux ou de leurs jugements ».

Aujourd'hui, du fait d'une évolution progressive de la société accompagnant une démocratisation de l'accès au savoir médical, la demande de participation des patients à la décision de soins apparaît

croissante, ce qui pose la question 1) de la liberté de choix des patients, de leur niveau d'information et de la qualité de leur consentement et 2) du statut de la pratique médicale, laquelle pourrait devenir un bien de « consommation » où la participation du patient aux choix qui le concernent serait reconnue comme un droit et où se mêleraient les interrogations individuelles du patient sur son corps, son mal-être, ses désirs voire ses exigences (Moutel G, 2003). Le citoyen devient acteur dans le domaine de la santé et la question de la place de l'autonomie du patient dans la relation de soin se pose de plus en plus. À ce titre, la participation du patient à la décision se posera d'autant plus qu'une pratique médicale peut avoir un caractère non urgent et comporter une part d'incertitude et qu'en conséquence, la balance entre les bénéfices et les risques de cette démarche nécessitera d'être discutée.

L'évolution du devoir d'information découle de fait de deux niveaux d'exigence :

- un niveau d'exigence d'ordre éthique reposant sur les principes d'autonomie et de libre choix liés à la conception que nos sociétés démocratiques se font du respect et de la protection des personnes (Moutel G, 2009) ;
- un niveau d'ordre juridique reposant sur la traduction de ces principes éthiques dans le cadre du droit des patients à une information de qualité permettant une acceptation ou un refus éclairé (Loi du 4 mars 2002).

Dans ce contexte, notre société prend de plus en plus en considération ces niveaux d'exigence et de vigilance vis-à-vis des professionnels de santé. Ainsi, tout manquement à une démarche alliant ces principes et ne respectant pas les fondamentaux en termes de transparence et d'intégrité peut aboutir à une mise en cause de la responsabilité (aux plans moral, juridique et politique) des personnes et des institutions. Au-delà de ces éventuelles mises en cause, et c'est l'objet de cette réflexion, cette question doit cependant être considérée sous l'angle du respect de l'autre (ici du patient), dans une démarche altruiste (en se mettant « à la place de »), avec la volonté d'asseoir une éthique professionnelle visant à une transmission d'informations, du soignant au soigné de sorte que la décision du patient soit totalement éclairée (Vennin Ph, 2011) (Charles C, 1997) (Elwyn G, 1999) (Jaulin M, 2004).

En matière de respect des éléments du parcours informatif, il est possible de se référer à quatre principes de l'éthique médicale qui, développés par Beauchamp et Childress, ont émergé durant ces dernières années et qui doivent aider à guider l'action et les décisions dans le champ considéré : bienfaisance, non-malfaisance, autonomie et justice (Beauchamp TL, 2008). Ces principes ont pour vocation de fournir une référence pratique et conceptuelle dans le traitement des questions de bioéthique et sont définis comme suit :

- le respect de l'autonomie est la norme qui prescrit de respecter les capacités de prise de décision des personnes ;
- la non-malfaisance est la norme qui prescrit d'éviter de causer du mal ;
- la bienfaisance correspond à un groupe de normes qui visent à procurer des bénéfices et qui évaluent les bénéfices par rapport aux risques ;
- la justice correspond à un groupe de normes qui prescrivent la répartition équitable des bénéfices et des risques.

D'après ces auteurs, « respecter un individu autonome, c'est au minimum, reconnaître le droit de cette personne à avoir des opinions, à faire des choix et à agir en fonction de ses valeurs et de ses croyances. De ce respect découle une action elle-même respectueuse. Ainsi le respect implique la reconnaissance des droits à la décision et permet aux gens d'agir de manière autonome, alors que le manque de respect envers l'autonomie implique des attitudes et des actions qui ignorent, offensent ou affaiblissent les droits à l'autonomie d'autrui ». À noter qu'il a même pu être dit qu'en négligeant la question de l'autonomie des patients, des médecins pouvaient faire œuvre de pouvoir absolu, ne

laissant au patient qu'une marge très infime de responsabilité et de liberté dans les décisions (Glorion B, 2001), interférant avec le droit légitime d'une personne à l'autodétermination.

Ceci implique que le patient prenne, avec l'appui du professionnel de santé, les décisions qui concernent sa santé en ayant bien compris (« consentement éclairé ») les éléments du problème – ce dont doit s'assurer le professionnel de santé. Mais ceci implique aussi, si l'on est logique (avec toutes les questions que cela soulève) que son refus soit également et dûment pris en compte (Spranzi M, 2011) (Moutel G, 2007). Dans une telle conception, pour s'assurer de l'absence de refus et d'une adhésion à la proposition médicale, le patient doit exprimer clairement sa participation à la démarche qui lui apparaît la plus adaptée à sa situation après avoir été totalement éclairé par le praticien (en particulier dans le cas d'une démarche où bénéfices et risques sont difficiles à établir).

Le consentement éclairé consiste donc en une approbation d'une démarche médicale, en toute connaissance de cause. Il est le témoin d'une association explicite du malade et du médecin. Cette démarche de consentement (ou de refus) est reconnue au plan juridique, pour tout citoyen, comme un droit fondamental. Il s'agit donc d'une obligation professionnelle. Elle souligne combien le droit des individus de ne pas subir d'atteinte à leur corps et à leur liberté dans le système de santé est un droit fondamental, reconnu dans les sociétés occidentales : dans sa relation avec le médecin et le système de santé, la personne peut consentir à se faire soigner, mais elle a également la possibilité de refuser la prise en charge qu'on lui propose. Dans le même ordre d'idées, le droit à l'inviolabilité de la personne est un droit absolu ; la question d'un acte médical sans consentement (hors cadres très spécifiques) étant considérée comme un non-respect du concept d'inviolabilité et du non-respect des personnes.

7.2. INCERTITUDES MÉDICALES ET INFORMATION DU PATIENT : UN POINT MAJEUR FACE AU REGARD COLLECTIF ET À LA SOCIÉTÉ

Au plan sociétal, l'impact des pratiques médicales appliquées à des échelles populationnelles est un domaine de plus en plus sensible dès lors que des prestations peuvent apparaître, au fil du temps, comme problématiques ou sujettes à caution quant à l'amélioration réelle de la santé des populations, d'autant plus si elles en venaient, potentiellement délétères, à générer des préjudices. Cette question n'est pas forcément perçue par tous les professionnels, certains étant convaincus d'agir pour le bien du patient en fonction de leur logique et de leur culture, mais aussi parfois de leurs intérêts ; participant même parfois à des actions collectives à fort impact pour l'avenir sans en avoir perçu tous les enjeux (Comité Consultatif National d'Éthique, 2004).

De manière générale, l'information d'un patient dans le cadre d'une pratique de soins ou de prévention doit, a minima, répondre aux deux objectifs suivants :

- celui d'assurer, dans le respect du principe de transparence, un éclairage du patient sur les données actuelles de la science et de la médecine, en insistant clairement sur ce qui est connu ou non (obligation d'exposer les situations de doutes et d'incertitudes), et aussi sur les bénéfices et les risques en vue de l'acceptation ou du refus d'une démarche ;
- celui de fournir les éléments permettant d'aider à choisir entre deux ou plusieurs démarches médicales dès lors qu'elles sont des alternatives validées et compatibles avec la situation d'un patient.

Appliqué à la pratique de prescription d'un dosage du PSA en vue de la détection précoce d'un éventuel cancer de la prostate, le premier objectif apparaît de manière évidente comme étant au cœur de la démarche informative, tant la place de ce dosage fait aujourd'hui débat en termes de bénéfices et de risques.

Cette situation rejoint directement le débat sur la qualité du niveau de preuve des actions proposées. Elle concerne aussi la légitimité ou non, pour un médecin, de s'écarter des critères de Wilson et Jungner (critères d'évaluation reconnus comme incontournables pour proposer en

population une démarche de dépistage [cf. Annexe 1]) et des conclusions des agences d'évaluation (si c'est le cas, cf. « NB » en introduction de ce chapitre) pour proposer ou accepter, quand ces critères ne sont pas tous présents, la mise en œuvre d'une démarche médicale (ici qualifiée de dépistage) à un niveau individuel (mais quasi systématique dans les faits), hors du cadre d'un programme de santé publique visant à garantir le « contrôle » des éléments de la balance bénéfices/risques. C'est à mettre en regard de la question pour un patient d'accepter ou non une démarche de soins, alors même que l'on se trouve en situation de doute et d'incertitude et que le patient n'a pas de garantie concernant la réalité du bénéfice ni de garantie sur l'absence de risques inutilement pris.

Une prise de conscience des professionnels de santé est nécessaire face à toute pratique visant à être proposée systématiquement à une population, non pour la récuser forcément, mais pour lui donner sens et savoir pourquoi et avec qui on la met ou non en œuvre. Comme le souligne Michel Foucault (Foucault M, 1994), la vie et la santé sont au cœur des préoccupations individuelles, collectives et politiques dans nos pays. La question d'un biopouvoir sur les individus a été posée et aujourd'hui les risques et les pratiques incertaines sont regardés à la loupe. Si l'on veut préserver un espace démocratique et la liberté des personnes, il y a nécessité de lier faits biologiques et faits sociaux et cette liaison est particulièrement importante dès que l'on touche à la question des pratiques dont les bénéfices et les risques sont débattus. De nombreux travaux soulignent la nécessité que toute décision impliquant l'avenir d'une ou de plusieurs personnes soit au cœur d'une démarche éthique anticipatrice, fondant les bases d'une éthique de la responsabilité. Ceci est la traduction du principe fondateur de Hans Jonas (Jonas H, 1979) où toute pratique qui comporte risque ou incertitude pouvant mettre en cause une valeur particulière de l'humain doit être débattue collectivement d'abord, puis individuellement dans le cadre du colloque singulier avec le patient.

Le patient a besoin et a le droit d'être éclairé sur ce débat qui le concerne au premier chef dans son corps et dans son vécu, car cela concerne sa vie et la conception qu'il en a. Alors qu'il entend ou peut lire, que les agences d'évaluation récusent le fait que le test PSA puisse être considéré comme un élément d'une démarche de dépistage bénéfique, alors que d'autres voix prônent le contraire, il convient de lui apporter tous les éléments nécessaires qui puissent l'éclairer dans sa décision. C'est à lui que doit appartenir la légitimité de faire ou de ne pas faire, en toute connaissance de cause.

Il s'agit d'un domaine extrêmement sensible où les modalités d'information et de consentement seront regardées à l'avenir. Ce sera donc toute la question de la finalité de la démarche de dépistage, de sa pertinence et de toutes ses conséquences qui doivent être au cœur de la discussion et des choix des patients.

7.3. LA QUESTION DE L'INFORMATION PRÉALABLE : QUELLES ÉVOLUTIONS DES MODALITÉS ET DES CONTENUS ?

Le code de la santé publique issu de trois textes de loi⁹ expose que toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé et en particulier sur un test de dépistage concernant sa santé (il s'agit d'un devoir du médecin).

Cette information doit porter sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus¹⁰. Elle incombe au professionnel de santé dans le cadre

⁹ Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 art. 9 et 11 Journal Officiel du 5 mars 2002 (Loi du 4 mars 2002), Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 art. 36 III Journal Officiel du 17 août 2004 (Loi du 13 août 2004), Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 art. 10 II Journal Officiel du 23 avril 2005 (Loi du 22 avril 2005).

¹⁰ Se référer aux principes évoqués dans l'Article 35 (article R.4127-35 du code de la santé publique) sur l'information loyale, claire et appropriée aux circonstances que le médecin doit donner à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille.

de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables (devoir du médecin) et doit être délivrée au cours d'un entretien individuel.

Des recommandations pratiques pourraient être émises dans la transposition de ces éléments au cas du dosage de PSA. Afin d'évoquer les raisons de faire ou ne pas faire le dosage, il conviendrait par exemple que :

- le principe d'une information complète soit la règle avec ces volets importants :
 - communiquer au patient l'état des lieux des bénéfices, risques (faux négatifs, faux positifs, surdiagnostic, surtraitement et effets indésirables) et incertitudes de la démarche,
 - expliquer que les recommandations des autorités publiques sont en défaveur d'une démarche de dépistage du cancer de la prostate, qu'il n'existe pas de bénéfice suffisant relativement aux risques et aléas créés par cette démarche en population générale et qu'il s'agit d'une démarche individuelle qui ne peut résulter que d'une décision du patient en lien avec son médecin (ce qui renvoie à la question des responsabilités réciproques en cas de problème),
 - éclairer sur les conséquences qui peuvent directement découler du résultat biologique de la prise de sang (biopsies de confirmation diagnostique et traitements pouvant avoir certains effets délétères), c'est-à-dire faire comprendre que la démarche visant à repérer un éventuel fait pathologique ne s'arrête pas nécessairement au dosage sanguin ;
- l'ensemble des acteurs connaissent le moment où cette information doit être donnée par rapport à l'âge des patients et au protocole envisagé (type et rythme de dosage) ;
- le respect du principe d'une consultation d'information individuelle préalable au test soit envisagé (compte tenu du caractère absolument non urgent d'une telle démarche) et permette de respecter le principe éthique majeur du délai de réflexion. Ceci revient à dissocier le temps de l'information de celui de la prescription ;
- le principe du consentement soit expliqué aux hommes concernés avec son corollaire qui est le droit de refuser. Ceci revient à insister sur le caractère non obligatoire du dosage et sur la possibilité réelle d'opérer un choix et à rappeler le caractère libre de la participation si l'on souhaite une cohérence entre les principes et leur mise en œuvre. Sinon, en termes d'honnêteté du débat, il faudrait consentir à accepter l'idée que le consentement ne serait plus la garantie éthique d'un libre choix et que notre société aurait fait implicitement et paradoxalement le seul choix d'une démarche qui s'impose ;
- les professionnels, en plus d'une information orale de qualité, proposent au patient de se référer à des documents d'information de qualité et actualisés régulièrement (sources d'information validées) ;
- un temps dédié soit programmé pour le retour des résultats et la gestion des conséquences du résultat aux hommes concernés.

En résumé, la qualité de la démarche d'information et la nature éclairée du choix des citoyens sont ainsi posées et leur construction devraient s'appuyer sur des points de repères forts et notamment :

- savoir si les motivations qui doivent primer sont celles des professionnels ou celles des patients ;
- savoir si les patients ont conscience de l'impact et des conséquences des tests disponibles ;
- savoir sur quelle base de compréhension et d'adhésion réelle du patient s'élabore la décision de faire ou de ne pas faire.

Dans ce contexte, les professionnels doivent être informés et formés pour aborder l'information médicale sous un angle particulier, celui de la communication et du partage des incertitudes.

8. SURDIAGNOSTIC ET SURTRAITEMENT LIÉS À L'UTILISATION DU DOSAGE DU PSA POUR LE DÉPISTAGE D'UN CANCER DE LA PROSTATE

Comme toute démarche de dépistage, le dépistage du cancer de la prostate par dosage sérique du PSA a également pour limites un risque de surdiagnostic et de surtraitement.

Le surdiagnostic correspond à la détection de lésions cancéreuses, bien réelles et confirmées histologiquement, mais qui n'auraient pas donné de symptôme du vivant de la personne. Les personnes concernées n'auront donc pas tiré de bénéfice du dépistage ; en revanche, elles sont à risque de surtraitement (au sens large) et exposées aux effets secondaires et inconvénients potentiels liés à la prise en charge, diagnostique et thérapeutique, même si une part seulement d'entre eux *in fine* s'engagera dans une prise en charge et d'où la nécessité d'engager une réflexion en termes de désescalade thérapeutique et de développement de l'abstention surveillance et de la surveillance active de sorte à minimiser ce risque (cf. section 10.0). Enfin, le surdiagnostic a pour effet néfaste d'étiqueter des hommes a priori en bonne santé en individus malades, de les soumettre à des examens diagnostiques itératifs invasifs (biopsies de la prostate), d'augmenter leur niveau d'anxiété et de les exposer aux complications des traitements (notamment une incontinence urinaire et une impuissance) (HAS, 2013).

Le surdiagnostic est inhérent à la démarche de dépistage. Il est illustré dans la figure ci-dessous extraite d'un document d'information des médecins élaboré par l'agence d'évaluation belge KCE (KCE, 2014).

Figure 3. Illustration théorique du surdiagnostic



Pour ce qui est du dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA, ce risque varie selon le seuil utilisé, de 10 % (PSA > 10 ng/mL et TR positif) à 69 % (dosage compris entre 4 et 7 ng/mL et TR négatif) d'après l'étude américaine PLCO. L'étude européenne ERSPC a produit une estimation du taux de surdiagnostic, fondée sur les données néerlandaises, de l'ordre de 50 % (Draisma G, 2003).

Une étude française récente, réalisée à partir des cas de cancers identifiés par 10 registres français des cancers, a permis d'identifier les patients en situation de surtraitement potentiel, c'est-à-dire ceux dont l'espérance de vie théorique était inférieure à l'espérance de vie avec cancer (qu'on peut déduire de l'illustration ci-dessus), et parmi ces derniers de quantifier ceux qui avaient effectivement été traités (soit par chirurgie ou par radiothérapie) et donc réellement surtraités. Cette étude portant sur les patients diagnostiqués en 2001 estimait que pour les T1 (classification TNM)¹¹, la proportion

¹¹ Les stades du cancer de la prostate sont définis, selon la classification TNM, en fonction de l'envahissement de la tumeur (T), de son extension, régionale (ganglions atteints – N) et à distance (métastases – M) (Cf Annexe 5).

de patients à risque de sur-traitement variait, selon le taux d'avance au diagnostic retenu (5 ans ou 10 années), de 29,5 à 53,5 % et que la proportion de patients effectivement traités (donc surtraités) était respectivement 9,3 à 22,2 %. Pour les patients T2 ces proportions étaient respectivement de 13,3 % et de 2,0 %. (Delpierre C, 2013).

9. PRISE EN CHARGE EN CAS DE TEST POSITIF

9.1. EXAMENS DE CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE

La biopsie prostatique permet d'infirmier ou de confirmer le diagnostic suite à l'examen anatomopathologique¹². Le stade de développement du cancer s'apprécie essentiellement sur les données de l'examen clinique de la prostate, sur la valeur du PSA et sur les résultats des biopsies prostatiques (cf. Annexe 5, Classification TNM). Les biopsies prostatiques sont le plus souvent pratiquées en ambulatoire, sous antibioprophylaxie et anesthésie locale. Sous contrôle échographique, plusieurs échantillons de tissu prostatique sont prélevés à l'aiguille, dans différentes zones de la prostate (généralement 10 à 12 prélèvements pratiqués) (ANAES, 2004) (INCA-HAS, 2008).

La sensibilité de la biopsie est de l'ordre de 60 % et sa spécificité de l'ordre de 100 % (HAS, 2013). Dans l'étude ERSPC, la valeur prédictive positive (VPP) de la stratégie de dépistage comprenant une suspicion de cancer de la prostate au toucher rectal, un PSA augmenté (≥ 3 ng/mL), et une série de biopsies prostatiques était de 48,6 % (Gosselaar C, 2008).

L'examen peut être douloureux et peut parfois provoquer des saignements (dans les urines, le sperme ou le rectum), et plus rarement des infections ou une inflammation (de l'ordre d'un pour cent) (ANAES, 2004). Le taux de complications infectieuses sévères et des rétentions aiguës d'urines rapportées après biopsies prostatiques est $< 5\%$ (HAS, 2013).

Des biopsies négatives n'écartent pas totalement le diagnostic de cancer de la prostate et ne permettent pas d'éliminer la survenue ultérieure de cette maladie. Cependant, si les éléments cliniques ou biologiques continuent d'indiquer un risque de cancer de la prostate, les biopsies peuvent être refaites. Si le dosage du PSA est resté anormal alors que la biopsie est négative, le risque qu'une nouvelle biopsie soit positive et qu'on détecte un cancer de la prostate est au maximum de 1 sur 4 (ANAES, 2004).

L'échographie endorectale n'a pas de place dans le diagnostic du cancer de la prostate, en dehors de la réalisation d'une série de biopsies prostatiques échoguidées. Aucun autre examen d'imagerie n'est nécessaire au diagnostic de cancer de la prostate. L'imagerie peut en revanche être utile pour le bilan d'extension ; l'indication d'une imagerie et le cas échéant le choix des examens sont définis par l'équipe de soins spécialisée (HAS, 2013).

9.2. LE BILAN D'EXTENSION

Le PSA sérique total est le seul marqueur biologique inclus dans le bilan initial. Au-delà de l'examen clinique et anatomopathologique, le bilan de l'extension locorégionale et à distance peut comprendre un scanner tomodensitométrique (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominopelvienne avec injection et une scintigraphie du corps entier le cas échéant (INCA-HAS, 2012).

Le choix de la stratégie thérapeutique se fait à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et en accord avec le patient. Le traitement repose sur la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie ou la surveillance active, en fonction des caractéristiques du cancer, de l'âge du patient, des préférences du patient (en cas d'alternatives thérapeutiques présentant un rapport bénéfice/risque équivalent) et des éventuelles pathologies associées (INCA-HAS, 2012).

¹² Le compte rendu anatomopathologique précise : la localisation des biopsies dans la prostate, le type histologique du cancer de la prostate identifié, le grade histologique (score de Gleason), le nombre et le siège des biopsies positives, l'engainement périnerveux (INCA, 2009). Pour rappel, Le score de Gleason est fondé sur le degré de différenciation de la tumeur (degré d'agressivité), qui est coté du grade 1 à 5, évalué après étude au microscope des tissus prostatiques obtenus par biopsies ou par ablation de la prostate (Cf Annexe 1).

10. PRISE EN CHARGE DES CANCERS DÉPISTÉS ET EFFETS SECONDAIRES¹³

La définition de stratégies thérapeutiques nécessite une étroite collaboration entre les différents thérapeutes autour de l'urologue, pour éclairer au mieux le choix du patient. Cette collaboration et le choix de la stratégie thérapeutique proposée au patient se concrétisent lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'onco-urologie au cours de laquelle le dossier est présenté. Les indications sont établies en fonction :

- des caractéristiques du cancer : toucher rectal, score de Gleason (cf. Glossaire), nombre de biopsie(s) positive(s), la longueur de tissu tumoral sur la biopsie ;
- de l'existence de troubles mictionnels obstructifs et des caractéristiques de la prostate : une prostate obstructive et/ou volumineuse (>50 cc) contre-indique la curiethérapie et n'est pas une bonne indication de la radiothérapie ;
- des caractéristiques du patient (âge, comorbidités) ;
- des préférences du patient.

La stratégie thérapeutique est consignée dans le Programme Personnalisé de Soins (PPS) remis au patient.

Pour mieux préciser la prise en charge thérapeutique, la classification de D'Amico peut être utilisée pour définir trois sous-groupes selon le risque de rechute 10 ans après un traitement local à partir des critères préthérapeutiques : données du toucher rectal, taux de PSA initial, score de Gleason des biopsies, permettant d'évaluer le risque de progression (D'Amico AV, 1998) (cf. Tableau 2).

Tableau 2. Groupes à risque de cancers de la prostate selon D'Amico

Risque de rechute à 10 ans	Caractéristiques de la tumeur
Faible Risque	PSA < à 10 ng/mL et score de Gleason ≤ à 6 et stade clinique T1c ou T2a
Risque intermédiaire	PSA entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason 7 ou stade clinique T2b.
Risque élevé	PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10) ou stade clinique T2c ou T3a.

Source : (D'Amico AV, 1998)

¹³ La partie « Prise en charge des cancers dépistés et effets secondaires » s'est appuyée sur le Guide INCa « Les traitements du cancer de la prostate » (2010) (INCA, 2010) et sur le Guide ALD INCa-HAS « Cancer de la prostate » (INCA-HAS, 2012), complétée par des éléments issus des recommandations de l'Association française d'urologie publiées en 2010 (AFU, 2010) et actualisées en 2013 (AFU, 2013). Les données sur les effets secondaires proviennent également du rapport OPEPS (OPEPS, 2009) ainsi que des rapports de la HAS (HAS, 2012) (HAS, 2013).

10.1. LES MODALITÉS DE SURVEILLANCE

Le cancer de la prostate est une maladie à évolution le plus souvent lente. Ces modalités de surveillance sont en cours d'évaluation et aucune priorisation n'est établie entre les options dans ce document.

10.1.1. Surveillance simple ou abstention-surveillance (« watchful waiting »)

La simple surveillance se différencie de la surveillance active, car elle consiste à ne pas traiter le patient jusqu'au moment où apparaissent éventuellement des signes cliniques en rapport avec l'évolution de la maladie. En pratique, cette surveillance pourrait être réservée au patient avec une tumeur localisée, à faible risque ou risque intermédiaire, non agressive chez un patient âgé ou présentant par ailleurs des comorbidités importantes (espérance de vie < à 10 ans). Dans ce cas, il n'y a pas de bénéfice à effectuer un traitement curatif et un traitement par hormonothérapie palliative sera fait en cas de progression clinique (Soulié M, 2004) (INCa-HAS, 2012).

10.1.2. Surveillance active : une option thérapeutique en cours d'évaluation

Le principe consiste à ne pas traiter immédiatement un cancer de la prostate cliniquement localisé à (très) faible risque de progression chez des patients ayant une espérance de vie > 10 ans et qui acceptent ce principe. La surveillance active est une option thérapeutique qui vise à déplacer le moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie (Staerman F, 2011). Le suivi évolutif est déterminant pour confirmer le caractère latent du cancer.

Les critères de sélection retenus sont ceux du groupe à faible risque de D'Amico (PSA < 10 ng/mL et score de Gleason < 7 et stade clinique T1c ou T2a) (INCa-HAS, 2012). L'AFU a associé des critères biopsiques : 1 à 2 carottes biopsiques positives au maximum sur une série d'au moins 10 prélèvements, une longueur tumorale < 3 mm pour certains. Des critères ont été définis à partir de séries rétrospectives de prostatectomies totales, mais ne permettent pas d'éliminer une sous-évaluation du score de Gleason et du stade anatomopathologique (15 à 20 % de pT3 dans ces situations). Ces critères supplémentaires, dont les données de l'IRM, sont en cours d'évaluation pour diminuer ce risque (AFU, 2010).

L'AFU a proposé en 2013 des modalités de la surveillance qui pourraient comporter un contrôle du PSA tous les 3 à 6 mois pour calculer le temps de doublement, un TR tous les 6 à 12 mois et un contrôle histologique par nouvelles biopsies entre 6 et 18 mois qui est fondamental pour réduire la probabilité de sous-évaluation initiale (AFU, 2013).

10.2. LES TRAITEMENTS CURATIFS, EFFETS SECONDAIRES ASSOCIÉS ET PERSPECTIVES

10.2.1. La prostatectomie totale

Elle consiste en l'ablation complète de la prostate associée à celle des vésicules séminales. Une anastomose entre la vessie et l'urètre est réalisée pour rétablir la filière urinaire.

Elle est classiquement réservée aux tumeurs intracapsulaires de risque faible ou intermédiaire et la limite d'âge habituellement retenue pour une prostatectomie totale est de 75 ans (INCa-HAS, 2012). L'AFU indique que la prostatectomie totale est l'un des traitements de référence du cancer de la prostate localisé chez les patients dont l'espérance de vie est supérieure ou égale à 10 ans. La prostatectomie totale peut également s'envisager dans certaines conditions pour des tumeurs à risque élevé ou avec une extension extracapsulaire limitée (T3a clinique, biopsique ou IRM) (AFU, 2013).

Il existe différentes voies d'abord : voies ouvertes rétropubienne et périnéale, voies laparoscopique transpéritonéale ou extrapéritonéale, robot-assistée ou pas. Aucune des voies d'abord n'a montré de supériorité par rapport aux autres, que ce soit sur le plan carcinologique ou fonctionnel (Ficarra V, 2009) (AFU, 2013).

La prostatectomie totale peut être associée à un curage ganglionnaire qui permet de connaître le statut ganglionnaire du cancer de la prostate. Il s'agit d'un curage bilatéral étendu jusqu'à la bifurcation iliaque. Le curage ganglionnaire étendu améliore la connaissance du statut ganglionnaire des patients pour les patients de risques intermédiaire et élevé. Il augmente le risque de complications de type lymphocèle et lymphorrhée évaluées entre 2 et 51 % (Briganti A, 2006) (Allaf ME, 2004) (Briganti A, 2009) (Joslyn SA, 2006) (Heidenreich A, 2007) (Briganti A, 2007) (Wagner M, 2008).

En sus des complications per et périopératoires de la prostatectomie totale (saignement, plaies rectales) sont généralement identifiés les risques suivants :

◆ Incontinence urinaire après prostatectomie totale

La définition de l'incontinence est très variable (cf. Tableau 3). Elle dépend de l'âge du patient ; son intensité et ses circonstances de survenue sont également variables. Certains protocoles d'études ayant davantage travaillé sur la définition de la continence ont mis en évidence qu'elle dépendait aussi du mode de recueil des résultats, du délai d'évaluation de la continence après l'intervention et de l'expérience du chirurgien (Ficarra V, 2009). Un an après prostatectomie totale, 4 à 39 % des cas sont concernés par une incontinence urinaire (HAS, 2012). L'incontinence est définitive dans moins de 3 % des cas et est plus fréquente à l'effort (INCA, 2010).

Les traitements disponibles de l'incontinence urinaire après prostatectomie totale sont la rééducation vésicosphinctérienne, les injections sous-muqueuses intraurétrales, les bandelettes sous-urétrales, les ballonnets périuréthraux et le sphincter urinaire artificiel (Devonec M, 2008) ;

◆ Dysfonction érectile après prostatectomie totale

La dysfonction érectile est fréquente après chirurgie. Selon les séries, son incidence varie de 20 à 100 % des patients opérés. L'anéjaculation est systématique en cas d'ablation des vésicules séminales, mais l'orgasme est préservé.

La préservation des bandelettes neurovasculaires peut être envisagée de façon uni-ou bilatérale. Elle est recommandée en cas de cancer cliniquement localisé de risque faible ou intermédiaire (INCA-HAS, 2012), et, selon l'AFU, chez les patients souhaitant conserver une activité sexuelle après l'intervention. Elle n'est pas recommandée en cas de suspicion d'atteinte extracapsulaire (AFU, 2010) (AFU, 2013). Elle améliore la récupération de la fonction érectile postopératoire (Audoin M, 2010) (Ficarra V, 2009) (Marien T, 2008). Si les deux bandelettes neurovasculaires sont ôtées, le risque d'impuissance est quasi de 100 %. Si une ou les deux bandelettes ont pu être conservées, le risque d'impuissance est de 20 à 50 % (cf. Tableau 3). Même si la préservation des bandelettes a été possible, un délai de 6 à 12 mois est nécessaire avant le retour à une fonction sexuelle normale (Shikanov S, 2009) (Marien T, 2009) (Ayyathurai R, 2008) (Nelles JL, 2009).

La récupération des érections dépend des caractéristiques du patient (âge, diabète, fonction sexuelle préalable), de la technique opératoire, de la période d'évaluation (amélioration potentielle dans les deux ans postopératoires). Les traitements disponibles de la dysfonction érectile après prostatectomie totale sont les agents oraux (inhibiteurs de la phosphodiesterase 5), les injections intracaverneuses, le vacuum et les prothèses pénienues (Droupy S, 2009).

◆ Sténose de l'anastomose vésicourétrale après prostatectomie totale

Le risque de sténose anastomotique après prostatectomie totale est d'environ 10 %. L'apparition d'une sténose anastomotique est favorisée par certaines caractéristiques du patient (tabagisme, antécédents cardiovasculaires), par un saignement peropératoire important et surtout par une fistule anastomotique postopératoire (Borboroglu PG, 2000) (Kostakopoulos A, 2004).

10.2.2. La radiothérapie externe

La radiothérapie externe seule ou associée à l'hormonothérapie est un traitement de référence des cancers de la prostate (INCA, 2010).

La radiothérapie externe utilise des rayonnements ionisants (rayons ou radiations) afin de détruire les cellules cancéreuses. Les faisceaux sont dirigés vers la prostate pour atteindre la tumeur à travers la peau. Ce mécanisme est produit par un dépôt d'énergie dans les tissus (rayonnement absorbé), qui casse le matériel génétique des cellules (ADN). L'accumulation de cassures provoque la mort des cellules ; l'association à des intervalles de récupération des tissus sains (dose fractionnée quotidienne) permet de détruire les cellules cancéreuses en respectant les cellules saines.

Pour les cancers de la prostate, on utilise la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (3D). Cette technique consiste à définir précisément dans l'espace la cible (prostate) et les organes à protéger (rectum, vessie, têtes fémorales...) en utilisant des images en 3D obtenues par scanner de la tumeur et des organes avoisinants. Des logiciels de dosimétrie, simulent la meilleure distribution de dose possible (nombre de faisceaux, orientation...) pour s'adapter au mieux au volume de la tumeur (INCA, 2010).

Le déroulement d'une radiothérapie repose sur un travail d'équipe entre manipulateurs, physicien et oncologue radiothérapeute. Avant tout traitement, une étape de repérage (simulation) est réalisée afin de définir les volumes et donner les informations utiles pour la dosimétrie.

Le repérage consiste à définir cliniquement et radiologiquement (par scanner) les volumes à traiter et à protéger. Le patient est en position de traitement (allongé sur le dos le plus souvent). La position peut être aidée dans sa reproductibilité par des systèmes de contention (matelas, cale-pieds, mousse thermoformée). Cette étape est essentielle pour la qualité de la dosimétrie et du traitement. Le patient doit être confortablement installé dans un système limitant ses mouvements de manière à pouvoir reprendre la position quotidiennement (INCA, 2010).

La dosimétrie permet une étude informatisée de la distribution de dose des rayons dans les tissus à traiter, selon l'avis de l'oncologue radiothérapeute et un plan de traitement définissant la dose totale à délivrer et les modalités (dose par séance, nombre de séances, intervalle entre les séances...).

Le traitement est délivré 5 jours par semaine de façon à atteindre la dose totale curative recherchée (7 à 8 semaines de traitement) (INCA-HAS, 2012) (HAS, 2013). Il s'agit en règle d'un traitement en externe (ambulatorio) sans hospitalisation. Pendant la séance¹⁴, il n'y a aucune sensation particulière pour le patient (bruit, odeur, douleur...).

Afin d'optimiser la qualité de traitement, les manipulateurs vérifient à la première séance la dose délivrée (dosimétrie *in vivo*), puis régulièrement (au moins une fois par semaine) le bon positionnement du patient sous la machine (imagerie portale, imagerie 3D embarquée).

Les séances de radiothérapie externe ne rendent pas radioactifs : il n'y a donc pas de précaution à prendre vis-à-vis de l'entourage une fois la séance terminée.

En termes de suivi, pendant tout le traitement, une consultation est systématiquement effectuée de manière hebdomadaire et peut être plus fréquente si nécessaire. Des visites de contrôle sont également planifiées à l'issue de la radiothérapie (INCA, 2010).

La radiothérapie engendre des effets secondaires qui sont transitoires et modérés en intensité. Ces effets secondaires peuvent varier en fonction de la dose délivrée et de paramètres de sensibilité individuelle. Avant tout début de traitement, le médecin explique au patient les principaux effets

¹⁴ Le patient est installé par le manipulateur de radiothérapie après vérification de son identité et des paramètres techniques de traitement. Le patient est allongé sur la table de traitement et reste seul dans la pièce pendant la séance (2 minutes). Il est en permanence vu et entendu par les manipulateurs (micros et caméras). En cas de nécessité, le traitement peut être interrompu puis repris. Il n'y a jamais de contact entre le patient et la machine.

secondaires (fréquence, intensité, durée). Ces effets secondaires surviennent deux à trois semaines après le début du traitement et vont se normaliser dans les 2 à 3 mois après la fin du traitement en fonction de leur intensité, variable d'une personne à l'autre.

Parmi les effets secondaires aigus (précoces) peuvent être observées :

- une rougeur de la peau au niveau des faisceaux d'entrée appelée érythème cutané. Il s'agit d'une réaction très rare dans le traitement des cancers prostatiques ;
- une inflammation de la vessie et de l'urètre (cystite), qui peut entraîner une envie fréquente d'uriner (pollakiurie notamment la nuit) ou des brûlures mictionnelles ;
- une inflammation du rectum (rectite) dans 1 à 10 % des cas (grade 3) (OPEPS, 2009) (cf. Tableau 3), qui se traduit par une envie plus fréquente (diarrhées) et parfois douloureuse d'aller à la selle, avec quelquefois de « faux besoins » et des brûlures au niveau de l'anus ;
- une fatigue physique et surtout psychologique liée à la maladie et aux contraintes de la prise en charge (déplacements quotidiens, modifications des habitudes de vie...).

Ces effets aigus sont précoces et transitoires et peuvent en partie être prévenus par des conseils hygiénodététiques qui sont donnés au patient et pris en charge par des traitements adaptés.

Des effets secondaires à plus long terme peuvent apparaître plusieurs mois ou années après la fin du traitement. Ce peut être :

- une envie plus fréquente d'uriner ou des difficultés à uriner ;
- très rarement, une incontinence urinaire ;
- rarement, la présence de sang dans les urines (hématurie) liée à des cystites radiques ;
- la présence de sang dans les selles (rectorragie), liée à des rectites, notamment en cas de constipation ;
- des troubles de l'érection qui surviennent progressivement, de 12 à 18 mois, entre 50 % et 70 % des patients (cf. Tableau 3) (INCA, 2010) (INCA-HAS, 2012).

Ces effets secondaires tardifs (séquelles) peuvent devenir persistants (chroniques) et en partie être traités par des traitements adaptés. Les progrès des techniques d'irradiation modernes améliorent ces résultats mais restent encore en évaluation.

10.2.3. La curiethérapie

La curiethérapie de la prostate consiste à placer des sources radioactives (implants) à l'intérieur de la prostate. Ces sources émettent des rayonnements qui détruisent les cellules cancéreuses en respectant les cellules saines.

La dose de rayonnement décroît très vite au fur et à mesure que l'on s'éloigne de ces implants, ce qui permet de limiter les effets secondaires sur les tissus sains avoisinants (vessie, rectum, canal anal).

La technique utilisée en France est celle par implants permanents de grains d'iode¹²⁵. Elle est généralement réalisée seule, parfois précédée d'une hormonothérapie (INCA, 2010). Cette technique peut être précédée d'une évaluation prostatique (pré-implant) ou être réalisée en une seule fois (temps réel).

Le patient est pris en charge idéalement en association avec un urologue et un oncologue radiothérapeute spécialisé en curiethérapie.

La curiethérapie a une action très localisée au niveau de la prostate. C'est un traitement de référence des cancers de la prostate localisés à faible risque de progression (INCA, 2010).

Une curiethérapie de prostate nécessite une anesthésie générale. Dans la technique du pré-implant, une évaluation prostatique est faite deux semaines avant l'implantation, afin d'éliminer des contre-indications anatomiques et préparer les modalités de l'implantation.

Lors de l'implantation des grains, le patient est hospitalisé la veille du traitement. Une fois le patient anesthésié, une sonde urinaire est mise en place. Une échographie endorectale permet l'acquisition du volume de la prostate. Après repérage de la prostate, de l'urètre et du rectum sur les images échographiques, la planification et la dosimétrie en trois dimensions (3D) sont réalisées par le radiophysicien. L'échographie permet de guider l'implantation des aiguilles destinées à introduire les sources radioactives. Celles-ci sont introduites par le périnée, à travers une grille d'implantation (INCA, 2010).

À la fin de l'implantation, le patient est amené en salle de réveil. La durée d'hospitalisation est en général de deux jours. Quelques heures après l'implantation ou le lendemain, un scanner, ou une IRM, est réalisé pour contrôler la qualité de l'implantation des grains d'iode dans la prostate.

Précautions particulières : la radioactivité des sources implantées diminue progressivement dans le temps. Les risques pour l'entourage sont jugés inexistantes, les rayonnements émis étant très peu pénétrants et arrêtés en quasi-totalité par le corps lui-même.

Quelques précautions sont cependant prises dans les deux premiers mois qui suivent l'implantation : le patient doit éviter les contacts directs avec les très jeunes enfants (par exemple les prendre sur les genoux...) et les femmes enceintes.

Il peut arriver que des sources implantées passent dans les urines. C'est la raison pour laquelle le médecin demande au patient d'uriner dans un récipient et de filtrer les urines pendant une quinzaine de jours environ après l'intervention. Si le patient retrouve un grain, il faut le placer dans le container plombé qui lui aura été remis lors de sa sortie d'hospitalisation et le rapporter à l'hôpital.

Les rapports sexuels doivent être protégés en utilisant des préservatifs pendant les premiers rapports : il peut y avoir du sang dans le sperme et, exceptionnellement, immédiatement après la curiethérapie, l'émission d'un grain radioactif (INCA, 2010).

Les effets secondaires d'une curiethérapie dépendent surtout des éléments suivants :

- le type d'implants (temporaires ou permanents) ;
- le volume de la région traitée ;
- la dose d'irradiation ayant pu atteindre les organes voisins, habituellement très faible ;
- la dose totale, surtout si une radiothérapie externe a déjà été réalisée (INCA, 2010).

Les effets secondaires « immédiats » sont très rares et peuvent comprendre :

- des ecchymoses au niveau du périnée, zone d'insertion des aiguilles ;
- des troubles urinaires :
 - inflammation de la vessie (cystite), présence de sang dans l'urine (hématurie), besoins pressants d'uriner, spasmes de la vessie, exceptionnellement incontinence,
 - rétention aiguë d'urine, qui peut survenir chez 3 % des patients. Pour cette raison, les longs trajets en voiture sont déconseillés les trois premiers mois après l'implantation. Les difficultés à uriner peuvent être traitées par des médicaments alpha bloquants et des anti-inflammatoires ;
- une inflammation du rectum (rectite) et plus rarement, de l'anus (proctite) : douleur, spasmes, crampes, saignements du rectum, ulcères, hémorroïdes ;
- une fatigue.

Les effets secondaires tardifs peuvent être les suivants :

- des troubles de l'érection peuvent être observés dans 30 % à 50 % des cas (cf. Tableau 3) de 3 à 5 ans après traitement (INCA-HAS, 2012) ;
- la persistance d'une irritation urinaire concernant environ 10 % des patients ;
- la persistance d'une obstruction urinaire traitée par alpha bloquants au long cours ;
- un rétrécissement de l'urètre, rarement ;
- une inflammation de l'urètre (urétrite), rarement ;
- une inflammation du rectum (rectite) dans 3 % des cas ;
- une incontinence urinaire dans moins de 1 % des cas ;
- la présence de sang dans l'urine (hématurie) (INCA, 2010).

10.2.4. Autres types de traitements

L'hormonothérapie par suppression androgénique (intramusculaire ou sous-cutanée) est le traitement de référence, par agonistes ou antagonistes de la LHRH, ou plus rarement par castration chirurgicale (pulpectomie). Lorsqu'elle est indiquée en association avec une radiothérapie, l'hormonothérapie peut être d'une durée plus ou moins longue (6 mois à 3 ans) (INCA-HAS, 2012).

La chimiothérapie est réservée aux cas de cancers métastatiques résistant à la castration et dans les formes symptomatiques. Chez les sujets asymptomatiques, il n'existe pas de preuve pour justifier de la débiter précocement. Elle doit être discutée individuellement en fonction des signes d'évolutivité de la maladie (INCA-HAS, 2012).

L'hormonothérapie s'accompagne de divers troubles d'intensité variable (troubles de l'érection, baisse de la libido, bouffées de chaleur, troubles métaboliques...) pour lesquels des traitements adaptés existent. Il en est de même pour les chimiothérapies proposées.

10.2.5. Traitements curatifs en cours d'évaluation

L'HIFU (pour Ultrasons Focalisés de Haute Intensité, Ablaterm®) est un traitement alternatif qui repose sur l'utilisation d'ultrasons focalisés sur la prostate et émis par une sonde introduite dans le rectum. En passant à travers la paroi du rectum, les ultrasons produisent au point focal une chaleur intense qui va détruire instantanément les cellules cancéreuses prostatiques. Le traitement est appliqué par voie transrectale sous contrôle échographique, sous anesthésie générale ou rachianesthésie après la réalisation d'une résection transurétrale de la prostate (synchrone ou préalable) pour diminuer le risque de rétention urinaire postopératoire (Rebillard X, 2008) (Gelet A, 1996) (Madersbacher S, 1995).

En 2010, la HAS a estimé, sur la base des données disponibles, que le ratio bénéfice/risque de cette technologie innovante n'était pas clairement établi. Elle a cependant autorisé une inscription dérogatoire limitée dans le temps avec encadrement de cette technique, pour permettre la production de données suffisantes (avec réévaluation à 5 ans) (HAS, 2013).

Le traitement par HIFU pourrait, selon l'AFU (AFU, 2010), être proposé à :

- des patients âgés préférentiellement de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est au moins de 7 ans (ou à des patients plus jeunes lorsqu'existe une morbidité compétitive) et,
- des patients présentant :
 - une tumeur T1-T2 N0 M0, score de Gleason ≤ 7 (3+4) ;
 - une valeur de PSA ≤ 15 ng/mL ;
 - un volume prostatique ≤ 50 cm³ ;

- un volume tumoral limité (moins de 4 zones prostatiques atteintes sur 6).

Les résultats fonctionnels montrent 94 % de continence (5 % d'incontinence de grade 1 et 0,7 % de grade 2) ; de l'ordre de 7 % des patients ont une infection urinaire post-HIFU et 13,6 % présentent une obstruction urétrale ou surtout prostatique (Blana A, 2008).

La cryothérapie (cryochirurgie) offre une alternative potentielle aux traitements de référence du cancer localisé de la prostate, mais le recul est insuffisant pour juger à long terme du bénéfice de la technique. Elle s'effectue sous anesthésie générale, sous contrôle échographique et avec un réchauffement urétral pour limiter les complications. Les effets bénéfiques et toxiques sont dépendants des vitesses de refroidissement et de réchauffement ainsi que du nombre de cycle de refroidissement-réchauffement.

La cryothérapie s'applique en premier lieu aux tumeurs à faible risque voire de risque intermédiaire pour une glande de moins de 40 cc (AFU, 2010).

Les complications de la cryothérapie sont avant tout la dysfonction érectile (80 %), l'incontinence (5 %), les sténoses du col vésical, les fistules recto-urétrales (0,2 %) et les douleurs périnéales (3 %) (Shelley M, 2007) (Aus G, 2006).

Tableau 3. Principaux effets indésirables des trois principales options

	Prostatectomie	Radiothérapie externe	Curiethérapie
Incontinence urinaire	< 3% (Absence de toute protection à 1 an, protection de sécurité à 6 mois) De 4 à 39 % (1 an après prostatectomie totale*)	Rare à long terme	< 1%
Rétention d'urine			3 %
Irritation urinaire			10 %
Troubles de l'érection	100 % si non-conservation ou lésion des bandelettes neurovasculaires 20 à 50 % si une ou les 2 bandelettes sont conservées)	50 à 70 % (effets plus tardifs)	30 % à 50 % (effets plus tardifs)
Inflammation du rectum (rectite)		1 à 10 % (grade 3)	3 %

Sources : OPEPS (OPEPS, 2009), INCa, Les Traitement du cancer de la prostate (INCA, 2010), HAS (HAS, 2012)

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le Plan cancer 2009-2013 prévoyait dans sa mesure 17-1 d'élaborer et d'assurer la diffusion par les prescripteurs d'une information claire sur les bénéfices et les risques du dépistage des cancers de la prostate, en fonction des modalités de prises en charge. Le Plan cancer 2014-2019 s'inscrit dans cet axe de travail par son action 1.10 intitulée « Veiller à la pertinence des pratiques en matière de dépistage individuel ; encadrer et limiter les pratiques dont l'efficacité n'est pas avérée voire délétère ». Dans cette ligne, l'objectif principal de ce document est d'accompagner le médecin dans le conseil et l'information préalable à communiquer aux hommes qui envisagent de s'engager dans une démarche de dépistage du cancer de la prostate par PSA, que ce soit à leur initiative ou à celle du médecin, afin qu'ils soient au fait des limites de la démarche, prennent une décision éclairée et ne s'y engagent qu'en toute connaissance de cause. Ce travail visait à établir un état des lieux synthétique des connaissances sur ses avantages, ses limites, ses incertitudes, ses conséquences notamment en termes de prises en charge, mais aussi sur les principales recommandations sur cette question. Il a également permis de dresser un certain nombre de constats sur les principes éthiques fondamentaux s'appliquant au dépistage du cancer de la prostate par dosage de PSA.

Une pratique quasi généralisée de dépistage du cancer de la prostate par dosage de PSA s'est mise en place en France alors qu'aucune agence d'évaluation en santé dans le monde, et notamment la HAS en France, n'a émis de recommandation favorable à la réalisation d'un dépistage systématique, y compris chez les hommes dits à « haut risque ». Les études disponibles apportent des résultats contradictoires et discutables. L'analyse critique des deux principales études en 2010 par la Haute Autorité de Santé avait déjà mis en évidence qu'il n'était pas possible de conclure au bénéfice de ce type de programme à un niveau populationnel.

Le dosage du PSA a de fait une performance questionnable, les méthodes de dosage en laboratoire doivent être standardisées et les modalités de dépistage ne sont à ce jour pas précisées (rythme, seuil de positivité, population cible...). Les risques de surdiagnostic et de surtraitement sont élevés au regard notamment d'une absence de bénéfice démontré. Le dépistage par dosage de PSA détecte de nombreux cancers qui seraient restés asymptomatiques et on ne dispose actuellement d'aucun moyen pour identifier les cancers qui ne nécessiteraient pas de traitement.

Les professionnels de santé consultés et engagés dans ce groupe de travail ont exprimé la volonté de communiquer de manière concertée entre acteurs (institutionnels, professionnels de santé) sur la question du dépistage du cancer de la prostate, ceci à la fois auprès des professionnels de santé, mais également auprès du grand public afin d'harmoniser les messages, afin d'assurer qu'une information préalable de qualité soit délivrée aux hommes concernés en vue de leur décision éclairée.

Les éléments figurant dans ce document ne visent qu'à cette fin, étant bien entendu que de nombreuses questions de recherche restent ouvertes. Elles portent en particulier sur :

- la recherche de nouveaux biomarqueurs utilisables dans le cadre d'un dépistage ;
- la meilleure caractérisation (stade clinique, PSA, différenciation tumorale) des tumeurs à la fois en vue de minimiser le surdiagnostic et le surtraitement qui en résulte, mais également en vue de mieux cibler les indications thérapeutiques ;
- l'optimisation de la stratégie curative dans le cadre d'une stratégie de désescalade thérapeutique et la démonstration de l'intérêt d'options telles que la surveillance active (même si celle-ci peut être source d'angoisse pour le patient).

Le groupe rappelle aussi que pour mieux en apprécier les inconvénients et émettre des recommandations pour un usage plus rationnel du dosage du PSA, il est nécessaire de mettre en place un suivi et une analyse régulière des perceptions et pratiques actuelles de ce dépistage.

ANNEXES

ANNEXE 1

Score de Gleason

Source : (HAS, 2013)

Score de Gleason

Le score de Gleason est fondé sur le degré de différenciation de la tumeur (degré d'agressivité), qui est coté du grade 1 à 5, évalué après étude au microscope des tissus prostatiques obtenus par biopsies ou par ablation de la prostate.

Ce score est la somme des deux grades le plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée. Il varie de 2 à 10. Plus le score est élevé, plus la tumeur est agressive et il y a une bonne corrélation entre le score de Gleason et la survie des sujets.

- **Score de 2 à 5** : bon pronostic : il s'agit d'un cancer dont le potentiel de dissémination est faible.
- **Score de 6 à 7** : pronostic moyen
- **Score de 8 à 10** : mauvais pronostic : le potentiel de dissémination est élevé.

Grade	Glandes tumorales/épithélium	Aspect histologique
1	Prolifération monotone de glandes simples, arrondies, étroitement regroupées	Nodules arrondis aux bords bien dessinés
2	Glandes simples, arrondies, plus dispersées	Masses vaguement arrondies, aux bords mal définis
3A	Glandes simples, de taille moyenne, de forme, de taille et d'espacement irréguliers	Masses irrégulières aux bords déchiquetés
3B	Glandes simples, de très petite taille, de forme, de taille et d'espacement irréguliers	Masses irrégulières aux bords déchiquetés
3C	Massifs épithéliaux cribriformes ou papillaires, à bords réguliers	Zones irrégulières constituées de cylindres et massifs arrondis
4A	Massifs épithéliaux de glandes fusionnées	Massifs et cordons irréguliers de glandes fusionnées
4B	Même aspect que 4A, avec présence de cellules claires	Massifs et cordons irréguliers. Aspects d'« hypernéphrome »
5A	Massifs arrondis, papillaires ou cribriformes avec nécrose centrale	Cylindres et massifs arrondis disposés de façon variable, avec nécrose (« comédocarcinome »)
5B	Adénocarcinome anaplasique	Massifs très irréguliers

ANNEXE 2

Autres études portant sur le dépistage du cancer de la prostate

◆ Étude de dépistage organisé du cancer de la prostate dans la ville de Norrköping (Suède) (Sandblom G, 2004) (Sandblom G, 2011).

Cette étude commencée en 1987 fait office de précurseur en matière d'essais contrôlés portant sur ce dépistage et fondait initialement le diagnostic sur les cytoaspirations. Elle portait sur 9 026 personnes (1 494 hommes dans le bras « dépistage » et 7 532 hommes dans le bras « contrôle »). Compte tenu entre autres du manque de puissance et malgré un suivi long (suivi à 15 ans et suivi à 20 ans), aucune différence significative n'était observée en matière de réduction de la mortalité ou une amélioration de la survie globale ou spécifique dans le groupe dépisté.

Cette étude permettait néanmoins d'observer une proportion de cancers détectés aux stades précoces plus élevée dans le bras dépistage (56,5 %) relativement au bras de référence (26,7 %) [$p < 10^{-3}$]. Ceci semblait cependant dû à une augmentation du nombre de cancers à un stade précoce diagnostiqués, dans la mesure où aucune différence significative n'était observée pour les tumeurs non localisées, 2,5 % dans le bras dépistage versus 2,8 % dans le bras de référence.

◆ Étude de dépistage organisé du cancer de la prostate dans la province du Tyrol (Autriche) (Oberaigner W, 2006) (Bartsch G, 2008) (Vutuc C, 2009).

Cette étude observationnelle a analysé la mortalité spécifique par cancer des hommes de plus de 45 ans vivant au Tyrol et qui ont eu accès depuis 1993 à un dépistage par PSA et l'a comparé à celle des hommes d'autres provinces d'Autriche). Le dépistage initial reposait sur un dosage de PSA total, complété par la suite par le rapport PSA libre/total. Les résultats annoncés étaient en faveur d'une détection de cancers de la prostate à des stades plus précoces et suggéraient une diminution de la mortalité spécifique par cancer de la prostate, mais des tendances similaires étaient observées sur la même période dans d'autres provinces d'Autriche qui ne proposaient pas de dépistage organisé ; la réduction de mortalité observée au Tyrol (54 %) semblant néanmoins supérieure à celle observée que dans le reste du pays (29 % ; $p = 0,001$).

◆ Étude de dépistage organisé du cancer de la prostate dans la ville de Laval (Québec) (Boer R, 1999) (Labrie F, 2004).

Cette étude randomisée de dépistage du cancer de la prostate est la première utilisant les outils actuels du dépistage (toucher rectal, PSA, biopsies prostatiques échoguidées). La randomisation a été effectuée avant le consentement du patient, aboutissant à une faible puissance de l'étude par manque de participation et d'acceptation du protocole avec une forte contamination du groupe témoin. L'étude initialement randomisée prospective devint *in fine* observationnelle par regroupement en deux cohortes selon que les hommes avaient ou non réalisé les tests de dépistage indépendamment de leur groupe de randomisation initial, dépistage ou témoin. L'analyse en intention de traiter ne permettait de fait pas de démontrer une réduction du risque de cancer. L'interprétation des résultats a été particulièrement controversée compte tenu des modalités d'analyse et ses résultats ne pouvaient être retenus pour l'analyse.

◆ Étude ProtecT (Prostate testing for prostate cancer and treatment) au Royaume-Uni (Donovan J, 2003) (Rosario D, 2008) (Pashayan N, 2009).

ProtecT est la plus importante des études sur le dépistage du cancer de la prostate en nombre d'inclusions (effectif de 500 000 hommes, 8 % de la population) et comporte plusieurs volets dont le principal est la comparaison des principaux traitements du cancer de la prostate : chirurgie (prostatectomie totale), radiothérapie externe et surveillance active dans une population d'hommes âgés de 50 à 69 ans avec pour objectif de préciser d'ici 5 à 15 ans les résultats et indications des différentes options de prise en charge du cancer localisé de la prostate et du dépistage.

Cette étude comporte également un volet dépistage avec randomisation avant inclusion. Les inclusions ont eu lieu jusqu'à la fin de l'année 2008. Les résultats en termes de réduction de la mortalité sont attendus courant 2016. Les personnes soumises au dépistage sont informées des bénéfices et des risques par des infirmières.

Des résultats préliminaires de l'étude ProtecT ont montré que l'on peut diminuer de 12 % le nombre de biopsies en contrôlant par un second dosage les valeurs de PSA > 3 ng/mL. L'étude Prompt, issue de l'étude ProtecT a pour objectif de rechercher de nouveaux marqueurs moléculaires (sang, tissu) du diagnostic, de progression ou de réponse aux traitements du cancer de la prostate.

ANNEXE 3

Recommandations les plus récentes des agences et autorités sanitaires publiées au niveau international et portant sur le dépistage du cancer de la prostate

Organisme, pays, date de publication	Commentaires
OMS Europe (OMS, 2004)	« Les études dans différentes populations ne fournissent pas d'évidence satisfaisante que le dépistage systématique du cancer de la prostate fait plus de bien que de mal. Deux larges essais de dépistage sont en cours et pourraient apporter cette preuve. Des essais thérapeutiques sont également en cours et aideront les décideurs publics. » « Jusqu'à ce que l'efficacité du dépistage soit démontrée, les décideurs politiques nationaux ne devraient pas soutenir la mise en place de programmes de dépistage systématique. Le dépistage opportuniste actuellement réalisé devrait faire l'objet d'un contrôle. En dehors du rejet du dépistage systématique, le Royaume-Uni et les USA ont encouragé la diffusion d'une information aux cliniciens concernant l'incertitude associée au test et aux hommes portant sur les implications du dépistage. Cette politique pourrait réduire le nombre d'hommes dépistés et assurer que ceux qui choisiraient de se faire tester ont donné un consentement pleinement éclairé. Cela semble une réponse appropriée au nombre élevé de tests réalisés malgré les recommandations actuelles, et est préconisé. »
KCE, Belgique (KCE, 2006) (KCE, 2014)	« L'utilisation du dosage du PSA dans le cadre d'un dépistage de masse des hommes n'appartenant pas à une population à haut risque n'est pas recommandée aussi longtemps que cette procédure n'a pas fait la preuve de son efficacité. Il n'est pas souhaitable non plus d'organiser une campagne visant à conseiller ce test aux hommes en bonne santé. En ce qui concerne les hommes qui demandent un test après avoir reçu une information suffisante, et vu les incertitudes scientifiques actuelles, l'utilisation du PSA dans le dépistage opportuniste devrait être définie par une recommandation de bonne pratique développée par les sociétés scientifiques d'urologues, de médecins généralistes et par des représentants du monde académique. Cette recommandation comportera un algorithme décisionnel qui pourrait définir un cadre permettant de réduire la fréquence des tests (une fois toutes les x années), à partir d'un certain âge. (...) » Cette ligne directrice aurait pour objectif d'apporter plus de clarté et une réponse appropriée à l'accroissement actuel du nombre de tests. Cet outil impliquerait aussi la possibilité d'adapter ou de diminuer la fréquence des tests en fonction de l'évolution du taux de PSA et de l'arrêter à un certain âge. »
US Preventive Services Task Force, USA (USPSTF, 2008) (USPSTF, 2011) (USPSTF, 2012)	<u>2008</u> : « L' <i>US Preventive Services Task Force</i> conclut que l'évidence scientifique actuelle est insuffisante pour évaluer la balance bénéfices/risques du dépistage du cancer de la prostate chez les hommes de moins de 75 ans (niveau I). » L'USPSTF se prononce contre le dépistage du cancer de la prostate chez les hommes de 75 ans et plus (recommandation de grade D). » <u>2011</u> : le comité précise que cette recommandation ne concerne pas le recours au dosage du PSA pour le suivi des patients après le diagnostic et/ou le traitement d'un cancer de la prostate. Après une revue de la littérature, études publiées entre 2002 et 2011, l'USPSTF conclut que le dépistage par dosage du PSA est associé à une détection d'un plus grand nombre de cancers de la prostate, la baisse de la mortalité spécifique par cancer de la prostate après environ 10 ans est faible, voire nulle et il existe des dommages associés aux résultats faussement positifs du test, aux examens ultérieurs et aux traitements, y compris du surdiagnostic et du surtraitement. <u>2012</u> : l'USPSTF se prononce contre le dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA (grade D) ; cette recommandation s'applique aux hommes en population générale (sans signe évocateur), quel que soit leur âge. Cette recommandation ne concerne pas l'utilisation du PSA pour la surveillance après diagnostic ou traitement du cancer de la prostate.
National Health Services (NHS, 2014) National Screening Committee, Grande-Bretagne (NSC, 2010)	« Il n'y a actuellement pas de programme de dépistage du cancer de la prostate au Royaume-Uni car il n'a pas été démontré que les bénéfices l'emportent sur les risques. » « Le test PSA ne devrait pas être ajouté à une liste d'examen sans qu'une explication nourrie soit fournie sur ce qui motive la réalisation de ce test et sur ce que cela implique. » « À ce jour, il n'y a pas de données provenant d'études contrôlées randomisées menées au Royaume-Uni qui démontrent que les bénéfices du dépistage du

	cancer de la prostate par dosage de PSA l'emportent sur les risques. Cependant, il y a des preuves en Europe, montrant que le PSA peut sauver éviter des décès liés au cancer de la prostate mais on ne sait pas combien de cas seraient diagnostiqués et feraient l'objet d'un surtraitement. » Le National Screening Committee a recommandé qu'un programme de dépistage du cancer de la prostate ne soit pas mis en place au Royaume-Uni pour l'heure. À la place, un Programme de gestion de risque du cancer de la prostate a été introduit afin que les hommes qui demandent un dosage du PSA puissent faire un choix éclairé, fondé sur une information de bonne qualité, concernant les avantages et inconvénients de ce test. »
National Health Committee / NZ Guidelines Group, Nouvelle-Zélande, (NZGG, 2004) (NZGG, 2009-2012)	<u>2004</u> : « Le National Health Committee recommande que : – Un dépistage en population du cancer de la prostate par PSA et/ou TR ne soit pas mis en place pour les hommes asymptomatiques en Nouvelle Zélande pour l'heure ; – Le dépistage opportuniste du cancer de la prostate par PSA et/ou TR chez des hommes asymptomatiques ne soit pas proposé en Nouvelle Zélande pour l'heure ; – Les hommes qui demandent un dosage du PSA et/ou un TR se voient offrir une information expliquant clairement les risques possibles et les bénéfices du dépistage et du traitement ; – Le Ministère de la Santé encourage les District Health Boards à informer et former les professionnels de santé et le public au sujet du dépistage du cancer de la prostate. » (HAS, 2010) <u>2009</u> (NZGG) : Le dépistage donne lieu à une augmentation de l'incidence du CaP localisé. La question importante n'est pas la détection des CaP indolents mais celle des cancers agressifs afin d'initier des mécanismes de dépistage plus sélectifs. Quand on prend en considération le risque de décès par CaP, les études fournissent des éléments de preuve minimes pour les hommes < 50 ans. La durée des études est encore trop limitée pour appuyer l'allégation d'inclure des hommes plus jeunes dans les programmes de dépistage. Cox et Sneyd (2009) ont suggéré que la réduction de la mortalité associée au dépistage par le PSA observée dans certaines études est en partie plus susceptible d'être imputable aux progrès des traitements qu'au dépistage lui-même. Le risque de dommages supplémentaires (associés aux traitements) au regard des bénéfices (réduction de la mortalité) ne peut pas encore être établi en l'absence de preuves sur le risque de mortalité à long terme issues d'ECR (...) Les seuls éléments de preuve disponibles sont ceux de PLCO et ERSPC (...) dont les résultats intermédiaires sont équivoques et contradictoires. Une mise à jour Cochrane sur le dépistage systématique du CaP est prévue au début de 2010 ainsi qu'une méta-analyse à partir des résultats de PLCO et ERSPC. Le dépistage des hommes asymptomatiques entraîne une augmentation des diagnostics de CaP considérés comme cliniquement non significatifs, dont certains n'auraient entraîné aucun signe clinique s'ils étaient restés non détectés. Ce surdiagnostic a des conséquences en termes de coûts des investigations additionnelles et de traitement potentiel d'hommes qui ne seraient pas décédés de CaP. Il est bien établi dans la littérature qu'il existe des effets indésirables associés aux interventions chirurgicales et à la radiothérapie pour le traitement du CaP (sexuels, intestinaux, urinaires) qui se prolongent jusqu'à 5 ans après le traitement initial. Les coûts financiers pour les hommes néo-zélandais à un niveau personnel (perte de travail et diminution de la qualité de vie) et pour le système de santé n'ont pas été documentés, mais doivent être pris en compte. Les hommes asymptomatiques concernés par le dépistage du CaP avec PSA devraient être avertis des dommages et conséquences potentiels d'un test positif et des implications à long terme des effets secondaires.(...) Le défi se poursuit dans l'identification d'un outil de dépistage du CaP spécifique, précis et coût-efficace. Une combinaison de tests ou un nomogramme pronostique prenant en compte le niveau de PSA, l'âge, les comorbidités et l'histoire familiale par exemple peuvent être utiles à la fois pour le praticien et les patients qui cherchent à se faire dépister.
National Cancer Institute, NIH, États-Unis 2010-2014, Prostate cancer screening (PDQ®) (NCI, 2014)	<u>Bénéfices</u> : les éléments de preuve sont insuffisants pour déterminer si le dépistage du CaP par le PSA ou le TR réduit la mortalité due au CaP. Les tests de dépistage peuvent détecter le CaP à un stade précoce mais l'impact de cette détection plus précoce, et par conséquent d'un traitement plus précoce, sur l'histoire naturelle ou les conséquences de la maladie n'est pas clair [...] <u>Risques</u> : sur la base d'éléments de preuve robustes, le dépistage avec PSA et/ou TR détecte des CaP qui n'auraient jamais causé d'importants problèmes cliniques. Ainsi, le dépistage conduit à un certain degré de sur-traitement. Sur la base d'éléments de preuve robustes, les traitements actuels du CaP, incluant la prostatectomie radicale et la radiothérapie, sont accompagnés d'effets secondaires permanents chez beaucoup d'hommes. Les plus communs sont le dysfonctionnement érectile et l'incontinence urinaire. Quelles que soient les modalités de dépistage, le processus de dépistage en lui-même peut entraîner

	des effets psychologiques chez les hommes qui ont une biopsie de la prostate sans CaP identifié. Les biopsies sont associées à des complications dont la fièvre, la douleur, l'hémospémie/hématurie, les cultures urinaires positives, rarement la septicémie.
Cancer Council of Australia, Australian Health Ministers' Advisory Council (CCA, 2010) (consulté 2014)	Les preuves disponibles indiquent que les inconvénients du dépistage par le test PSA l'emportent sur les avantages. Par conséquent, que ce soit seul ou en combinaison avec le toucher rectal, le PSA ne peut être utilisé pour un programme de dépistage en population.
Haute Autorité de Santé (HAS) (HAS, 2010) (HAS, 2013)	En 2010, la Haute Autorité de Santé a réévalué l'intérêt d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA chez les hommes à risque modéré, en réalisant une analyse critique des publications relatives aux deux essais contrôlés randomisés publiés en mars 2009 dans le New England Journal of Medicine (PLCO et ERSPC) (Andriole G, 2009) (Schröder F, 2009), et aux nouvelles données disponibles. la question de l'opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate ne se pose donc pas ; il serait même souhaitable d'analyser les pratiques actuelles de dépistage opportuniste pour mieux en apprécier les inconvénients et émettre des recommandations pour un usage plus rationnel du dosage du PSA. Ce rapport de la HAS insiste également sur l'importance de l'information à apporter aux hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Concernant les populations d'hommes à haut risque, la HAS a indiqué dans son rapport d'orientation : – qu'en l'état actuel des connaissances, des difficultés sont identifiées pour définir et repérer des populations masculines à plus haut risque de développer un cancer de la prostate ; – que l'identification des groupes d'hommes plus à risque de développer un cancer de la prostate ne suffit pas à elle seule à justifier un dépistage ; – qu'il n'a pas été retrouvé d'éléments scientifiques permettant de justifier un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA dans des populations masculines considérées comme plus à risque de cancer de la prostate. Pour émettre son avis, la HAS précise également que les positions récentes des agences d'évaluation étrangères ne permettent pas de préconiser de démarche particulière de détection précoce chez les hommes dits « à haut risque ». Il est rappelé que la préconisation d'un dépistage du cancer de la prostate dans une population donnée a pour objectif d'améliorer l'état de santé de cette population. En l'état actuel des connaissances, les bénéfices d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA ne sont pas établis et des effets délétères ont été clairement identifiés. La HAS souligne également l'importance de la recherche sur des tests de dépistage performants et sur des marqueurs permettant de distinguer les formes agressives des formes indolentes de cancer de la prostate. La HAS souligne l'intérêt d'une réflexion sur les modalités de prise en charge en fonction du stade et de l'évolution de la maladie.

Recommandations et position les plus récentes des sociétés savantes publiées au niveau international et portant sur le dépistage du cancer de la prostate

Organisme, pays, date de publication	Commentaires
American College of Preventive Medicine, USA (ACPM, 2008)	« L’American College of Preventive Medicine conclut qu’il n’existe pas actuellement de preuves suffisantes pour recommander le dépistage en routine en population par TR ou dosage du PSA (...). Le Collège est en accord avec la position de l’American College of Physicians, selon laquelle les hommes devraient se voir proposer une information sur les bénéfices et risques potentiels du dépistage afin qu’ils puissent prendre une décision éclairée concernant le dépistage. La discussion sur le dépistage devrait intervenir tous les ans, à l’occasion de l’examen périodique de routine, ou en réponse à une demande du patient. (...) Enfin, un homme devrait pouvoir faire son propre choix concernant le dépistage, après consultation de son médecin, en tenant compte de ses préférences personnelles et de son espérance de vie. »
American Cancer Society, USA (ACS, 2013)	2013 : l’ACS recommande que les hommes aient l’opportunité de décider de manière éclairée, avec un professionnel de santé, de s’engager dans un dépistage du cancer de la prostate après avoir reçu une information sur les incertitudes, les risques et les bénéfices potentiels liés au dépistage du cancer de la prostate. Un dépistage du cancer de la prostate ne doit pas être réalisé sans que sa décision ait été éclairée. Les hommes à risque moyen et ayant plus de 10 ans d’espérance de vie devraient recevoir cette information à partir de 50 ans. Les hommes à risque élevé devraient recevoir cette information avant 50 ans.
American Society of clinical oncology (ASCO, 2012)	« Il est recommandé que les médecins discutent avec les hommes de plus de 10 ans d’espérance de vie si le test de dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA est approprié pour eux. »
National Comprehensive Cancer Network (US) (NCCN, 2014)	Les meilleures preuves disponibles vont en faveur d’une utilisation du PSA dans la détection précoce du cancer de la prostate. Le panel soutient la poursuite de l’usage du PSA pour la détection précoce du cancer de la prostate chez les hommes de certaines catégories d’âge, en bonne santé et après information... Le panel admet qu’il existe un risque de surdéttection simultané de cas de cancers indolents et en conséquence un risque de surtraitement qui expose potentiellement les hommes à des effets indésirables des traitements sans qu’ils puissent en tirer de bénéfice.
American Association of Family Physicians, USA (AAFP, 2009)	« L’American Association of Family Physicians conclut que l’évidence scientifique actuelle est insuffisante pour évaluer la balance bénéfices/risques du dépistage du cancer de la prostate chez les hommes de moins de 75 ans. L’AAFP se prononce contre le dépistage du cancer de la prostate chez les hommes de 75 ans et plus. »
American College of Physicians, USA (ACP, 2013)	L’American College of Physicians recommande que les médecins informent les hommes âgés de 50 à 69 ans des bénéfices potentiellement limités et des risques substantiels du dépistage du cancer de la prostate. L’ACP recommande que la décision de dépistage du cancer de la prostate par PSA se base sur le risque de cancer de la prostate, une discussion des bénéfices et des risques du dépistage, l’état de santé et l’espérance de vie du patient et ses préférences. L’ACP recommande que ce dépistage ne soit pas réalisé chez les personnes qui n’expriment pas une préférence explicite en faveur du dépistage. L’ACP recommande que les médecins ne dépistent pas les hommes à risque moyen de moins de 50 ans, les hommes de plus de 69 ans et les hommes avec une espérance de vie inférieure à 10-15 ans.
Collège de médecine générale (Communiqué de presse) (CMG, 2011)	Le Collège de la Médecine Générale rappelle que l’un des fondements de l’activité médicale est "de ne pas nuire" : « primum non nocere ». Tant que des inconnues importantes persistent sur l’intérêt de ce dépistage face aux risques associés au surdiagnostic, le Collège invite les médecins généralistes à informer clairement les hommes de plus de 50 ans à la fois sur les avantages espérés et les inconvénients potentiels du toucher rectal et du dosage des PSA dans le sang. Ce n’est qu’après cette information préalable complète que patient et médecin pourront prendre ensemble la décision de faire ou ne pas faire de dépistage.

Collège National des Généralistes Enseignants (Communiqué de presse) (CNGE, 2011)	Il n'existe aucun argument pour recommander un dépistage systématique du cancer de la prostate par le toucher rectal et/ou le dosage du PSA contrairement aux affirmations récentes de certaines campagnes médiatiques. En dehors des situations particulières à risque ou de demande individuelle de patients bien informés au préalable, le conseil scientifique du Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) recommande aux médecins généralistes de ne pas pratiquer de dépistage systématique dont l'absence d'intérêt est étayée par des preuves scientifiques concordantes et dont les effets délétères ne sont pas évalués.
American Urological Association, USA (AUA, 2013)	<u>2013</u> : « En dehors du dépistage par dosage de PSA le groupe d'experts il y a trop peu de preuves disponibles pour évaluer l'intérêt des autres tests. Pour les hommes de 55 à 69 ans, le niveau de preuve des bénéfices de ce dépistage est considéré comme modérée et celui des risques considéré comme élevé. Pour les hommes hors de cette tranche d'âge, les bénéfices ne sont pas démontrés en revanche les risques liés au dépistage, incluant le surdiagnostic et au surtraitement, persistent. Une modélisation suggère qu'un intervalle minimum de 2 ans pourrait être privilégié pour réduire les risques liés au dépistage ».
Association française d'Urologie (AFU, 2003)	<u>2003</u> : « Ce dépistage doit être proposé aux hommes de plus de 50 ans et jusqu'à 75 ans, c'est-à-dire à ceux dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. Il n'y a pas d'intérêt à dépister le cancer de la prostate avant l'âge de 50 ans car le taux de détection est alors très faible, inférieur à 0,5 %. Il n'est plus recommandé de poursuivre le dépistage après 75 ans en raison de l'évolution lente du cancer de prostate. L'espérance de vie moyenne d'un homme est de 13 ans à l'âge de 70 ans et de 10 ans à l'âge de 75 ans en France. Cette durée moyenne varie à l'échelon individuel en fonction de l'état de santé de chacun... L'existence chez certains hommes de facteurs de risque justifie un dépistage plus précoce à partir de 45 ans : - 2 parents proches (ou plus) atteints de cancer de la prostate. - origine africaine ou antillaise. »
(AFU, 2004)	<u>2004</u> : Le dépistage permet le diagnostic à un stade localisé, accessible à un traitement curateur. - Deux groupes à risque : familial et ethnique, pour lesquels un dépistage par dosage de PSA doit être effectué dès 45 ans. - L'Association Française d'Urologie recommande le dépistage du cancer de la prostate par dosage annuel du PSA total et toucher rectal entre 50 et 75 ans. - L'impact attendu du dépistage sur la réduction de la mortalité et l'amélioration de la qualité de vie ne sera prouvé qu'à partir de 2006 par les résultats des études randomisées internationales en cours.
(AFU, 2007)	<u>2007</u> : - L'AFU recommande un dépistage individuel du cancer de la prostate entre 50 ans et 75 ans, si l'espérance de vie estimée est ≥ 10 ans. - Le dépistage est annuel, il repose sur le toucher rectal et le PSA total sérique. - Il commence à l'âge de 45 ans chez les hommes à risque (afro-antillais, antécédent familial). - Des études internationales en cours devraient permettre de montrer l'impact du dépistage sur la mortalité par cancer de la prostate.
(AFU, 2009)	<u>2009</u> : - De 45 à 54 ans : dépistage organisé ciblé pour les groupes à risque (antécédents familiaux, origine africaine ou antillaise ; ou avec au moins deux cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans) ; - De 55 à 69 ans : dépistage organisé annuel si le PSA est supérieur à 1 ng/mL, tous les 3 ans si le PSA est inférieur à 1 ng/mL ; - De 70 à 75 ans : dépistage individuel proposé au patient associé à une information sur la maladie, ses traitements et leurs effets indésirables ; Après 75 ans, le dépistage n'est pas recommandé, du fait de l'espérance de vie qui est estimée inférieure à 10 ans (âge avancé ou comorbidités sévères) <u>2010</u> : « Alors que le dépistage organisé est en cours d'évaluation, une détection précoce du cancer de la prostate peut être proposée à titre individuel après information objective, pour ne pas méconnaître et laisser évoluer un éventuel cancer agressif de la prostate. La détection précoce du cancer de la

ANNEXE 4

Critères de Wilson et Jungner (OMS, 1970)

◆ Rappel sur les principes fondamentaux de la mise en place d'un dépistage en population

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1970 retient la définition officielle suivante du dépistage : « le dépistage consiste à identifier présomptivement à l'aide de tests, d'examens ou d'autres techniques susceptibles d'une application rapide les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque-là inaperçues. Les tests de dépistage doivent permettre de faire la part entre les personnes apparemment en bonne santé, mais qui sont probablement atteintes d'une maladie donnée et celles qui en sont probablement exemptes. Ils n'ont pas pour objet de poser un diagnostic. Les personnes pour lesquelles les résultats sont positifs ou douteux doivent être envoyées à leur médecin pour diagnostic et, si besoin est, traitement ». Wilson et Jungner ont ressorti de cette définition dix critères à respecter pour bénéficier d'un dépistage en population :

1. La maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.
2. Un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.
3. Les moyens appropriés de diagnostic et de traitement sont disponibles.
4. La maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.
5. Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existent.
6. L'épreuve utilisée est acceptable pour la population.
7. L'histoire de la maladie est connue, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.
8. Le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis.
9. Le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
10. La recherche des cas est continue et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

ANNEXE 5

Classification TNM

Source : HAS (2013)

Classification TNM

Les stades du cancer de la prostate sont définis, selon la classification TNM, en fonction de l'envahissement de la tumeur (T), de son extension, régionale (ganglions atteints – N) et à distance (métastases – M)

Les cancers de la prostate sont classés en 4 stades :

- cancer de la prostate localisé : T1/T2, N0, M0
- cancer de la prostate localement avancé : T3/T4, N0-x, M0
- cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne : tous T, cN1/pN1, M0
- cancer de la prostate métastatique : tous T, tous N, M1

Catégorie	Classification	Descriptif
T (tumeur primitive)	Tx	→ Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
	T0	→ Absence de tumeur primitive
	T1	→ Tumeur non palpable ou non visible à l'imagerie
	T1a	→ < 5 % de copeaux de résection
	T1b	→ > 5 % de copeaux de résection
	T1c	→ Tumeur diagnostiquée par élévation de PSA et biopsie à l'aiguille avec examen anatomopathologique positif
	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 2 lobes
	T3	→ Extension au-delà de la capsule
	T3a	→ Extension extracapsulaire
	T3b	→ Extension aux vésicules séminales
	T4	→ Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne
N (adénopathies régionales)	Nx	→ Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
	N0	→ Absence de métastase ganglionnaire régionale
	N1	→ Métastase ganglionnaire régionale
M (métastases à distance)	Mx	→ Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
	M0	→ Absence de métastase à distance
	M1a	→ Métastase localisée à un ganglion non régional
	M1b	→ Métastase osseuse
	M1c	→ Métastase localisée à d'autres sites

Bibliographie

Introduction

- **(Beck F, 2010) Beck F, Gautier A (dir.).** Baromètre cancer 2010. Saint-Denis : INPES, coll. Baromètres santé, 2012 : 272 p.
- **(EDIFICE, 2008) EDIFICE².** Enquête ROCHE-EDIFICE « Agir pour favoriser le diagnostic précoce des cancers », Nouveaux résultats Sein-Colon-Prostate, 2008, 132p.
- **(Girard N, 2005) Girard N.** La problématique du médecin généraliste face au dosage du PSA : enquête auprès de médecins généralistes d'Ille-et-Vilaine [thèse]. Rennes: Université de Rennes I ; 2005.
- **(HAS, 2012) Haute Autorité de Santé (HAS).** Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) de populations d'hommes à haut risque ?, recommandations de santé publique, 2012.
- **(HAS, 2013) Haute Autorité de Santé (HAS).** Détection précoce du cancer de la prostate, Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS), Mai 2013.
- **(Tuppin P, 2012) Tuppin P., Samson S., Perrin P., et al.** Dépistage et diagnostic du cancer de la prostate chez les assurés du régime général en France. Présenté au congrès Adelf 2012 à Bruxelles. Disponible sur : <http://adelf.educasante.org/files/oraux/156.pdf>
- **(Yeu, C) Yeu C.** Eléments intervenant dans la décision médicale en médecine générale : exemple du dépistage du cancer de la prostate par dosage des PSA [thèse]. Bobigny: Université Paris 13 ; 2008.

Un cancer de la prostate, qu'est-ce que c'est ?

- **(AFU, 2007) Association Française d'Urologie (AFU).** Recommandation sur le cancer de la prostate, Progrès en Urologie (2007), 17, 1159-1230.
- **(INCa, 2010) Institut National du Cancer (INCa).** Les traitements du cancer de la prostate, collection Guides patients Cancer info, Novembre 2010.

Épidémiologie du cancer de la prostate

- **(Binder-Foucard F, 2013) Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N.** Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.
- **(Grosclaude P, 2013) Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana Cerf N, Bossard N.** Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 410 p.
- **(INCa, 2015) Institut National du Cancer (INCa),** Les cancers en France, Edition 2014, 2015.
- **(Jegu J, 2010) Jegu J, et al.** Le cancer de la prostate en France en 2001 : état des pratiques et facteurs associés à la réalisation d'une prostatectomie totale Progrès en urologie (2010) 20, 56—64.

Facteurs de risques, populations à risque et prévention primaire

- **(ANAES, 2004) Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes).** Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine : Anaes-AFU ; 2004.
- **(HAS, 2012) Haute Autorité de Santé (HAS).** Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) de populations d'hommes à haut risque ?, recommandations de santé publique, 2012.
- **(INSERM, 2008) Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM).** Cancer et environnement. Inserm. Paris. 2008.
- **(NCI, 2010) National Cancer Institute (NCI).** Prostate Cancer, Prevention (PDQ®) 2010.
- **(Sakr WA, 1996) Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, et al.** Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. Eur. Urol. 1996 ; 30 : 138-44.
- **(WCRF, 2014) World Cancer Research Fund International (WCRF).** Continuous Update Project Report : Diet, Nutrition, Physical Activity, and Prostate Cancer. 2014. Available at: www.wcrf.org/sites/default/files/Prostate-Cancer-2014-Report.pdf

Modalités potentielles de dépistage du cancer de la prostate

- **(ANAES, 2004) Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes).** Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate : document à l'usage des professionnels de santé, 2004.
- **(Catalona WJ, 2000) Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y.** Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. Urology. 2000 ; 55(6): 791-5.
- **(Djavan B, 1999) Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulmann CC, et al.** PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. Urology. 1999 ; 54: 517-522.
- **(Goodman PJ, 2006) Goodman PJ, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Ford LG, Coltman CA.** The prostate cancer prevention trial: design, biases and interpretation of study results. J Urol. 2006; 175:2234-2242.
- **(HAS, 2013) Haute Autorité de Santé (HAS).** Détection précoce du cancer de la prostate, Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS), Mai 2013.
- **(O'Brien MF, 2009) O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, Smith B, Stasi J, Guilloneau B, et al.** Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2009 ; 27: 3591-3597.
- **(Roddam AW, 2005) Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al.** Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/mL: systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2005 ; 48 : 386-399.

- **(Stenman UH, 2000) Stenman UH, *et al.*** Prostate specific Antigen and other prostate cancer markers. *Urol.*, 2000, 56, 893-8.
- **(Thuillier F, 2010) Thuillier F, Fulla Y, Eche N, Riedinger JM.** Les pratiques professionnelles en biologie lors du dépistage et du suivi thérapeutique du cancer de la prostate. *Bio Tribune Mag* 2010;37(1):18-24.
- **(Vickers AJ, 2010) Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T, *et al.*** Lifetime risk of death of prostate cancer predicted by kallikreins in blood taken at age 60. *Eur Urol Suppl.* 2010 ; 9 (2): 308.
- **(Vickers AJ, 2009) Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H.** Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009 ; 27: 398-403.

Evaluation de l'impact du dépistage du cancer de la prostate : résultats d'études en population

- **(Andriole GL, 2009) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RLI, *et al.*** Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009 ; 360(13):1310-9.
- **(Andriole GL, 2012) Andriole GL, *et al.*** Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Jan 18 ; 104(2):125-32.
- **(Donovan JL, 2003) Donovan JL, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, *et al.*** Prostate testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess.* 2003. 7(14):1-88.
- **(Draisma G, 2009) Draisma G, Boer R, Otto SJ, *et al.*** Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European randomized study of screening for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Mar 18 ; 101(6):374-83.
- **(HAS, 2010) Haute Autorité de Santé (HAS).** Dépistage du cancer de la prostate. Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009, juin 2010, 49p.
- **(Ilic D, 2013) Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P.** Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2013, Issue 1. Art. N) : CD004720. DOI: 10.1002/.14651858.CD004720.pub3.
- **(Lane JA, 2010) Lane JA, Hamdy FC, Martin RM, *et al.*** Latest results from the UK trials evaluating prostate cancer screening and treatment: the CAP and ProtecT studies. *Eur J Cancer* 2010 ; 46:3095-101.
- **(Mäkinen T, 2002) Mäkinen T, Auvinen A, Hakama M, *et al.*** Acceptability and complications of prostate biopsy in population-based PSA screening versus routine clinical practice: a prospective, controlled study. *Urology.* 2002 Nov ; 60(5):846-50.
- **(Pashayan N, 2009) Pashayan N, Duffy SW, Pharoah P, Greenberg D, Donovan J, Martin RM, *et al.*** Mean sojourn time, overdiagnosis, and reduction in advanced prostate cancer due to screening with PSA: implications of sojourn time on screening. *Br J Cancer.* 2009 Apr 7;100(7):1198-204.
- **(Prorok P, 2000) Prorok P, Andriole G, Bresalier R, *et al.*** Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials.* 2000 Dec ; 21(6 Suppl):273S-309S.
- **(Raaijmakers R, 2002) Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, *et al.*** Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology.* 2002 Nov ; 60(5):826-3.
- **(Rosario DJ, 2008) Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Catto JW, Dedman D, Donovan JL, *et al.*** Contribution of a single repeat PSA test to prostate cancer risk assessment: experience from the ProtecT study. *Eur Urol.* 2008 Apr;53(4):777-84.
- **(Schröder FH, 2009) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, *et al.*** Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009 ; 360(13):1320-8.
- **(Schröder FH, 2012) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, *et al.*** Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *N Engl J Med* 2012 ; 366:981-90.
- **(Schröder FH, 2014) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, *et al.*** Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* Published online August 7, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60525-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60525-0)
- **(Turner EL, 2014) Turner EL, Metcalfe C, Donovan JL, *et al.*** Design and preliminary recruitment results of the Cluster randomised trial of PSA testing for Prostate cancer (CAP). *Br J Cancer* 2014 ; 110:2829-36.

Recommandations des autorités publiques et des sociétés savantes sur l'utilisation du dosage PSA dans le cadre du dépistage

- **(Andriole GL, 2009) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RLI, *et al.*** Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009 ; 360(13):1310-9.
- **(ANAES, 1998) Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes).** Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate, service évaluation technologique, mai 1998.
- **(ANAES, 2004) Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes).** Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate : document à l'usage des professionnels de santé, 2004.
- **(AFU, 2003) Association française d'Urologie (AFU). Villers A, Rebillard X, Soulié M, *et al.*** Dépistage du cancer de la prostate. *Prog. Urol.* 2003 ; 13 :209-14.
- **(AFU, 2004) Association française d'Urologie (AFU). Soulié M, Barré C, Beuzeboc P, *et al.*** Cancer de la prostate. *Prog Urol.* 2004 ; 14 : 913-55.
- **(AFU, 2007) Association française d'Urologie (AFU). Soulié M, Beuzeboc P, Cornud F, *et al.*** Cancer de la prostate. *Prog. Urol.* 2007 ; 17 :1159-230.
- **(AFU, 2009) Association française d'urologie (AFU).** Journée de la prostate 15 septembre 2009 - Dossier de presse. Arcueil: AFU ; 2009.
- **(AFU, 2010) Association française d'Urologie (AFU). Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, *et al.*** Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010 ;20(Suppl 4):S217-S251.
- **(AFU, 2013) Association Française d'Urologie (AFU). Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, *et al.*** Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Prog. Urol.* 2013 ; 23 (suppl. 2), S69-S101.
- **(CMG, 2011) Collège de la médecine générale (CMG).** Vous avez dit « prostate ! », comme c'est bizarre... Communiqué du 1er février 2011. Paris : CMG ; 2011.

- **(CNGE, 2011) Collège national des généralistes enseignants (CNGE).** Dépistage du cancer de la prostate « 20 ans après » Communiqué du 11 juin 2011. Vincennes : CNGE ; 2011.
- **(HAS, 2010) Haute Autorité de Santé (HAS),** Dépistage du cancer de la prostate. Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009, juin 2010, 49p.
- **(HAS, 2012) Haute Autorité de Santé (HAS).** Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) de populations d'hommes à haut risque ?, recommandations de santé publique, 2012.
- **(OMS, 1970) Wilson JM, Jungner G.** Principes et pratiques du dépistage des maladies, Cahiers de santé publique, Organisation mondiale de la santé, 1970.
- **(Sandblom G, 2011) Sandblom G, Varenhorst E, Löfman O, Rosell J, Carlsson P.** Randomised prostate cancer screening trial. *BMJ* 2011; 342:d1539.
- **(Schröder FH, 2009) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.** Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009 ; 360(13):1320-8.

Enjeux éthiques et médico-légaux de l'information du patient dans le cadre de la prescription d'un dosage de PSA

- **(Beauchamp TL, 2008) Beauchamp TL, Childress JF.** Les principes de l'éthique biomédicale. 5e Edition. Paris : Médecines & Sciences Humaines / Les Belles Lettres, 2008.
- **(Charles C, 1997) Charles C, Gafni A, Whelan T.** Shared decision-making in medical encounter : what does it mean ? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 1997 ; 44 (5) : 681-92.
- **(Comité Consultatif National d'Éthique, 2004) Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE), CAHIER N°40.** Libres propos sur l'avis n°84 concernant la formation à l'éthique. JUILLET-AOÛT 2004.
- **(Elwyn G, 1999) Elwyn G, Edwards A, Kinnersley P.** Shared decision-making in primary care: the neglected second half of the consultation. *Br J Gen Pract* 1999 ; 49 (443) : 477-82.
- **(Foucault M, 1994) Foucault M.** Dits et écrits 1954-1988. Paris: Gallimard, 1994.
- **(Glorion B, 2001) Glorion B.** Droit des malades et améliorations des soins. *ADSP* 2001 ; 36 :51-52.
- **(Jaulin M, 2004) Jaulin M.** La décision partagée en médecine générale. Quelles représentations en ont les praticiens ? Enquête auprès de 40 médecins généralistes. Thèse de médecine, Faculté de Médecine de Nantes, Université de Nantes, 2004, 123 p.
- **(Jonas H, 1979) Jonas H.** Le Principe responsabilité (en allemand Das Prinzip Verantwortung), 1979. Loi no 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
- **(Loi du 4 mars 2002) Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002** relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
- **(Loi du 13 août 2004) Loi n° 2004-810 du 13 août 2004** relative à l'assurance maladie.
- **(Loi du 22 avril 2005) Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005** relative aux droits des malades et à la fin de vie.
- **(Moutel G, 2003) Moutel G.** le consentement dans les pratiques de soins et de recherche, Ed L'Harmattan, 2003.
- **(Moutel G, 2007) Moutel G.** Refusal of car in question, *Soins Gerontol.* 2007 May-Jun ; (65):24-7.
- **(Moutel G, 2009) Moutel G.** Médecins patients : l'exercice de la démocratie sanitaire, 2009.
- **(Nilstun H, 2001) Nilstun H.** Paternalisme. in HOTTOIS G, MISSA JN, Nouvelle Encyclopédie de Bioéthique. Ed De Boeck Université, Bruxelles, 2001.
- **(Spranzi M, 2011) Spranzi M.** Autonomie et Consentement. www.ethique.inserm.fr consulté le 22 juillet 2011.
- **(Vennin Ph, 2011) Vennin Ph, Taïeb S, Carpentier Ph.** Le patient face aux choix thérapeutiques en cancérologie : vers une décision partagée ?, *Bulletin du Cancer.* Volume 88, Numéro 4, 391-7, Avril 2001, Dossier thématique : éthique et cancer. Disponible à : <http://www.jle.com/e-docs/00/01/14/50/article.phtml>.

Surdiagnostic et surtraitement liés à l'utilisation du dosage du PSA

- **(Delpierre C, 2013) Delpierre C, Lamy S, Kelly-Irving M, Molini F, Velten M, Tretarre B, et al.** Life expectancy estimates as a key factor in over-treatment: The case of prostate cancer *Cancer Epidemiology* 37 (2013) 462–468.
- **(Draisma G, 2009) Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al.** Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European randomized study of screening for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Mar 18 ; 101(6):374-83.
- **(HAS, 2013) Haute Autorité de Santé (HAS).** Détection précoce du cancer de la prostate, Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS), Mai 2013.
- **(KCE, 2014) Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE).** Eléments d'information concernant le dépistage du cancer de la prostate par PSA basés sur les données belges. http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_224Bs_cancer_du_prostate_PSA_Synthese_.pdf Consultation le 31 août 2014.

Prise en charge en cas de test positif

- **(ANAES, 2004) Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes).** Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate : document à l'usage des professionnels de santé, 2004.
- **(Gosselaar C, 2008) Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH.** The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008 ;54(3):581-8.
- **(HAS, 2013) Haute Autorité de Santé (HAS).** Détection précoce du cancer de la prostate, Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS), Mai 2013.
- **(INCA-HAS, 2008) Institut national du cancer, Haute Autorité de Santé.** Cancer de la prostate. Guide médecin. Saint Denis La Plaine: HAS; 2008.
- **(INCA, 2009) Institut National du Cancer (INCa).** Comptes rendus d'anatomopathologie : données minimales à renseigner pour une tumeur primitive. Décembre 2009.
- **(INCA-HAS, 2012). Institut National du Cancer (INCa), Haute Autorité de Santé (HAS).** Guide Affection Longue Durée (ALD), Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Cancer de la prostate, Janvier 2012.

Prise en charge des cancers dépistés et effets secondaires

- **(AFU, 2010) Association Française d'Urologie (AFU), Comité de Cancérologie de l'AFU (CCAFU).** Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. Progrès en Urologie (2010), 20 Suppl.4, S217-S252.
- **(AFU, 2013) Association Française d'Urologie (AFU), Comité de Cancérologie de l'AFU (CCAFU).** Recommandations de bonnes pratiques cliniques 2013 du CCAFU: Diagnostic, traitement et suivi des cancers urologiques chez l'homme et la femme, Prog Urol, 2013, 23, S51-S54, suppl. 2.
- **(Allaf ME, 2004) Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC.** Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. J Urol 2004 ; 172:1840-1844.
- **(Audoin M, 2010) Audoin M, Beley S, Cour F, Vaessen C, Chartier-Kastler E, Bitker M, et al.** Dysfonction érectile après prostatectomie : physiopathologie, évaluation et traitement. Progrès en Urologie - Vol. 20 - N° 3 - p. 172-182, 2010.
- **(Aus G, 2006) Aus G.** Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer – A Review. Eur Urol 2006 ; 50 : 927-93.
- **(Ayyathurai R, 2008) Ayyathurai R, Manoharan M, Nieder AM, Kava B, Soloway MS.** Factors affecting erectile function after radical retropubic prostatectomy: results from 1620 consecutive patients. BJU Int 2008 ; 101: 833-836.
- **(Blana A, 2008) Blana A, Murat FJ, Walter B et al.** First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. Eur Urol 2008 ; 53(6):1194-201.
- **(Borboroglou PG, 2000) Borboroglou PG, Sands JP, Roberts JL, Amling CL.** Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. Urology 2000 ; 56: 96-100.
- **(Briganti A, 2006) Briganti A, Chun FK, Salonia A et al.** Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. Eur Urol 2006 ; 49:1019-1026.
- **(Briganti A, 2007) Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al.** Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Urology 2007 ; 69:147-151.
- **(Briganti A, 2009) Briganti A, Blute ML, Eastham JH et al.** Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol 2009 ; 55:1251-1265.
- **(D'Amico AV, 1998) D'Amico AV, Whittington R., Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al.** Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer, J.A.M.A., 1998 ; 280 : 969-974.
- **(Devonec M, 2008) Devonec M, Saussine C, Fourmarier M, Azzouzi AR, Ballereau C, Desgrandchamps F, et al.** Management of male urinary incontinence after radical prostatectomy (CTMH AFU 2006). Prevention of incontinence and CTMH guidelines. Prog Urol 2008 ; 18: 89-94.
- **(Droupy S, 2009) Droupy S.** Management of erectile dysfunction after radical prostatectomy. Prog Urol, 2009 ; 19: 893-896.
- **(Ficarra V, 2009) Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al.** Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy : a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol, 2009 ; 55: 1037-1063.
- **(Gelet A, 1996) Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al.** Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. Eur Urol 1996 ; 29: 174-83.
- **(HAS, 2012) Haute Autorité de Santé (HAS).** Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) de populations d'hommes à haut risque ?, recommandations de santé publique, HAS, 2012.
- **(HAS, 2013) Haute Autorité de Santé (HAS).** Détection précoce du cancer de la prostate, Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS), Mai 2013.
- **(Heidenreich A, 2007) Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S.** Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. Eur Urol 2007 ; 52:29-37.
- **(INCA, 2010) Institut National du Cancer (INCa).** Les traitements du cancer de la prostate, collection Guides patients Cancer info, novembre 2010.
- **(INCA-HAS, 2012) Institut National du Cancer (INCa), Haute Autorité de Santé (HAS).** Guide Affection Longue Durée (ALD), Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Cancer de la prostate, Janvier 2012.
- **(Joslyn SA, 2006) JOSLYN SA, KONETY BR.** Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. Urology 2006 ; 68:121-125.
- **(Kostakopoulos A, 2004) Kostakopoulos A, Argiropoulos V, Protogerou V, Tekerlekis P, Melekos M.** Vesicourethral anastomotic strictures after radical retropubic prostatectomy: the experience of a single institution. Urol Int 2004 ; 72: 17-20.
- **(Maderbasher S, 1995) Maderbasher S, Pedevilla M, Vingers L, Susani M, Marberger M.** Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. Cancer Res 1995 ; 55: 3346-51.
- **(Marien T, 2009) Marien T, Sankin A, Lepor H.** Factors predicting preservation of erectile function in men undergoing open radical retropubic prostatectomy. J Urol, 2009 ; 181: 1817-1822.
- **(Marien T, 2008) Marien T, Lepor H.** Does a nerve-sparing technique or potency affect continence after open radical retropubic prostatectomy? BJU Int 2008 ; 102:1581-1584.
- **(Nelles JL, 2009) Nelles JL, Freedland SJ, Presti JC Jr, Terris MK, Aronson WJ, Amling CL, et al.** Impact on nerve sparing on surgical margins and biochemical recurrence: results from the SEARCH database. Prostate Cancer Prostatic Dis 2009 ; 12: 172-176.
- **(OPEPS, 2009) Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé (OPEPS).** Etude scientifique : dépistage individuel et traitement précoce du cancer de la prostate en France. Février 2009 ; 348 p.
- **(Rebillard X, 2008) Rebillard X, Soulié M, Chartier-Kastler E, et al.** High-intensity focused ultrasound in prostate cancer ; a systematic literature review of the French Association of Urology. BJU Int 2008 ; 101:1205-13.
- **(Shelley M, 2007) Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD.** Cryotherapy for localised prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD005010. DOI: 10.1002/14651858.CD005010.pub2.
- **(Shikanov S, 2009) Shikanov S, Woo J, Al-Ahmadie H, Katz MH, Zagaja GP, Shalshav AL, et al.** Extrafascial versus interfascial nerve-sparing robotic-assisted laparoscopic

radical prostatectomy: comparison of functional outcomes and positive surgical margins characteristics. *Urology*, 2009 ; 74: 611-616.

- **(Staerman F, 2011) Staerman F, Peyromaure M, Irani J, Gasdchignard N, Mottet N, Soulié M, Salomon L et les membres du CC-AFU.** Place de la surveillance active dans le cancer de prostate à faible risque de progression. *Prog Urol* 2011 ; 21 : 448-454.

Annexe 1

- **(HAS, 2013) Haute Autorité de Santé (HAS).** Détection précoce du cancer de la prostate, Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS), Mai 2013.

Annexe 2 : Autres études de dépistage du cancer de la prostate

- **(Bartsch G, 2008) Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Pelzer A, Bektic J, Oberaigner W, et al.** Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int.* 2008 Apr ; 101(7):809-16.
- **(Boer R, 1999) Boer R, Schröder FH.** Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence for mortality reduction. *Prostate.* 1999 Jul 1 ; 40(2):130-4.
- **(Donovan JL, 2003) Donovan JL, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindley L, et al.** Prostate testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess.* 2003. 7(14):1-88.
- **(Labrie F, 2004) Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Brousseau G, et al.** Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate.* 2004 May 15 ; 59(3):311-8.
- **(Oberaigner W, 2006) Oberaigner W, Horninger W, Klocker H, Schönitzer D, Stühlinger W, Bartsch G.** Reduction of prostate cancer mortality in Tyrol, Austria, after introduction of prostate-specific antigen testing. *Am J Epidemiol.* 2006 Aug 15 ; 164(4):376-84. Epub 2006 Jul 7.
- **(Pashayan N, 2009) Pashayan N, Duffy SW, Pharoah P, Greenberg D, Donovan J, Martin RM, et al.** Mean sojourn time, overdiagnosis, and reduction in advanced prostate cancer due to screening with PSA: implications of sojourn time on screening. *Br J Cancer.* 2009 Apr 7 ; 100(7):1198-204.
- **(Rosario D, 2008) Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Catto JW, Dedman D, Donovan JL, et al.** Contribution of a single repeat PSA test to prostate cancer risk assessment: experience from the ProtecT study. *Eur Urol.* 2008 Apr ; 53(4):777-84.
- **(Sandlöm G, 2004) Sandblom G, Varenhorst E, Löfman O, Rosell J, Carlsson P.** Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol.* 2004 Dec ; 46(6):717-23; discussion 724.
- **(Sandblom G, 2011) Sandblom G, Varenhorst E, Löfman O, Rosell J, Carlsson P.** Randomised prostate cancer screening trial. *BMJ* 2011 ; 342:d1539.
- **(Vutuc C, 2009) Vutuc C, Waldhoer T, Lunglmayr G, Hoeltl W, Haidinger G.** PSA testing in Austria: induced morbidity and saved mortality. *Eur J Cancer Prev.* 2009 Sep ; 18(5):377-80.

Annexe 3 : Recommandations les plus récentes des agences et autorités sanitaires publiées au niveau international et portant sur le dépistage du cancer de la prostate

- **(AAFP, 2009) American Academy of Family Physicians.** Summary of recommendations for clinical preventive services. Leawood: AAFP; 2009.
- **(ACS, 2013) American Cancer Society.** Prostate Early Detection. 2013. Disponible à : <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003182-pdf.pdf>
- **(ACPM, 2008) American College of Preventive Medicine.** Lim LS, Sherin K, and the ACPM Prevention Practice Committee. Screening for prostate cancer in US Men. *Am J Prev Med.* 2008 ; 34:164-170.
- **(ACP, 2013) American college of Physicians.** Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Qaseem A, Barry MJ, denberg TD, et al. *Ann Intern Med.* 2013 May 21 ; 158(10):761-9.
- **(AFU, 2003) Association française d'Urologie (AFU).** Villers A, Rebillard X, Soulié M, et al. Dépistage du cancer de la prostate. *Prog. Urol.* 2003 ; 13 :209-14.
- **(AFU, 2004) Association française d'Urologie (AFU).** Soulié M, Barré C, Beuzeboc P, et al. Cancer de la prostate. *Prog Urol.* 2004 ; 14 : 913-55.
- **(AFU, 2007) Association française d'Urologie (AFU).** Soulié M, Beuzeboc P, Cornud F, et al. Cancer de la prostate. *Prog. Urol.* 2007 ; 17 :1159-230.
- **(AFU, 2009) Association française d'urologie (AFU).** Journée de la prostate 15 septembre 2009 - Dossier de presse. Arcueil: AFU ; 2009.
- **(AFU, 2010) Association française d'Urologie (AFU).** Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al. Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010 ;20(Suppl 4):S217-S251.
- **(AFU, 2013) Association Française d'Urologie (AFU), Comité de Cancérologie de l'AFU (CCAFU).** Recommandations de bonnes pratiques cliniques 2013 du CCAFU: Diagnostic, traitement et suivi des cancers urologiques chez l'homme et la femme, *Prog Urol*, 2013, 23, S51-S54, suppl. 2.
- **(ASCO, 2012) American Society of Clinical Oncology.** Basch E, Oliver TK, Vickers A, et al. Screening for Prostate Cancer With Prostate-Specific Antigen Testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 20 ; 30(24):3020-5.
- **(AUA, 2013) American Urological Association.** Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J urol.* 2013 Aug ; 190(2):419-26.
- **(CCA, 2010) Cancer Council of Australia. Australian Health Ministers' Advisory Council.** Prostate cancer screening in Australia : Position Statement. 2014. Disponible à : <http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/449D837448F6BA03CA257527000623>

[13/\\$File/Prostate%20Cancer%20Screening%20Position%20Statement.pdf](#)

- **(CMG, 2011) Collège de la médecine générale (CMG).** Vous avez dit « prostate ! », comme c'est bizarre... Communiqué du 1er février 2011. Paris : CMG ; 2011.
- **(CMQ, 2013) Collège des Médecins du Québec (CMQ).** Le dépistage du cancer de la prostate, Mise à jour 2013, Lignes directrices. Disponible sur <https://www.cmq.org/fr/RSSFeeds/~media/Files/Lignes/Lignes-depistage-cancer-prostate-2013.pdf>
- **(CNGE, 2011) Collège national des généralistes enseignants (CNGE).** Dépistage du cancer de la prostate « 20 ans après » Communiqué du 11 juin 2011. Vincennes : CNGE ; 2011.
- **(CUA, 2011) Canadian Urological Association. Izawa J, Klotz L, Siemens R, et al.** Prostate cancer screening: Canadian guidelines 2011. *Can Urol Assoc J* 2011 ;5(4):235-40
- **(EAU, 2013) European Association of Urology. Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, et al.** Early detection of prostate cancer : European Association of Urology recommendation. *Eur urol.* 2013 Sep ; 64(3):347-54.
- **(HAS, 2010) Haute Autorité de Santé (HAS).** Dépistage du cancer de la prostate. Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009, juin 2010, 49p.
- **(HAS, 2013) Haute Autorité de Santé (HAS).** Détection précoce du cancer de la prostate, Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS), Mai 2013.
- **(JUA, 2010) Committee for the establishment of the guidelines on screening for prostate cancer/Japanese Urological Association.** Updated Japanese Urological Association Guidelines on prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer in 2010. *Int J Urol.* 2010 Oct ; 17(10):830-8.
- **(KCE, 2006) Centre fédéral d'expertise des soins de santé.** L'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le dépistage du cancer de la prostate. KCE; 2006.
- **(KCE, 2014) Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE).** Eléments d'information concernant le dépistage du cancer de la prostate par PSA basés sur les données belges. http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_224Bs_cancer_du_prostate_PSA_Synthese_.pdf
Consultation le 31 août 2014.
- **(NCCN, 2014) National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection. 2014. Disponible à : https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
- **(NCI, 2014) National Cancer Institute, at the National Institutes of Health.** Prostate Cancer Screening (PDQ®). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/prostate/Patient/page1>. Consulté le 31 août 2014.
- **(NHS, 2014). NHS choices.** Prostate cancer-PSA screening. <http://www.nhs.uk/Conditions/Cancer-of-the-prostate/Pages/prevention.aspx>. Consulté le 31 août 2014.
- **(NSC, 2010) National Health Services Cancer Screening Programmes,** Burford DC, Kirby M, Austoker J. Prostate cancer risk management programme information for primary care; PSA testing in asymptomatic men 2010.
- **(NZGG, 2004) National health Committee/New-Zealand Guidelines group.** Report on Screening for Prostate Cancer and Testing of Asymptomatic Men in New Zealand. National health Committee, 2004. Disponible à : <http://nhc.health.govt.nz/system/files/documents/publications/nhcprostatedocument.pdf>.
- **(NZGG, 2009-2012) New-Zealand Guidelines group.** Cancer Control Strategy Guidance Completion. Update of evidence for prostate-specific antigen (PSA) testing in asymptomatic men. New-Zealand Guidelines group, Nov. 2009/2012. Disponible à : http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/100217_prostate_master_final.pdf
- **(OMS, 2004) World Health Organization Europe.** Should mass screening for prostate cancer be introduced at the national level ? Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2004.
- **(USPSTF, 2008) U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF).** Screening for prostate cancer. Recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008 ; 149(3):185-91.
- **(USPSTF, 2011) U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF).** Screening for Prostate Cancer. A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force – Supporting Article 2011. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf12/prostate/prostateart.htm>
- **(USPSTF, 2012) U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF).** Screening for prostate cancer. Recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012 ; 157:120-34.

Annexe 4

- **(OMS, 1970) Wilson JM, Jungner G.** Principes et pratiques du dépistage des maladies, Cahiers de santé publique, Organisation mondiale de la santé, 1970.

Annexe 5

- **(HAS, 2013) Haute Autorité de Santé (HAS).** Détection précoce du cancer de la prostate, Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS), Mai 2013.

Glossaire

Analyse en « Intention de dépister » : Evaluation de l'effet d'une intervention par l'analyse des résultats des patients selon leurs bras de randomisation initiaux (selon les groupes auxquels ils ont été assignés par le tirage au sort), quels que soient leur décision de participation, l'examen qu'ils ont réalisé au final et leur évolution par rapport à l'étude.

Analyse « Per-protocole » : Evaluation de l'effet d'une intervention par l'analyse des résultats des patients, après exclusion des données des patients n'ayant pas suivi le protocole.

Antécédent : Fait antérieur concernant la santé du patient ou de sa famille, qu'il est nécessaire de connaître pour mieux prendre en charge le patient.

Examen anatomopathologique : Examen qui consiste à étudier des tissus ou des cellules prélevés sur un patient pour repérer et analyser des anomalies liées à une maladie. L'examen se fait d'abord à l'oeil nu, puis au microscope, par un médecin appelé anatomopathologiste ou pathologiste. Cet examen permet d'établir le diagnostic, de préciser le type de cancer et ainsi, d'orienter le choix des traitements.

Facteur de risque : Attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme.

Faux positif : Personne non symptomatique dont le test est, à tort, positif, c'est-à-dire indiquant la présence d'une maladie.

Faux négatif : Personne malade dont le test est, à tort, négatif, c'est-à-dire indiquant l'absence de maladie alors que la personne est malade.

Prévention primaire : Action en amont de la maladie. À pour objectif de diminuer les facteurs de risques ou d'accroître les facteurs protecteurs afin d'éviter la survenue de la maladie. Son objectif est de réduire l'incidence.

Programme personnalisé de soins (PPS) : Description du traitement particulier proposé à chaque patient. Ce programme est élaboré au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, puis proposé au patient lors d'une consultation spécifique dans le cadre du dispositif d'annonce. À l'issue de cette consultation, le médecin remet au patient un document, le programme personnalisé de soins, qui indique le(s) traitement(s) à réaliser, leur durée, le lieu et les dates prévisibles auxquelles ils doivent se dérouler. Le programme personnalisé de soins est adapté ou interrompu en fonction de la réaction du patient aux traitements ou de leur efficacité, et de l'évolution de la maladie.

PSA : Abréviation de l'anglais Prostate Specific Antigen. Le PSA est une substance libérée dans le sang par la prostate. Une prise de sang permet de déterminer sa concentration laquelle se mesure en nanogrammes par millilitre (ng/mL).

Réunion de concertation pluridisciplinaire : Réunion régulière entre professionnels de santé, au cours de laquelle sont discutés la situation d'un patient, les traitements possibles en fonction des dernières études scientifiques, l'analyse des bénéfices et les risques encourus, ainsi que l'évaluation de la qualité de vie qui va en résulter. Les réunions de concertation pluridisciplinaires rassemblent au minimum trois spécialistes différents. Le médecin informe ensuite le patient et lui remet son programme personnalisé de soins (PPS).

Risque relatif : Rapport des risques de survenue d'un événement dans des groupes d'exposition. Le risque relatif étant un rapport, il n'y a pas d'unité. Il doit s'accompagner d'un intervalle de confiance (en général à 95 %). Lorsque le risque relatif est supérieur à 1, le facteur d'exposition est considéré comme facteur de risque relativement à la référence. Inversement, s'il est inférieur à 1, il est considéré comme facteur protecteur.

Scanner : Examen qui permet d'obtenir des images du corps en coupes fines au moyen de rayons X. C'est un type de radiographie dont les images sont reconstituées par ordinateur et grâce auxquelles on procède à une analyse précise de différentes régions du corps. Les radiologues parlent aussi de tomographisme, abrégée en TDM. Le terme scanner désigne aussi l'appareil utilisé pour réaliser cet examen. Un scanner n'est pas douloureux.

Score de Gleason : Mesure de l'agressivité d'un cancer de la prostate établie par l'examen anatomopathologique de prélèvements réalisés au niveau de cet organe. Le pathologiste attribue un chiffre de 1 à 5 aux cellules cancéreuses en fonction de leur degré d'anormalité par rapport à des cellules normales. Les deux chiffres les plus représentés dans les différents prélèvements sont additionnés. Plus le score est élevé, plus la tumeur est agressive.

Surdiagnostic : Correspond à la détection par le dépistage de lésions cancéreuses, bien réelles et confirmées histologiquement, mais qui n'auraient pas donné de symptôme du vivant de la personne. Les personnes concernées ne tireront donc pas de bénéfice du diagnostic et du traitement.

Surtraitement : Correspond au traitement de lésions cancéreuses qui n'auraient pas donné de symptôme du vivant de la personne. Les personnes concernées ne tireront donc pas de bénéfice du traitement et seront, en revanche, exposées aux effets indésirables.

Valeur prédictive négative (VPN) : Proportion des tests négatifs qui correspond à des vrais négatifs. Elle mesure la capacité d'un test à identifier les personnes n'ayant pas une maladie. Plus la valeur prédictive négative est élevée, plus il y a de chances que la personne ne soit pas atteinte de cette maladie lorsque le test est négatif.

Valeur prédictive positive (VPP) : Proportion des tests positifs qui correspond à des vrais malades. Elle mesure la capacité d'un test à détecter les personnes ayant une maladie. Plus la valeur prédictive positive est élevée, plus il y a de chance que la personne soit atteinte de cette maladie lorsque le test est positif.

**SYNTHÈSE SUR LES BÉNÉFICES ET LES RISQUES D'UN DÉPISTAGE
DU CANCER DE LA PROSTATE PAR DOSAGE DU PSA**



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'institut National du Cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa
ISSN 2104-953X

ISBN : 978-2-37219-084-8
ISBN net : 978-2-37219-085-5

DEPÔT LÉGAL MARS 2015

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr

RÉF.: ETATPROSTATE15

e-cancer.fr



